

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

**FACULTAD DE PSICOLOGÍA**

**Departamento de Psicología Básica II  
(Procesos Cognitivos)**



**PERFILES COGNITIVOS EN LA NEUROFIBROMATOSIS  
TIPO 1**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR**

**Beatriz Gavilán Agustí**

Bajo la dirección de los doctores

Javier González Marqués  
Concepción Fournier del Castillo

**Madrid, 2013**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE PSICOLOGÍA**

Departamento de Psicología Básica II,  
Procesos cognitivos



**PERFILES COGNITIVOS EN LA NEUROFIBROMATOSIS  
TIPO I**

**AUTOR:**

Beatriz Gavilán Agustí

**DIRECTORES:**

Dr. D. Javier González Marqués  
Dra. Dña. Concepción Fournier del Castillo

**Madrid, 2012**



*A mi marido José Ramón y a mi hija Cayetana  
por su cariño, comprensión y su inconmensurable paciencia.*

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar debo y quiero agradecer a Concepción Fournier, directora de mi tesis, su inestimable ayuda sin la cual no hubiese sido posible la realización de la misma, así como su apoyo personal, constante atención y comprensión a lo largo de todo el proceso de confección de este trabajo. A Concepción Fournier no sólo le agradezco lo anteriormente mencionado, sino también el haber sido durante todos estos años mi mentora y seguir siéndolo actualmente así como la confianza que siempre ha depositado en mí y su valiosísima guía profesional en este campo de la neuropsicología infantil. Del mismo modo, agradezco a Javier González Marques su interés, indicaciones y correcciones como director, significando de forma especial su calidad humana y generosidad.

La parte metodológica quiero agradecerécela a Daniel Adrover Roig quien, con sus amplios conocimientos, ha enriquecido este trabajo. Y por supuesto agradecer a mi compañero y colega Marcos Ríos-Lago su disponibilidad continua para cualquier duda, su trasmisión de ilusión y ganas por la investigación y su calidad personal que no tiene precio.

También quiero agradecer al que fue mi profesor, Juan Manuel Muñoz-Céspedes, quien me inicio en la realización del doctorado, siempre estará en la mente de todos, pues fue una figura crucial para muchos neuropsicólogos. A él y a Ignacio Quemada debo

agradecer también la oportunidad que me brindaron de poder trabajar en este campo que tan apasionante es para mí.

A Inés Folgado, compañera y amiga desde los inicios de mi dedicación a la neuropsicología infantil, quiero agradecerle el haberme transmitido esta ilusión e interés por el campo infantil aportándome sus valiosos conocimientos.

A mis padres, Armando y Lola, por haberme dado la educación tanto académica como personal necesaria para poder encontrarme donde estoy, facilitándome el poder dedicarme a lo que más me gusta y así disfrutar cada día del ejercicio de mi profesión.

Y por supuesto, a todos mis amigos, compañeros de trabajo y familia con mención especial a mis tíos psiquiatras, Antonio y Beatriz, quienes me han dado su consejo, mis primeras oportunidades y su guía durante toda mi formación. Sin todos ellos, este trabajo no se hubiese podido realizar de la misma forma, su existencia ha sido clave en todo este proceso.

Así mismo no quiero dejar de hacer una mención especial de agradecimiento a todos los niños y sus familias que han participado en este estudio, sin quienes indudablemente no hubiese sido posible. Esperamos que esta investigación suponga otro pequeño paso en la mejora de la calidad de vida de estas familias y promueva otros estudios que prosigan el mismo fin.

# INDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS.....	i
ÍNDICES.	
A. ÍNDICE GENERAL.....	iii
B. ÍNDICE DE FIGURAS.....	vii
C. ÍNDICE DE TABLAS.....	xiv
<b>1. PRESENTACIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>2. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA .....</b>	<b>4</b>
2.1.LA NEUROFIBROMATOSIS 1 (NF1).....	4
2.1.1. Definición del trastorno .....	4
a) <i>Historia</i> .....	5
2.1.2. Epidemiología .....	6
2.1.3. Criterios diagnósticos y alteraciones asociadas .....	9
2.1.4. Bases genéticas .....	12
2.2.NEUROPSICOLOGÍA DE LA NF1 .....	15
2.2.1. Perfiles cognitivos .....	15
a) <i>Habilidades cognitivas generales</i> .....	16
b) <i>Déficit motores</i> .....	17

c) <i>Habilidades visoespaciales/no verbales</i> .....	18
d) <i>Habilidades lingüísticas</i> .....	19
e) <i>Funciones mnésicas</i> .....	21
f) <i>Atención</i> .....	22
g) <i>Funciones ejecutivas</i> .....	23
h) <i>Dificultades de aprendizaje</i> .....	25
i) <i>Alteraciones psicopatológicas: TDAH</i> .....	31
<b>2.2.2. Fenotipos cognitivos</b> .....	35
a) <i>Subtipos de alteraciones cognitivas</i> .....	35
<b>2.2.3. Impacto de las hiperseñales en T2</b> .....	36
2.3.CONCLUSIONES .....	42
<b>3. ESTUDIO EMPÍRICO</b> .....	45
3.1.OBJETIVOS .....	45
3.2.HIPÓTESIS.....	46
3.3.PARTICIPANTES .....	48
3.4.MATERIALES Y PROCEDIMIENTO.....	50
<b>3.4.1. Descripción de los materiales de evaluación y protocolo de</b>	
<b>evaluación</b> .....	51
a) <i>Baterías generales</i> .....	51
I. Escalas Weschler .....	51
II. Baterías de habilidades cognitivas y Rendimientos académicos	
revisadas de Woodcock-Muñoz .....	52
b) <i>Pruebas específicas</i> .....	53
I. Grooved Pegboard .....	53



II. Test de Retención Visual de Benton.....	54
III. Test de Reconocimiento Facial de Benton. ....	54
IV. Juicio de Orientación de Líneas .....	54
V. Test de la Figura Compleja de Rey .....	54
VI. Test Token para Niños.....	54
VII. Test de Vocabulario en Imágenes PEABODY.....	55
VIII. Fluidez con clave fonética y semántica ENFEN .....	55
IX. Test de Memoria y Aprendizaje TOMAL .....	55
X. Test de Palabras y Colores STROOP .....	56
XI. Children’s Color Trail Test.....	57
XII. Test de los 5 puntos .....	57
c) <i>Protocolo de evaluación</i> .....	58
d) <i>Perfil neuropsicológico</i> .....	61
<b>4. RESULTADOS</b> .....	64
<b>4.1. ESTUDIO DE VARIABLES CATEGÓRICAS.</b> ....	64
<b>4.1.1. Distribución de la muestra por sexos y por lateralidad</b> .....	64
<b>4.2. ESTUDIO DE VARIABLES CUANTITATIVAS</b> .....	65
<b>4.2.1. Estudio descriptivo</b> .....	65
<b>4.2.2. Comparaciones de medias entre los tres grupos: Sin patología asociada, Neurofibromatosis y TDAH</b> .....	71
a) <i>Normalidad</i> .....	71
b) <i>Homoscedasticidad</i> .....	71
<b>4.2.3. Comparaciones entre los tres grupos por vía robusta (pruebas de Welch, ANOVA sin homoscedasticidad de variancias)</b> .....	71

<b>4.2.4. Comparaciones entre los tres grupos (ANOVA con homoscedasticidad)</b> .....	74
<b>4.2.5. ANOVA de un factor por vía no paramétrica. Pruebas de Kruskal – Wallis</b> .....	83
<b>4.2.6. Estudio de asociaciones entre variables</b> .....	94
<b>4.3. ESTUDIO DE LAS HIPERINTENSIDADES –UBO–</b>	
<b>(UNIDENTIFIED BRIGHT OBJECT)</b> .....	95
<b>4.3.1. Estudio por localización de los UBOs</b> .....	95
<b>4.3.2. Estudio comparando la presencia vs. ausencia de UBOs</b> .....	98
<i>a) Pruebas no paramétricas (con variables cuya distribución no se ajusta a la normal)</i> .....	98
<i>b) Pruebas paramétricas (con variables cuya distribución se ajusta a la normal)</i> .....	98
<b>4.3.3. Comparación entre sujetos sin patología asociada y niños con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+)</b> .....	100
<i>a) Pruebas no paramétricas (con variables cuya distribución no se ajusta a la normal)</i> .....	100
<i>b) Pruebas paramétricas (con variables cuya distribución se ajusta a la normal)</i> .....	106
<b>5. DISCUSIÓN</b> .....	114
<b>6. CONCLUSIONES</b> .....	140
<b>REFERENCIAS</b> .....	142

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Manchas café con leche de diversos tamaños características de la enfermedad.....	10
Figura 2. Neurofibromas cutáneos. ....	10
Figura 3. Imágenes de RMN en T2 de pacientes con NF1 y con UBOs en diferentes localizaciones.....	41
Figura 4. Perfil neuropsicológico .....	63
Figura 5. Perfil de las variables en cada uno de los grupos de interés .....	70
Figura 6. Medias de puntuaciones Z en <i>CI Total</i> para los tres grupos de estudio	72
Figura 7. Medias de puntuaciones Z en <i>función ejecutiva/ secuenciación motora</i> para los tres grupos de estudio.....	73
Figura 8. Medias de puntuaciones Z en <i>función ejecutiva/ planificación</i> para los tres grupos de estudio .....	73
Figura 9. Medias de puntuaciones Z en <i>Atención visual</i> para los tres grupos de estudio.....	74
Figura 10. Medias de puntuaciones Z en <i>Comprensión gramatical</i> para los tres grupos de estudio .....	74
Figura 11. Medias de puntuaciones Z en <i>Fluidez verbal/fonética</i> para los tres grupos de estudio .....	75

Figura 12. Medias de puntuaciones Z en <i>Fluidez verbal/semántica</i> para los tres grupos de estudio .....	75
Figura 13. Medias de puntuaciones Z en <i>Aprendizaje serial visual</i> para los tres grupos de estudio .....	76
Figura 14. Medias de puntuaciones Z en <i>Función ejecutiva/interferencia</i> para los tres grupos de estudio.....	76
Figura 15. Medias de puntuaciones Z en <i>Orientación de líneas</i> para los tres grupos de estudio .....	77
Figura 16. Medias de puntuaciones Z en <i>Praxias constructivas</i> para los tres grupos de estudio.....	77
Figura 17. Medias de puntuaciones Z en <i>Razonamiento abstracto no verbal</i> para los tres grupos de estudio.....	78
Figura 18. Medias de puntuaciones Z en <i>Vocabulario receptivo</i> para los tres grupos de estudio .....	78
Figura 19. Medias de puntuaciones Z en <i>Denominación</i> para los tres grupos de estudio.....	79
Figura 20. Medias de puntuaciones Z en <i>Memoria para frases</i> para los tres grupos de estudio .....	80
Figura 21. Medias de puntuaciones Z en <i>Aprendizaje serial de palabras</i> para los tres grupos de estudio .....	80
Figura 22. Medias de puntuaciones Z en <i>Recuerdo verbal demorado</i> para los tres grupos de estudio .....	81
Figura 23. Medias de puntuaciones Z en <i>Atención sostenida/velocidad de procesamiento</i> para los tres grupos de estudio .....	81

Figura 24. Medias de puntuaciones Z en <i>Atención dividida</i> para los tres grupos de estudio.....	82
Figura 25. Medias de puntuaciones Z en <i>Función ejecutiva/fluidez no verbal</i> para los tres grupos de estudio.....	83
Figura 26. Medias de puntuaciones Z en <i>Edad</i> para los tres grupos de estudio	84
Figura 27. Medias de puntuaciones Z en <i>Integración visual</i> para los tres grupos de estudio.....	84
Figura 28. Medias de puntuaciones Z en <i>Razonamiento abstracto verbal</i> para los tres grupos de estudio.....	85
Figura 29. Medias de puntuaciones Z en Memoria visoconstructiva para los tres grupos de estudio.....	85
Figura 30. Medias de puntuaciones Z en Atención selectiva para los tres grupos de estudio.....	86
Figura 31. Medias de puntuaciones Z en Función ejecutiva/memoria operativa para los tres grupos de estudio .....	86
Figura 32. Medias de puntuaciones Z en Rapidez motora de la mano dominante para los tres grupos de estudio .....	87
Figura 33. Medias de puntuaciones Z en Rapidez motora de la mano no dominante para los tres grupos de estudio.....	87
Figura 34. Medias de puntuaciones Z en Coordinación visomotora para los tres grupos de estudio.....	88
Figura 35. Medias de puntuaciones Z en Reconocimiento de caras para los tres grupos de estudio.....	89
Figura 36. Medias de puntuaciones Z en Procesamiento auditivo para los tres grupos de estudio.....	89

Figura 37. Media de puntuaciones Z en Memoria de palabras para los tres grupos de estudio.....	90
Figura 38. Medias de puntuaciones Z en Memoria espacial para los tres grupos de estudio.....	91
Figura 39. Medias de puntuaciones Z en Recuerdo visual demorado para los tres grupos de estudio.....	91
Figura 40. Medias de puntuaciones Z en Lectura/codificación para los tres grupos de estudio.....	92
Figura 41. Medias de puntuaciones Z en Lectura/comprensión para los tres grupos de estudio.....	93
Figura 42. Medias de puntuaciones Z en Escritura/Dictado para los tres grupos de estudio.....	93
Figura 43. Media de puntuaciones Z en Aritmética/problemas para los tres grupos de estudio.....	94
Figura 44. Medias de puntuaciones en praxias visoconstructivas, según la localización de las hiperintensidades .....	96
Figura 45. Medias de puntuaciones Z en función ejecutiva/secuenciación motora según la localización de las hiperintensidades .....	97
Figura 46. Medias de puntuaciones Z en función ejecutiva/fluidez no verbal en el grupo de niños con neurofibromatosis, según la localización de las hiperintensidades .....	97
Figura 47. Número medio de hiperseñales en el grupo de niños con neurofibromatosis, según su localización .....	98
Figura 48. Fluidez no verbal en sujetos con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+).....	99

Figura 49. Rapidez motora de la mano dominante entre sujetos controles y sujetos con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+).....	100
Figura 50. Rapidez motora de la mano no dominante entre sujetos sin patología y sujetos con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+).....	101
Figura 51. Coordinación visomotora entre sujetos controles y sujetos con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+).....	101
Figura 52. Reconocimiento de caras entre sujetos sin patología y sujetos con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+).....	102
Figura 53. Memoria de palabras entre sujetos sin patología y sujetos con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+).....	102
Figura 54. Memoria espacial entre sujetos sin patología y sujetos con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+).....	103
Figura 55. Lectura/codificación entre sujetos sin patología y sujetos con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+).....	104
Figura 56. Lectura/comprensión entre sujetos sin patología asociada y sujetos con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+).....	104
Figura 57. Escritura/dictado entre sujetos sin patología y sujetos con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+).....	105

Figura 58. Aritmética/problemas entre sujetos controles y sujetos con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+).....	105
Figura 59. Orientación de líneas entre sujetos sin patología y sujetos con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+).....	106
Figura 60. Función ejecutiva/planificación entre sujetos sin patología y sujetos con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+).....	107
Figura 61. CI Total entre sujetos sin patología y sujetos con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+).....	108
Figura 62. Atención visual entre sujetos sin patología y sujetos con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+).....	108
Figura 63. Praxias constructivas entre sujetos sin patología y sujetos con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+).....	109
Figura 64. Razonamiento abstracto no verbal entre sujetos sin patología y sujetos con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+).....	110
Figura 65. Vocabulario receptivo entre sujetos sin patología y sujetos con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+).....	110
Figura 66. Aprendizaje serial de palabras entre sujetos sin patología y sujetos con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+).....	111



Figura 67. Atención dividida entre sujetos sin patología y sujetos con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+) 112	
Figura 68. Función ejecutiva/secuenciación motora entre sujetos sin patología y sujetos con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+).....	112
Figura 69. Función ejecutiva/fluidez no verbal entre sujetos sin patología y sujetos con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+).....	113
Figura 70. Perfil cognitivo del grupo NF1, TDAH y grupo control sin patología asociada.....	127
Figura 71. Perfil neuropsicológico de los grupos UBO+ y UBO- .....	129
Figura 72. Perfil neuropsicológico de los grupos UBO+ y UBO- y Control .....	133
Figura 73. Perfil cognitivo del grupo sin UBO, con hiperseñales en tálamo y con UBO en otras localizaciones .....	139

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Criterios diagnósticos para la NF1 .....	10
Tabla 2. Áreas de evaluación, funciones cognitivas evaluadas e instrumentos empleados .....	58
Tabla 3. Distribución de la muestra por sexos.....	64
Tabla 4. Lateralidad en la muestra.....	65
Tabla 5. Número de sujetos, media, desviación estándar, intervalo de confianza y valor mínimo y máximo para las variables neuropsicológicas estudiadas	65
Tabla 6. Correlaciones entre las funciones ejecutivas, atención y las habilidades de memoria en el grupo NF1 .....	94
Tabla 7. Porcentaje de casos según la <i>localización de las hiperintensidades</i> .....	95
Tabla 8. Porcentaje de casos según la <i>localización de las hiperintensidades</i> .....	
(talámicas versus extratalámicas) .....	95

## 1. PRESENTACIÓN

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es un trastorno hereditario progresivo caracterizado por anomalías en múltiples tejidos derivadas del crecimiento de tumores. Se trata de una enfermedad multisistémica que afecta primordialmente a la piel y al sistema nervioso central. Su prevalencia en la población es de 1 cada 3.500 personas. Se diagnostica en la infancia temprana cuando sus manifestaciones cutáneas son evidentes, pero otras anomalías son dependientes de la edad. Las complicaciones más importantes de la NF1 pueden producirse por la afectación directa de múltiples órganos por neurofibromas plexiformes; además, a lo largo de la vida, el riesgo de tumores malignos en los pacientes con NF1 se incrementa. En general, la mayoría de las personas con NF1 desarrollan síntomas leves o moderados, pero es una patología con una expresividad muy variable así como con una evolución no predecible a partir de sus manifestaciones tempranas que requiere revisiones periódicas de salud y de desarrollo. Aunque no sea la complicación más grave que pueden presentar los niños con NF1, los trastornos del neurodesarrollo son muy frecuentes en esta población, bajo la forma de dificultades en el desempeño académico o dificultades atencionales. Las mutaciones en el gen *NF1* que codifica una proteína llamada neurofibromina, moduladora del crecimiento y de la diferenciación celular y que

juega un papel determinante en la plasticidad sináptica y por tanto en los procesos de aprendizaje, son las responsables de las alteraciones cognitivas presentes en un elevado porcentaje de los niños con NF1.

En 2008, el Comité de Genética de la Academia Americana de Pediatría publicó una guía clínica con recomendaciones para el cuidado pediátrico de los niños con NF1 (Hersh et al., 2008), revisando las más importantes manifestaciones de desarrollo y clínicas, sugiriendo líneas de actuación para la monitorización evolutiva de la enfermedad con la finalidad de proporcionar intervenciones que maximicen la salud, crecimiento y desarrollo de los niños afectados. Una de las recomendaciones del citado comité es la evaluación del progreso neurocognitivo de los niños afectados durante la primera infancia y la escolaridad con medidas que evalúen su aprendizaje, habla/lenguaje, habilidades motoras... de cara a la detección precoz de signos que podrían producir dificultades de aprendizaje. Las complicaciones que puede conllevar la NF1 requieren una atención multidisciplinar entre la que ocupa un lugar importante la neuropsicología.

Desde hace unos años el Servicio Madrileño de Salud ha elaborado una guía de enfermedades poco frecuentes (entre las que se incluye la NF1), para mejorar la atención que reciben estos pacientes y sus familias, presentando los centros en Madrid con más experiencia en su atención. El Hospital Universitario Infantil Niños Jesús es el que más proporción de niños ha atendido en nuestra comunidad y de donde se ha obtenido la muestra de pacientes pediátricos con neurofibromatosis recogida en el presente trabajo.

La investigación en trastornos del neurodesarrollo como la NF1 requiere el establecimiento de su fenotipo cognitivo en relación con los factores que determina el genotipo para aclarar los mecanismos de disfunción de la enfermedad. El establecimiento de las alteraciones cognitivas y conductuales que pueden presentar estos pacientes ayudará a definir las

necesidades de esta población así como líneas de actuación para guiar tratamientos rehabilitadores precoces que minimicen su impacto en el desarrollo. En nuestro país no hay aún estudios en este campo y éste es el objetivo que ha guiado el presente trabajo.

## **2. FUNDAMENTACIÓN TEORICA**

### **2.1. LA NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1**

#### **2.1.1. Definición del trastorno**

La neurofibromatosis es un trastorno neurocutáneo, es la enfermedad de afectación melánica de la piel más frecuente que, a finales de la década de los 90, se dividió en dos entidades diferentes desde los puntos de vista genético y patológico. Una de ellas es la neurofibromatosis de Von Recklinghausen, también llamada neurofibromatosis periférica o neurofibromatosis tipo 1 (NF1), que se transmite por vía autosómica dominante a través del cromosoma 17q11.2 (Viskochil et al., 1990, Wallace et al., 1990). En cuanto a la otra neurofibromatosis, llamada central y conocida como neurofibromatosis tipo 2 (NF2), al igual que la NF1, tiene carácter hereditario con transmisión autosómica dominante a través del cromosoma 22. En la actualidad ambos trastornos son englobados dentro de los “Trastornos neurocutáneos”.

La NF1 o enfermedad de Von Recklinghausen recibe el nombre de neurofibromatosis periférica por el predominio de alteraciones patológicas en el sistema nervioso periférico con el que cursa, aunque puede considerarse una enfermedad sistémica en la que son muy pocas, o tal vez ninguna, las estructuras corporales que en mayor o menor porcentaje de casos puedan no verse afectadas.

a) *Historia*

La NF1 recibe el nombre de enfermedad de Von Recklinghausen, tras su monografía publicada en 1882 en la que hacía una excelente descripción de las lesiones cutáneas y del sistema nervioso periférico, relacionando ambas y refiriendo que el trastorno era familiar y no adquirido. El cuadro ya había sido mencionado anteriormente en diversos escritos desde los primeros siglos de esta era y especialmente desde comienzos del siglo XIII. El primer caso que aparece ilustrado en la literatura probablemente sea el de Von Tilesius (1793) que dibujó en color un sujeto con múltiples neurofibromas cutáneos en cara, cabeza y tronco, al que el profesor Ludwig, de quien Von Tilesius era alumno, denominaba “el hombre verruga”. Virchow publicaba una serie de trabajos a mediados del siglo XIX, unos 30 a 40 años antes de la descripción de Von Recklinghausen, en los que describía la neurofibromatosis en varios miembros de la misma familia y la patología de los nervios periféricos, diferenciando los tumores del nervio y los de su envoltura.

A partir de la bastante completa descripción clínica y hereditaria de la NF, hecha por Von Recklinghausen, van realizándose aportaciones que completan y enriquecen el conocimiento de de la enfermedad. Esto lleva a ir descubriendo que se trata de una de las enfermedades sistémicas con más órganos afectados, como demostraba Powell en su

magnífico esquema patológico humano en el que podía apreciarse que hay muy pocas estructuras que queden libres de la afectación por parte de esta enfermedad (Powel 1988). Otros autores han tenido aportaciones destacadas que han contribuido a mejorar el conocimiento sobre la NF1. Adrian en 1901 observó la elevada frecuencia con que aparecían cambios esqueléticos. Lisch en 1937 relacionaba los nódulos hamartomatosos del iris con la NF. Davis en 1954 relacionó el glioma de vías ópticas con la NF1, considerándola como una parte de la NF1. Crowe y colaboradores en 1957 publicaban la primera monografía importante sobre la NF, enfatizando la importancia de las manchas café con leche y aportando una visión bastante completa sobre la enfermedad. Riccardi y Mulvihill en 1981 editaron un libro moderno sobre la Neurofibromatosis en el que daban una visión del tema bastante completa. Riccardi, en la década de los 80, publicó artículos relevantes y fundó la revista Neurofibromatosis. Barker y colaboradores en 1987 identifican el locus transmisor de la NF1 en el cromosoma 17, y Seizinger y colaboradores, y Rouleau y colaboradores en el mismo año, localizan el gen transmisor de la NF2 en el cromosoma 22, dejando así totalmente claro la diferente naturaleza e identidad de la NF1 y la NF2.

### **2.1.2. Epidemiología**

Los primeros estudios epidemiológicos publicados por Crowe y colaboradores en 1956 señalaban una prevalencia de sujetos que padecían neurofibromatosis (hay que contar con que aún no existía la diferenciación entre los tipos 1 y 2) que oscilaba entre los 3 y 4 sujetos de cada 10000 nacidos. A partir de finales de los ochenta y principio de los noventa, a raíz



de la diferenciación de los tipos 1 y 2 como entidades con características clínicas, radiológicas, patológicas y genéticas diferentes, comenzaron a publicarse trabajos epidemiológicos separados de ambos trastornos. En estos primeros trabajos se estableció una prevalencia de 1 por cada 3.000, combinando la prevalencia en distintos países. Una revisión actual de Pascual- Castroviejo (2001) que examina trabajos de distintos países establece una incidencia de 1 por cada 3.000 o 4.000 nacidos, sin diferencias en la proporción de distintos sexos y razas.

Aunque el riesgo de padecer NF1 viene determinado por su carácter hereditario por vía autosómica dominante, hay un alto porcentaje de casos con mutaciones “de novo”, estimado en aproximadamente el 50% (Huson et al., 1998). El origen de la alteración genética es aún desconocida, por ello su aparición es imprevisible.

La penetrancia de las mutaciones patogénicas de la NF1 en el adulto es completa o se aproxima a ello. Las manifestaciones de la NF1 van aumentando con la edad, en los primeros años de vida algunas no son evidenciables, el diagnóstico puede hacerse casi con certeza a los 8 años de edad en casi todos los afectados y con certeza del 100% en los sujetos de 20 años en adelante. Mas del 80% de las nuevas mutaciones de la NF1 son de origen paterno, sin embargo, hay un 5% de deleciones submicroscópicas que son más de origen materno que paterno.

El seguimiento de las personas que padecen esta enfermedad es continuo, ya que la aparición de nueva patología es muy frecuente a lo largo de toda la vida; los pacientes afectos deben ser controlados médicamente por distintos expertos de esta enfermedad (neurólogos, neurorradiólogos, oftalmólogos, traumatólogos...), con una frecuencia de al menos 1 o 2 veces por año.

En la población infantil que padece este trastorno hay una alta incidencia de anomalías en el sistema nervioso central (SNC), incluyendo macrocefalia, gliomas ópticos, señales de hiperintensidad en Resonancia Magnética Nuclear (RMN), déficit neuropsicológicos y dificultades de aprendizaje. (Bale, Amos, Parry, & Bale, 1991; Listernick, Charrow, Greenwald, & Easterly, 1989).

La evolución de la NF1, clásicamente, se considera impredecible, existen tres grupos de manifestaciones que se presentan a lo largo del curso de la enfermedad: anomalías de pigmentación, neurofibromas y manifestaciones del SNC (macrocefalia, gliomas ópticos y otros tumores del SNC). El orden habitual de aparición de las manifestaciones más frecuentes es la aparición de manchas café con leche, pecas inguinales y axilares, nódulos de Lisch y neurofibromas.

Las manchas café con leche se presentan con frecuencia el primer año de vida, a los 5 años las tiene más del 95% de los niños. Las pecas axilares e inguinales suelen encontrarse en el 85-90 % de los casos entre los 7 y los 10 años, y es raro que aparezcan después. Los nódulos de Lisch se observan en el 25% a los 5 años, en el 50-70% antes de los 10 años, y en el 95% de los casos a los 20 años. Los neurofibromas cutáneos se presentan a los 20 años en el 84-90%, y a los 10 años en el 20-48%, y suelen desarrollarse los neurofibromas plexiformes que se dan en el 15% de las NF1.

La incidencia de tumores en la NF1 es más alta que en cualquier otro tipo de patología, excepto probablemente en la NF2 y en la ataxia-telangiectasia. La NF1 se asocia tanto con tumores benignos y malignos del SNC como del sistema nervioso periférico (SNP), especialmente en niños (Hope et al., 1981; Blatt et al., 1986). El tumor más frecuente en la NF1 es el glioma de vías ópticas, casi siempre benigno, se produce en un 14%-15% de estos pacientes durante los 2-4 primeros años de vida (Pascual-Castroviejo; 1992;

Listernick et al., 1989). Estos tumores suelen localizarse en uno o en los dos nervios ópticos y/o en el quiasma, extendiéndose en ocasiones por las cintillas ópticas de forma simétrica o asimétrica. Un pequeño porcentaje de tumores de vías ópticas no son gliomas, sino gangliogliomas que en ocasiones, tienen un crecimiento rápido (Sadun et al; 1996). Estos pacientes también pueden presentar tumores intracraneales, aunque con una frecuencia menor, como los gliomas de tronco cerebral (Pollack et al., 1996) o astrocitomas tipo 1 en el tálamo (Pascual-Castroviejo et al., 1986; Jacoby et al., 1980; Cohen et al., 1986). Los tumores malignos son muy raros en población infantil por debajo de los 10 años (Blatt et al., 1986; Riccardi, 1987). La predisposición de la NF1 a desarrollar tumores está relacionada con la inactividad o la disminución de la actividad de una proteína, la neurofibromina, un supresor tumoral codificado en la zona del cromosoma 17q11.2, en la que se localiza la delección que origina la enfermedad. (Gutmann, 2002; Ward & Gutmann, 2005).

### **2.1.3. Criterios diagnósticos y alteraciones asociadas**

Los criterios diagnósticos de la NF1 fueron establecidos por la National Institute of Health Consensus Development Conference y publicados en 1988, en la tabla 1 se recogen los criterios requeridos para el diagnóstico. Estos criterios han sido ratificados más recientemente (Gutman et al., 1997).

Tabla 1: Criterios diagnósticos para la NF1
El paciente deberá de tener dos o más de los siguientes criterios:
1. Seis o más manchas café con leche: <ul style="list-style-type: none"> <li>- de al menos 0,5 cm de longitud en los niños prepúberes</li> <li>- de al menos 1,5 cm de longitud en los sujetos que ya tuvieron la pubertad</li> </ul>
2. Dos o más neurofibromas de cualquier tipo, o 1 o más neurofibromas plexiformes
3. Pecas en las axilas y/o ingles
4. Glioma de vías ópticas
5. Dos o más nódulos de Lisch (hamartomas benignos del iris)
6. Una lesión ósea distintiva: <ul style="list-style-type: none"> <li>- displasia del esfenoides</li> <li>- displasia o adelgazamiento de la cortical de hueso largo</li> </ul>
7. Un familiar en primer grado con NF1



Figura 1. Manchas café con leche de diversos tamaños características de la enfermedad.



Figura 2. Neurofibromas cutáneos

A pesar de no haber pasado mucho tiempo desde el establecimiento de los criterios diagnósticos, en la actualidad se considera que hay nuevos criterios que deben ser considerados, en la medida en que se han producido nuevas mejoras en las técnicas de diagnóstico por imagen. Uno de ellos es la presencia de zonas de hiperseñal en T2 o hiperseñales no identificadas (UBO) en estudios por resonancia magnética (RM) que se encuentran presentes en el 60-70% de los casos. Estas lesiones son habitualmente isointensas en T1, no tienen efecto de masa, no se realzan con contraste ni se asocian a déficit neurológicos focales y tienden a resolverse en la edad adulta. Habitualmente se encuentran en los ganglios basales, tálamo, cerebelo, tronco cerebral y tractos ópticos, y ocurren en aproximadamente el 43- 79% de los niños con NF1. Se desconoce su especificidad aunque son raras en la población normal. Son más frecuentes en los pacientes con más criterios, lo que sugiere que pueden asociarse a la gravedad de la enfermedad.

Otras alteraciones que se han encontrado en este grupo de pacientes son la baja talla en el 18-33% (habitualmente sin deficiencia de hormona de crecimiento), macrocefalia en el 17-50% (Levine et al. 2006), vasculopatías como la enfermedad de Moya-Moya y malformaciones vasculares, estenosis de las arterias renales e hipertensión arterial, neurofibromas radiculares múltiples y tumores malignos de las vainas de los nervios periféricos en el 1-5%. Se ha descrito también la presencia de quistes aracnoideos temporales, siringohidromielia, meningoceles raquídeos y estenosis del acueducto de Silvio.

Una pubertad precoz aparece en el 3-5% de los niños con NF1, así como déficit en la hormona de crecimiento, ambos se dan tanto en presencia como en ausencia de glioma de nervio óptico que aparece en el 15-20% de los niños afectados.

Estudios recientes, mediante el uso de MRI volumétrica, atribuyen el aumento del volumen cerebral a un incremento simultáneo del volumen de la sustancia blanca y gris (Greenwood et al., 2005). Sin embargo, parece que este aumento es más evidente en la sustancia blanca (Steen et al., 2001; Cutting et al., 2002) y predominantemente en regiones frontales (Greenwood et al., 2005; Cutting et al., 2002) y parietales (Cutting et al., 2002).

#### **2.1.4.- Bases Genéticas**

El gen responsable de la NF1 fue identificado en 1990 mediante técnicas de clonación posicional (Wallace et al., 1990). El locus responsable de la enfermedad fue inicialmente localizado en la región pericentromérica del brazo largo del cromosoma 17 en la banda q11.2. Dos años más tarde se creó un consorcio internacional denominado NNFF International NF1 Genetic Mutation Analysis Consortium para facilitar el análisis de mutaciones cuyos datos se encuentran disponibles en internet (<http://www.nf.org/nf1gene/nf1gene.home.html>).

El gen NF1 es un gen grande, con 60 exones, lo que hace difícil y laborioso su análisis, a lo que se suma que se han encontrado mutaciones prácticamente en cada exón; las más frecuentes son deleciones, inserciones, sustituciones sin sentido, sustituciones con cambio de sentido o intrónicas (Yohay, 2006).

La NF1 presenta un patrón de herencia autosómico dominante; una persona afectada de NF, bien porque la ha heredado, bien porque es resultado de mutación espontánea o *de novo*, tiene un riesgo del 50% de transmitir la enfermedad a cada uno de sus hijos. La NF1 tiene penetrancia completa; si se tiene el genotipo de la enfermedad se manifiesta fenotipo,

pero no hay una clara correlación entre el genotipo y el fenotipo, la enfermedad tiene una expresión muy variable (Viskochil, 2002), tanto a nivel intrafamiliar como interfamiliar. Miembros afectados de una misma familia, y por lo tanto portadores de una mutación NF1 idéntica, pueden presentar fenotipos muy distintos. De la misma manera, pacientes no relacionados con la misma mutación NF1 manifiestan la enfermedad con niveles de afectación muy diferentes. Como se ha comentado, uno de los factores que intervienen en la variabilidad de la expresión de la NF1 es la edad del paciente.

La NF1 es una enfermedad pleiotrópica ya que afecta a gran variedad de sistemas y tejidos (sistema nervioso, piel, sistema esquelético...). Una mutación en el gen NF1 tiene un efecto fenotípico múltiple; las bases patogénicas para esta diversidad de efectos no han sido aún establecidas (Ward & Gutmann, 2005). El gen NF1 es uno de los genes humanos con una tasa de mutación más elevada; existen diferencias en el origen parental de las mutaciones NF1 de novo, de esta manera más del 80% de las mismas se originan en los cromosomas de origen paterno (Jadayel et al., 1990, Stephens et al., 1992). Por otra parte, las deleciones de todo o prácticamente todo el gen NF1, que representan entre 5-10% de las mutaciones NF1, se producen principalmente en el cromosoma de origen materno (Lázaro et al., 1996, Upadhyaya et al., 1998).

Muchas de las manifestaciones clínicas de la enfermedad aparecen o se agravan con la edad, por lo que la NF1 se considera una enfermedad progresiva, con una evolución muy impredecible (Mulvihill, 1986; Sorensen et al., 1986). En muchos niños con signos sugestivos de la enfermedad, la NF1 no puede ser diagnosticada utilizando los criterios diagnósticos establecidos por el NIH; en torno a los 8 años la enfermedad es aparente en la mayoría de los casos y en el 100% a los 20 años (Obringer et al., 1989, DeBella et al., 2000).

El gen NF1 codifica una proteína llamada neurofibromina, moduladora del crecimiento y de la diferenciación celular, que actúa como supresor tumoral; en la NF1 pueden ocurrir tumores gliales con potencial maligno, así como neoplasias hematológicas. La neurofibromina contiene un segmento central denominado GRD (dominio relacionado con las proteínas activadoras de Ras) con una expresión elevada en tejidos compuestos por células derivadas de la cresta neural (células de Schwann del sistema nervioso periférico, células cromafines de las glándulas suprarrenales o los melanocitos de la piel) y en el sistema nervioso central (Gutmann, 2002; Ward & Gutmann, 2005). La neurofibromina juega un papel clave en la regulación de las señales de transducción celular involucradas en la plasticidad sináptica y por tanto en los procesos de memoria y aprendizaje (Johnston, 2004).

La función mejor conocida de la neurofibromina es la de regular a las proteínas Ras que actúan en forma de interruptor molecular (con un estado activo y un estado inactivo) cuya función es la supervivencia, proliferación y diferenciación celular; sin embargo, el dominio funcional encargado de esta regulación, el GRD, sólo representa el 13% de esta proteína. La neurofibromina también mejora las vías del Adenosín monofosfato cíclico (AMPC), un nucleótido que funciona como segundo mensajero en varios procesos biológicos y que activa la asociación neural para la formación de memorias; en modelos animales la ausencia del gen NF1 reduce la actividad AMPC provocando un reducido crecimiento y alteraciones de memoria (Hachon et al., 2011). Los estudios de Costa y colaboradores (Costa y Silva, 2002; Costa et al., 2002) muestran que ratones NF1 presentan alteraciones en tareas de memoria y aprendizaje, secundarias a alteraciones en la neurofibromina que determina una excesiva actividad Ras que incrementa los procesos inhibitorios regulados por la actividad del GABA.



El conocimiento de las funciones que ejerce la neurofibromina en los distintos tipos celulares, puede ser decisivo para entender la patología de las distintas manifestaciones asociadas a la NF1 y desarrollar estrategias terapéuticas adecuadas, que están iniciándose en la actualidad con modelos de animales modificados genéticamente. La investigación con animales transgénicos, sobre todo ratones, está iniciando terapias prometedoras. El aumento de la actividad Ras en ratones NF1 provoca excesiva inhibición y déficit en la potenciación a largo plazo de las sinapsis en el hipocampo que pueden ser resueltos por aplicación sistémica de picrotoxina, un antagonista del GABA (Costa et al. 2002). Otra terapia diseñada para reducir la activación Ras es la lovastatina un fármaco aprobado para el tratamiento de la hipercolesterolemia que ha conseguido reducir los déficit de aprendizaje que presentan los ratones con NF1 (Li et al., 2005); recientemente su eficacia ha empezado a estudiarse en humanos, aunque hasta la fecha, sin significativos efectos de mejora en el grupo a corto plazo (Krab et al., 2008). Claramente se requieren más estudios al respecto para determinar si los inhibidores de la actividad Ras pueden ser efectivos en humanos, pero la investigación en trastornos del neurodesarrollo como la NF1 requiere este tipo de investigación translacional interdisciplinar que pueda indagar los mecanismos de disfunción de la enfermedad y evaluar la efectividad de estrategias de tratamiento. (Wetmore & Garner, 2010).

## 2.2 NEUROPSICOLOGIA DE LA NF1

### 2.2.1. Perfiles cognitivos

a) *Habilidades cognitivas generales.*

A pesar de ser un trastorno genético con implicaciones muy graves en los procesos tempranos del desarrollo y con una alta frecuencia de asociación con trastornos del aprendizaje, la frecuencia de retraso mental, definido como un trastorno intelectual más general, se ha estimado en el 4-8 % de los pacientes, esta frecuencia es sólo el doble de la presente en la población general. Aunque el gen NF1 parece tener una influencia menor sobre la capacidad intelectual general, los pacientes afectados presentan déficit significativos en funciones cognitivas, incluyendo la atención, las funciones ejecutivas, la visopercepción, y el lenguaje.

Diferentes estudios estiman la frecuencia de retraso mental entre un 5 y un 11%, esta frecuencia es mayor que la mostrada en la población general, pero mucho menor que la encontrada en otros trastornos neurogenéticos como el Síndrome de Turner y el de Cromosoma X Frágil (North et al., 1994; Ozonoff, 1999). Mientras que el cociente intelectual (CI) se encuentra dentro del promedio normal (CI=90.6), la distribución de las puntuaciones se encuentra desviada a la izquierda, en comparación con la población normal, entre unas puntuaciones de 87 y 100, algunos autores consideran que el CI total refleja el impacto de las múltiples dificultades que presentan en habilidades cognitivas específicas (Eliason, 1988). Una investigación realizada por Hyman y colaboradores en 2005 compara las puntuaciones obtenidas en el CI total en una muestra de 81 participantes formada por niños con NF1 y sus hermanos; el 61 % de los niños con NF1 obtienen un CI al menos 10 puntos más bajo que sus hermanos. Algunos estudios no han registrado discrepancias entre distintos aspectos intelectuales verbales y manipulativos (North et al; 1994, de Winter 1999), en otros se encontraron discrepancias entre el CI verbal y

manipulativo, a favor de habilidades verbales (Eliason, 1986; Legius et al., 1994) o a favor de habilidades no verbales (Hofman et al., 1994).

La aparición de dificultades cognitivas en pacientes con NF1 se ha relacionado con el volumen cerebral, aunque la evidencia es conflictiva; trabajos iniciales (Ferner et al., 1993; North et al., 1994) no encontraron ninguna asociación. Sin embargo, más adelante, Cutting y colaboradores (2002) encontraron dificultades significativas en algunos aspectos lingüísticos como el vocabulario en población NF1 con macrocefalia en comparación con un grupo de NF1 normocefálicos; la relación entre la macrocefalia y el origen de la NF1 (familiar versus esporádica), los UBOs (presencia versus ausencia) y la extensión de los déficit cognitivos no se mostró significativa.

#### b) *Déficit motores*

En la NF1 se encuentra habitualmente un retraso tanto en las habilidades motoras gruesas como finas. Las dificultades en coordinación y en motricidad gruesa se encuentran presentes en más de un tercio de niños con NF1 en edades tempranas (Moore III et al., 2000). Hyman y colaboradores (2005) han informado sobre la presencia de déficit en las habilidades motoras finas y en la velocidad motora, y sobre la elevada asociación que hay entre la coordinación motora y el desempeño en las pruebas viso-perceptivas, específicamente con los subtest visoperceptivos de la escala de inteligencia Wechsler-III. Asimismo, encontraron una elevada relación entre la velocidad motora y las medidas de velocidad de procesamiento. Las limitaciones motoras deben considerarse en el momento de establecer conclusiones sobre el desempeño cognitivo de estos individuos, siempre y cuando se empleen para la valoración cognitiva pruebas que requieran rapidez motora. Este mismo trabajo informa de que las habilidades motoras finas y la velocidad motora estaban

reducidas cuando se les comparaba con sus iguales, los déficit en coordinación y motricidad fina estaban presentes en el 20% de los niños con NF1; sin embargo, la velocidad motora estaba enlentecida en el 30% de la muestra. Estas dificultades tienen un impacto directo sobre la escritura.

c) *Habilidades visoespaciales/no verbales*

Los déficit en el procesamiento visoespacial fueron los primeros identificados dentro del fenotipo cognitivo en pacientes con NF1 y son los que tradicionalmente se han asociado con esta patología, documentándose desde 1980 con las investigaciones de Stine y Adams. Las pruebas neuropsicológicas que se han utilizado para evaluar estos déficit incluyen: la prueba visomotora de Bender Gestalt, la prueba de reconocimiento facial de Benton, la prueba de organización visual de Hooper, la prueba de juicio de orientación de líneas (JOL) de Benton y la figura compleja de Rey-Osterreith, entre otros. La prueba de JOL se ha considerado una de las más sensibles para el evaluación de las dificultades visoespaciales que presentan estos pacientes, ya que no requiere del empleo de la motricidad fina ni de un tiempo de respuesta, sin embargo, la ejecución de esta tarea requiere la utilización de otros sistemas cognitivos como la atención, la inhibición de respuestas y la memoria de trabajo visual que requieren funciones ejecutivas, también afectadas en la NF1 (Cutting et al 2004; Levine et al., 2006). Hyman y colaboradores (2005) informaron de que el 56,3% de los niños con NF1 puntuaron, en la prueba de JOL, 1 DT por debajo de la media para su grupo de edad en comparación con el 14,6% de los sujetos del grupo. Otros estudios (Hofman, Harris, Bryan, & Denckla, 1994; Joy et al., 1995) han obtenido una puntuación en el grupo de NF1 que les situaba por debajo de su grupo de iguales en más de 2 desviaciones típicas.

Pero aparte de la tarea de JOL hay otras pruebas que también se han mostrado sensibles a las dificultades visoespaciales y visoperceptivas de este grupo de niños. Dichas pruebas son el subtest de cubos las escalas de inteligencia Wechsler, el test de Integración visual-motora de Beery-Buktenica y el Test de la figura compleja de Rey-Osterrieth. (Hyman et al 2005; Schrimsher et al. 2003; Kayl y Moore 2000; Legius et al. 1994; Mazzocco et al. 1995).

Cutting y colaboradores (2002) ampliaron el estudio inicial de Eliason de 1986 que realizó con un grupo de niños con NF1, otro grupo con dificultades de aprendizaje sin NF1 y un grupo de niños normales. El grupo NF1 puntuó significativamente más bajo en los test viso-espaciales que el grupo con dificultades de aprendizaje en la prueba de cubos del WISC y en el CI manipulativo del WISC. Sin embargo no hubo diferencias significativas entre el grupo NF1 y el grupo normal en medidas no verbales (Juicio de orientación de líneas, prueba de cubos del WISC y en el CI manipulativo obtenido en el WISC). En otro estudio de este mismo año, Cutting y colaboradores (Cutting et al; 2002) encuentran una relación positiva entre el volumen de sustancia gris en el hemisferio derecho y el rendimiento en la prueba de JOL.

El patrón de déficit en habilidades no verbales ha contribuido a plantear la presencia de un Síndrome de Dificultades de Aprendizaje No verbal en los niños con NF1. Sin embargo, no todos los estudios encuentran estas dificultades, de hecho hay estudios que apuntan mayores alteraciones lingüísticas que visoespaciales (Hofman et al., 1994, Billingsley et al., 2003), en el apartado siguiente se recogen los estudios sobre las dificultades lingüísticas que presenta esta población.

#### d) *Habilidades lingüísticas*

Recientes investigaciones han mostrado una amplia variedad de dificultades en el lenguaje (vocabulario, denominación, razonamiento verbal), lectura y deletreo, y escritura en niños con NF1. La dislexia, una dificultad específica en la lectura, ha sido identificada en algunos estudios en este grupo de pacientes.

Las dificultades verbales con frecuencia no ocurren solas en niños con NF1 (Ozonoff, 1999), suelen coexistir con los déficit visoespaciales, pero son menos severas (North, 2000). Eliason (1988), por ejemplo, evaluó 23 niños con NF1 identificando déficit visoperceptivos aislados en un 56% y concomitantes con dificultades en el lenguaje en un 30%. La naturaleza exacta del solapamiento entre las dificultades visoespaciales y del lenguaje todavía está por esclarecer.

Mazzocco y colaboradores (1995) realizaron una de las primeras investigaciones en las que se realizaba un estudio detallado de las habilidades lingüísticas de los niños con NF1. Compararon un grupo de 19 niños con NF1 con sus hermanos no afectados. Sus resultados mostraron que los niños con NF1 tenían puntuaciones significativamente más bajas en los test de vocabulario, lenguaje receptivo, denominación, vocabulario escrito y razonamiento verbal en comparación con sus hermanos no afectados. También se identificó un déficit en el procesamiento fonológico, particularmente en la segmentación fonémica, lo que resultó un hallazgo interesante dado que dichas habilidades fonológicas se han reconocido como precursoras de la lectura.

Dilts y colaboradores (1996) compararon 19 niños con NF1 con sus hermanos en el rendimiento del Clinical Evaluation of Language Fundamentals-Revised. Informaron de que el 58% de los niños con NF1 fracasaban en este test de screening comparado con solo un 16% de fracaso en el grupo control. Identificaron en el 26% de la muestra de NF1 déficits combinados tanto en el lenguaje receptivo como expresivo, mientras que el 32 %

presento un déficit puro en el lenguaje expresivo. El déficit exclusivo en el lenguaje receptivo no se encontró en el grupo de NF1.

Comparados con niños disléxicos, los niños con NF1 muestran bajos resultados en tareas de segmentación fonémica y memoria fonológica, pero no presentan problemas con la denominación automática rápida (Mazzocco et al., 1995, Denckla, 1996). Los niños con NF1 no muestran todas las alteraciones presentes en la dislexia, mostrando más problemas con la lectura comprensiva que con la decodificación lectora.

Los hallazgos anteriores han sido replicados en estudios más recientes como los realizados por Billingsley y colaboradores (2003) y por Hyman y colaboradores (2005), que muestran un amplio rango de habilidades lingüísticas deficitarias, sugiriendo la idea de un déficit global en el lenguaje como característica clave del fenotipo cognitivo de la NF1.

#### e) *Funciones mnésicas*

Son pocos los estudios que han analizado los recursos de memoria en esta población. Al igual que los trabajos realizados por Hofman y colaboradores (1994), Joy y colaboradores (1995) y Hyman y colaboradores (2003, 2005) no encuentran diferencias significativas en la ejecución de pruebas de memoria inmediata o demorada con material verbal o visual al comparar con población normal niños con NF1, lo que sugiere que estas habilidades se hallan relativamente preservadas. De hecho, los déficits de memoria que han sido informados por este grupo corresponden más con los problemas del lenguaje o visoespaciales característicos de la NF1 que con un déficit de memoria per se, interpretándose que la codificación incorrecta del material determinó un inadecuado almacenamiento. Algunos de los problemas de memoria registrados pueden deberse a los déficit en el funcionamiento ejecutivo de estos niños, por lo que autores como Levine

(Levine et al. 2006) sugieren la necesidad de nuevos estudios que separen de forma precisa la relación entre lenguaje, memoria y funciones ejecutivas (Levine et al., 2006) y así poder valorar si realmente hay o no déficit en la memoria de estos niños.

#### f) *Atención*

La atención ha sido uno de los aspectos mejor analizados de las funciones ejecutivas en la población de NF1 (Kayl et al., 2000; Koth et al., 2000 y Mautner et al., 2002) y de hecho en la actualidad es una de las áreas de mayor interés en la investigaciones sobre NF1. Estudios iniciales informaban de puntuaciones elevadas en escalas de inatención e hiperactividad en esta población empleando escalas de conducta, pero los niños con NF1 no muestran déficit en las medidas neuropsicológicas empleadas para explorar la atención (Mazzoco et al., 1995; Dilts et al., 1996). Trabajos posteriores sí registran dificultades en procesos atencionales, específicamente en atención sostenida (Brewer et al 1997, M.J.Descheemaeker et al; 2005; Hyman et al; 2005, 2006).

Numerosos estudios (Eliason et al., 1986; Stine y Adams 1989; Moore et al., 1996; North et al., 1994, 1997; Zoller et al., 1997; Kayl et al., 2000) sugieren una asociación entre NF1 y el TDAH, definido por el DSM-IV (Manual diagnóstico y estadístico de los Trastornos Mentales cuarta edición) por la presencia de criterios de inatención, hiperactividad e impulsividad. Algunos trabajos (North et al., 1995) han mostrado que la población NF1 se ajusta, con más frecuencia, al subtipo inatento.

Aunque la incidencia exacta no se sabe, estudios recientes sugieren que el TDAH podría estar presente en aproximadamente de un tercio a la mitad de niños con NF1, lo que supone un marcado incremento sobre la estimación de TDAH en la población pediátrica general, que es de un 5%. Más específicamente, de acuerdo con los informes de Hofman y



colaboradores 1994, y de Kayl y colaboradores (2000), encontraron que 12 de 36 niños de su estudio con NF1 cumplían criterios diagnósticos para el TDAH. En otra investigación, Mautner y colaboradores (2002), encontraron incluso una mayor incidencia, documentando que 46 de 93 (49,5%) de su estudio cumplían criterios según DSM-IV para TDAH. Y los grupos de Koth y colaboradores (2000) y Hyman y colaboradores 2005, con el empleo del DSM-IV-TR, informan de aproximadamente un 40% de niños con NF1 que cumplirían los criterios para el TDAH.

Koth y colaboradores (2000) han planteado la cuestión de si el TDAH es parte del fenotipo de NF1, compararon a un grupo de NF1 con TDAH con sus iguales no afectados (hermanos). Los autores encontraron soporte para la teoría de que el TDAH es un componente del fenotipo conductual y cognitivo de la NF1. Establecieron un posible origen de esta relación en las anomalías encontradas en el SNC, específicamente en la aparición de hiperintensidades en T2. Dichas hiperintensidades ocurren frecuentemente en los ganglios basales y el tálamo, ambas estructuras son claves en el circuito fronto-estriado, íntimamente ligado al TDAH.

Hyman y colaboradores (2005) informaron que de los 31 niños con NF1 (lo que suponía el 39% de la muestra) que cumplían criterios para el TDAH según el DSM-IV-TR, el 65% cumplían criterios para el subtipo combinado, el 32% para el subtipo inatento y solo el 3 % para el subtipo predominante hiperactivo-impulsivo. Estas proporciones son similares a las presentadas para la población con TDAH lo que sugiere que los procesos subyacentes a los déficits atencionales en NF1 son similares a los asociados con el TDAH.

#### *g) Funciones Ejecutivas*

En cuanto a los datos concernientes a las funciones ejecutivas, son controvertidos. Hay estudios que muestran unas funciones ejecutivas relativamente buenas (Hofman et al., 1994; Denckla, 1996) y otros que no (Brewer et al., 1997; Zoller et al., 1999). Una de las razones de la falta de estudios y resultados concluyentes sobre las FE en NF1 es la falta de herramientas fiables que puedan evaluar todas sus subfunciones en poblaciones pediátricas. En los trabajos iniciales realizados en 1980 por Stine y Adams, apuntaron que “aparecía una relativa debilidad relacionada con la organización cortical y distractibilidad”. Posteriormente trabajos que emplean la Escala de Inteligencia Wechsler- revisada encuentran que el factor de resistencia a la distracción, que incluye aspectos atencionales, secuenciales y de memoria de trabajo, es más bajo de lo habitual (Eliason 1986). North y colaboradores (1995) describieron cómo su grupo de niños con NF1 presentaba problemas en la habilidad para solucionar problemas y para aprender material presentado de una forma no estructurada. Chapman y colaboradores (1996) realizan un estudio que sugiere que el 60% de su muestra de niños afectados mostraban características propias de una disfunción ejecutiva, incluyendo déficits en la habilidad para copiar una figura compleja de una forma organizada. Otras investigaciones como las realizadas por Ferrer y colaboradores (1996) y Rosser y Packer (2003) mostraron pobres habilidades en la solución de problemas, para generar estrategias y en la expresión de ideas. Hyman y colaboradores (2005) realizó un estudio en el que informo que a pesar de la alta correlación entre los déficits en el funcionamiento ejecutivo y el CI total, las dificultades que encontraron en el grupo NF1 en la planificación espacial fueron mayores de lo previsto por el CI obtenido.

El trastorno más estudiado en términos de funciones ejecutivas ha sido el TDAH, que hoy se considera más en términos de un déficit de las funciones ejecutivas que de acuerdo con los conceptos tradicionales de “hiperactividad, impulsividad e inatención”. De la frecuencia

de la asociación entre NF1 y TDAH es fácil deducir que los individuos con NF1 presentan un alto riesgo de padecer disfunciones ejecutivas, sin embargo, todavía los estudios son limitados. Las investigaciones sugieren que los déficit en FE se mantienen en la edad adulta (Zoller et al., 1999).

#### *h) Dificultades de aprendizaje*

La prevalencia de las dificultades de aprendizaje y déficit en habilidades académicas se ha estimado que está entre un 20 y un 70 % en comparación con un 6-9% en la población general (Brewer et al., 1997; Hyman, Shores y North, 2006). La razón de esta horquilla tan amplia es la falta de una definición estándar de las dificultades de aprendizaje.

Huson y colaboradores (1988) encontraron en un estudio poblacional que por lo menos un 10% de estos pacientes necesitaba una educación especial y hasta un 17% necesitaba clases de apoyo. North y colaboradores (2000, 2002) han informado que hasta un 45% de los niños entre los 8-16 años con NF1 tienen necesidades educativas especiales, y un 65% tiene un desempeño que es inferior al esperado para su edad cronológica.

El tipo de dificultades de aprendizaje que padece este grupo de niños difiere entre los estudios realizados. Brewer y colaboradores (1997) realizan un estudio donde exploraron más las habilidades del lenguaje, concluyendo, que son raras las dificultades de aprendizaje basadas puramente en el lenguaje. Algunos estudios apuntan a la existencia de dificultades específicas en el cálculo (discalculia) y otros mencionan la dislexia y/o problemas con la lectura como principal problemas de aprendizaje (Mazzoco, 2001; North et al., 1994).

Billingsley y colaboradores (2003) especularon que los individuos con NF1 podrían manifestar anomalías corticales similares a las vistas en la población con dificultades específicas para la lectura, siendo el primero que evalúa la morfología de la cisura de Silvio

en esta población. Se han documentado estudios (Habib, 2000; Billingsley et al., 2002) interesantes sobre el plano temporal. El plano temporal izquierdo en niños tiene una superficie menor y un volumen de materia gris también menor comparado con las niñas con NF1 y con el grupo control. Además, los niños con NF1 mostraron una mayor simetría derecha-izquierda, similar a la encontrada en la población con discapacidad en la lectura. Los resultados en lectura y en matemáticas se relacionaron con la asimetría en el plano temporal. Menos asimetría en el plano temporal izquierdo en NF1 fue asociada con pobres resultados en lectura y matemáticas; concluyen que la susceptibilidad de las dificultades en lectura o en otros aprendizajes está relacionado con el desarrollo y la morfología de la cisura de Silvio.

Descheemaeker y colaboradores (2005), realizaron una investigación de perfiles académicos y socio emocionales en un grupo de 17 niños con NF1, de entre 7 y 11 años con un CI total superior a 70. El 47% de estos niños tenía problemas de aprendizaje. Este resultado es más bajo que en otros estudios, no repara en el CI en relación con los resultados de la evaluación académica. En cuanto a las dificultades de aprendizaje las habilidades afectadas fueron aritmética, lectura y deletreo. Los resultados en las habilidades aritméticas fueron los más bajos mostrando esta habilidad como la más débil, lo que podría sugerir la presencia de discalculia como una dificultad específica de aprendizaje en los NF1. Sin embargo, los resultados individuales refutaron esta hipótesis. Las dificultades en habilidades del lenguaje fueron más frecuentes (7/8) que las dificultades en el aprendizaje matemático (4/8), y solo 3 niños presentaron ambas dificultades académicas. Dentro de las dificultades de aprendizaje verbal se observó en particular dificultades en el deletreo (6/7). En contraste con los datos de Denckla (1996) el grupo NF1 obtuvo su mejor puntuación académica en lectura comprensiva y ninguno puntuó con bajo rendimiento. Se informó de

problemas de comportamiento frecuentes, que además no correlacionaban con las dificultades de aprendizaje ni con el CI.

Hyman y colaboradores (2006) realizaron una investigación con un grupo de 81 niños con NF1. Para valorar las dificultades de aprendizaje que presentaban realizaron una distinción entre las dificultades específicas de aprendizaje (TEA) en las que aparece una discrepancia entre la habilidad y el desempeño en presencia de un CI dentro de la normalidad, y las dificultades de aprendizaje general que irían asociadas a un CI bajo y un rendimiento académico por debajo de la media normativa en más de 1 desviación típica. De esta forma obtuvieron que el 20% de su muestra presentaba un TEA (un 8% en el grupo control), el 32% dificultades de aprendizaje general y el 48% un rendimiento académico dentro de la media. Otro aspecto relevante de este trabajo fue que encontraron una diferencia altamente significativa entre sexos en el grupo de dificultades específicas de aprendizaje, apareciendo en 15 varones, de los 16 que formaban este grupo y sugiriendo así un mayor riesgo de padecer déficit de aprendizaje específicos en niños con NF1 que en niñas. Del mismo modo, las niñas con NF1 no tendrían más riesgo de padecer estas dificultades que las de la población general. Existe una evidencia preliminar de que los chicos con NF1 tienen el planum temporal izquierdo significativamente más pequeño, y una mayor simetría, en esta región, entre el hemisferio izquierdo y derecho que las niñas con NF1 y los niños sanos. Las anomalías en esta área están asociadas con problemas de aprendizaje, tanto en pacientes con NF1 como en la población general. Estos datos plantean la posibilidad de que las anomalías en el desarrollo de la cisura de Silvio se presentan principalmente en varones con NF1 y están asociadas con el desarrollo de dificultades específicas de aprendizaje.

Respecto a la influencia del sexo en las dificultades académicas, Coudé, Mignot y colaboradores (2006) analizan los resultados académicos de 116 niños de entre 6 y 20 años

obteniendo una relación dependiente entre ambas variables. El 67% de los niños presentaban dificultades académicas frente al 33% de las niñas. Como en estudios anteriores se observa que las dificultades académicas son muy frecuentes en los niños con NF1. De hecho es la complicación más frecuente, y afecta principalmente a los primeros cursos académicos. Dichas dificultades ocurren independientemente de la presencia o ausencia de otras complicaciones de la enfermedad y parecen específicas, es decir, son secundarias al defecto genético en sí. De esta forma, parece que las dificultades de aprendizaje son parte de la sintomatología primaria de la enfermedad. La alta incidencia de los déficit cognitivos en pacientes con NF1 plantea un número importante de preguntas en relación al rol de la neurofibromina, la proteína afectada, en el cerebro y en la competencia del aprendizaje en humanos y en animales. Finalmente, este grupo propone a las dificultades de aprendizaje como ayuda para predecir el diagnóstico de NF1 y consideran su inclusión como criterio diagnóstico en los jóvenes.

Empleando modelos de investigación animal, Acosta y colaboradores (2002) muestran que la anormal regulación de la actividad de ras en ratones *NFI* provoca un incremento en la inhibición mediada por el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) que se traduce en una plasticidad sináptica alterada y en consecuencias alteraciones en los procesos de aprendizaje de estos animales. Estos mismos autores han demostrado que las intervenciones farmacológicas y genéticas que disminuyen la actividad de ras mejoran los trastornos de aprendizaje en los ratones *NFI* (Costa et al. 2002). En la misma línea, Li y colaboradores (2005) administran lovastatina a ratones *NFI*; este fármaco pertenece al grupo de las estatinas empleadas para el control de la hiperlipidemia en niños y adultos. La lovastatina es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica y disminuir la actividad de ras en el cerebro. Los ratones *NFI*

tratados con el citado fármaco mostraban mejoría en pruebas de aprendizaje espacial, y su tejido cerebral una normalización de la actividad de ras en el hipocampo.

Los resultados que obtuvieron Krab y su grupo (2008) en una investigación que realizaron con 86 niños muestran claramente que las habilidades escolares estaban severamente afectadas en niños con NF1; al menos el 75% de los niños tenía dificultades en uno o más de los dominios académicos básicos (lectura, comprensión lectora, deletreo o matemáticas). Las dificultades de aprendizaje se presentaban con frecuencias similares en los 4 dominios académicos valorados sugiriendo que la NF1 puede asociarse con distintos subtipos de alteraciones en el rendimiento académico. Sólo el 10% de los niños no tienen problemas en algún aspecto académico. Los resultados escolares y el funcionamiento cognitivo están sustancialmente más afectados en aquellos pacientes con mayor severidad en sus manifestaciones físicas. La incidencia del 75% de problemas de aprendizaje en este grupo de niños podría incluso estar subestimada dado que el grupo que no presenta dificultades lo hace en el contexto de una enseñanza específica para problemas de aprendizaje. Además, los niños del grupo que no presentaban problemas de aprendizaje presentaban déficit en la memoria no verbal demorada, funciones ejecutivas y atención. Cuando aumentan las demandas cognitivas tienden a ser evidentes las dificultades de aprendizaje específicas. Así, los niños sin dificultades de aprendizaje pueden empezar a mostrar dificultades de aprendizaje a mayor edad. El grupo de niños sin dificultades de aprendizaje y con NF1, en este estudio, era significativamente menor de edad que el grupo que sí las presentaba. En sus datos también obtuvieron que las dificultades no se limitaban sólo a la función cognitiva sino también a la motora. En total el 52% de los niños recibieron tratamiento rehabilitador para problemas motores o de habla. Encontraron que en su estudio había una frecuencia de retraso mental mayor que lo previamente reportado (4%- 8%) así como

problemas graves de atención en niños con NF1. Hyman et al. (2005), hallaron comorbilidad entre el TDAH y los problemas en lecto-escritura en esta población.

Moore et al. (2009) llevaron a cabo un estudio sobre el volumen de la sustancia gris en los niños con NF1, encontrando que era mayor en los NF1 comparados con el grupo control y que correlacionaba con el grado de dificultades de aprendizaje en NF1. El tamaño del cuerpo calloso fue también mayor en los NF1 y estaba relacionado con puntuaciones bajas en los resultados académicos además de en las habilidades visoespaciales y motoras. Los autores concluyen proponiendo que un retraso en la apoptosis neuronal podría ser el responsable de la macrocefalia y del retraso de las conexiones neuronales en estos niños, sugiriendo que estas anomalías estructurales están relacionadas con los déficit cognitivos.

Watt et al. (2008) demostraron que, a pesar de los niveles medios de funcionamiento intelectual general, el 50% de su muestra (15 de 30) cumplían criterios diagnósticos para una dislexia de tipo fonológico, es decir, estos niños presentaban un déficit específico para la lectura de las no-palabras, pero la lectura de palabras irregulares se encontraban dentro de límites normales. De esta forma los resultados sugieren que hay una proporción significativa de niños con NF1 que presenta una dificultad específica para emplear las reglas de conversión grafema-fonema para realizar una correcta lectura, posiblemente como resultado de las dificultades en el conocimiento fonológico.

Como afirman Hachon et al. (2011), en esta población se debe tener especial cuidado a la hora de establecer la distinción entre dificultades de aprendizaje generales o específicas, basados en la discrepancia entre el CI total y los resultados en las diferentes habilidades académicas. En niños con NF1, el CI total no siempre refleja el funcionamiento cognitivo real por la elevada heterogeneidad de su perfil cognitivo; el empleo del WISC-IV en esta



población pone de relieve los resultados discrepantes de los distintos índices que componen la escala en niños con NF1.

*i) Alteraciones psicopatológicas: TDAH*

De acuerdo con un estudio de Verhulst y colaboradores (1994) en la población general, los niños con un perfil en el CBCL (Child Behavior Checklist) que presentan un rango clínico en las escalas de problemas conductuales y sociales, al ser valorados por profesores, y de problemas de atención, al ser valorados por padres, tienen un alto riesgo de padecer trastornos psicopatológicos.

La asociación más frecuentemente descrita en pacientes con NF1 es la comorbilidad con TDAH (Rosser y Packer 2003), descrita en distintos estudios entre el 40-60% de los casos. A diferencia de la población de niños con TDAH, la comorbilidad con NF1 muestra una frecuencia similar de niños y niñas afectados, en comparación con una frecuencia de 3 a 1 de niños y niñas (Hyman et al., 2005). El tratamiento farmacológico con medicaciones tradicionalmente utilizadas para el tratamiento del TDAH, como estimulantes del SNC, ha demostrado ser efectivo en el grupo de NF1.

Investigaciones en población sin NF1 sugieren que la etiología del TDAH podría ser parcialmente explicada por la morfología del cerebro (Kayl et al., 2000). También se cree que existe una relación entre la estructura anterior y posterior del cuerpo calloso y TDAH versus controles normales. Kayl et al. (2000) evaluaron 7 regiones del cuerpo calloso en niños con NF para determinar cómo la morfología estaba relacionada con los síntomas del TDAH. Demostraron que los niños con NF tenían áreas aumentadas del cuerpo calloso comparado con los niños del grupo de control, pero no había diferencia entre las áreas del cuerpo calloso de los TDAH y los NF1. Sin embargo, inesperadamente, un incremento en

la severidad de los déficit en atención, en el mismo grupo de sujetos, se asoció con una menor área total del cuerpo calloso y del esplenio en los NF1 y los TDAH. Un reciente estudio de Cutting et al. (2002) sugiere que la megaencefalia en la NF1 podría estar relacionada con el TDAH.

Koth et al. (2000) realizaron una investigación con un grupo de familias afectadas de NF1 con el objetivo de controlar tanto el ambiente como los factores genéticos y así poder realizar una investigación sobre la frecuencia del TDAH entre niños con NF1, sus hermanos no afectados y sus padres. Encontraron una elevada presencia de TDAH en los niños con NF1 siendo significativa en comparación con sus hermanos no afectados. De esta forma sus resultados sugieren la evidencia de una unión específica entre NF1 y TDAH. Aunque el origen de esta relación no está aún establecido, estos autores informan sobre la posibilidad de que uno de los orígenes pueda estar en las alteraciones neurológicas presentes en la NF1, específicamente en las hiperintensidades en T2 que aparecen frecuentemente en las resonancias magnéticas nucleares. Dichas hiperintensidades son vistas en el 50-65% de los pacientes estudiados antes de la pubertad y frecuentemente localizados en los ganglios basales, tálamo, cerebelo y tronco del encéfalo (Denckla et al., 1996, North et al., 1994, Ferner et al., 1992). Curiosamente, dichas regiones forman parte del sistema fronto-estriado, sugiriendo las investigaciones que las alteraciones en este sistema dan lugar a las principales conductas asociadas al TDAH (Barkley, 1997; Pennington & Ozonoff, 1996). Por ejemplo, algunos investigadores consideran como déficit central en el TDAH la capacidad para inhibir una respuesta (Barkley, 1997; Heilman et al., 1991), y los ganglios basales tienen la labor de funcionar como reguladores o como “puerta” para el paso de información sensorial del sistema motor (Johnson et al., 1983; Lidsky et al., 1985). Heilman y colaboradores (1991) teorizaron que el TDAH es una

disfunción que se traduce en falta de atención (estímulos que deben producir una respuesta, no lo hacen), y control de la inhibición (estímulos que no deben producir respuesta la provocan). Puede ser que las anomalías que indican la existencia de hiperintensidades en T2 (con frecuencia en los ganglios basales) interrumpen los circuitos claves de la misma forma que ocurre en el TDAH de origen idiopático. El tálamo es otro punto clave en el circuito fronto-estriatal. Moore y colaboradores (1996) informaron que los niños con NF1 que presentaban hiperintensidades en el tálamo mostraban un peor rendimiento en las tareas de atención cuando se les comparaba con niños con NF1 sin dichas hiperintensidades Wang y colaboradores (2000) encontraron anomalías en las concentraciones de ciertos metabolitos de la sustancia gris y blanca (N-acetil-aspartato (NAA), colina ) en el tálamo de los niños con NF1, lo que puede implicar una interrupción en el SNC a nivel del circuito fronto-estriado. Diferentes estudios de resonancia magnética han informado sobre la disminución del volumen cerebral en diversas estructuras en niños con TDAH, como son los ganglios basales (Aylward et al., 1996; Castellanos et al., 1996; Filipek et al., 1997), la región frontal y prefrontal (Castellanos et al., 1996; Semrud-Clikeman et al., 2000) y el cerebelo (Berquin et al., 1998; Mostofsky et al., 1998). En todos los estudios se informó de un menor volumen cerebral en los niños con TDAH en comparación con el grupo control. Estudios recientes sobre el volumen cerebral en los niños con NF1 (Cutting et al., 2000; Kayl et al., 2000) sugieren que la presencia de TDAH en este grupo de niños se asocia con un volumen cerebral menor y unas estructuras y volúmenes más “normales”. Este hallazgo es interesante, ya que aproximadamente el 50% de los niños con NF1 presentan macrocefalia (Cutting et al., 2000; North et al., 1994). De esta forma aquellos niños que presenta NF1 y TDAH tienen un volumen cerebral más pequeño (menos megaencefalia) que en aquellos que presentan NF1 solo.

Mautner y colaboradores (2002) publicaron el primer estudio sistemático de uso del metilfenidato en población pediátrica con NF1. Resultaron efectos favorables sobre la atención y la conducta de los pacientes mejorando además sus problemas sociales. Dichos efectos beneficiosos se mantenían un año después, siendo estadísticamente significativos en la información aportada, por padres y profesores, a través del Cuestionario de comportamiento CBCL.

Para el grupo de Hyman y colaboradores (2005) hay una relación evidente y significativa entre el TEA y el TDAH. En su investigación realizada con un grupo de 81 niños afectados con NF1, el 38% (31 niños) cumplían los criterios diagnósticos para un TDAH, sin embargo en el grupo control solo 6 niños de los 49 que conformaban la muestra cumplían criterios. Cuando valoraron la comorbilidad entre TEA y TDAH, 7 de los 10 niños con NF1 y dificultades académicas cumplían criterios diagnósticos para el TDAH. En contraste, de los 8 niños con NF1 que presentaban discalculia solo 3 tenían TDAH. De su investigación concluyen que, el TDAH está presente con la misma frecuencia tanto en niños con NF1 y TEA como en niños con NF1 y dificultades generales de aprendizaje. En cuanto a los niños que no presentaban dificultades de aprendizaje pero si NF1 mostraban una menor proporción de TDAH pero aún así significativamente mayor que al grupo control. Destacan la alta comorbilidad entre el TDAH y dificultades académicas (70%).

Noll y colaboradores. (2007) afirman que los niños con NF1 desarrollan más a menudo TDAH subtipo con predominio del déficit de atención que la población general, en la cual el subtipo mixto hiperactivo/impulsivo tiene una mayor prevalencia.

### **2.2.2. Fenotipos cognitivos**

#### a) *Subtipos de alteraciones cognitivas*

El fenotipo de trastorno específico de aprendizaje (TEA) se refiere a una amplia clase de déficit cognitivos manifestados como una discrepancia entre la capacidad cognitiva general (CIT) y las habilidades académicas (matemáticas, lectura, deletreo y escritura). Los estudios iniciales sugerían que los TEA de tipo no verbal eran especialmente importantes y frecuentes en pacientes con NF1. Sin embargo, estudios recientes han mostrado que TEA de tipo verbal como lectura y deletreo son también comunes en esta población. Hay que tener una especial consideración en incluir entre los factores que afectan al desempeño cognitivo y al aprendizaje la presencia de tumores cerebrales. La inclusión (Moore et al., 1994) o no de pacientes NF1 con tumores cerebrales (Hyman, Shores y North, 2005) que han recibido tratamiento o no, afecta a la interpretación de los resultados. La presencia de tumores repercute en los procesos cognitivos y en la capacidad de aprendizaje, y muchos estudios han excluido los pacientes con NF1 y su influencia en los procesos de aprendizaje debe considerarse parte del espectro clínico de la enfermedad.

En la investigación que realizaron M. J. Descheemaeker y colaboradores (2005) no se apoya la hipótesis de que la NF1 este asociada con el concepto neuropsicológico de Síndrome de Habilidades No Verbales (SHANV). A esta misma conclusión llegaron Mazzoco y colaboradores (1995), Denckla (1996), Dilts (1996) y Cutting y colaboradores (2000). Los problemas aritméticos como aspecto cardinal del síndrome sólo se observaron en 4 de los 17 niños que formaban la muestra. El buen resultado en lectura comprensiva es otra observación que no encaja con el modelo de SHANV. Finalmente, los resultados en los test de funciones cognitivas específicas mostraron diversas dificultades, por ejemplo la percepción táctil fue una de las mejores funciones neuropsicológicas desarrolladas mientras que el concepto de SHANV implica debilidad en el desarrollo de las mismas. Se

observaron también problemas neurolingüísticos, particularmente en la memoria auditiva a largo plazo, pero menos pronunciados que los problemas de memoria visual a corto plazo, los motores complejos, en el funcionamiento ejecutivo y en atención sostenida. Muchos estudios (Hofman et al., 1994; North et al., 1994; Mazzocco et al., 1995; Denckla 1996; Dilts et al., 1996; Brewer et al., 1997; Cutting et al., 2000; Kayl & Moore III, 2000) mostraron problemas neurolingüísticos asociados, además de déficit visoperceptivos. Sin embargo, los déficit neurolingüísticos raramente ocurren como únicos síntomas, mientras que los problemas visoperceptivos sin déficit neurolingüístico se han observado más frecuentemente.

### **2.2.3. Impacto de las hiperseñales en T2**

Las hiperseñales en T2 o UBO (unidentified bright object) suelen estar localizados en el cerebelo, tronco cerebral, tálamo y ganglios de la base, siendo ésta última localización predominante (Levine et al., 2006). Las investigaciones más recientes sobre hiperintensidades en T2 estiman en un 70% su frecuencia de aparición (Hyman et al. 2007; Lopes Ferraz et al., 2008). Histológicamente, los UBOs son una proliferación hiperplásica de la glía por lo que la materia blanca espongiiforme cambia, razón por la cual se cree que aparece el edema intramielínico. De esta forma, se ha postulado que las anomalías en la mielina podrían ser parcialmente responsables de las dificultades cognitivas observadas. La relación entre estas hiperintensidades y la disfunción cognitiva ha sido controvertida. Mientras algunos estudios no han encontrado asociación, recientes investigaciones han encontrado relación entre disfunción cognitiva y la presencia, número y localización de

esas hiperintensidades en T2. La interpretación de los resultados se ha visto comprometida debido a la pequeña muestra que presentaban, el amplio rango de edad (incluso adultos), la variabilidad en la definición de los déficit cognitivos y las hiperseñales en T2, y la inclusión de pacientes con otra patología intracraneal que podría estar influyendo en la presencia de hiperintensidades y en los resultados cognitivos.

Los trabajos iniciales de Sunn y Roos (1989), Duffner et al. (1989) y Ferner et al. (1993) mostraron que no había relación entre las hiperintensidades y la cognición. Pero este trabajo fue muy criticado por no valorar el CI total en todos los pacientes. Posteriormente, se realizaron estudios con un mejor diseño, utilizando evaluaciones cognitivas más sistemáticas y cuantitativas. North et al. (1994) mostraron un CI bajo así como déficit en el lenguaje y en habilidades visoespaciales en niños con hiperintensidades en T2. Del mismo modo, en el trabajo de Joy et al. (1995) se vio un bajo CI además de dificultades atencionales, en habilidades visoespaciales y funciones ejecutivas. En un estudio realizado por Hofman et al. (1994) el número de UBOs correlaciono con los déficit en el CI. Denckla (1996) encontró que bajas puntuaciones en el CI en niños con NF1 estaba relacionado con la presencia y distribución de los UBOs. En contraste, los trabajos de Leguis et al. (1994), y de Moore et al. (1996) no mostraron ninguna diferencia significativa entre los CI de los grupos con T2 positivo y negativo, aunque en el estudio de Moore, se asoció el bajo CI con las lesiones en T2 en tálamo. Rosser y Packer (2003) concluyen en uno de sus últimos artículos que hay evidencias que sugieren una relación entre las hiperintensidades y la cognición en la NF1 pero no precisa el impacto de éstas en las diferentes áreas cognitivas. Hyman et al. (2003) muestran, tras un estudio realizado acerca de las dificultades cognitivas y la presencia de UBOs, que la existencia de hiperseñales en T2 en la infancia es el mejor predictor de disfunción cognitiva a pesar de que las hiperintensidades

desaparezcan en la edad adulta. La última investigación del grupo de Levine et al. (2006) sugiere la existencia de cociente intelectual más bajo en aquellos niños que presentan UBOs frente a aquellos que no presentan dichas hiperseñales.

Hyman et al. (2007) realizaron un estudio con 76 pacientes con edades comprendidas entre los 8 y los 16 años. Los resultados mostraron que la presencia de lesiones discretas en T2 estaba en el 71% de los NF1 y que si a estos se sumaban aquellos con lesiones difusas aparecía que el 90% de los NF1 tenían hiperseñales en T2. Los UBOs variaban en términos de frecuencia e intensidad en diferentes localizaciones anatómicas. En ganglios basales y hemisferios las lesiones hiperintensas eran más discretas, sin embargo las lesiones en tálamo, cerebelo y tronco cerebral eran más difusas. Se encontró relación entre la edad, presencia y número de hiperseñales. Aquellos que tenían hiperseñales, de media, eran más jóvenes que los que no las tenían. Estos resultados apoyan el estudio longitudinal que realizó este equipo de investigación previamente (Hyman et al., 2003), en el que se mostraba que las hiperseñales desaparecen con la edad. Pero este estudio no confirma la relación entre la presencia o número de hiperseñales y las habilidades cognitivas. No fueron capaces de replicar los resultados previos de su propio grupo y de otros que apoyaban la asociación entre la presencia de hiperseñales y disfunción cognitiva (Samango-Sprou, 1999; Feldmann et al., 2003). Esto puede ser debido a que los estudios previos tenían más o menos la misma muestra y criterios, y este estudio dobla la muestra empleada. Además, en esta investigación se emplean secciones más finas en el estudio del cerebro (secuencia T2) y dado que aparecen lesiones mal delimitadas han realizado análisis según el tipo de lesión. Así, las lesiones pueden estar influidas por la sensibilidad de la técnica de imagen utilizada, y las investigaciones previas no han tenido en cuenta esto (las diferentes lesiones y un menor grosor de las secciones).



Distintos estudios han encontrado asociación entre déficit cognitivos y localización talámica. Moore et al. (1996) encontraron una fuerte asociación entre hiperseñales en tálamo, CI, memoria, habilidades motoras y atención. Es también evidente la relación entre hiperseñales en tálamo, CI total y CI verbal así como entre CI total e hiperseñales en T2 en núcleo pulvinaris. Las lesiones en tálamo son más propensas a desarrollar efectos de masa comparadas con las hiperseñales en otras regiones, sugiriendo que las lesiones en tálamo podrían ser patológicamente diferentes a las otras hiperseñales en T2 vistas en otras localizaciones. Los niños con NF1 tienen una disminución del metabolismo en el tálamo independiente a la presencia de hiperseñales, sugiriendo esto que el retraso en el procesamiento de las señales del tálamo podría contribuir a los déficit neuropsicológicos. La espectroscopía ha mostrado que los pacientes con NF1 tienen significativamente menos N-acetilespartato en el tálamo en comparación con controles sanos (Wang et al., 2000).

Aunque las lesiones discretas en el tálamo son raras (aproximadamente un 8%), éstas parecen tener un gran impacto en el nivel general intelectual. En la investigación que realizan Hyman y colaboradores en 2007, los pacientes con lesiones discretas en tálamo presentan un CI 18 puntos más bajo que aquellos con tales lesiones; comparados con hermanos no afectados, los pacientes con NF1 y lesiones discretas en tálamo las diferencias son aún mayores (CI 28 puntos por debajo). Lesiones tanto discretas como difusas en tálamo también se asocian con puntuaciones más bajas en los índices de organización perceptiva y de velocidad de procesamiento. Estos autores sugieren que la comparación con hermanos no afectados puede ser más sensible para detectar los efectos del gen de la NF1 en la cognición que la comparación con poblaciones de niños sin patología.

Es posible que las lesiones en el tálamo en conjunción con el hipometabolismo a dicho nivel puedan agravar la disfunción talámica, con un impacto mayor que las hiperseñales en

T2 en otras regiones. El soporte para esta hipótesis es claro en el estudio citado previamente (Hyman et al., 2007), una lesión discreta en el tálamo esta asociada con mayor número y severidad de déficit cognitivos. Esta hipótesis ha sido también sugerida por otro estudio (Goh et al., 2004) que encontró que incluso pequeñas lesiones talámicas se asocian a problemas cognitivos; las lesiones en tálamo presentaban niveles elevados de colina y bajos de N-acetilaspato, lo que se relaciona con pérdida celular que conduce a un deterioro del funcionamiento cognitivo. También es posible que una patología diferente esté por debajo de las hiperseñales en el tálamo y cause la disfunción cognitiva. El trabajo antes citado también se encontró una relación entre las hiperintensidades localizadas en el globo pálido izquierdo y bajas puntuaciones en atención, e hiperintensidades localizadas en el pedúnculo cerebelar derecho y bajo rendimiento en tareas sensoriomotoras.

Una investigación reciente (Chabernaud et al., 2009) analiza la localización tálamo-estriada de los UBOs como factor de riesgo asociado a los déficit cognitivos en NF1; en su muestra la mayoría de las hiperseñales se encuentran en esa localización y de forma más específica en el área capsulo-lenticular. Para estos autores esta área es una región de gran interés dado que forma parte de redes complejas que presentan múltiples conexiones con áreas corticales que incluyen la corteza frontal y prefrontal; varios estudios (Heyder et al., 2004; Monchi et al., 2006; Melrose et al., 2007) muestran activación tálamo-estriado durante la ejecución de tareas ejecutivas, hipotetizando así que la presencia de UBOs en la región tálamo-estriada podría causar una alteración de los circuitos cortico-subcorticales y que provocaría las alteraciones ejecutivas presentes en estos pacientes y también sus dificultades en tareas no verbales como las praxias visonstructivas que pueden alterarse no sólo por una inadecuada percepción de relaciones espaciales sino por una inapropiada planificación. Revisando la investigación previa Hachon et al. (2011) sugieren que parece

probado que las hiperintensidades en tálamo desempeñan un papel clave en las alteraciones cognitivas y las encontradas en ganglios basales y/o cerebelo en las dificultades motoras.

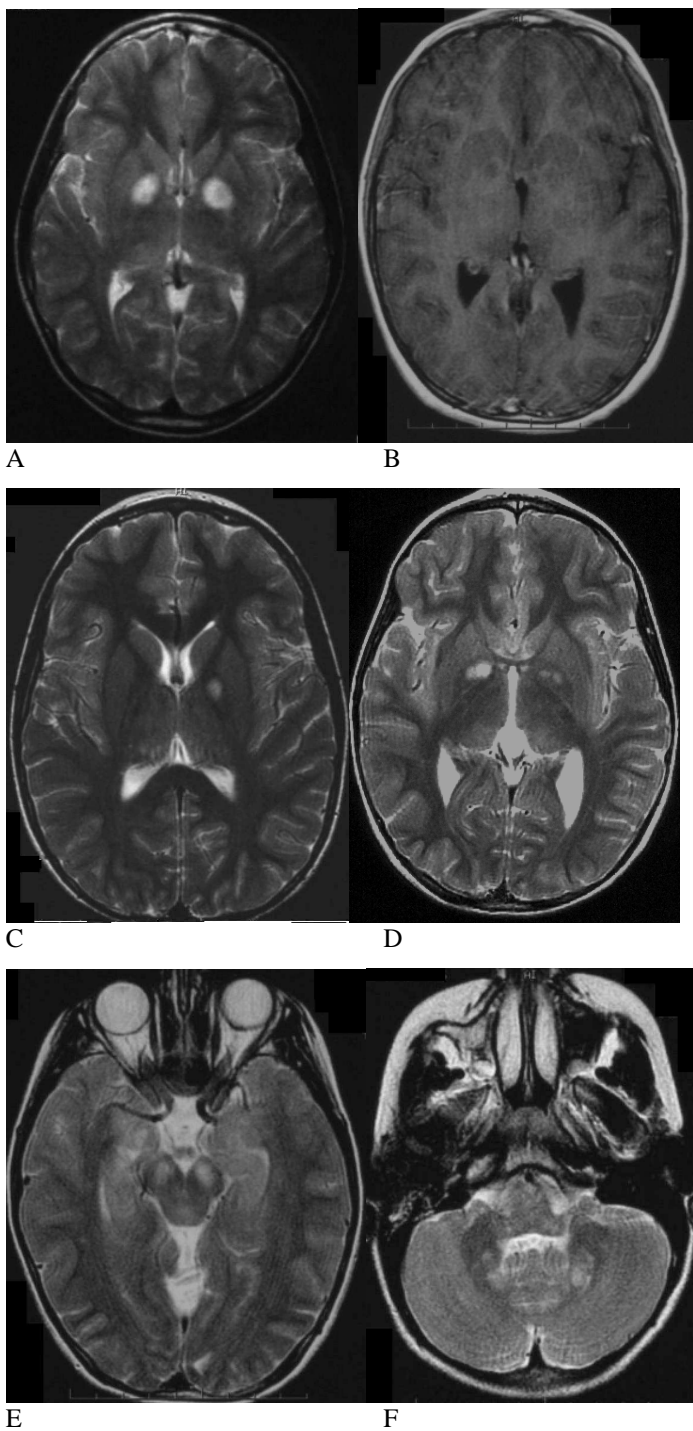


Figura 3. Imágenes de RMN en T2 de pacientes con NF1 y con UBOs en diferentes localizaciones. A: Localización bilateral en el tálamo-estriado; B: Ausencia de captación de gadolinio en T1 en el mismo paciente que A; C: Localización unilateral en el tálamo-estriado; D: Localizaciones múltiples en tálamo-estriado; E: Localización en tronco cerebral; F: Localización bilateral en cerebelo (Fuente: Chabernaud et al. 2009)

### 2.3. CONCLUSIONES

Como se ha podido comprobar a lo largo de los estudios presentados, la NF1 lleva asociados no sólo los aspectos físicos y médicos que son contemplados en los criterios diagnósticos consensuados en 1988 y revisados en 1997 por Gutman y colaboradores, sino que también hay un grupo importante de déficit cognitivos y conductuales con los que cursa esta enfermedad que aún no han podido ser considerados como criterios diagnósticos debido a la falta de una mayor investigación.

La NF1 habitualmente se asocia con un CI más bajo que la población general, un retraso en la adquisición de las habilidades motoras tanto finas como gruesas, dificultades en habilidades visoespaciales y de lenguaje, y déficit en procesos atencionales y funciones ejecutivas. No queda claro si la NF1 cursa o no con dificultades en los procesos mnésicos debido al escaso número de investigaciones al respecto. En cuanto a habilidades no verbales, tareas que requieren juicios de orientación de líneas aparecen deficitarias en múltiples investigaciones, siendo considerada para algunos autores como un signo patognomónico de las alteraciones cognitivas de este grupo de pacientes. Las dificultades en habilidades lingüísticas, según algunos autores, también caracterizan el perfil cognitivo de estos pacientes pero son menos acusadas que los déficit no verbales.

Hasta la fecha los estudios neuropsicológicas en la población con NF1 se han centrado en analizar aspectos parciales del funcionamiento cognitivo y conductual de estos pacientes sin que se haya podido definir con claridad un fenotipo asociado a esta patología. No hay acuerdo acerca del predominio de dificultades lingüísticas o visoespaciales; tampoco los perfiles encontrados hasta la fecha parecen coincidir con los clásicamente conocidos como Trastornos Específicos de Aprendizaje (TEA), relacionados bien con las habilidades del

lenguaje, como es el caso de la dislexia, o con las habilidades no verbales como sería el trastorno de aprendizaje no verbal. De esta forma, parecen presentar su propio fenotipo cognitivo con dificultades de aprendizaje diferenciadas de las clásicamente establecidas por la literatura.

Por otro lado, sí parece estar claro que la NF1 cursa con un déficit en los procesos atencionales, valorándose a la posibilidad de que el Trastorno por Déficit de Atención (TDAH) pueda formar parte del fenotipo de la NF1. Del mismo modo, las dificultades en las funciones ejecutivas que forman parte del TDAH estarían presentes en la NF1.

La proporción de dificultades de aprendizaje que aparece en poblaciones normales es superada en la población que padece NF1, aumentando notablemente el riesgo de padecerlas por parte de los niños, no así por parte de las niñas que barajan una incidencia similar a la de la población general. Las dificultades se han asociado con diferencias anatómicas en el plano temporal izquierdo en niños con NF1 en comparación con niños sanos.

Con respecto a la influencia de las lesiones de hiperseñal que aparecen en T2 en niños con NF1, su presencia parece asociarse con un bajo CI, el número de hiperseñales y su localización se relacionan con una mayor afectación cognitiva. En concreto lesiones específicamente localizadas en el tálamo se han asociado con un peor rendimiento cognitivo comparado con otras localizaciones (ganglios basales, tronco cerebral...). Sin embargo, hay estudios que informan sobre la posibilidad de que las lesiones encontradas en el tálamo sean de índole distinta a las encontradas en otras localizaciones. Las hiperseñales desaparecen con la edad, no estando presentes en poblaciones de adultos afectados de NF1, sin embargo los déficit cognitivos sí se siguen registrando por lo que parece claro el impacto de las mismas durante el desarrollo evolutivo, aunque no se sabe cómo se produce.

De forma resumida la investigación previa sugiere que los niños con NF1:

- presentan un CI más bajo que el de la población general aunque dentro de la normalidad
- muestran dificultades de aprendizaje pero con perfiles distintos a los clásicamente descritos en la literatura al respecto
- cursan con dificultades atencionales y en el funcionamiento ejecutivo similares a los descritos en poblaciones de niños con TDAH
- la presencia de hiperseñales en T2 se asocia con alteraciones en el rendimiento cognitivo

El objetivo de este trabajo es, a partir del estudio de una muestra seleccionada que incluye niños con NF1, TDAH y controles, valorar los déficit cognitivos que aparecen y si éstos se asocian a un perfil cognitivo concreto como pueden ser los TEA, ver las similitudes con el grupo de TDAH y valorar el impacto de las hiperseñales en el rendimiento cognitivo. Todo ello, con la finalidad de poder establecer criterios que nos ayuden a poder diseñar intervenciones ajustadas a las necesidades de estos niños y programas preventivos en poblaciones preescolares que puedan minimizar el impacto de la enfermedad sobre el rendimiento académico y el ajuste en otros entornos.

### **3. ESTUDIO EMPIRICO: METODOLOGIA**

#### **3.1. OBJETIVOS.**

El objetivo general de esta tesis es profundizar en el estudio de los déficit neuropsicológicos asociados a la NF1.

Para ello se han estudiado niños diagnosticados de NF1 que se han comparado con un grupo control de niños sin patología asociada y otro grupo de niños diagnosticados de TDAH. De esta forma se pretende obtener un perfil característico de la NF1 que ayude a un mejor conocimiento de esta patología y de sus necesidades, lo que puede contribuir a planificar de forma precoz una intervención que disminuya los déficit cognitivos y mejore su adaptación tanto social como académica.

Como se ha descrito con anterioridad, los perfiles cognitivos obtenidos, en las investigaciones realizadas con esta población, se han relacionado con los descritos en los niños con dificultades de aprendizaje obteniendo así, por un lado, perfiles cognitivos clásicos de dificultades de aprendizaje no verbal y, por otro, de dificultades verbales. De

otra parte, también se han relacionado las dificultades cognitivas encontradas en este grupo de niños con las encontradas en los niños diagnosticados de Trastorno con déficit de atención con o sin hiperactividad (TDAH).

La investigación se ha realizado con exploraciones neuropsicológicas extensas que han incluido una evaluación de todas las funciones cognitivas, medidas de alteraciones psicopatológicas y pruebas de neuroimagen (resonancia magnética nuclear).

De esta forma se plantean como objetivos:

1. Analizar las características de las alteraciones cognitivas presentes en una muestra de niños con NF1 para establecer su fenotipo cognitivo.
2. Comparar los perfiles cognitivos de los pacientes con NF1 con los de niños diagnosticados de TDAH.
3. Estudiar el impacto de la presencia de hiperseñales en RMN en el rendimiento cognitivo de la muestra con NF1
4. Analizar en el grupo UBO+ si los déficit cognitivos se relacionan con la localización de las señales de alta intensidad en la RMN sobre todo con una localización talámica.

### 3.2. HIPÓTESIS.

Para conseguir estos objetivos se plantean las siguientes hipótesis de investigación:

1. De acuerdo con el objetivo 1 (*Analizar las características de las alteraciones cognitivas presentes en una muestra de niños con NF1 para establecer su fenotipo cognitivo*), se establecen las siguientes hipótesis:



1.1: Los niños de la muestra NF1 presentarán un CI en el rango de la normalidad pero ligeramente más bajo que el grupo control sin patología asociada.

1.2: El análisis del funcionamiento neuropsicológico de los niños con NF1 mostrará un fenotipo cognitivo con ejecuciones, tanto en dominios de habilidades no verbales como verbales, significativamente más bajas que el grupo control sin patología asociada.

1.3: En el perfil cognitivo del grupo de niños NF1 se registrarán niveles atencionales y de funcionamiento ejecutivo significativamente más bajos que el grupo control sin patología asociada.

1.4. Aparte de las dificultades cognitivas tanto verbales como no verbales, el grupo NF1 presentará dificultades en habilidades académicas comparados con el grupo control sin patología asociada.

1.5. Los niños con NF1 presentarán en tareas de memoria niveles de ejecución más bajos que el grupo control sin patología asociada.

1.6. En el grupo de NF1 esperamos encontrar una correlación positiva entre el nivel de ejecución en pruebas de memoria y los niveles registrados en atención y funciones ejecutivas.

De acuerdo con el objetivo 2 (*Comparar los perfiles cognitivos de los pacientes con NF1 con los de niños diagnosticados de TDAH*) se establecen las siguientes hipótesis:

2.1. Los pacientes con NF1 mostrarán mayores alteraciones en habilidades visoespaciales que el grupo con TDAH.

De acuerdo con el objetivo 3 (*Estudiar el impacto de la presencia de hiperseñales en RMN en el rendimiento cognitivo de la muestra con NF1*) se establece la siguiente hipótesis:

3.1: Los pacientes con UBO+ presentarán mayor número de habilidades cognitivas deficitarias que los que no presentan hiperseñales en RMN (UBO-).

De acuerdo con el objetivo 4 (*Analizar en el grupo UBO+ si los déficit cognitivos se relacionan con la localización de las señales de alta intensidad en la RMN sobre todo con una localización talámica*) se establece la siguiente hipótesis:

4.1: La presencia de UBO+ en el tálamo, mostrará un impacto sobre el rendimiento cognitivo general presentando como grupo un CI más bajo, comparado con el grupo que presenta hiperintensidades en otras localizaciones.

4.2: El grupo con UBO+ en tálamo presentará alteraciones cognitivas en un mayor número de habilidades que el grupo de pacientes con hiperintensidades en T2 en otras localizaciones que no sean el tálamo

### 3.3. PARTICIPANTES

Los sujetos proceden del Hospital Universitario Niño Jesús, hospital que atiende la mayor proporción de pacientes pediátricos con NF1 de la Comunidad de Madrid dado que es hospital de referencia para dicha patología. Se tuvo acceso al archivo de historias clínicas del mismo pudiendo acceder a evaluaciones realizadas hasta el año 2009. Esto permitió contar con una muestra mayor de niños con NF1, enfermedad que como se ha visto con anterioridad presenta una baja prevalencia.

El diagnóstico fue llevado a cabo por la sección de Neurología infantil que derivaba estos niños a la sección de Psiquiatría y Psicología (consulta de neuropsicología) para una evaluación de las dificultades cognitivas, conductuales o socioemocionales.

En cuanto a la muestra de TDAH también fue recogida del Hospital Universitario del Niño Jesús y del Hospital Beata María Ana de Jesús. El diagnóstico se realizó con criterios clínicos, siguiendo los formulados en el DSM- IV.

Los criterios de selección de la muestra de NF1 se recogen a continuación:

Criterios de inclusión:

1. Encontrarse en un rango de edad de 5 a 15 años
2. Cumplir con los criterios diagnósticos establecidos por la National Institute of Health Consensus Development Conference evaluados por el servicio de Neurología Pediátrica del Hospital Universitario Infantil Niño Jesús.
3. Haberse realizado una RM craneal en el momento de la evaluación neuropsicológica.

Criterios de exclusión:

1. Presentar alteraciones sensoriales significativas no corregidas (auditivas o visuales) que pudieran contaminar la exploración.
2. Presentar patología del SNC (hidrocefalia, epilepsia, tumores intracraneales...), excepto gliomas ópticos asintomáticos.
3. Diagnóstico de retraso mental.

Como grupos controles se emplearon niños diagnosticados de TDAH y niños sin patología asociada. Los criterios de inclusión y exclusión empleados son los siguientes:

Criterios de inclusión:

1. Encontrarse en un rango de edad de 5 a 15 años
2. Cumplir criterios clínicos DSM-IV para el diagnóstico de TDAH.
3. No haber iniciado en el momento de la evaluación tratamiento farmacológico para el TDAH.

Criterios de exclusión:

1. Presentar algún tipo de patología neurológica asociada (epilepsia, tumores...).
2. Comorbilidad del TDAH con otras alteraciones psicopatológicas.
3. Presentar alteraciones sensoriales significativas no corregidas (auditivas o visuales) que puedan contaminar la exploración.

En cuanto al grupo de sujetos sin patología, se solicitó la colaboración a varios colegios de Madrid, pidiendo la autorización a los padres de cada uno de los niños que participaron en el estudio. Como criterios de inclusión y exclusión se emplearon los siguientes:

Criterios de inclusión:

1. Encontrarse en un rango de edad de 5 a 15 años.
2. No haber repetido ningún curso académico y no presentar a juicio de los profesores ninguna dificultad académica.

Criterios de exclusión:

1. Presentar algún tipo de patología asociada, ya sea neurológica o psiquiátrica.
2. Presentar alteraciones sensoriales significativas no corregidas (auditivas o visuales) que puedan contaminar la exploración.

### 3.4. MATERIALES Y PROCEDIMIENTO

La investigación emplea un protocolo específico de evaluación neuropsicológica infantil que se utiliza desde hace años y con el que se tiene experiencia diagnóstica.

La muestra recogida, niños diagnosticados de NF1, niños diagnosticados de TDAH y un grupo control es la adecuada para poder aportar información sobre el perfil cognitivo

asociado a la NF1. El número de sujetos en el estudio limita los análisis a realizar, pero la muestra obtenida contiene mucha información por sujeto. El estudio completo de un niño así como la corrección de las pruebas comprenden unas 10 horas de trabajo. Los test se realizaron a cada uno de los sujetos en el mismo orden empleando para ello 4 días, siempre por las mañanas para evitar el posible cansancio diario.

Para cada uno de los sujetos, se dispone de la información recogida en la historia clínica y entrevista familiar. Los datos recogidos en este estudio neuropsicológico comprenden:

- Variables personales: género, edad y diagnóstico
- Datos de neuroimagen: presencia o no de hiperseñales (UBO +), número de hiperseñales y localización de las mismas.
- Puntuaciones de las distintas variables neuropsicológicas (funciones cognitivas y variables psicopatológicas) exploradas que fueron codificadas en una base de datos informatizada que permitió la realización de los análisis estadísticos pertinentes.

### **3.4.1 Descripción de los instrumentos de evaluación y protocolo de evaluación**

La evaluación neuropsicológica se llevó a cabo mediante la aplicación de un batería ecléctica que ya ha mostrado su utilidad en la evaluación de población pediátrica con alteraciones neurológicas, las distintas pruebas empleadas que se muestran en la tabla 2, proporcionan información de todos los dominios cognitivos.

#### *a) Baterías generales*

##### I. Escalas Wechsler

Están validadas para nuestra población contando con baremos españoles y traducidas a nuestro idioma. En este estudio se han empleado las siguientes escalas:

- WPPSI: Escala de inteligencia para preescolar y primaria (4-6,5 años)
- WISC-R: Escala de inteligencia Wechsler para niños (6-16 años)
- WISC-IV: Escala de inteligencia Wechsler para niños (6-16 años)

De ellas se ha utilizado la puntuación del cociente intelectual (CI) obtenida en cada uno de los sujetos.

La muestra esta formada por sujetos valorados hasta el año 2009 correspondiendo así las evaluaciones a diferentes años en los que se han empleado distintas versiones de las escalas Wechsler en función de sus actualizaciones. Por esta razón se ha descartado emplear todos los índices y factores de inteligencia contemplando sólo la puntuación obtenida del CI total, puntuación resumen que estima el funcionamiento general de tipo intelectual del sujeto y considerada la puntuación más representativa del factor del funcionamiento intelectual global.

II. Baterías de Habilidades Cognitivas y Rendimientos Académicos revisadas de Woodcock-Muñoz (1996).

Son pruebas adaptadas a la lengua castellana y que permiten evaluar desde los 2 a los 90 años, lo que favorece su uso para estudios longitudinales. A pesar de no ser baterías diseñadas para su uso neuropsicológico, su uso cada vez es mayor debido a sus excelentes cualidades psicométricas, aspecto que ya destacó Lezak (2004).

Los subtest que se han empleado en este estudio de la Batería de Habilidades Cognitivas son los siguientes:

1. Memoria para frases: es una prueba que evalúa memoria verbal inmediata

2. Pareo visual: es una prueba de rapidez de procesamiento que requiere atención selectiva.
3. Palabras incompletas: es una prueba de procesamiento auditivo y discriminación fonética.
4. Integración visual: es una prueba de cierre gestáltico
5. Vocabulario sobre dibujos: es una prueba de denominación.
6. Análisis-síntesis: es una prueba que evalúa la formación de conceptos.

Los subtest empleados de la batería de Rendimientos Académicos que se emplean en el estudio son los siguientes:

1. Identificación de letras y palabras: evalúa la lectura de letras y palabras de complejidad creciente.
2. Comprensión de textos: evalúa la comprensión de un texto completando una palabra que falta en dicho texto y que le dota de significado.
3. Cálculo : se evalúa a través de operaciones de cálculo propuestas con dificultad creciente, realizadas con lápiz y papel.
4. Dictado: se evalúa la escritura dictando palabras de complejidad creciente o completando frases escritas.

#### *b) Pruebas específicas*

##### I. Grooved Pegboard (Klove, 1963; Reitan, 1969)

Prueba empleada para valorar rapidez y precisión motora de la mano dominante y no dominante. Posée baremos para edades de 5 a 15 años, por sexos. Esta formada por un tablero metálico con agujeros con una muesca en distintas posiciones en los cuales el

paciente debe insertar una pequeña barra metálica. Se contabiliza el tiempo que emplea el niño en completar la tarea con las manos derecha e izquierda.

## II. Test de Retención Visual de Benton (Benton, 1974; Sivan, 1992)

Esta prueba se emplea para valorar la coordinación visomotora en niños a partir de 6 años y 11 meses. Está formada por un grupo de 10 imágenes con figuras geométricas que el paciente debe copiar directamente del modelo.

## III) Test de Reconocimiento Facial de Benton (Benton, 1983)

Test que valora el reconocimiento facial. Consiste en un cuaderno en el que figuran 22 hojas con 6 fotografías en blanco y negro, y otra fotografía sola en una hoja aparte. El paciente debe reconocer, en los 6 primeros ítems, esta foto en las otras 6 que se le muestran justo debajo, y en los ítems restantes debe reconocer 3 fotografías en las que aparece la misma persona pero en fotos tomadas desde otra perspectiva (la cara aparece más girada hacia un lado, de frente, más oscura...). Este test se emplea en valorar a niños desde los 6 años de edad.

## IV. Juicio de Orientación de Líneas (Benton, 1978; Benton, 1983)

Test que evalúa procesos no verbales. Específicamente valora el análisis visoespacial. La prueba está compuesta de 5 estímulos de práctica y 30 ítems donde se muestran 2 líneas con distinto grado inclinación que el paciente debe reconocer en una plantilla con 11 líneas distribuidas en segmentos de 18 grados. Posee datos normativos desde los 7 años.

## V. Test de la Figura compleja de Rey (Rey, 1941)

Test que se emplea en la valoración de las praxias y la memoria visoconstructivas. Consiste en realizar una copia de un dibujo geométrico complejo formado por diferentes figuras entrelazadas, pasados 3 minutos se solicita la reproducción de memoria.

## VI. Test Token para niños (De Renzi, 1962)



Prueba que valora la comprensión gramatical solicitando la manipulación de fichas (cuadrados y círculos de diferentes colores -blanco, verde, rojo, azul y amarillo- y tamaños -grande y pequeño-) siguiendo las instrucciones del evaluador. El número de elementos que se colocan frente al sujeto dependen de la edad del mismo, así como el tipo de órdenes que se le solicitan. Esta prueba se puede utilizar en niños a partir de los 3 años. En este estudio se emplea la parte V del test que valora específicamente comprensión gramatical.

#### VII. Test de Vocabulario en Imágenes PEABODY (Dunn, 1997)

Se emplea para medir el lenguaje receptivo, específicamente del vocabulario comprensivo del paciente que no requiere respuesta verbal. Al niño se le presentan 4 imágenes, y debe señalar la imagen que mejor represente la palabra que el examinador le diga. Por lo tanto, no requiere de una respuesta verbal. Se puede utilizar con niños desde los 2 años y medio.

#### VIII. Fluidez verbal con clave fonética y semántica ENFEN (Portellano, 2009)

Prueba que valora el lenguaje expresivo. Para evaluar la fluidez verbal con clave fonética se le pide al sujeto que diga el mayor número posible de palabras, en 1 minuto, que empiecen por la letra M y para explorar la fluidez verbal con clave semántica se le da el mismo tiempo y debe decir todos los animales que conozca. Esta prueba se puede aplicar desde los 6 años.

Se emplearon los baremos de dicha prueba para valorar la fluidez tanto con clave semántica como fonética de todos los niños de la muestra.

#### IX. Test de Memoria y Aprendizaje TOMAL (Reynolds, 1994)

Batería que evalúa diferentes aspectos de la memoria, tanto verbal como visual. La duración de la batería es de 45 minutos. Se puede aplicar a sujetos de entre los 5 y 19 años de edad. Esta compuestos de varios índices los cuales a su vez constan de diferentes subescalas. A continuación se describen las pruebas empleadas en este estudio:

- **Recuerdo selectivo de palabras:** el examinador lee una lista de palabras que el sujeto debe repetir. Consta de 8 ensayos en los que, cada vez, se repite las palabras que el sujeto ha omitido, y tras cada una de ellas se pide al sujeto que diga el mayor número de palabras que recuerde. Se puntúa el número de palabras correctas dichas. Evalúa el aprendizaje verbal.
- **Recuerdo selectivo de palabras demorado:** Se pide al sujeto que diga las palabras que recuerde de la lista que se le repitió previamente (prueba de aprendizaje). El tiempo entre la última presentación de la lista y la prueba de recuerdo es de 30 minutos.
- **Memoria de lugares;** Se pide al sujeto que localice la ubicación de unos estímulos (puntos) tras su presentación durante 5 segundos.
- **Recuerdo Selectivo Visual:** esta prueba consiste en una cuartilla con numerosos puntos dispuestos al azar, donde el examinador toca unos determinados puntos que seguidamente el sujeto debe tocar sin importar el orden en el que lo realice. El número máximo de ensayos son 8, debiendo ser realizados hasta que el sujeto consiga recordar todos los puntos señalados. Se puntúa el número de estímulos señalados correctamente.
- **Recuerdo Selectivo Visual Demorado:** el sujeto debe señalar los puntos que recuerde de la prueba de aprendizaje serial visual, realizada 30 minutos antes.
- **Imitación manual (complementaria):** el sujeto debe repetir con la mano una serie de movimientos que previamente el examinador realiza.

X. Test de palabras y colores. STROOP. (Golden, 1976; 1978)

Es una versión de la prueba de Stroop con tres colores. Está formada por 3 partes en las que cada una consta de un folio con 100 ítems. En la primera los 100 ítems son palabras que denominan colores (verde, rojo y azul) escritas en tinta negra. En la segunda parte en vez de palabras aparecen grupos de “x” en diferentes colores, y en la tercera se muestran palabras que denominan colores pero con tintas distintas al color que designan. El resultado de cada parte se obtiene de contar el número de palabras que el sujeto ha sido capaz de leer correctamente en 45 minutos.

Las dos primeras partes del test evalúan fundamentalmente tendencias de respuestas bien aprendidas (lectura de palabras y denominación de colores), y su ejecución no requiere procesos de control atencional por parte del sujeto. Sin embargo, la tercera parte requiere de procesos de control atencional, ya que la tendencia automática a leer las palabras debe ser suprimida para realizar con éxito la tarea de nombrar el color de la tinta. De esta forma esta parte valora la capacidad de resistir la distracción e inhibir la respuesta automática en la lectura. Esta prueba puede ser empleada desde los 7 años.

#### XI. Children’s Trail Making Test (D’Elia, 1996)

Se trata de una prueba que evalúa la capacidad para atender a dos tareas diferentes y alternar los patrones de respuesta entre ellas. El test fue diseñado para evaluar la flexibilidad, el control ejecutivo, así como la velocidad de búsqueda visual y la coordinación visomanual.

La prueba incluye dos tareas que deben ser realizadas con la mayor velocidad y precisión posible. En este estudio se emplea solo la parte A donde hay una serie de números (del 1 al 15) distribuidos aleatoriamente que deben ser unidos de menor a mayor mediante una línea. Se emplea con niños a partir de 8 años de edad.

#### XII. Test de los 5 puntos (Regard, 1982)

Prueba de fluidez no verbal, que se compone de 2 páginas con cuadrados de 5 puntos en los que el sujeto debe dibujar todos los diseños que pueda uniendo como mínimo dos de esos puntos y como máximo todos. El sujeto no debe repetir ningunos de sus diseños, han de ser todos originales. La prueba dura 5 minutos. Se puntúa el número total de dibujos únicos, perseveraciones, dibujos rotados y autocorrecciones. Se emplea desde los 6 años de edad.

*c) Protocolo de evaluación*

El protocolo neuropsicológico que se emplea para la valoración de los sujetos es el desarrollado por la Dra. Fournier del Castillo (Psicólogo Clínico Adjunto del Hospital Universitario Niño Jesús). A continuación se muestra detallado el protocolo en la tabla 2, presentando las funciones exploradas por áreas en la tabla 2 así como la descripción de las áreas, las funciones cognitivas exploradas y los test que se han empleado según la edad del paciente.

Tabla 2. Áreas de evaluación, funciones cognitivas evaluadas e instrumentos empleados

<b><i>Dominio/función y definición</i></b>	<b><i>Subtest/puntuación</i></b>	<b><i>Pruebas</i></b>
<b>Nivel intelectual:</b> puntuación resumen que estima el funcionamiento intelectual global	CIT	WPPSI (de 3 a 5 años)  WISC-R (de 6 a 16 años)  WISC IV (de 6 a 16)
<b>Rapidez y precisión motoras:</b> medida de velocidad de la ejecución manual de la mano dominante y no dominante	Puntuación Pegboard mano dominante y no dominante	Grooved pegboard.
<b>Coordinación visomotora:</b> precisión en la ejecución con la mano dominante de tareas de complejidad creciente en base a la información visual.	Puntuación copia de dibujos	Test de Retención Visual de Benton  WPPSI.
<b>Atención visual:</b> capacidad para percibir detalles	Subtest Figuras incompletas	WPPSI, WISC-R, WISC-IV.
<b>Cierre gestáltico:</b>	Subtest Cierre gestáltico	Batería Woodcock-

habilidad para conseguir percibir formas incompletas o desde perspectivas inusuales		Muñoz
<b>Procesamiento auditivo:</b> habilidad para analizar y diferenciar correctamente sonidos del habla. Requiere atención a estímulos auditivos así como mantenerlos en la memoria operativa verbal	Subtest Palabras incompletas	Batería Woodcock-Muñoz
<b>Juicio de Orientación de Líneas</b> (a partir de los 7 años) habilidad para percibir estímulos visuales con distintas posiciones en el espacio	Orientación líneas	Judgment of line orientation
<b>Reconocimiento facial</b> (a partir de los 6 años) Habilidad para reconocer caras	Reconocimiento facial	Benton facial recognition test
<b>Praxias visoconstructivas</b> (a partir de los 5 años) habilidad para dibujar figuras complejas que requiere percibir figuras con rasgos espaciales y planificar su ejecución	Puntuación copia	Test de la Figura Compleja de Rey
<b>Razonamiento abstracto no verbal</b> (a partir de los 4 años) capacidad para deducir relaciones con material que requiere procesamiento visual-espacial	Subtest Matrices	WPPSI-III, WISC-IV, WAIS-III.
<b>Razonamiento abstracto verbal</b> (a partir de los 4 años) capacidad para deducir relaciones a través del lenguaje	Subtest Semejanzas	
<b>Vocabulario receptivo</b> (a partir de los 2, 5 años) Medida del conocimiento del significado de palabras que no requiere habla del paciente	Vocabulario receptivo	PPTV. Test de vocabulario en imágenes Peabody.
<b>Comprensión gramatical</b> Medida de comprensión de estructuras lingüísticas con complejidad gramatical y sintáctica creciente que no requiere habla del paciente	Comprensión gramatical	Test Token para niños.
<b>Denominación</b> habilidad para nombrar objetos. Es una medida de la complejidad del vocabulario expresivo.	Subtest Vocabulario sobre dibujos	Batería Woodcock-Muñoz
<b>Fluidez Verbal/ Fonética</b> (a partir de los 6 años) habilidad para evocar y emitir rápidamente palabras que se inician con una letra del alfabeto	Fluidez Verbal/ Fonética Letra M	ENFEN
<b>Fluidez Verbal/ Semántica</b> (a partir de los 6 años) habilidad para evocar y emitir rápidamente palabras pertenecientes a una categoría semántica	Fluidez Verbal/ Semántica Nombres de animales.	
<b>Memoria para frases</b> (a partir de los 2 años ½) capacidad para mantener en la memoria inmediata material	Subtest Memoria para frases	Batería Woodcock-Muñoz

verbal		
<b>Aprendizaje serial verbal</b> (a partir de los 5 años) medida de la capacidad de consolidar con distintos ensayos de práctica información verbal	Subtest Recuerdo selectivo de palabras	TOMAL. Test de Memoria y Aprendizaje.
<b>Recuerdo verbal demorado</b> (a partir de los 5 años) evalúa memoria verbal a largo plazo. Es una medida de la capacidad para almacenar y recuperar información verbal previamente aprendida tras un lapso de tiempo con interferencia	Subtest Recuerdo demorado	
<b>Memoria espacial</b> (a partir de los 5 años)	Subtest Memoria para localizaciones Subtest memoria espacial	
<b>Aprendizaje serial visual</b> (a partir de los 5 años) medida de la capacidad de consolidar con distintos ensayos de práctica información viso-espacial	Subtest Recuerdo selectivo visual	
<b>Recuerdo visual demorado</b> (a partir de los 5 años) evalúa memoria viso-espacial a largo plazo. Es una medida de la capacidad para almacenar y recuperar información viso-espacial previamente aprendida tras un lapso de tiempo con interferencia	Subtest Recuerdo demorado	
<b>Atención sostenida</b> (a partir de los 4 años) capacidad para mantener la atención en el tiempo	Subtest Claves	WPPSI, WISC-R, WISC-IV.
<b>Atención dividida</b> (a partir de los 7 años) capacidad para atender a varios estímulos simultáneamente	Puntuación palabra/color	Test de palabras/colores STROOP
<b>Atención selectiva</b> (a partir de los 4 años) capacidad para bloquear estímulos irrelevantes y seleccionar aquellos relevantes al ejecutar tareas	Subtest Búsqueda de símbolos	WPPSI, WISC-R, WISC-IV.
<b>Función ejecutiva cognitiva/Secuenciación motora</b> (a partir de los 5 años) habilidad para programar secuencialmente patrones motores	Subtest Imitación motora	TOMAL. Test de Memoria y Aprendizaje.
<b>Función ejecutiva cognitiva/Resistencia a la interferencia</b> (a partir de los 7 años) habilidad para mantener las instrucciones en una tarea mientras se inhiben respuestas habituales	Puntuación de interferencia	Test de palabras/colores STROOP.
<b>Función ejecutiva cognitiva/Formación de conceptos</b> (a partir de los 6 años) Capacidad para realizar agrupaciones categoriales complejas	Subtest de conceptos Puntuación de análisis-síntesis	WISC-IV Woodcock-Muñoz
<b>Función ejecutiva cognitiva/Fluidez no verbal</b> (a partir de los 6 años) capacidad de producir dibujos distintos rápidamente.	Puntuación número de dibujos	Five-Point Test.
<b>Función ejecutiva cognitiva/Planificación</b> (a partir de los 8 años)	Subtest de laberintos Subtest de series de fotos	WISC-R K-ABC

habilidad para de forma rápida ejecutar los pasos requeridos en una tarea	Puntuación Trail 1	CCTT. Children's Color Trail Test
<b>Función ejecutiva cognitiva/Flexibilidad</b> (a partir de los 8 años) habilidad para cambiar de forma rápida el foco atencional para ajustarse a las demandas de una tarea	Puntuación Trail 2	CCTT. Children's Color Trail Test
<b>Función ejecutiva cognitiva/Memoria operativa</b> Habilidad para mantener mentalmente durante un breve periodo de tiempo información para poder trabajar con ella. (a partir de los 6 años)	Subtest de dígitos	WISC-R, WISC-IV.
<b>Lectura/Decodificación</b> (a partir de los 6 años)	Puntuación de lectura Subtest de identificación de letras y palabras	Batería Woodcock-Muñoz
<b>Lectura/Comprensión</b> (a partir de los 7 años)	Subtest Lectura/Comprensión Puntuación comprensión de textos	
<b>Escritura/Dictado</b> (a partir de los 6 años)	Subtest Dictado	
<b>Aritmética/Problemas</b> (a partir de los 6 años)	Subtest Aritmética	WPPSI, WISC-R, WISC-IV

#### *d) Perfil neuropsicológico*

La información recogida de las diferentes pruebas empleadas para la evaluación del funcionamiento cognitivo se muestra en el perfil neuropsicológico – ver figura 1.

Este perfil se realiza con una base de datos diseñada para el estudio donde se recogen, además de todas las variables relevantes de la historia clínica, todos los resultados de las pruebas realizadas.

Para la elaboración de dicho perfil todas las puntuaciones obtenidas se interpretan según los baremos de cada prueba siendo así comparados con la población general. Posteriormente, todas las puntuaciones se transforman a puntuaciones Z (media 0 y desviación típica 1) con el objetivo de poder equipararlas. De esta forma podemos ver que funciones cognitivas se encuentran dentro de la norma (puntuaciones entre  $Z=-1$  y  $Z=1$ ), cuales se encuentran por debajo de la norma (puntuaciones inferiores a -1), informándonos así de la existencia de un

déficit, y cuales se encuentran por encima suponiendo éstas los puntos fuertes del sujeto (puntuaciones superiores a 1). Cuanto menor es la puntuación de la función valorada mayor es el déficit, de forma que si la puntuación esta entre -1 y -2 se considera un déficit ligero, si esta entre -2 y -3 como moderado, y grave si esta por debajo de -3.

Así, por ejemplo, en el perfil que se muestra en la tabla 4, se registran déficit ligeros en las funciones de procesamiento mental compuesto, razonamiento abstracto no verbal, vocabulario receptivo, secuenciación motora y problemas aritméticos; y déficit moderados en memoria visoconstructiva y en fluidez no verbal. El resto de puntuaciones obtenidas se encuentran dentro de la norma a excepción de las funciones de orientación de líneas, reconocimiento facial, procesamiento auditivo, fluidez verbal fonética, aprendizaje serial visual y formación de conceptos que se sitúan por encima de la media pudiendo ser así consideradas como puntos fuertes.



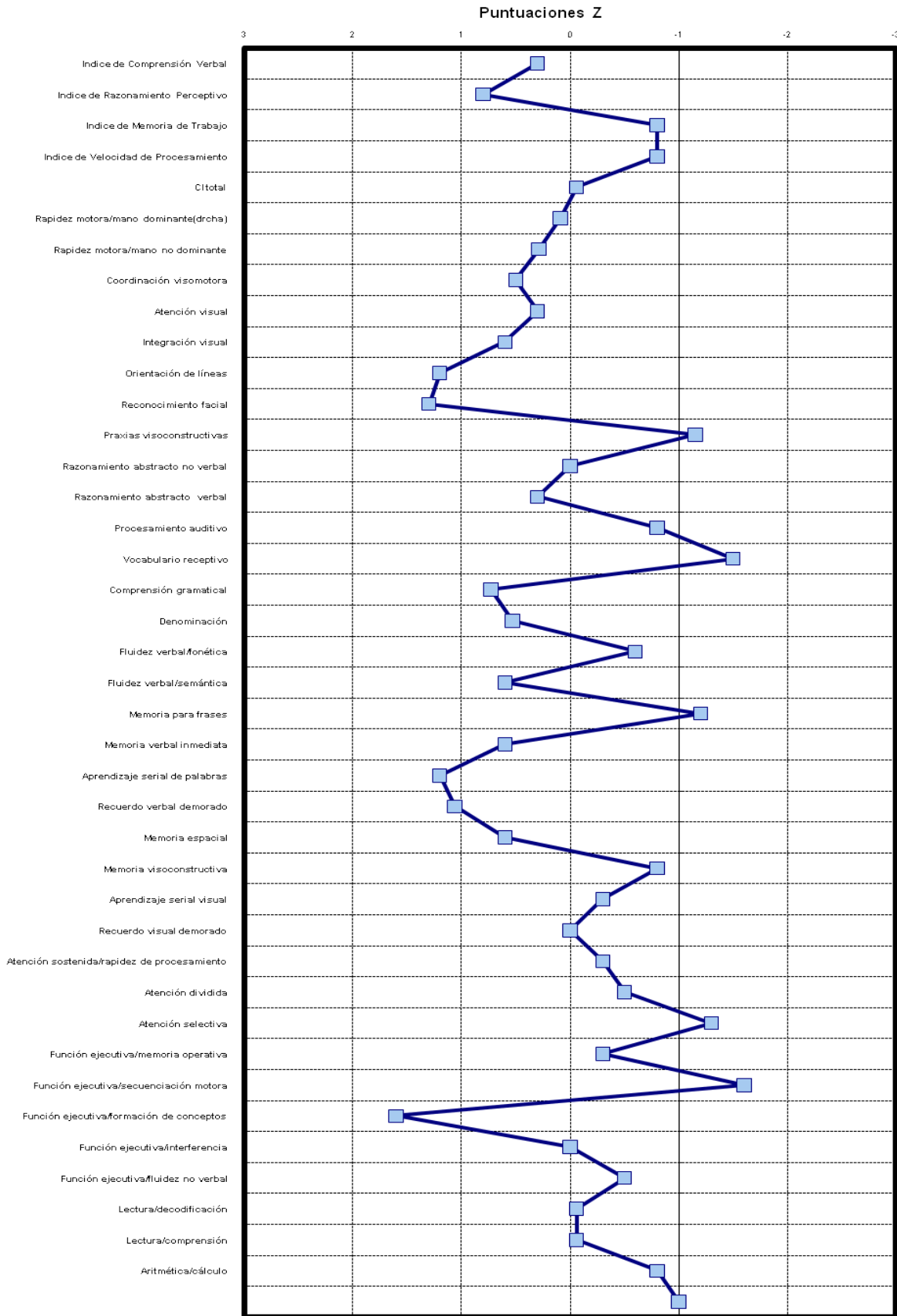


Figura 4. Perfil neuropsicológico

## **4. RESULTADOS**

### 4.1. ESTUDIO DE VARIABLES CATEGORICAS

#### 4.1.1. Distribución de la muestra por sexos y por lateralidad

En cuanto a la distribución de hombres y mujeres en los tres grupos (control, neurofibromatosis y TDAH), no se hallaron diferencias significativas entre los tres grupos ( $\chi^2(2) = 4.17$ ;  $p=.124$ ).

Tabla 3. Distribución de la muestra por sexos

	<b>Niños</b>		<b>Niñas</b>	
<b>Grupo</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Sin patología</b>	19	65.5	10	34.5
<b>Neurofibromatosis</b>	32	68.1	15	31.9
<b>TDAH</b>	37	84.1	7	15.9
<b>Total</b>	88	73.3	32	36.7

Por lo que se refiere a la lateralidad entre los tres grupos (control, neurofibromatosis y TDAH), se halló una tendencia hacia la significación estadística, en el sentido de un mayor número de zurdos en el grupo de niños con neurofibromatosis ( $\chi^2(2) = 5.41$ ;  $p=.067$ ).

Tabla 4. Lateralidad en la muestra

Grupo	Diestro		Zurdo	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Sin patología	29	100	0	0
Neurofibromatosis	40	85.1	7	14.9
TDAH	41	93.2	3	6.8
Total	88	73.3	32	36.7

## 4.2. ESTUDIO DE LAS VARIABLES CUANTITATIVAS

### 4.2.1. Estudio descriptivo

A continuación se presentan las tablas que hacen referencia al número de sujetos (n) y el Intervalo de Confianza (I. de C.), así como a los valores mínimos y máximos (Mín-Máx) para cada una de las variables medidas. Los valores medios pueden consultarse en la figura que sigue a la presente Tabla.

Tabla 5. Número de sujetos, media, desviación estándar, intervalo de confianza y valor mínimo y máximo para las variables neuropsicológicas estudiadas

	Grupo	n	$\bar{X}$	D. E.	I. de C.	Mín-Máx
<b>Edad</b>	Sin patología	29	8,64	1,78	7,96 – 9,31	5,75 – 13,50
	Neurofibromatosis	47	9,53	2,60	8,77 – 10,29	5 – 15
	TDAH	44	9,42	2,37	8,69 – 10,14	6 – 14,41
<b>CI Total</b>	Sin patología	29	0,55	0,55	0,34 – 0,75	-0,53 – 1,53
	Neurofibromatosis	47	-0,44	0,95	-0,71 – -0,16	-2,40 – 1,66
	TDAH	44	-0,21	0,75	-0,44 – 0,01	-1,73 – 1,13
<b>RM/MD</b>	Sin patología	27	0,34	0,48	0,15 – 0,53	-0,56 – 1,10
	Neurofibromatosis	47	-0,29	1,32	-0,68 – 0,10	-6,54 – 2,46
	TDAH	43	-0,42	1,11	-0,76 – 0,08	-3,21 – 1,21
<b>RM/MND</b>	Sin patología	27	0,13	0,50	-0,06 – 0,33	-0,70 – 0,95

	<b>Grupo</b>	<b>n</b>	$\bar{X}$	<b>D. E.</b>	<b>I. de C.</b>	<b>Mín-Máx</b>
	Neurofibromatosis	47	-0,53	1,06	-0,84 – -0,22	-3,00 – 2,26
	TDAH	43	-0,44	1,25	-0,82 – -0,05	-4,87 – 1,10
<b>CV</b>	Sin patología	29	0,41	0,47	0,23 – 0,59	-,89 – 1,29
	Neurofibromatosis	47	-0,53	1,21	-0,89 – -0,17	-5,98 – 1,29
	TDAH	44	-0,51	0,99	-8,81 – - 0,21	-4,02 – 1,23
<b>AV</b>	Sin patología	29	0,35	0,67	0,09-0,60	-1,33 – 1,66
	Neurofibromatosis	47	-0,07	0,83	-0,31 – 0,17	-2,00 – 2,00
	TDAH	44	0,07	0,77	-0,16 – 0,31	-1,33 – 1,33
<b>IV</b>	Sin patología	29	0,26	0,71	-0,01 – 0,53	-1,00 – 1,60
	Neurofibromatosis	47	0,00	0,93	-0,27 – 0,27	-2,60 – 1,60
	TDAH	44	0,30	0,76	0,07 – 0,53	-1,00 – 1,66
<b>RC</b>	Sin patología	25	0,32	0,75	0,01 – 0,63	-1,01 – 1,70
	Neurofibromatosis	39	-0,70	1,44	-1,16 – -0,23	-5,67 – 1,80
	TDAH	34	0,28	0,89	-0,03 – 0,59	-1,48 – 2,36
<b>OL</b>	Sin patología	26	0,63	0,92	0,26 – 1,00	-1,35 – 2,48
	Neurofibromatosis	39	-0,83	1,51	-1,32 – -0,34	-4,42 – 1,37
	TDAH	31	0,27	0,74	-0,00 – 0,54	-1,35 – 1,53
<b>PC</b>	Sin patología	29	0,26	0,84	-0,06 – 0,57	-1,20 – 1,83
	Neurofibromatosis	47	-0,57	1,08	-0,89 – -0,25	-2,70 – 1,22
	TDAH	44	-0,26	1,01	-0,57 – 0,05	-2,66 – 2,21
<b>RANV</b>	Sin patología	29	0,66	0,77	0,37 – 0,95	-1,00 -3,00
	Neurofibromatosis	47	-0,53	1,02	-0,83 – -0,23	-3,68 – 1,33
	TDAH	44	0,30	0,79	0,05 – 0,54	-1,00 – 2,00
<b>RAV</b>	Sin patología	29	0,16	0,70	-0,11 – 0,43	-1,60 – 1,66
	Neurofibromatosis	47	-0,04	1,05	-0,35 – 0,27	-2,66 – 2,13
	TDAH	44	0,20	0,88	-0,06 – 0,47	-1,33 – 2,33
<b>PA</b>	Sin patología	29	-0,31	1,27	-0,79 – 0,18	-2,70 – 3,60
	Neurofibromatosis	47	-0,89	1,00	-1,18 – -0,60	-3,26 – 2,20
	TDAH	44	-0,46	0,85	-0,72 – -0,20	-2,60 – 1,46

	<b>Grupo</b>	<b>n</b>	$\bar{X}$	<b>D. E.</b>	<b>I. de C.</b>	<b>Mín-Máx</b>
<b>VR</b>	Sin patología	29	1,37	0,81	1,06 – 1,67	0,53 – 2,60
	Neurofibromatosis	47	0,27	1,25	-0,10 – 0,63	-3,00 – 2,93
	TDAH	44	0,51	0,93	0,22 – 0,78	-1,66 – 2,06
<b>CG</b>	Sin patología	29	0,22	0,75	-0,06 – 0,51	-1,43 – 1,90
	Neurofibromatosis	47	0,07	0,82	-0,17 – 0,31	2,60 – 1,57
	TDAH	44	0,22	0,69	0,00 – 0,43	-1,66 – 1,55
<b>D</b>	Sin patología	29	1,21	0,78	0,91 – 1,51	-0,40 – 2,47
	Neurofibromatosis	47	0,69	1,00	0,39 – 0,98	-1,33 – 2,73
	TDAH	44	1,02	0,85	0,76 – 1,27	-0,33 – 2,93
<b>FV/FON</b>	Sin patología	27	0,26	1,48	-0,33 – 0,84	-2,48 – 3,70
	Neurofibromatosis	44	-0,15	1,21	-0,52 – 0,21	-2,40 – 3,00
	TDAH	42	0,19	1,16	-0,17 – 0,55	-2,70 – 2,16
<b>FV/SEM</b>	Sin patología	28	1,04	1,17	0,58 – 1,49	-0,90 – 4,63
	Neurofibromatosis	47	0,60	1,35	0,20 – 1,00	-2,45 – 3,26
	TDAH	43	0,88	1,07	0,55 – 1,21	-1,97 – 3,00
<b>MEM/PAL</b>	Sin patología	17	0,36	0,78	-0,04 – 0,76	-0,73 – 1,80
	Neurofibromatosis	36	-0,41	0,59	-0,60 – -0,20	-1,33 – 1,33
	TDAH	26	-0,49	0,82	-0,82 – -0,15	-1,66 – 1,33
<b>MEM/FR</b>	Sin patología	29	0,13	0,86	-0,19 – 0,45	-1,40 – 1,86
	Neurofibromatosis	46	-0,35	0,80	-0,59 – -0,11	-2,80 – 1,46
	TDAH	44	-0,15	0,71	-0,36 – 0,06	-1,53 – 1,80
<b>APS/PAL</b>	Sin patología	28	0,42	0,92	0,06 – 0,77	-1,60 – 2,66
	Neurofibromatosis	44	-0,22	1,06	-0,54 – 0,10	-3,06 – 2,33
	TDAH	37	-0,17	1,14	-0,55 – 0,21	-2,40 – 2,20
<b>R/VERBA</b> <b>L/DEM</b>	Sin patología	28	0,55	1,00	0,16 – 0,94	-1,86 – 2,66
	Neurofibromatosis	43	-0,07	0,99	-0,38 – 0,23	-2,33 – 2,13
	TDAH	37	-0,32	1,30	-0,75 – 0,12	-2,66 – 2,66
<b>M.ESP</b>	Sin patología	29	0,58	0,71	0,31 – 0,85	-0,33 – 2,00
	Neurofibromatosis	47	0,09	0,80	-0,15 – 0,32	-2,00 – 1,66

	<b>Grupo</b>	<b>n</b>	$\bar{X}$	<b>D. E.</b>	<b>I. de C.</b>	<b>Mín-Máx</b>
	TDAH	41	0,20	0,71	-0,02 – 0,42	-1,60 – 1,66
<b>M.VISO</b>	Sin patología	29	0,19	1,22	-0,28 – 0,65	-2,18 – 3,00
	Neurofibromatosis	39	-0,28	1,25	-0,68 – 0,12	-3,65 – 2,40
	TDAH	33	-0,17	0,98	-0,51 – 0,18	-2,23 – 2,26
<b>APS/VIS</b>	Sin patología	28	0,28	1,01	-0,11 – 0,68	-1,66 – 2,66
	Neurofibromatosis	42	0,02	1,05	-0,31 – 0,35	-3,00 – 2,33
	TDAH	35	-0,25	0,77	-0,51 – 0,02	-2,00 – 1,33
<b>R/VIS/DE M</b>	Sin patología	29	0,12	0,48	-0,06 – 0,29	-1,30 – 0,66
	Neurofibromatosis	41	-0,14	0,94	-0,44 – 0,16	-2,33 – 2,93
	TDAH	34	0,17	0,50	0,00 – 0,35	-1,00 – 1,33
<b>AT/SOS/V EL</b>	Sin patología	29	0,42	0,83	0,10 – 0,73	-1,00 – 2,33
	Neurofibromatosis	47	-0,12	1,15	-0,46 – 0,21	-2,66 – 3,00
	TDAH	44	-0,69	1,07	-1,01 – -0,36	-3,20 – 1,30
<b>AT/DIV</b>	Sin patología	26	-0,24	0,53	-0,45 – -0,02	-1,18 – 0,54
	Neurofibromatosis	38	-0,93	0,72	-1,16 – -0,69	-2,54 – 0,45
	TDAH	32	-0,95	0,61	-1,17 – -0,73	-2,80 – 0,18
<b>AT/SEL</b>	Sin patología	27	-0,06	0,60	-0,30 – 0,17	-1,20 – 1,00
	Neurofibromatosis	39	-0,28	1,21	-0,67 – 0,11	-2,60 – 2,33
	TDAH	31	-0,46	0,83	-0,76 – -0,16	-1,47 – 1,00
<b>FE/SEQM OT</b>	Sin patología	29	0,41	0,92	0,06 – 0,76	-1,66 – 2,33
	Neurofibromatosis	46	-0,20	1,00	-0,49 – 0,10	-2,00 – 2,00
	TDAH	44	-0,23	0,72	-0,45 – -0,10	-2,00 – 1,66
<b>FE/PLAN</b>	Sin patología	27	0,51	0,67	0,24 – 0,77	-1,00 – 2,00
	Neurofibromatosis	47	-0,28	1,41	-0,70 – 0,13	-3,00 – 2,66
	TDAH	42	-0,31	1,06	-0,63 – 0,02	-3,00 – 1,66
<b>FE/INT</b>	Sin patología	25	-0,15	0,64	-0,42 – 0,11	-1,35 – 1,40
	Neurofibromatosis	39	-0,44	0,65	-0,65 – -0,22	-2,33 – 0,78
	TDAH	35	-0,33	0,74	-0,58 – -0,07	-1,30 – 1,66
<b>FE/FL/NO</b>	Sin patología	24	0,34	0,87	-0,03 – 0,71	-1,50 – 1,78

	<b>Grupo</b>	<b>n</b>	$\bar{X}$	<b>D. E.</b>	<b>I. de C.</b>	<b>Mín-Máx</b>
<b>VERB</b>	Neurofibromatosis	39	-0,69	1,27	-1,10 – -0,28	-3,30 – 2,73
	TDAH	37	-0,73	1,02	-1,07 – -0,39	-3,34 – 2,35
<b>FE/MO</b>	Sin patología	26	-0,21	0,98	-0,60 – 0,18	-1,33 – 2,00
	Neurofibromatosis	41	-0,64	0,84	-0,91 – -0,37	-2,33 – 1,66
	TDAH	41	-0,71	0,86	-0,98 – -0,43	-2,66 – 1,00
<b>LEC/COD</b>	Sin patología	29	0,81	0,57	0,60 – 1,03	-0,60 – 2,26
	Neurofibromatosis	45	0,13	1,29	-0,26 – 0,51	-3,26 – 2,66
	TDAH	44	0,12	1,07	-0,21 – 0,44	-2,33 – 2,53
<b>LEC/COM</b>	Sin patología	26	0,81	0,45	0,62 – 0,99	-0,33 – 1,53
	Neurofibromatosis	40	0,22	0,84	-0,05 – 0,48	-2,20 – 1,53
	TDAH	38	0,53	0,78	0,27 – 0,79	-1,93 – 1,80
<b>ESC/DIC</b>	Sin patología	28	0,50	0,50	0,31 – 0,69	-0,26 – 1,60
	Neurofibromatosis	42	-0,35	1,08	-0,68 - 0,00	-4,00 – 1,06
	TDAH	38	-0,19	0,88	-0,48 – 0,10	-1,93 – 1,73
<b>ARIT/PRO B</b>	Sin patología	29	0,36	0,78	0,06 – 0,65	-0,66 – 2,60
	Neurofibromatosis	45	-0,49	0,86	-0,75 – -0,23	-2,66 – 1,66
	TDAH	44	-0,37	0,62	-0,55 – -0,18	-1,66 – 1,13

Nota: **CIT**: CI total, **RM/MD**: rapidez motora/mano dominante; **RM/MND**: rapidez motora/mano no dominante, **CV**: coordinación visomotora; **AV**: atención visual, **IV**: integración visual; **RC**: reconocimiento de caras, **OL**: orientación de líneas; **PC**: praxias constructivas; **RANV**: razonamiento abstracto no verbal; **RAV**: razonamiento abstracto verbal; **PA**: procesamiento auditivo; **VR**: vocabulario receptivo; **CG**: comprensión gramatical; **D**: denominación; **FV/FON**: fluidez verbal/fonética; **FV/SEM**: fluidez verbal/semántica; **MEM/FR**: memoria de frases; **MEM/PAL**: memoria de palabras; **APS/PAL**: aprendizaje serial de palabras; **R/VERBAL/DEM**: recuerdo verbal demorado; **M.ESP**: memoria espacial; **M.VISO**: memoria visoconstructiva; **AT/SOS/VEL**: atención sostenida/velocidad de procesamiento; **AT/DIV**: atención dividida; **AT/SEL**: atención selectiva; **FE/SEQMOT**: función ejecutiva/secuenciación motora; **FE/PLAN**: función ejecutiva/planificación; **FE/INT**: función ejecutiva/interferencia; **FE/FL/NOVERB**: función ejecutiva/fluidez no verbal; **FE/MO**: función ejecutiva/memoria operativa; **LEC/COD**: lectura/codificación; **LEC/COM**: lectura/comprensión; **ESC/DIC**: escritura/dictado; **ARIT/PROB**: aritmética/problemas.

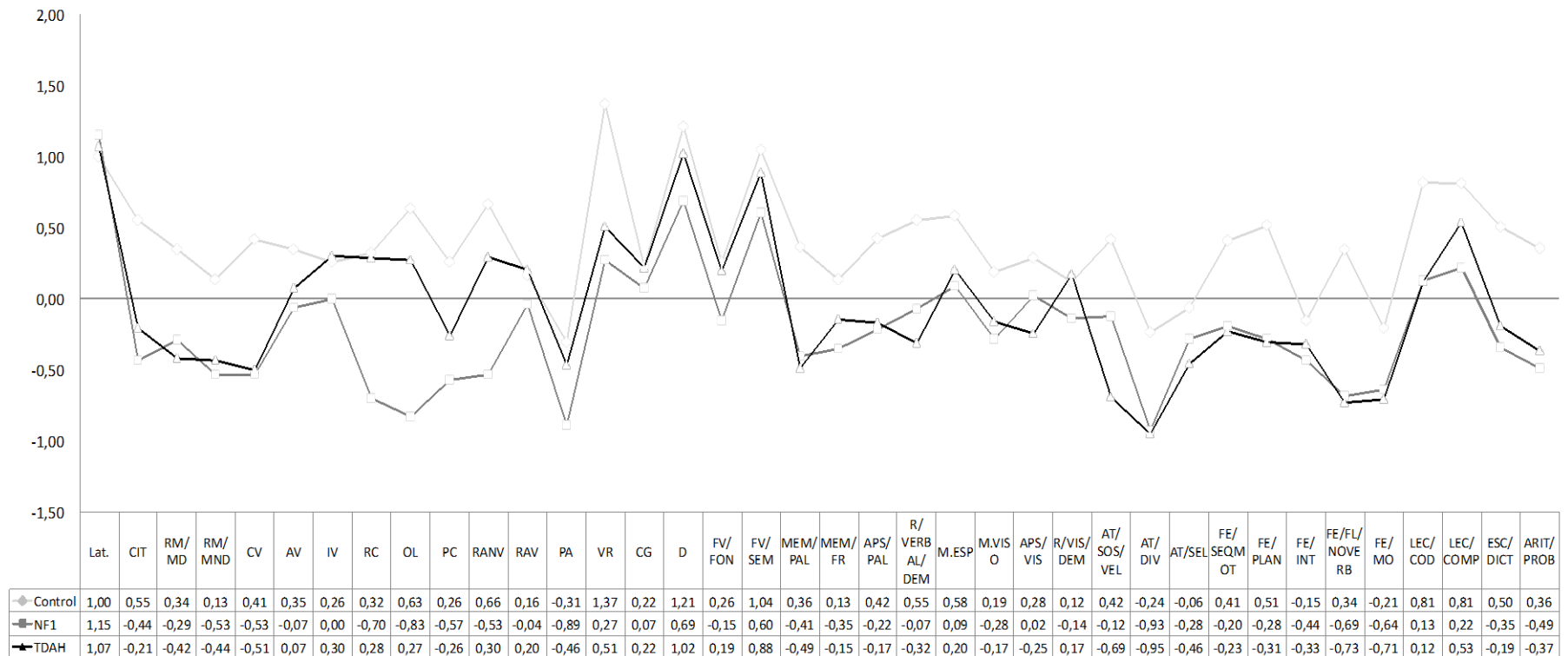


Figura 5. Perfil de las variables en cada uno de los grupos de interés . Nota: Lat: lateralidad; CIT: CI total, RM/MD: rapidez motora/mano dominante; RM/MND: rapidez motora/mano no dominante, CV: coordinación visomotora; AV: atención visual, IV: integración visual; RC: reconocimiento de caras, OL: orientación de líneas; PC: praxias constructivas; RANV: razonamiento abstracto no verbal; RAV: razonamiento abstracto verbal; PA: procesamiento auditivo; VR: vocabulario receptivo; CG: comprensión gramatical; D: denominación; FV/FON: fluidez verbal/fonética; FV/SEM: fluidez verbal/semántica; MEM/FR: memoria de frases; MEM/PAL: memoria de palabras; APS/PAL: aprendizaje serial de palabras; R/VERBAL/DEM: recuerdo verbal demorado; M.ESP: memoria espacial; M.VISO: memoria visoconstructiva; AT/SOS/VEL: atención sostenida/velocidad de procesamiento; AT/DIV: atención dividida; AT/SEL: atención selectiva; FE/SEQMOT: función ejecutiva/ secuenciación motora; FE/PLAN: función ejecutiva/planificación; FE/INT: función ejecutiva/interferencia; FE/FL/NOVERB: función ejecutiva/fluidez no verbal; FE/MO: función ejecutiva/memoria operativa; LEC/COD: lectura/codificación; LEC/COMP: lectura/compreensión; ESC/DICT: escritura/dictado; ARIT/PROB: aritmética/problemas.



#### **4.2.2. Comparaciones de medias entre los tres grupos: Sin patología, Neurofibromatosis y TDAH. Variables cuantitativas.**

##### *a) Normalidad*

En primer lugar se verificó para las variables a tratar mediante la vía paramétrica que éstas se distribuyan normalmente, para cada uno de los grupos de niños de forma separada. En este sentido, y puesto que los grupos de interés cuentan con un tamaño muestral inferior a 50 participantes, se utilizó la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk. En el caso de que no se cumpliera la normalidad, se realizaron los análisis por vía no paramétrica. El estadístico a considerar para la vía paramétrica será la prueba t de Student o la F de Snedecor, según proceda, mientras que se considerará la prueba U de Mann-Whitney o la prueba H de Kruskal Wallis para la vía no paramétrica, dependiendo del número de grupos o niveles dentro del factor grupo.

##### *b) Homoscedasticidad*

En el caso de que se cumpliera la normalidad de las variables, se comprobó la homogeneidad de las variancias. Para ello se utilizó la prueba de Levene. Para aquellas variables en las cuales no se hubiera cumplido el supuesto de homoscedasticidad o normalidad de las variancias (según indique el estadístico de Levene), se procedió a realizar los ANOVAs pertinentes mediante la utilización de la prueba de Welch, la cual es una prueba robusta frente a la situación de heteroscedasticidad. Los ANOVAs realizados por vía robusta fueron corregidos mediante el estadístico de Games-Howell (corrección de los grados de libertad) para aquellas comparaciones post-hoc que así lo requirieran. Se utilizó la corrección de Bonferroni para las pruebas post-hoc, cuando así procediera, para los ANOVAs que hubieran cumplido el supuesto de homoscedasticidad.

#### **4.2.3. Comparaciones entre los tres grupos por vía robusta (pruebas de Welch, ANOVA sin homoscedasticidad de variancias)**

Sin embargo, otras de las variables dependientes recogidas revelaron diferencias entre los tres grupos. En este sentido, el **CI total** mostró un efecto de grupo ( $W=20.71$ ;  $p<.0001$ ), indicando las comparaciones post-hoc que el grupo de niños sin patología mostró un mayor CI total tanto en comparación con los niños con neurofibromatosis ( $p<.0001$ ) como en relación al grupo TDAH ( $p<.0001$ ); sin embargo, los niños con neurofibromatosis no difirieron de los TDAH ( $p=.418$ ).

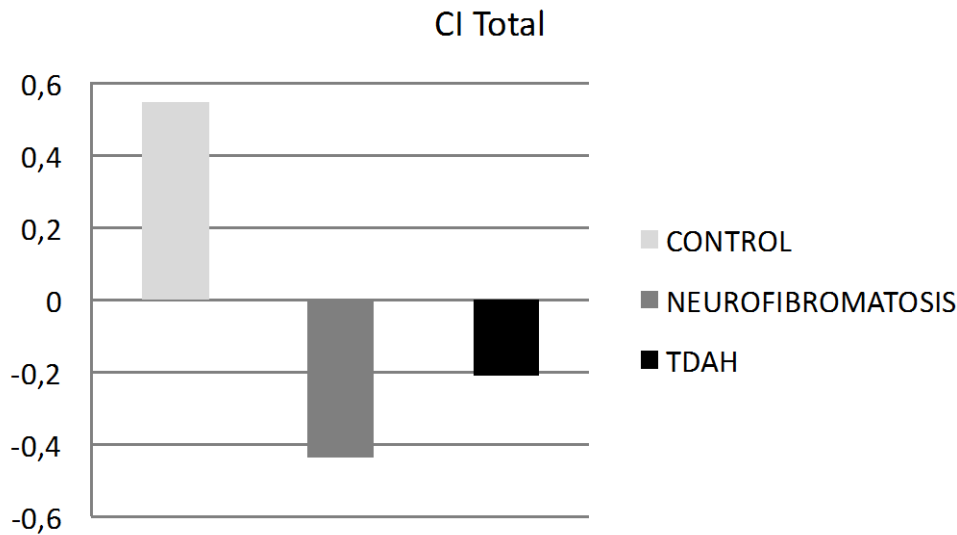


Figura 6. Medias de puntuaciones Z en *CI Total* para los tres grupos de estudio

Por lo que se refiere a la **función ejecutiva/secuenciación motora**, se halló un efecto principal del factor grupo ( $W=5.27$ ;  $p<.007$ ); las comparaciones por pares indicaron el grupo sin patología obtuvo mayores puntuaciones, tanto en comparación con los niños con neurofibromatosis ( $p<.025$ ), como en relación al grupo TDAH ( $p<.008$ ); sin embargo, los niños con neurofibromatosis no difirieron de los TDAH ( $p=.98$ ).

### Función ejecutiva/secuenciación motora

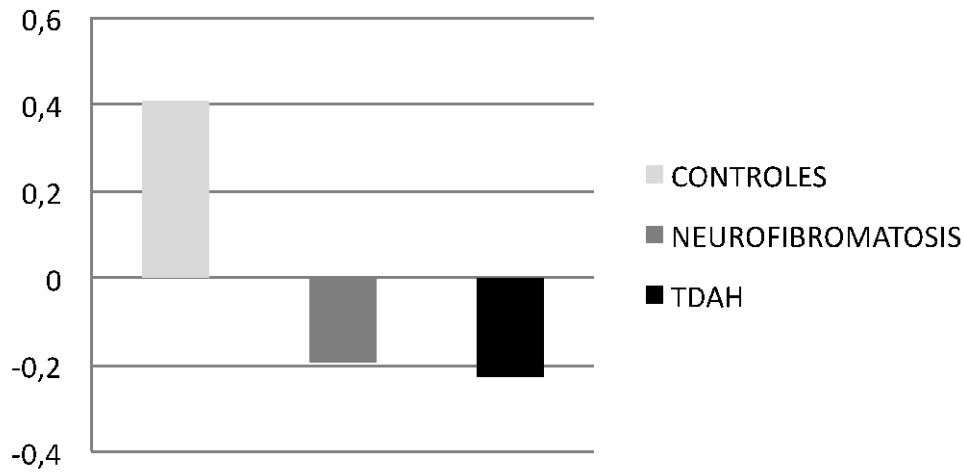


Figura 7. Medias de puntuaciones Z en *función ejecutiva/secuenciación motora* para los tres grupos de estudio

Las puntuaciones referidas a **función ejecutiva/planificación** también revelaron un efecto de grupo ( $W=9.65$ ;  $p<.0001$ ); las comparaciones post-hoc indicaron mayores puntuaciones en el grupo sin patología tanto en comparación con los niños con neurofibromatosis ( $p<.005$ ) como en relación al grupo TDAH ( $p<.001$ ); sin embargo, los niños con neurofibromatosis no difirieron de los TDAH ( $p=.995$ ).

### Función ejecutiva/planificación

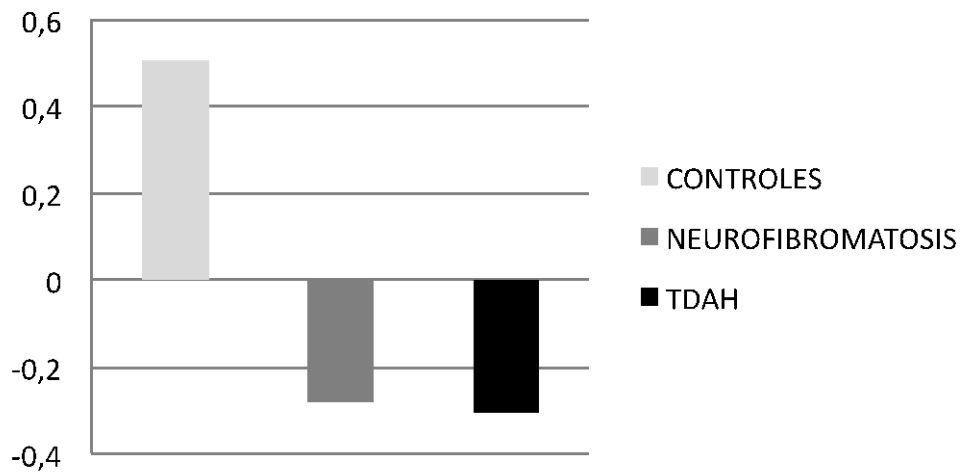


Figura 8. Medias de puntuaciones Z en *función ejecutiva/planificación* para los tres grupos de estudio

#### 4.2.4. Comparaciones entre los tres grupos (ANOVA con homoscedasticidad)

En cuanto a las pruebas de ANOVA con homogeneidad de variancias, no se halló un efecto principal de grupo con respecto a las puntuaciones de atención visual ( $F(2,117) = 2.55$ ;  $p=.082$ ), ni en comprensión gramatical ( $F(2,117) = .53$ ;  $p =.58$ ), tampoco en fluidez verbal/fonética ( $F(2,110) = 1.19$ ;  $p = .31$ ), fluidez verbal/semántica ( $F(2,115) = 1.25$ ;  $p = .29$ ), ni por lo que respecta al aprendizaje serial visual ( $F(2,102) = 2.40$ ;  $p=.097$ ), ni en cuanto a las puntuaciones de función ejecutiva/interferencia ( $F(2,96) = 1.31$ ;  $p = .276$ ).

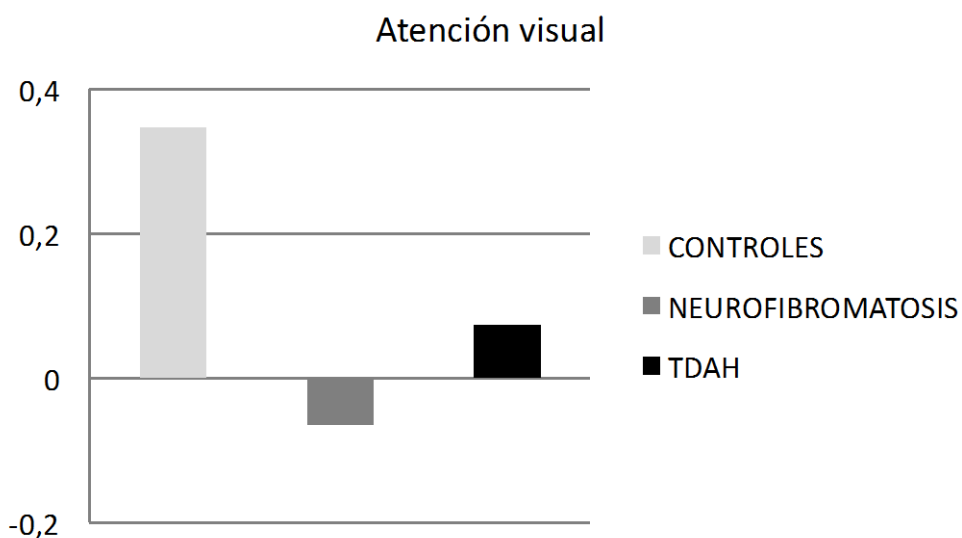


Figura 9. Medias de puntuaciones Z en *Atención visual* para los tres grupos de estudio

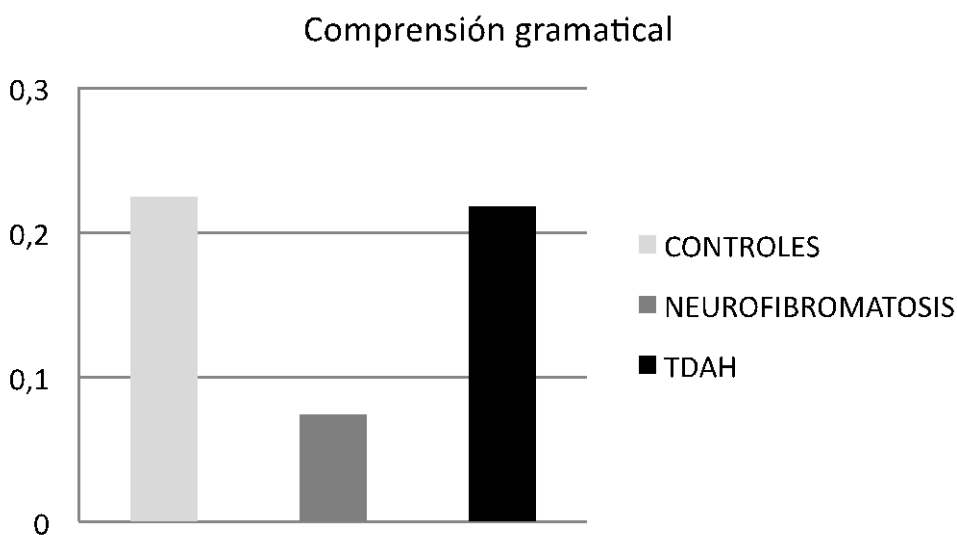


Figura 10. Medias de puntuaciones Z en *Comprensión gramatical* para los tres grupos de estudio

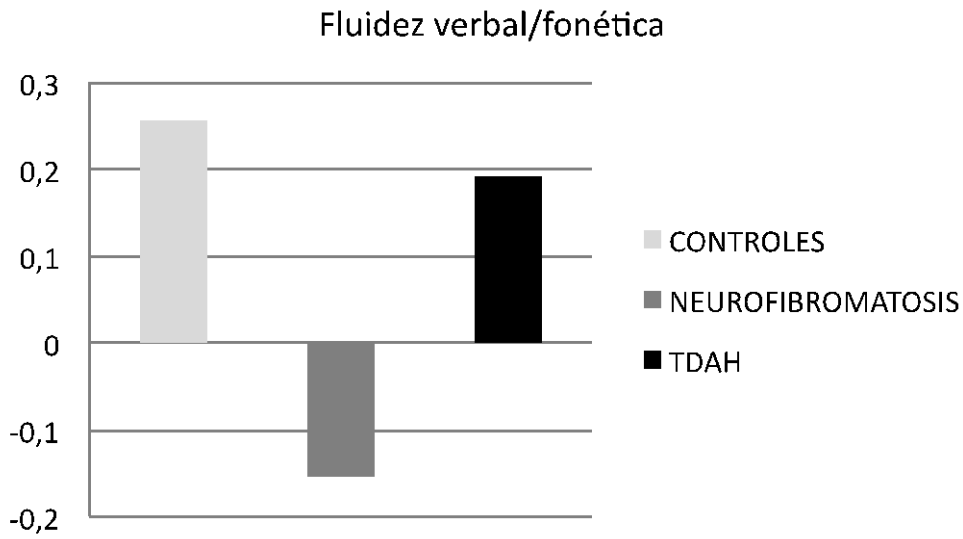


Figura 11. Medias de puntuaciones Z en *Fluidez verbal/fonética* para los tres grupos de estudio

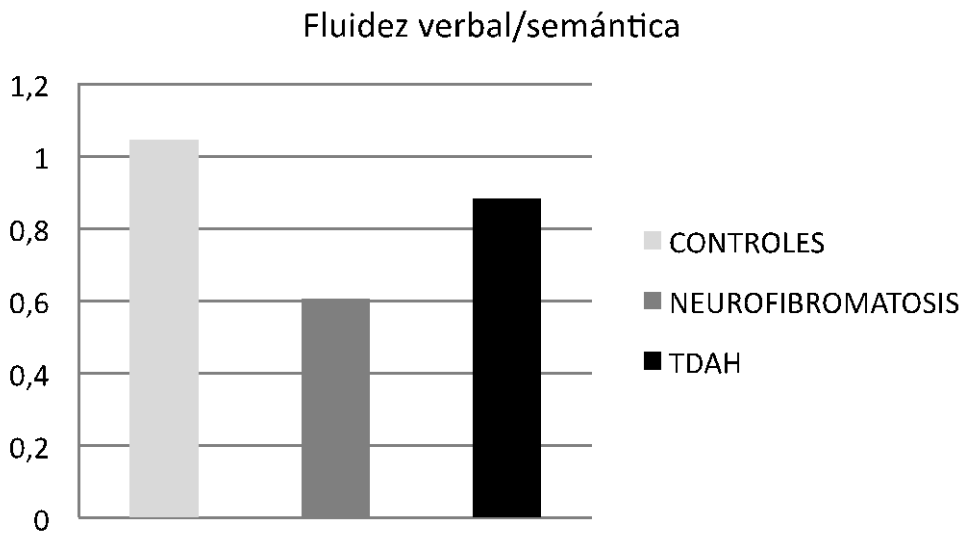


Figura 12. Medias de puntuaciones Z en *Fluidez verbal/semántica* para los tres grupos de estudio

### Aprendizaje serial visual

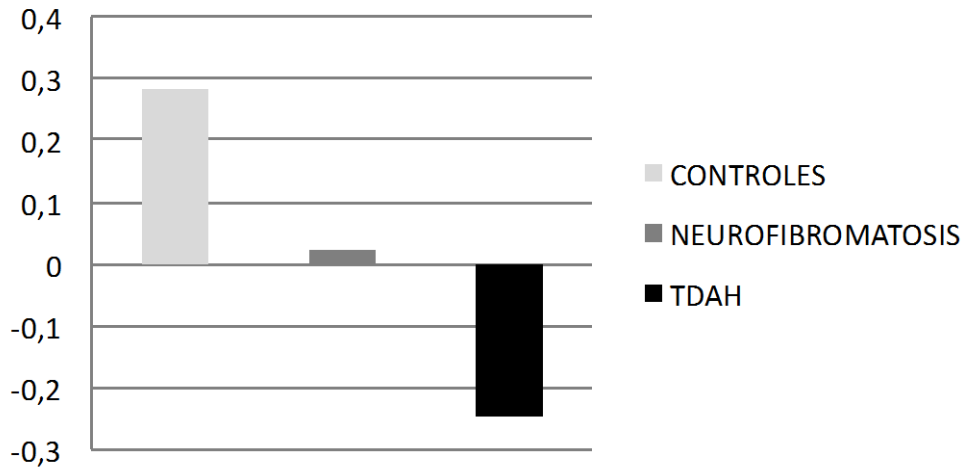


Figura 13. Medias de puntuaciones Z en *Aprendizaje serial visual* para los tres grupos de estudio

### Función ejecutiva/interferencia

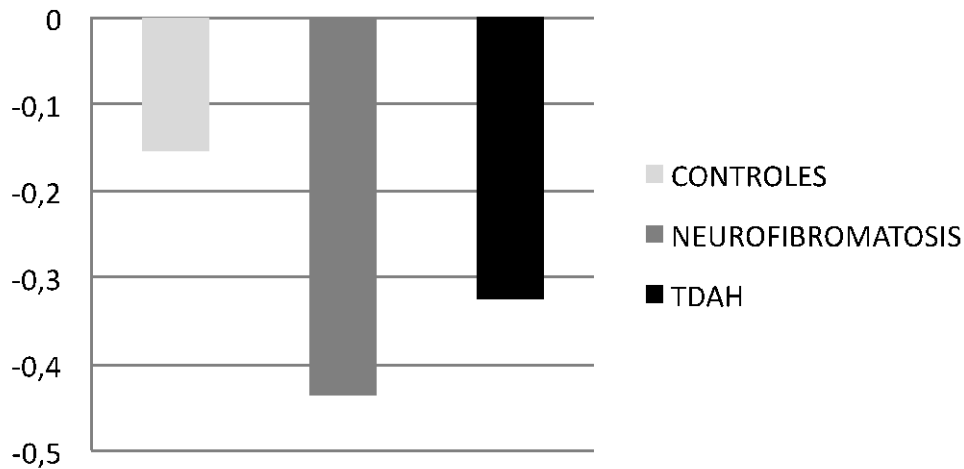


Figura 14. Medias de puntuaciones Z en *Función ejecutiva/interferencia* para los tres grupos de estudio

Sin embargo, se halló un efecto principal de grupo en varias de las pruebas administradas. En cuanto a **orientación de líneas** ( $F(2,93) = 14.69$ ;  $p < .0001$ ), el grupo sin patología mostró puntuaciones significativamente superiores a los niños con neurofibromatosis ( $p < .0001$ ), pero no en comparación al grupo TDAH ( $p = .697$ ). Asimismo, el grupo con neurofibromatosis obtuvo peores puntuaciones que el grupo TDAH ( $p < .0001$ ).

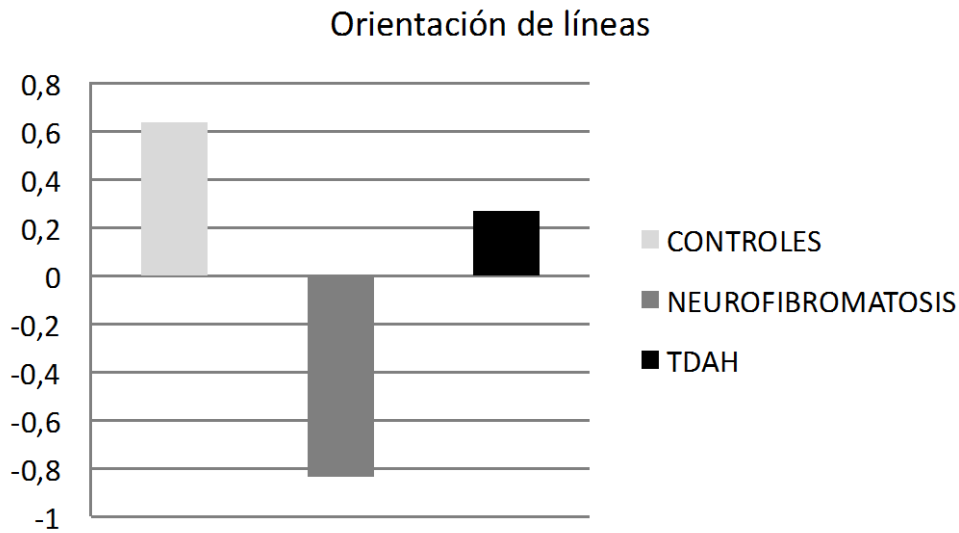


Figura 15. Medias de puntuaciones Z en *Orientación de líneas* para los tres grupos de estudio

En **praxias constructivas** ( $F(2,117) = 6.1$ ;  $p < .003$ ), el grupo sin patología mostró puntuaciones significativamente mayores que los niños con neurofibromatosis ( $p < .002$ ), pero equivalentes con respecto grupo TDAH ( $p = .101$ ). Además, el grupo de niños con neurofibromatosis no obtuvo puntuaciones diferentes en comparación con los niños TDAH ( $p = .425$ )

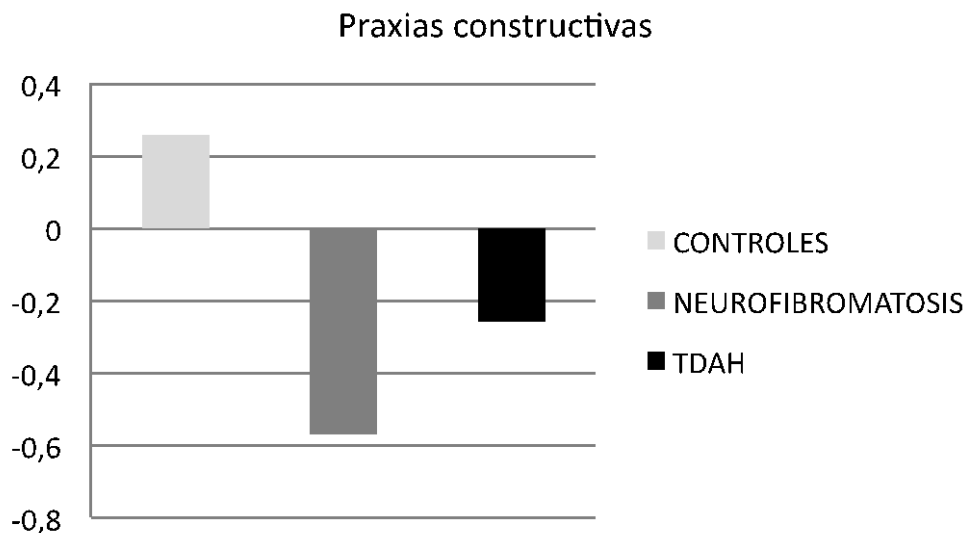


Figura 16. Medias de puntuaciones Z en *praxias visoconstructivas* para los tres grupos de estudio

Con respecto al **razonamiento abstracto no verbal** ( $F(2,117) = 18.83$ ;  $p < .0001$ ), el grupo sin patología mostró mayores puntuaciones al compararlos con el grupo de niños con

neurofibromatosis ( $p < .0001$ ), pero no tras compararlos con el grupo TDAH ( $p = .259$ ). Asimismo, el grupo con neurofibromatosis obtuvo peores puntuaciones que el grupo TDAH ( $p < .0001$ ).

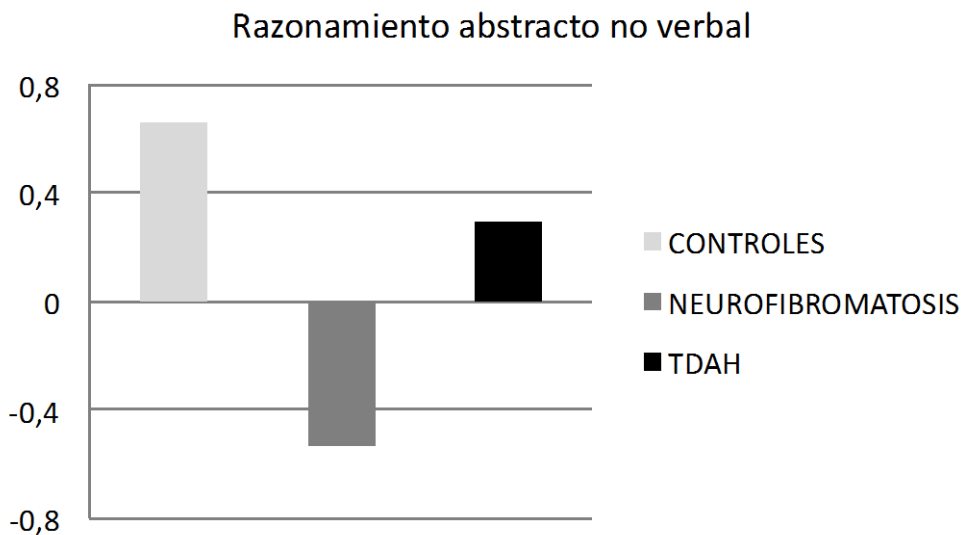


Figura 17. Medias de puntuaciones Z en *Razonamiento abstracto no verbal* para los tres grupos de estudio

En **vocabulario de tipo receptivo** ( $F(2, 117) = 10.36$ ;  $p < .0001$ ), el grupo sin patología obtuvo unas puntuaciones superiores en comparación tanto con los niños con neurofibromatosis ( $p < .0001$ ), como en comparación con el grupo TDAH ( $p < .002$ ). Sin embargo, el grupo de niños con neurofibromatosis no se diferenció del grupo TDAH ( $p = .837$ ).

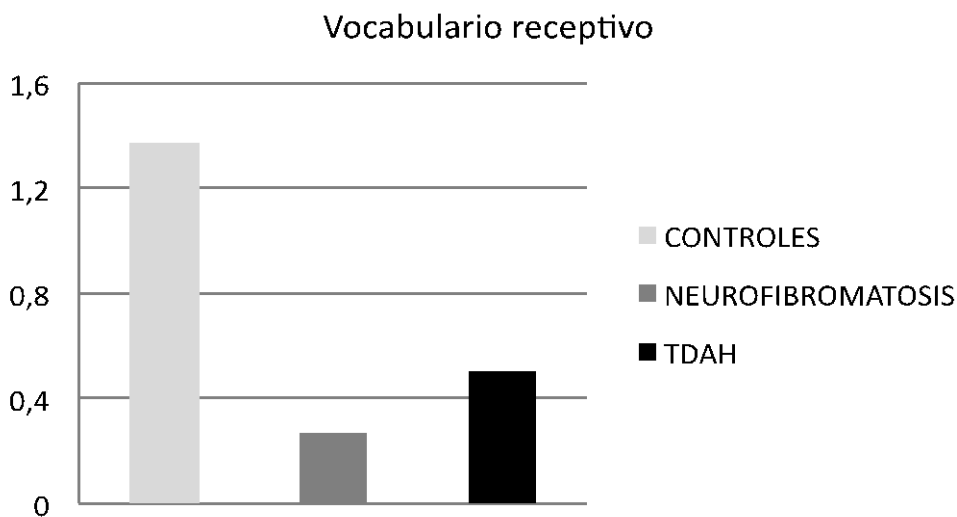


Figura 18. Medias de puntuaciones Z en *Vocabulario receptivo* para los tres grupos de estudio



Por lo que respecta a las puntuaciones en **denominación**, se hallaron diferencias entre los tres grupos de niños ( $F(2,117) = 3.35$ ;  $p < .038$ ); las comparaciones por pares revelaron que el grupo sin patología puntuó significativamente más alto que los niños con neurofibromatosis ( $p < .045$ ), pero no en comparación con el grupo TDAH ( $p = 1$ ). Por otra parte, el grupo de niños con neurofibromatosis registró puntuaciones similares al grupo TDAH ( $p = .242$ ).

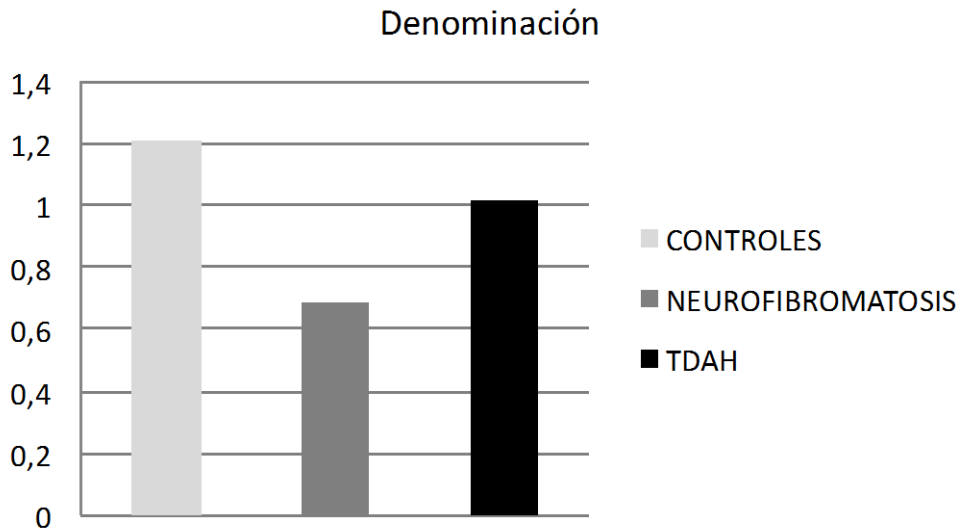


Figura 19. Medias de puntuaciones Z en *Denominación* para los tres grupos de estudio

En **puntuaciones sobre memoria para frases** también se registró un efecto principal de grupo ( $F(2,116) = 3.25$ ;  $p < .039$ ). Las comparaciones a posteriori revelaron menores puntuaciones del grupo de niños con neurofibromatosis con respecto al grupo control ( $p < .033$ ), aunque los niños del grupo sin patología no se diferenciaron del grupo TDAH ( $p = .423$ ). El grupo de neurofibromatosis no obtuvo puntuaciones diferentes al grupo TDAH ( $p = .669$ ).

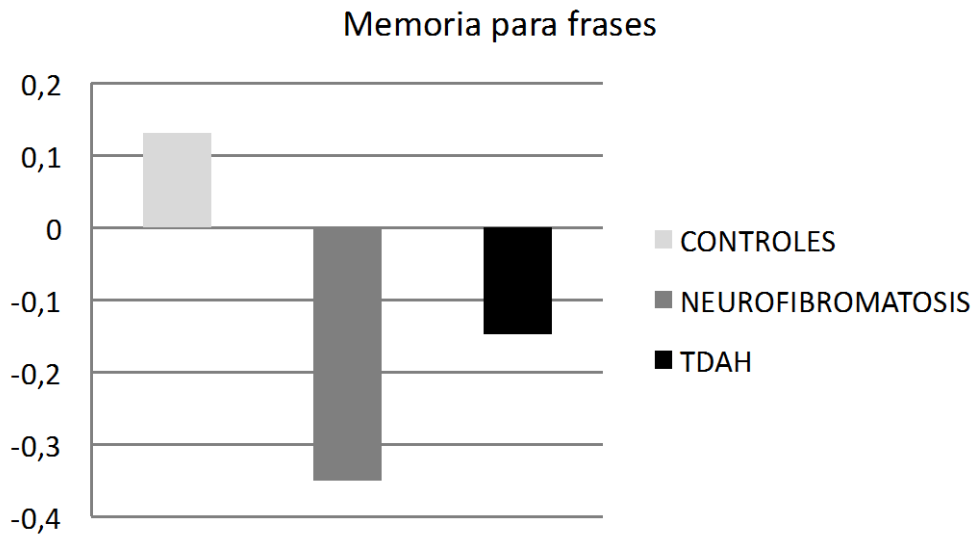


Figura 20. Medias de puntuaciones Z en *Memoria para frases* para los tres grupos de estudio

El **aprendizaje serial de palabras** mostró también diferencias entre los tres grupos ( $F(2,106) = 3.60$ ;  $p < .031$ ). En este sentido, el grupo sin patología obtuvo mayores puntuaciones al compararlo con los niños con neurofibromatosis ( $p < .041$ ), pero no en comparación con el grupo TDAH ( $p = .080$ ). De nuevo, el grupo con neurofibromatosis no se diferenció del grupo TDAH ( $p = 1$ ).

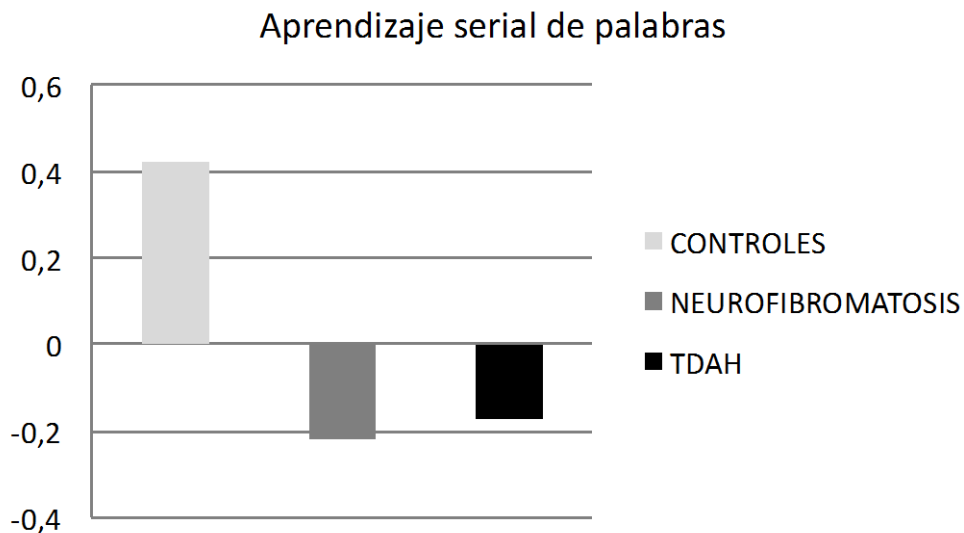


Figura 21. Medias de puntuaciones Z en *Aprendizaje serial de palabras* para los tres grupos de estudio

Por lo que respecta a las puntuaciones de **recuerdo verbal demorado**, éstas mostraron diferencias entre grupos ( $F(2,105) = 5.2$ ;  $p < .008$ ). Pese a que el grupo sin patología no

difirió significativamente de los niños con neurofibromatosis ( $p=.07$ ), sí lo hizo en comparación con el grupo TDAH ( $p<.007$ ), quienes obtuvieron peores puntuaciones. El grupo con neurofibromatosis no se diferenció del grupo TDAH ( $p=.99$ ).

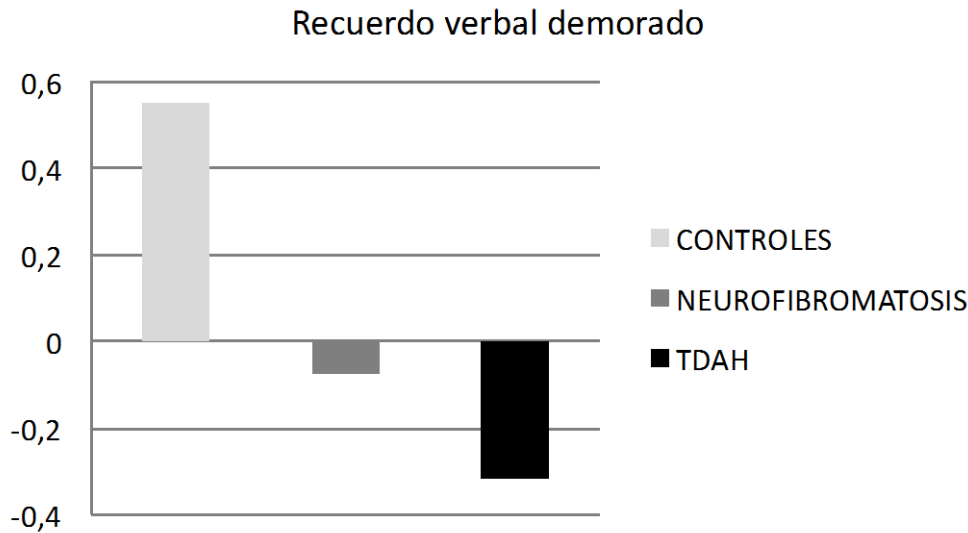


Figura 22. Medias de puntuaciones Z en *Recuerdo verbal demorado* para los tres grupos de estudio

Por lo que se refiere a las puntuaciones de **atención sostenida / velocidad de procesamiento**, el efecto del factor grupo ( $F(2, 117) = 9.95$ ;  $p<.0001$ ) mostró que el grupo sin patología obtuvo puntuaciones equivalentes al grupo de niños con neurofibromatosis ( $p<.095$ ), pero superiores al grupo TDAH ( $p<.0001$ ), Además, el grupo con TDAH obtuvo peores puntuaciones que el grupo de niños con neurofibromatosis ( $p<.033$ ).

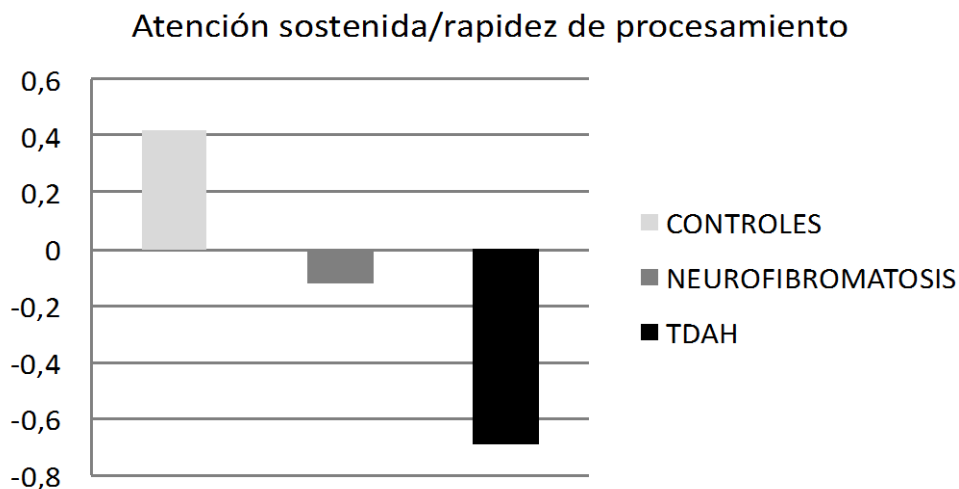


Figura 23. Medias de puntuaciones Z en *Atención sostenida/velocidad de procesamiento* para los tres grupos de estudio

En **atención dividida**, el ANOVA ( $F(2, 93) = 11.39$ ;  $p < .0001$ ) indicó mejores puntuaciones para el grupo sin patología tanto en comparación con los niños con neurofibromatosis ( $p < .0001$ ), como en relación con el grupo TDAH ( $p < .0001$ ). Sin embargo, el grupo de niños con neurofibromatosis no se diferenció del grupo de niños con TDAH ( $p = 1$ ).

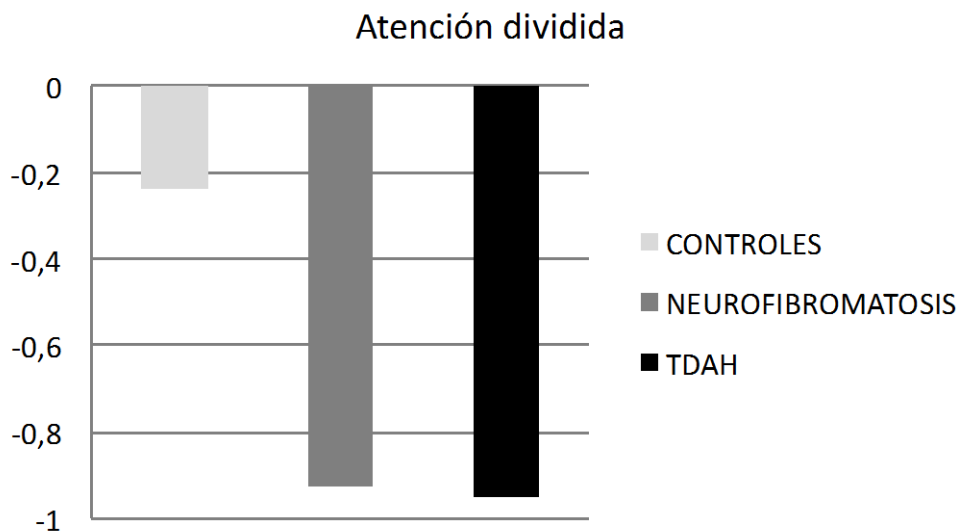


Figura 24. Medias de puntuaciones Z en *Atención dividida* para los tres grupos de estudio

Finalmente, en relación con la **función ejecutiva/fluidez no verbal**, los tres grupos mostraron diferencias significativas ( $F(2,97) = 8.44$ ;  $p < .0001$ ), siendo las obtenidas por el grupo sin patología mayores tanto en comparación con los niños con neurofibromatosis ( $p < .001$ ), como en relación con el grupo TDAH ( $p < .001$ ). Sin embargo, el grupo de niños con neurofibromatosis no se diferenció del grupo de niños con TDAH ( $p = 1$ ).

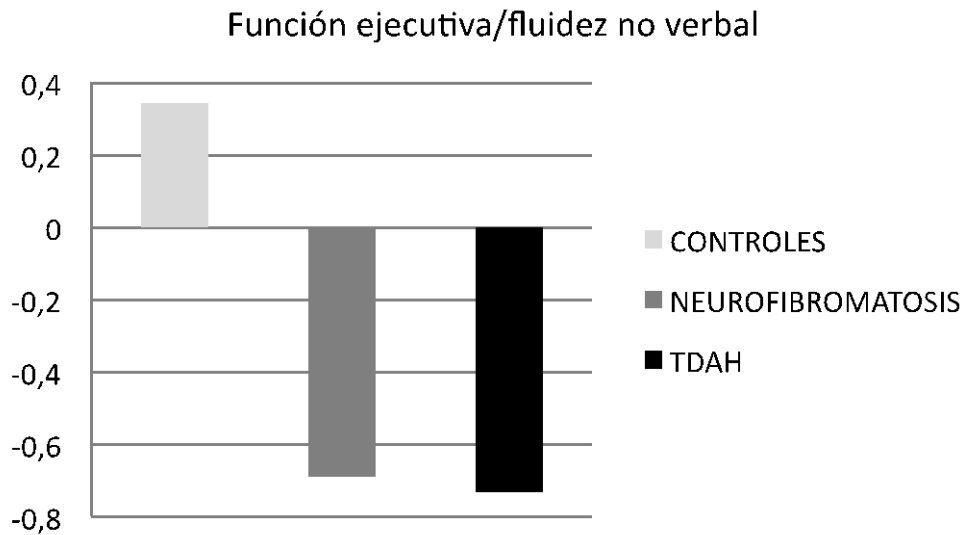


Figura 25. Medias de puntuaciones Z en *Función ejecutiva/fluidez no verbal* para los tres grupos de estudio

#### 4.2.5.. ANOVA de un factor por vía no paramétrica. Pruebas de Kruskal - Wallis

Las comparaciones de pruebas entre los tres grupos realizados por vía no paramétrica revelaron la ausencia de diferencias en relación con su edad ( $H(2) = 2.50$ ;  $p = .29$ ), en relación con la integración visual ( $H(2) = 1.57$ ;  $p = .45$ ), con el razonamiento abstracto verbal ( $H(2) = .66$ ;  $p = .72$ ), la memoria visoespacial ( $H(2) = 1.54$ ;  $p = .46$ ), la atención selectiva ( $H(2) = 3.61$ ;  $p = .16$ ) ni tampoco en lo que respecta a las puntuaciones de función ejecutiva/memoria operativa ( $H(2) = 2.88$ ;  $p = .24$ ).

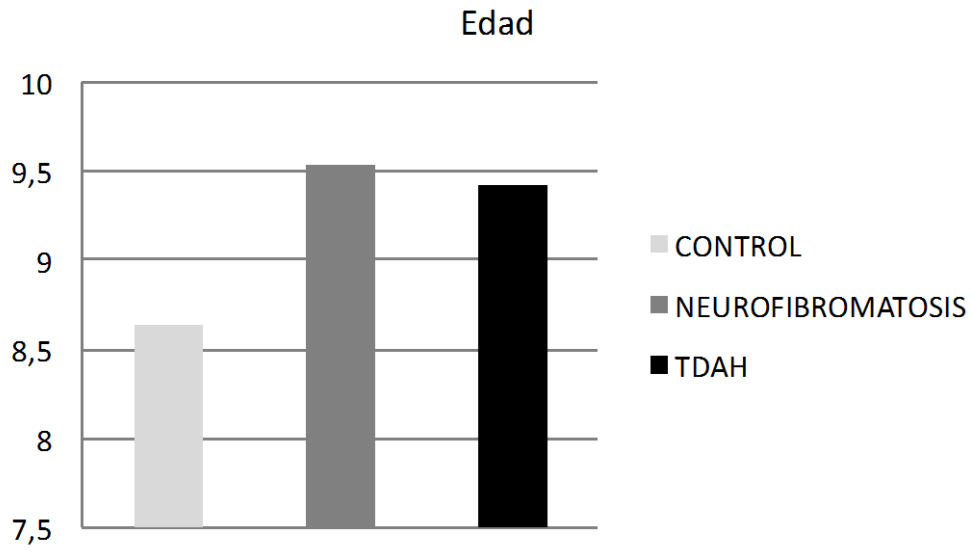


Figura 26. Medias de puntuaciones Z en *Edad* para los tres grupos de estudio

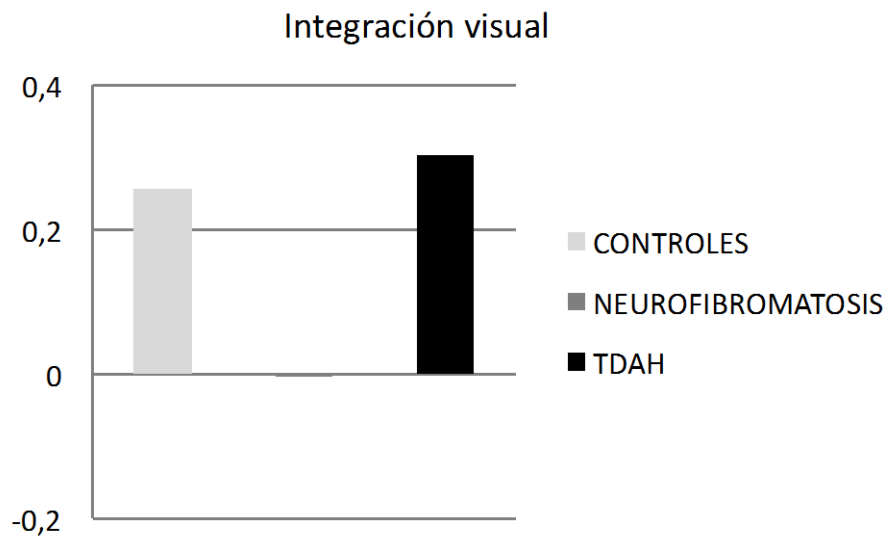


Figura 27. Medias de puntuaciones Z en *Integración visual* para los tres grupos de estudio

### Razonamiento abstracto verbal

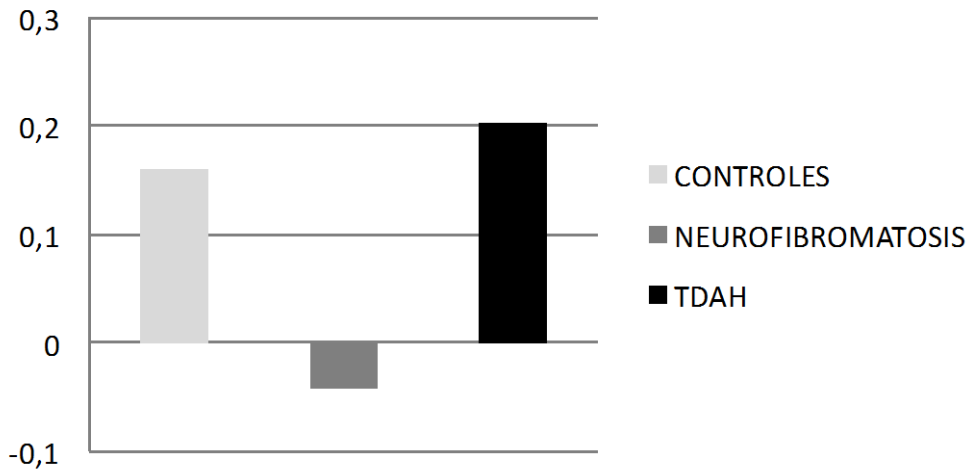


Figura 28. Medias de puntuaciones Z en *Razonamiento abstracto verbal* para los tres grupos de estudio

### Memoria visoconstructiva

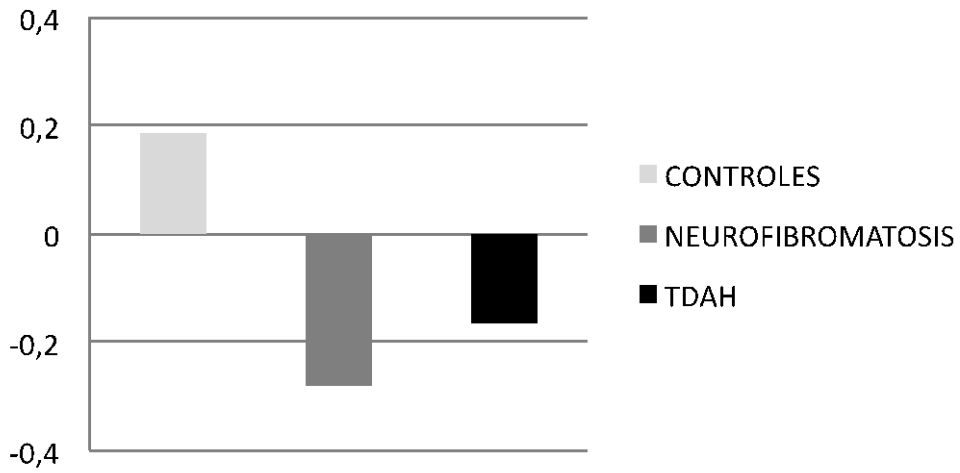


Figura 29. Medias de puntuaciones Z en *Memoria visoconstructiva* para los tres grupos de estudio

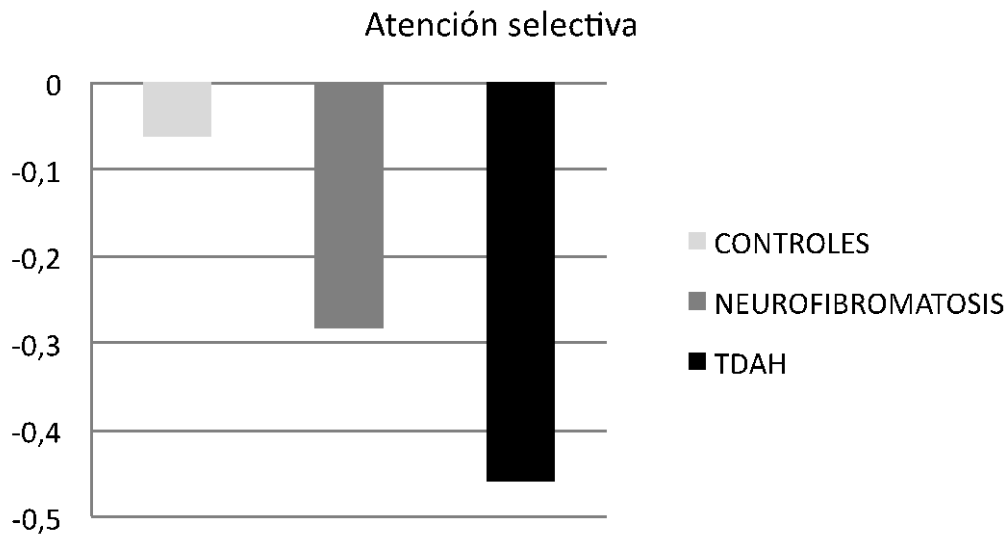


Figura 30. Medias de puntuaciones Z en *Atención selectiva* para los tres grupos de estudio

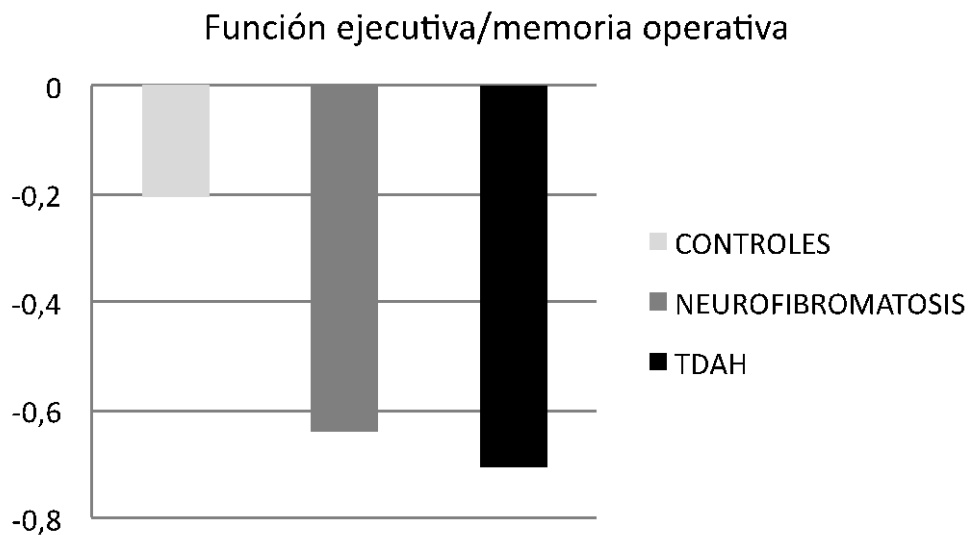


Figura 31. Medias de puntuaciones Z en *Función ejecutiva/memoria operativa* para los tres grupos de estudio

Sin embargo, se hallaron diferencias entre los tres grupos en la **rapidez motora de la mano dominante** ( $H(2) = 11.28; p < .004$ ), observándose mayores puntuaciones para los niños del grupo sin patología tanto al compararlos con los del grupo de neurofibromatosis ( $p < .017$ ) como con respecto al grupo TDAH ( $p < .004$ ). El grupo de niños con neurofibromatosis no difirió del grupo TDAH ( $p = 1$ ).



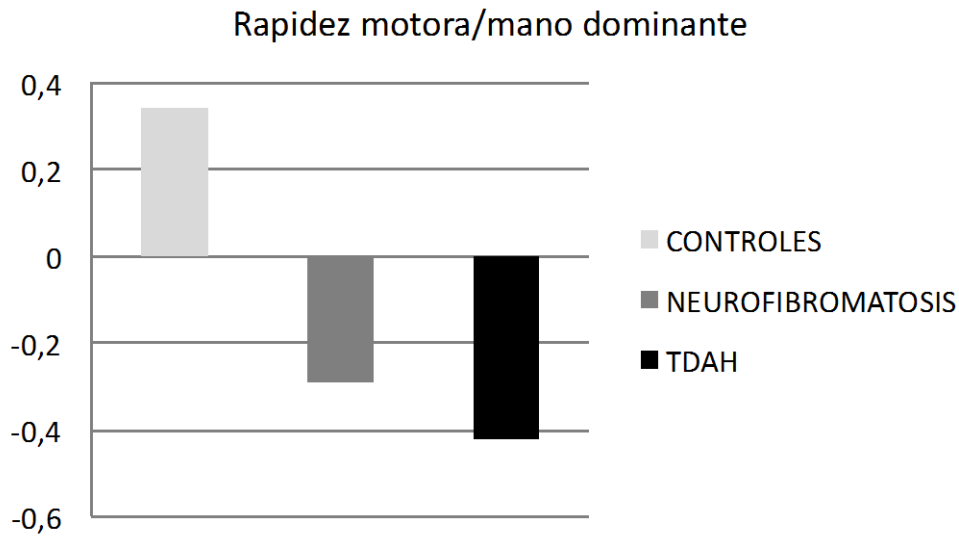


Figura 32. Medias de puntuaciones Z en *Rapidez motora de la mano dominante* para los tres grupos de estudio

También se hallaron diferencias significativas entre los tres grupos en cuanto a la **rapidez motora de la mano no dominante** ( $H(2) = 10$ ;  $p < .007$ ). Las comparaciones por parejas mostraron mayores puntuaciones en los niños del grupo sin patología que en los niños con neurofibromatosis ( $p < .005$ ) pero no se hallaron diferencias ni entre controles y TDAH ( $p = .103$ ), ni entre neurofibromatosis y TDAH ( $p = .752$ ).

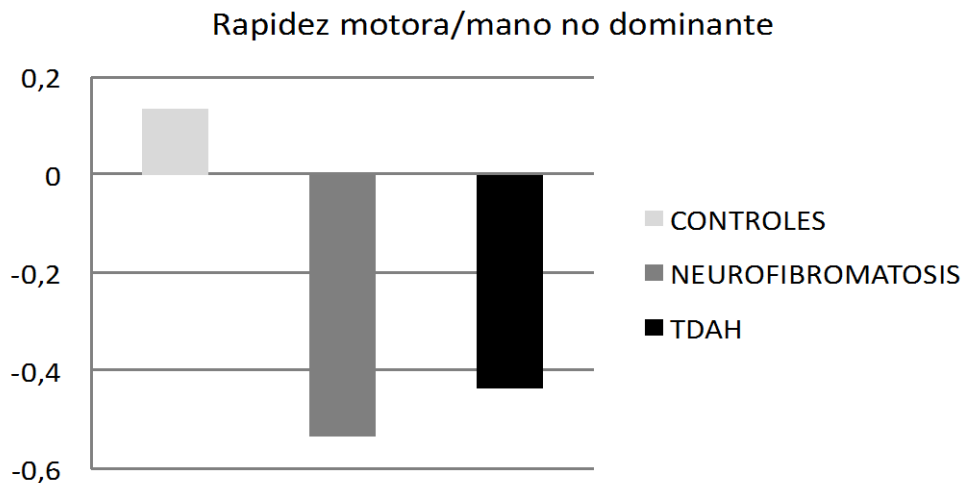


Figura 33. Medias de puntuaciones Z en *Rapidez motora de la mano no dominante* para los tres grupos de estudio

La **coordinación visomotora** también evidenció un efecto principal de grupo ( $H(2) = 26.31; p < .0001$ ). En este sentido, las comparaciones post-hoc mostraron mayores puntuaciones tanto al comparar los niños sin patología con los niños con neurofibromatosis ( $p < .0001$ ) y como con los niños con TDAH ( $p < .0001$ ), aunque no se hallaron diferencias entre el grupo de neurofibromatosis y el grupo TDAH ( $p = 1$ ).

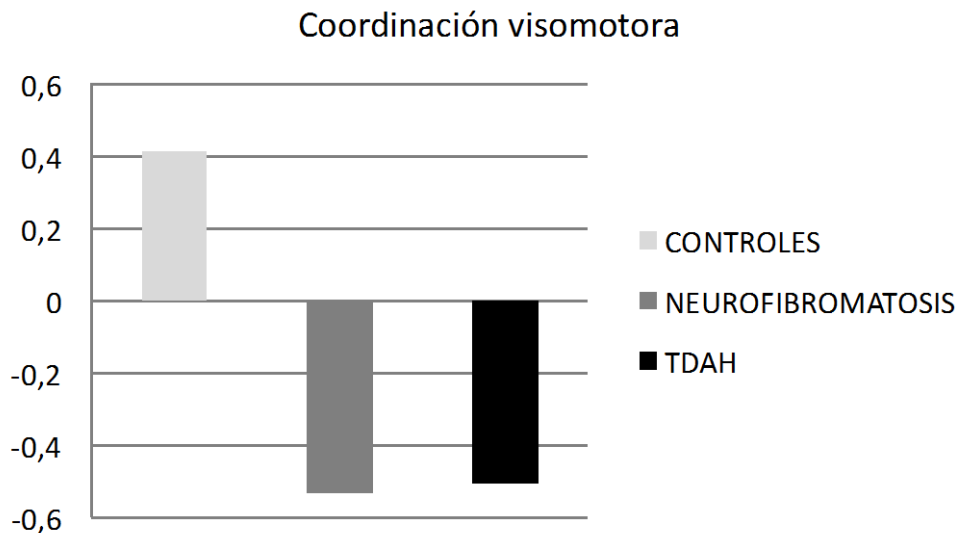


Figura 34. Medias de puntuaciones Z en *Coordinación visomotora* para los tres grupos de estudio

La prueba destinada al **reconocimiento de caras** reveló diferencias entre los grupos ( $H(2) = 13.53; p < .001$ ). Las comparaciones por pares mostraron que los niños sin patología obtuvieron mejores resultados que los niños con neurofibromatosis ( $p < .006$ ) pero no al compararlos con los niños con TDAH ( $p = 1$ ). Además, el grupo TDAH obtuvo mejores puntuaciones que los niños con neurofibromatosis.

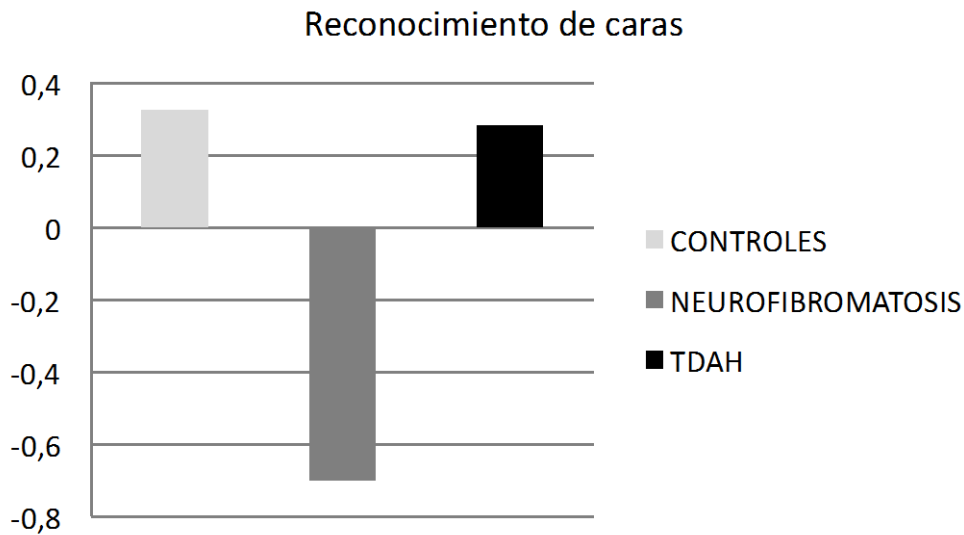


Figura 35. Medias de puntuaciones Z en *Reconocimiento de caras* para los tres grupos de estudio

En **procesamiento auditivo** se halló de igual modo un efecto significativo del factor principal grupo ( $H(2) = 7.21$ ;  $p < .027$ ), los niños sin patología no se diferenciaron, sin embargo, ni de los niños con neurofibromatosis ( $p = .124$ ) ni de los TDAH ( $p = 1$ ), aunque se hallaron diferencias entre el grupo neurofibromatosis y el grupo TDAH ( $p < .042$ ), siendo el grupo con neurofibromatosis el que obtuvo las peores puntuaciones.

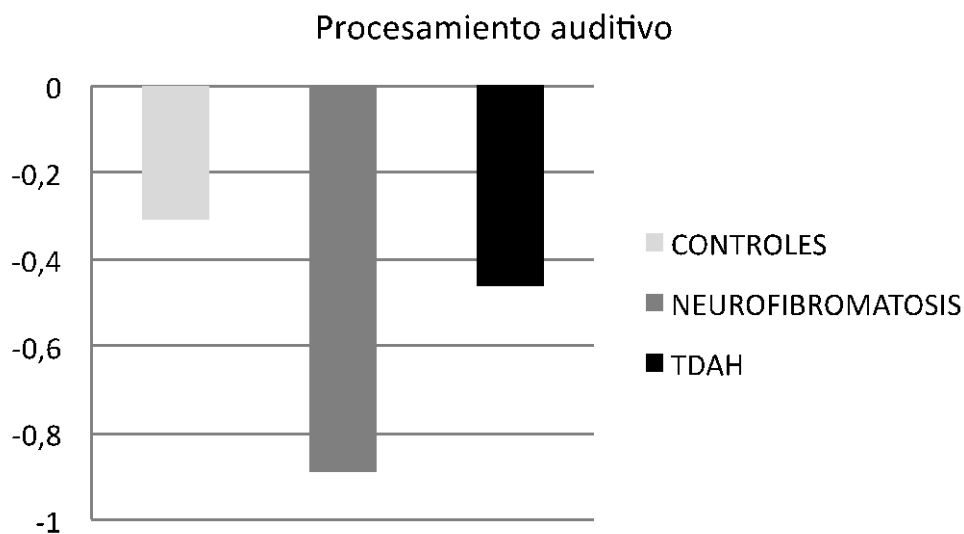


Figura 36. Medias de puntuaciones Z en *Procesamiento auditivo* para los tres grupos de estudio

Por lo que se refiere a la **memoria de palabras**, el efecto principal de grupo revelado por el ANOVA no paramétrico ( $H(2) = 11,91; p < .003$ ) indicó diferencias significativas: las comparaciones por parejas evidenciaron un mayor rendimiento en niños sin patología, en comparación con los niños tanto con neurofibromatosis ( $p < .008$ ) como con TDAH ( $p < .004$ ), aunque no se hallaron diferencias entre el grupo neurofibromatosis y el grupo TDAH ( $p = 1$ ).

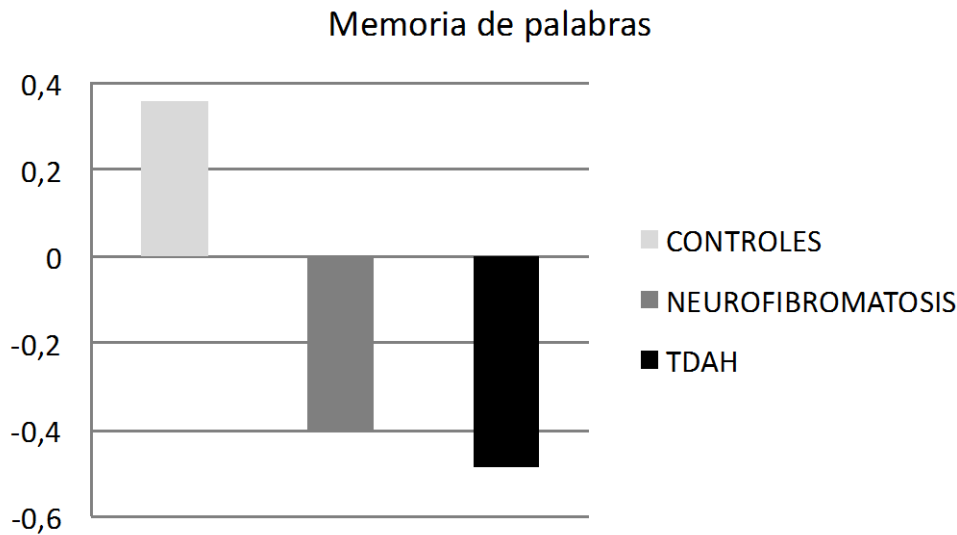


Figura 37. Media de puntuaciones Z en *Memoria de palabras* para los tres grupos de estudio

El ANOVA realizado sobre las puntuaciones de **memoria espacial** ( $H(2) = 6,07; p < .048$ ) fue también significativo. Las comparaciones por pares mostraron mayores puntuaciones al comparar los niños sin patología con los niños con neurofibromatosis ( $p < .044$ ) pero no entre aquellos y los niños con ( $p = .24$ ). No se hallaron diferencias significativas entre el grupo de neurofibromatosis y el grupo TDAH ( $p = 1$ ).

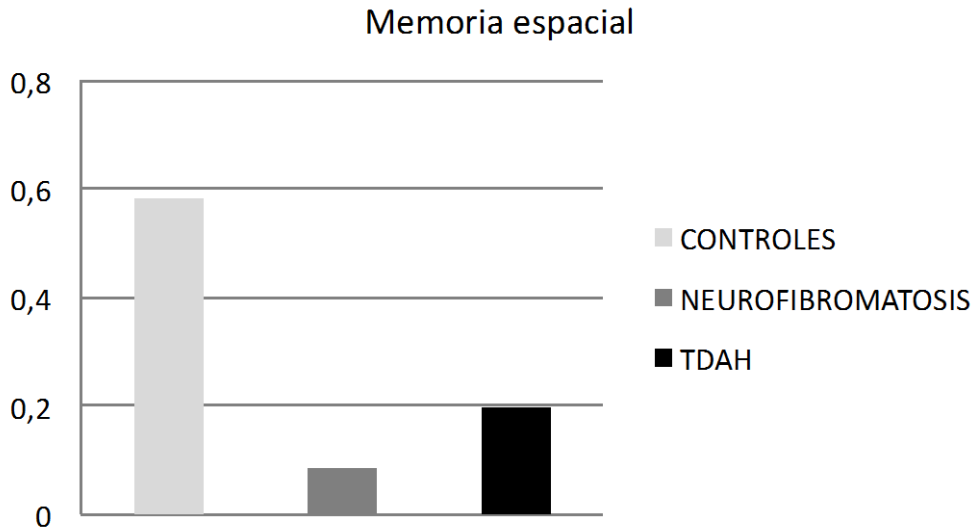


Figura 38. Medias de puntuaciones Z en *Memoria espacial* para los tres grupos de estudio

En **recuerdo visual demorado** se halló de igual modo un efecto principal de grupo ( $H(2) = 6.56; p < .038$ ). Las comparaciones post hoc revelaron un peor rendimiento de los niños con neurofibromatosis en comparación con los niños sin patología ( $p < .032$ ) pero no entre éstos y niños con TDAH ( $p = 1$ ). Además, el grupo de neurofibromatosis obtuvo peores puntuaciones que el grupo TDAH ( $p < .029$ )

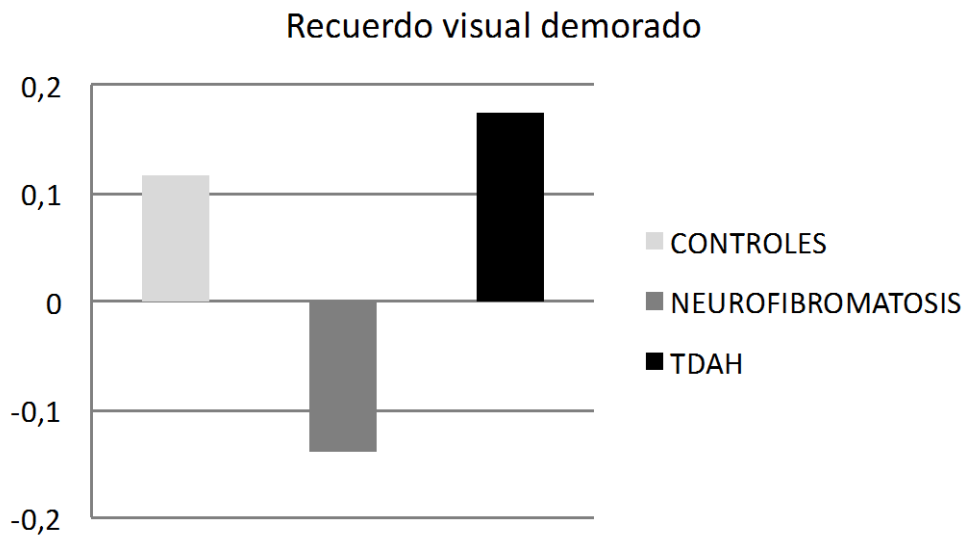


Figura 39. Medias de puntuaciones Z en *Recuerdo visual demorado* para los tres grupos de estudio

Por lo que respecta a las puntuaciones en **lectura/codificación**, el efecto del factor grupo ( $H(2) = 9.91$ ;  $p < .007$ ) fue significativo. Las comparaciones por pares señalaron mayores puntuaciones en el grupo sin patología, tanto al compararlo con el grupo de niños con neurofibromatosis ( $p < .023$ ) como con el grupo TDAH ( $p < .010$ ); sin embargo los niños con neurofibromatosis no obtuvieron puntuaciones significativamente diferentes al grupo TDAH ( $p = 1$ ).

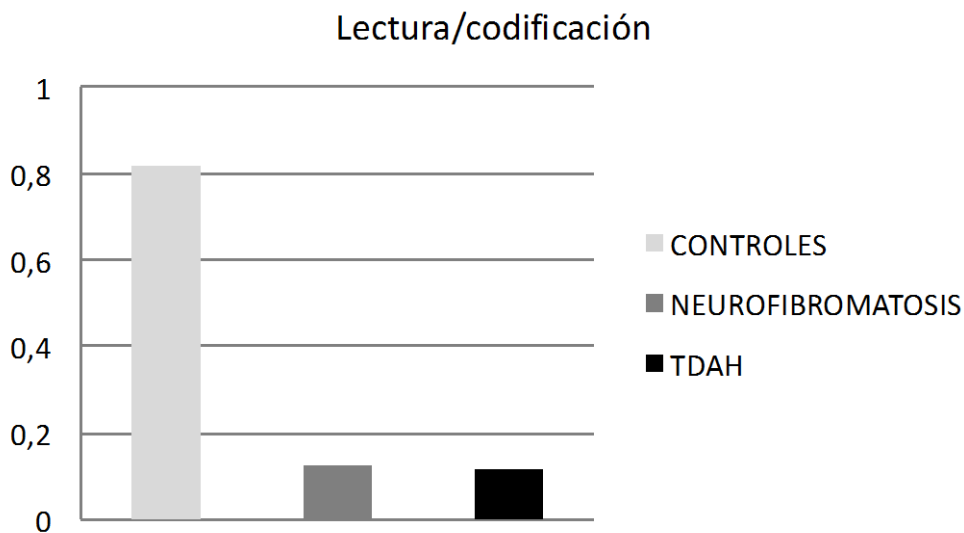


Figura 40. Medias de puntuaciones Z en *Lectura/codificación* para los tres grupos de estudio

En **lectura/comprensión** se halló también un efecto significativo del factor grupo ( $H(2) = 10.81$ ;  $p < .004$ ). Las comparaciones por pares mostraron mayores puntuaciones en el grupo sin patología al compararlo con el grupo de neurofibromatosis ( $p < .004$ ) pero no entre el grupo sin patología y el TDAH ( $p = .59$ ), ni entre el grupo de niños con neurofibromatosis y el grupo TDAH ( $p = .11$ ).

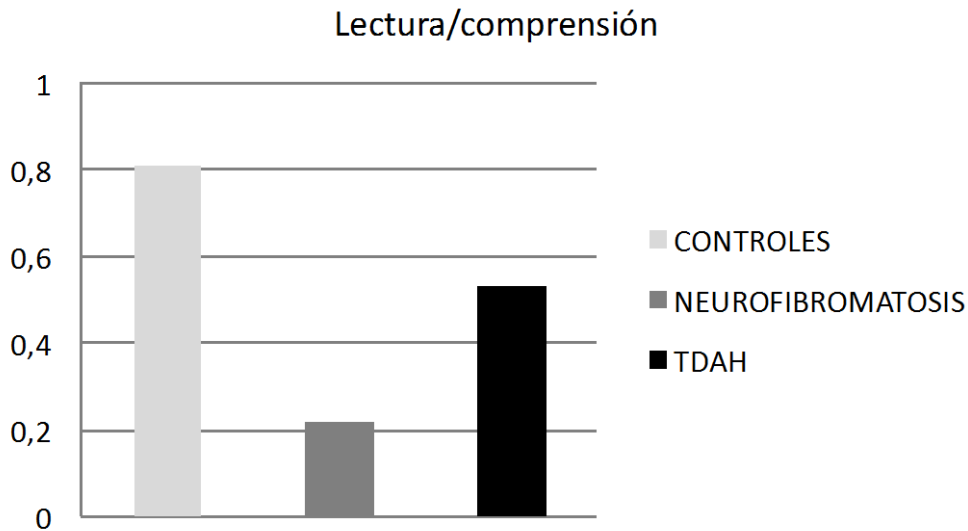


Figura 41. Medias de puntuaciones Z en *Lectura/comprensión* para los tres grupos de estudio

En puntuaciones de **escritura y dictado**, se obtuvo diferencia significativa en el ANOVA ( $H(2) = 17.3; p < .0001$ ). Los contrastes post-hoc mostraron peores puntuaciones tanto en niños con neurofibromatosis ( $p < .001$ ) como en niños con TDAH ( $p < .001$ ) en relación con el grupo sin patología, aunque no se apreciaron diferencias significativas entre el grupo de niños con neurofibromatosis y el grupo TDAH ( $p = 1$ ).

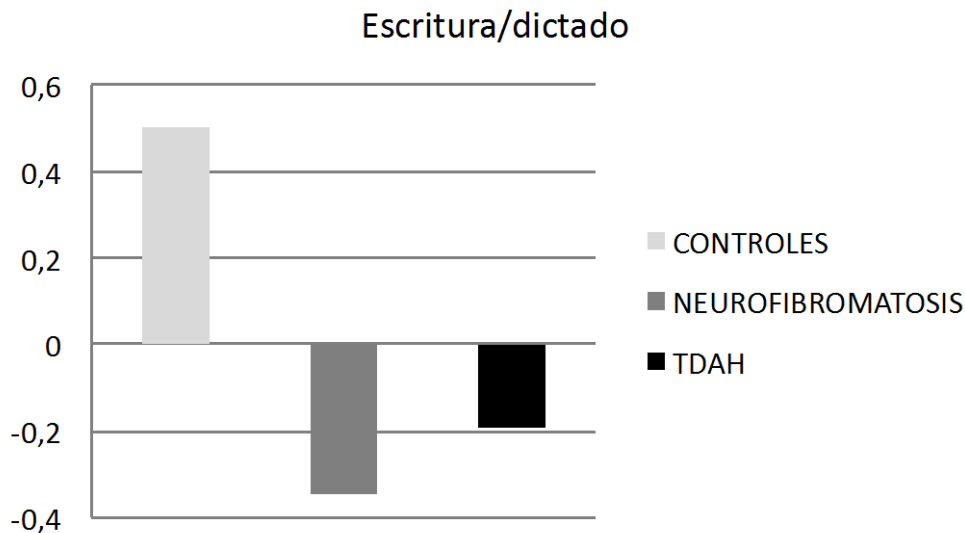


Figura 42. Medias de puntuaciones Z en *Escritura/Dictado* para los tres grupos de estudio

Finalmente, en **aritmética**, se evidenció también un efecto principal de grupo ( $H(2) = 18.24; p < .0001$ ), revelándose tras las comparaciones por pares peores puntuaciones en el

grupo con neurofibromatosis ( $p<.0001$ ) y en el grupo TDAH ( $p<.001$ ) en relación con el grupo sin patología, aunque no entre el grupo de neurofibromatosis y el grupo TDAH ( $p=1$ ).

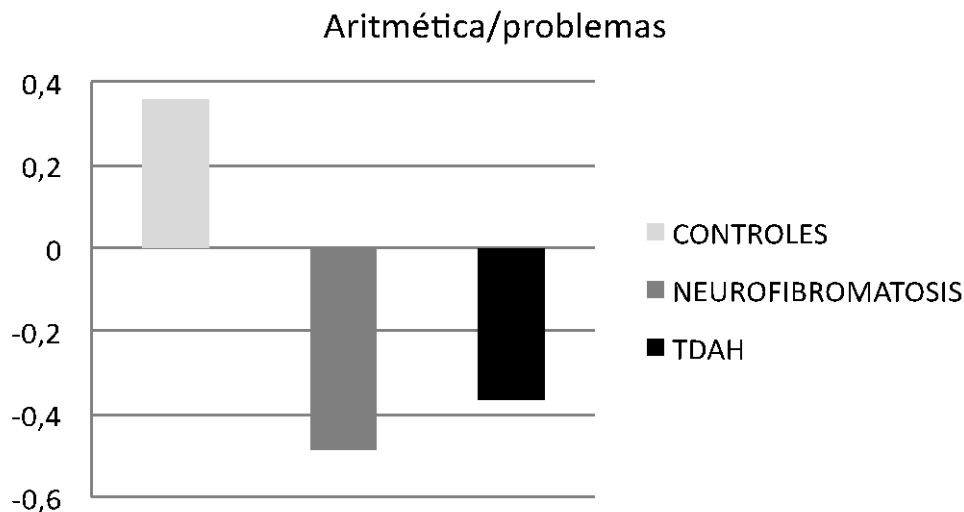


Figura 43. Media de puntuaciones Z en *Aritmética/problemas* para los tres grupos de estudio

#### 4.2.6. Estudio de asociaciones entre variables

Una vez realizadas las comparaciones de medias entre los grupos se realizó un estudio de asociaciones mediante coeficientes de correlación de Pearson. En la tabla 6 se muestra el estudio de correlaciones que se realizó entre la memoria por un lado, y las funciones ejecutivas y la atención por otro, en el grupo de niños con neurofibromatosis. El valor umbral utilizado para tomar en consideración el valor de significación fue de  $r\geq 0.4$  ( $p<.01$ ), el cual se considera un valor de correlación moderado.

Tabla 6. Correlaciones entre las funciones ejecutivas, atención y las habilidades de memoria en el grupo NF1

	AT/SOS	AT/DIV	AT/SEL	FE/SEQMOT	FE/PLAN	FE/INT	FE/FL/NV	FE/MO
MEM/PAL								.44**
MEM/FR								
APS/PAL								
M.ESP			.43**					
AP/SER/VIS				.41**				

Nota: **MEM/PAL**: memoria de palabras, **MEM/FR**: memoria para frases, **APS/PAL**: aprendizaje serial de palabras, **M.ESP**: memoria espacial, **AP/SER/VIS**: aprendizaje serial visual, **AT/SOS**: atención sostenida, **AT/DIV**: atención dividida, **AT/SEL**: atención selectiva, **FE/SEQMOT**: función ejecutiva/secuenciación motora, **FE/PLAN**: función ejecutiva/planificación, **FE/INT**: función ejecutiva/interferencia, **FE/FL/NV**: función ejecutiva fluidez no verbal, **FE/MO**: función ejecutiva/memoria operativa



### 4.3 ESTUDIO DE LAS HIPERINTENSIDADES –UBO- (*Unidentified Bright Objects*)

El único grupo en el que se cuenta con datos relacionados con las hiperintensidades es el grupo de Neurofibromatosis. De entre los 47 sujetos del grupo, un 66% (31) presentaron hiperintensidades, que se distribuyen en tálamo (2.1%), ganglios basales (8.5%), infratentoriales (4.3%), tálamo y ganglios basales conjuntamente (6.4%), ganglios basales e infratentoriales conjuntamente (17%), tálamo e infratentoriales (6.4%) y en todas las anteriores a la vez (21.3%) (véase tabla 7). Distribuidos en localización talámica versus otras o versus ninguna, un 36.2% presentó hiperintensidades a nivel talámico mientras que otro 36.2% presentó hiperintensidades en otras localizaciones. El restante 27.6% no presentó hiperintensidades según la otra clasificación realizada (véase tabla 8).

Tabla 7. Porcentaje de casos según la *localización de las hiperintensidades*

Localización de UBO	Porcentaje de casos
Tálamo únicamente (T)	2.1
Ganglios basales (GB)	8.5
Infratentoriales (I)	4.3
T y GB	6.4
G e I	17
T e I	6.4
Todas conjuntamente	21.3

Tabla 8. Porcentaje de casos según la *localización de las hiperintensidades* (talámicas versus extratalámicas)

Localización de UBO	Porcentaje de casos
Sin UBO	27.6%
Tálamo (T)	36.2%
Otras (extratalámicas)	36.2%

#### 4.3.1. Estudio por localización de los UBOS

A continuación se detallan las comparaciones dentro del grupo de niños con neurofibromatosis, divididos por (1) ausencia de UBO (n=13), con UBO en tálamo (n= 17) y con UBO en otras localizaciones (n=17); ver tabla 8. Para ello se efectuó un ANOVA paramétrico sobre aquellas variables que cumplían criterios de normalidad, para cada uno de los subgrupos (dentro del grupo de neurofibromatosis), y un ANOVA no paramétrico en caso contrario.

A continuación se detallan las comparaciones de medias (ANOVA paramétrico) en las variables cuya distribución fue normal. Se hallaron diferencias significativas entre los tres grupos en cuanto a **praxias constructivas** ( $F(2,44) = 6.79$ ;  $p < .003$ ). Las pruebas post-hoc (tras la aplicación de la corrección de Games-Howell, tal y como sugirió la prueba de Welch) revelaron un peor rendimiento en los sujetos con las hiperintensidades talámicas, en comparación con aquéllos sin hiperintensidades ( $p < .029$ ), y también en comparación con aquéllos con hiperintensidades en otras localizaciones ( $p < .008$ ), aunque no hubo diferencias en el rendimiento de los sujetos sin hiperintensidades y aquéllos que las presentaron en otras localizaciones extratálámicas ( $p = .09$ ).

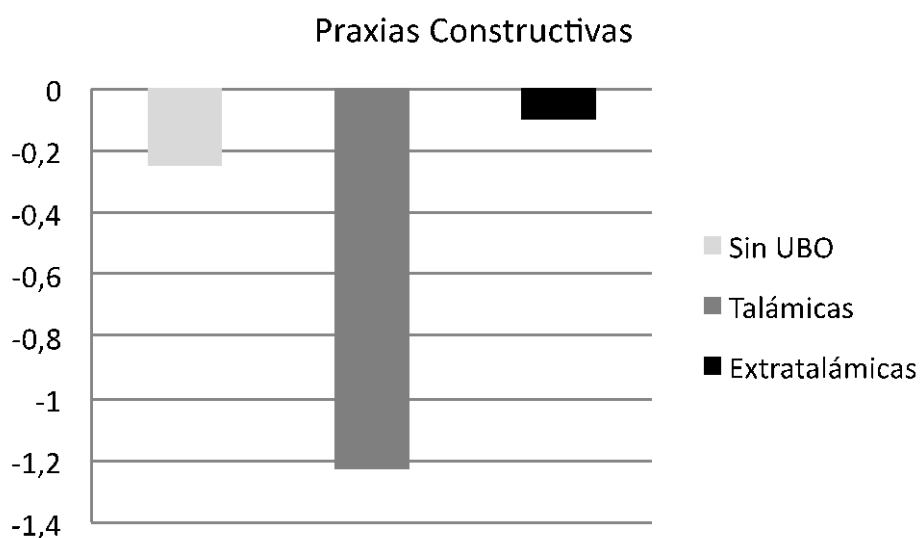


Figura 44. Medias de puntuaciones en *praxias visoconstructivas*, según la localización de las hiperintensidades

En segundo lugar, se halló una tendencia hacia la significación estadística con respecto a la **función ejecutiva/secuenciación motora** ( $F(2,43) = 3.01$ ;  $p = .06$ ). Las comparaciones post-hoc (corrección *Least Significant Difference*) revelaron una peor ejecución en sujetos con hiperintensidades talámicas, en comparación con aquéllos sin hiperintensidades ( $p < .045$ ), y también en comparación con aquéllos con hiperintensidades en otras localizaciones ( $p < .042$ ), aunque no hubo diferencias en el rendimiento de los sujetos sin hiperintensidades y aquéllos que las presentaron en otras localizaciones que no fueran el tálamo ( $p = .9$ ).

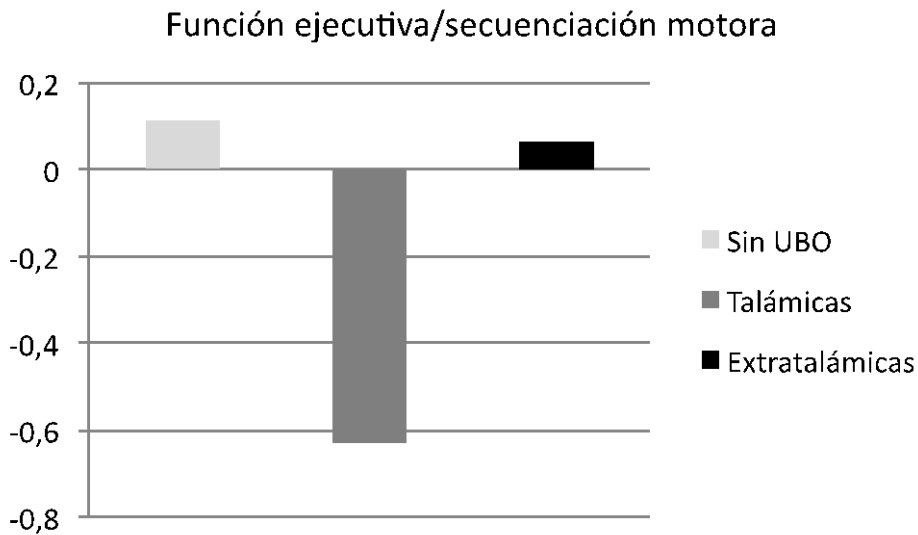


Figura 45. Medias de puntuaciones Z en *función ejecutiva/secuenciación motora* según la localización de las hiperintensidades

En tercer lugar, se halló una tendencia hacia la significación estadística con respecto a la **función ejecutiva/fluidez no verbal** ( $F(2,36) = 2.6$ ;  $p=.088$ ). Las comparaciones post-hoc (corrección *Least Significant Difference*) revelaron una peor ejecución en sujetos con hiperintensidades talámicas, en comparación con aquellos sin hiperintensidades ( $p<.045$ ), y también en comparación con aquéllos con hiperintensidades en otras localizaciones ( $p<.042$ ), aunque no hubo diferencias en el rendimiento de los sujetos sin hiperintensidades y aquéllos que las presentaron en otras localizaciones que no fueran el tálamo ( $p=.9$ ).

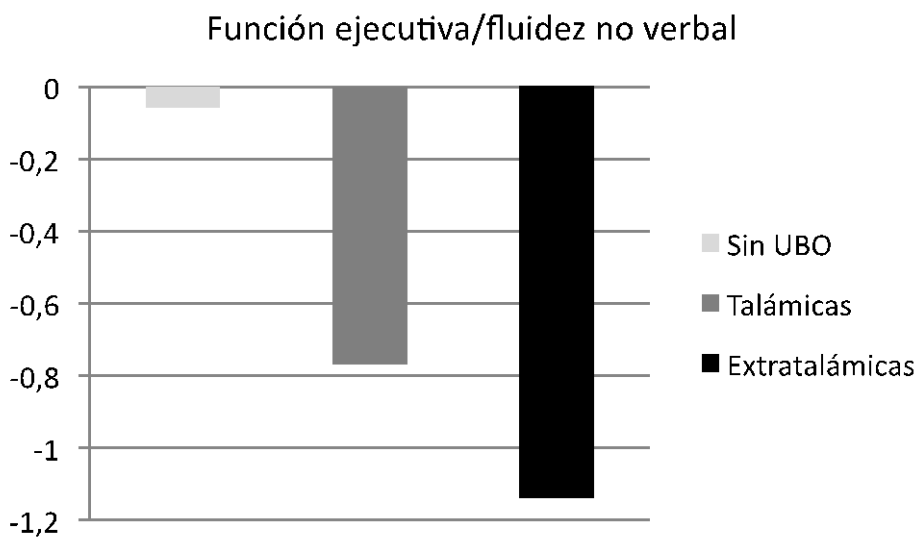


Figura 46. Medias de puntuaciones Z en *función ejecutiva/fluidez no verbal* en el grupo de niños con neurofibromatosis, según la localización de las hiperintensidades

De entre las pruebas que no cumplieron el supuesto de normalidad, se hallaron diferencias significativas entre los grupos en relación únicamente al **número de hiperseñales** ( $U=75$ ;  $p<.008$ ): el grupo que presentaba hiperintensidades en el tálamo mostró un mayor número de hiperintensidades (media= 3.14; d.e. = 1.34) que el grupo que las presentaba en otras localizaciones (media =1.73; d.e. = 1.10).

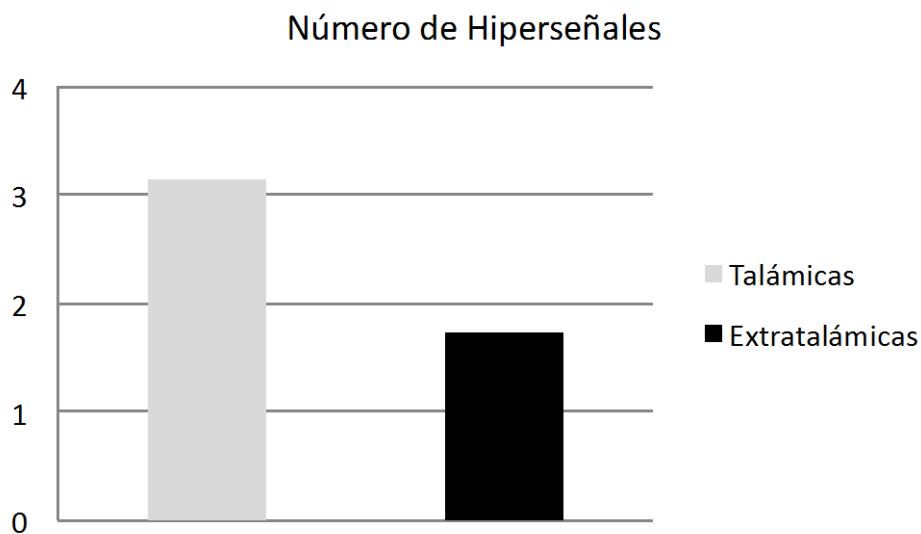


Figura 47. Número medio de hiperseñales en el grupo de niños con neurofibromatosis, según su localización

#### 4.3.2. Estudio comparando la presencia vs ausencia de UBOs

##### a) Pruebas no paramétricas (con variables cuya distribución no se ajusta a la normal)

Para las variables que no se distribuyeron normalmente, no se detectaron diferencias significativas entre los grupos con (n=34) y sin hiperintensidades (n=13); (UBO+ y UBO-, respectivamente) en las siguientes variables dependientes: rapidez motora/mano dominante ( $p=.22$ ), rapidez motora/mano no dominante ( $p=.31$ ), coordinación visomotora ( $p=.35$ ), integración visual ( $p=.54$ ), reconocimiento de caras ( $p=.58$ ), memoria de palabras ( $p=.42$ ), lectura/codificación ( $p=.93$ ), lectura/comprensión ( $p=.54$ ), escritura/dictado ( $p=.19$ ).

##### b) Pruebas paramétricas (con variables cuya distribución se ajusta a la normal)

De entre las variables dependientes que se distribuyeron normalmente, no se registraron diferencias significativas en edad ( $p=.35$ ), CIT ( $p=.95$ ), atención visual ( $p=.33$ ), orientación de líneas ( $p=.68$ ), praxias constructivas ( $p=.24$ ), razonamiento abstracto no verbal ( $p=.35$ ), razonamiento abstracto verbal ( $p=.44$ ), procesamiento auditivo ( $p=.198$ ), vocabulario receptivo ( $p=.36$ ), comprensión gramatical ( $p=.95$ ), denominación ( $p=.65$ ), fluidez verbal/fonética ( $p=.24$ ), fluidez verbal/semántica ( $p=.104$ ), memoria para frases ( $p=.82$ ), aprendizaje serial de palabras ( $p=.37$ ), recuerdo verbal demorado ( $p=.65$ ), memoria espacial ( $p=.32$ ), memoria visoconstructiva ( $p=.54$ ), aprendizaje serial visual ( $p=.38$ ), recuerdo visual demorado ( $p=.51$ ), atención sostenida, velocidad de procesamiento ( $p=.87$ ), atención dividida ( $p=.94$ ), atención selectiva ( $p=.68$ ), función ejecutiva/secuenciación motora ( $p=.22$ ), función ejecutiva/planificación ( $p=.17$ ), función ejecutiva/interferencia, función ejecutiva/memoria operativa ( $p=.32$ ) y aritmética/problemas ( $p=.66$ ).

Únicamente se detectaron diferencias entre los dos grupos en la prueba de función **ejecutiva/fluidez no verbal**;  $t(37)=16.55$ ;  $p=.038$ , siendo el grupo con hiperintensidades el que peor puntuación mostró (**ver figura 48**).

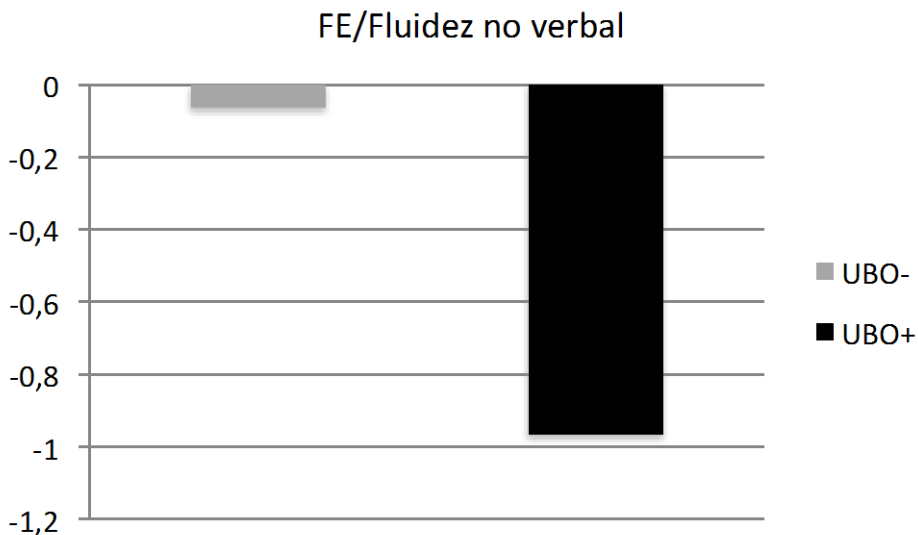


Figura 48. Fluidez no verbal en sujetos con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+)

### 4.3.3. Comparación entre sujetos sin patología asociada y niños con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+)

a) Pruebas no paramétricas (con variables cuya distribución no se ajusta a la normal)

En cuanto a la comparación entre los sujetos controles sin patología con variables de distribución no normal, no se detectaron diferencias significativas en cuanto a la edad ( $p=.16$ ), la integración visual ( $p=.57$ ), el procesamiento auditivo ( $p=.80$ ), recuerdo visual demorado ( $p=.08$ ) y función ejecutiva/memoria operativa ( $p=.10$ ).

El ANOVA no paramétrico fue significativo en cuanto a la **rapidez motora de la mano dominante** ( $H(2)=8.92$ ;  $p=.012$ ), el grupo sin patología obtuvo mayores puntuaciones que el grupo UBO+ ( $p=.004$ ), sin hallarse diferencias entre controles y UBO- ( $p=.18$ ) ni entre UBO+ y UBO- ( $p=.22$ ), ver figura 49.

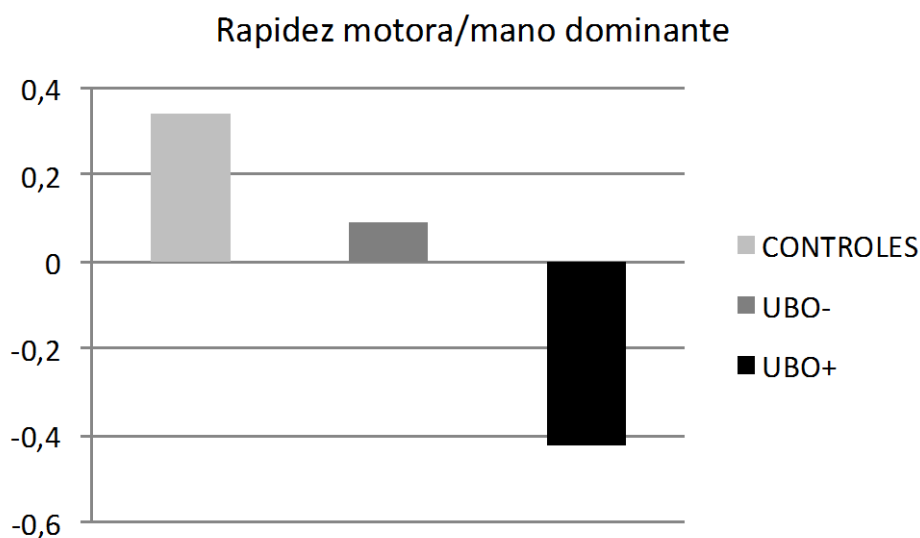


Figura 49. Rapidez motora de la mano dominante entre sujetos controles y sujetos con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+)

De igual forma, en lo que respecta a la **rapidez motora de la mano no dominante** ( $H(2)=11.29$ ;  $p=.004$ ), el grupo sin patología obtuvo mayores puntuaciones que el grupo UBO+ ( $p=.001$ ), sin hallarse diferencias entre controles y UBO- ( $p=.11$ ) ni entre UBO+ y UBO- ( $p=.31$ ), ver figura 50.

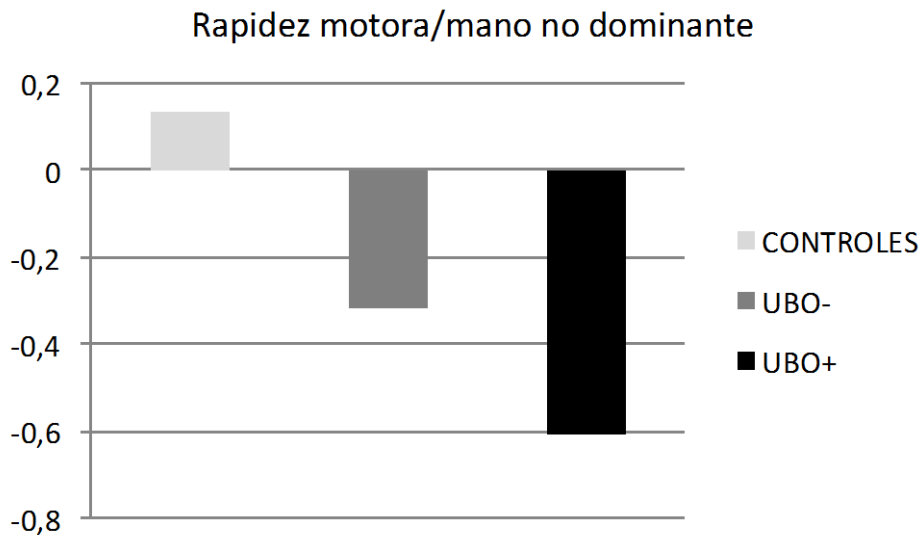


Figura 50. Rapidez motora de la mano no dominante entre sujetos sin patología y sujetos con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+)

En cuanto a la **coordinación visomotora**, se halló efecto significativo ( $H(2)=20.34$ ;  $p=.000$ ), el grupo sin patología obtuvo mayores puntuaciones que el grupo UBO+ ( $p=.000$ ), y el grupo UBO- ( $p=.000$ ) pero no entre UBO+ y UBO- ( $p=.35$ ), ver figura 51.

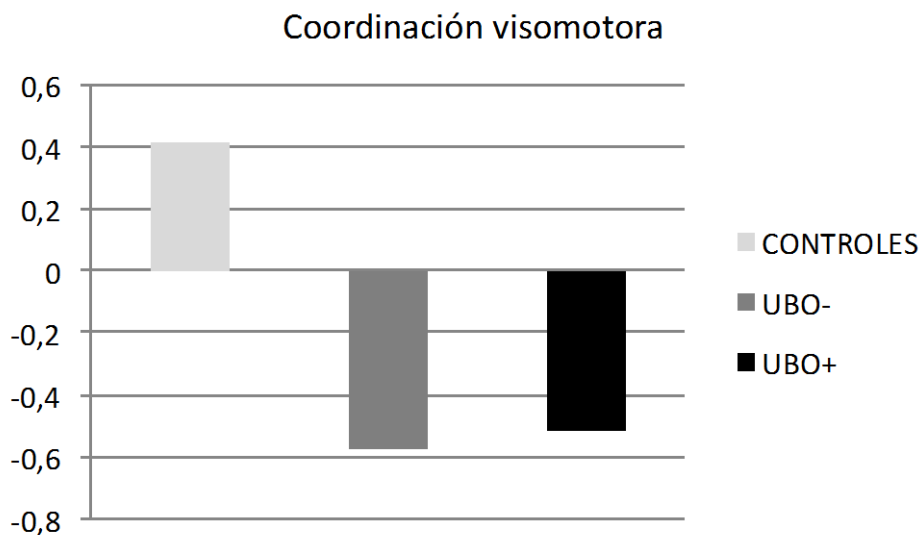


Figura 51. Coordinación visomotora entre sujetos controles y sujetos con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+)

En el **reconocimiento de caras** ( $H(2)=9.82$ ;  $p=.007$ ), el grupo sin patología obtuvo mayores puntuaciones que el grupo UBO+ ( $p=.011$ ), y también mayores que el grupo

UBO- ( $p=.006$ ) pero no hubo diferencias entre los grupos UBO+ y UBO- ( $p=.58$ ), véase figura 52.

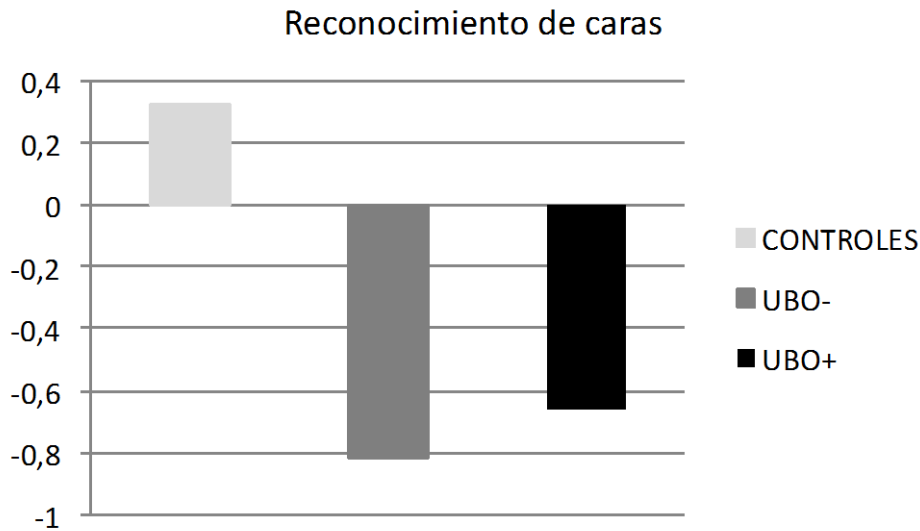


Figura 52. Reconocimiento de caras entre sujetos sin patología y sujetos con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+)

La prueba de **memoria de palabras** mostró asimismo diferencias significativas entre grupos ( $H(2)=10.98$ ;  $p=.004$ ): el grupo sin patología obtuvo mayores puntuaciones que el grupo UBO+ ( $p=.001$ ), y también en comparación al grupo UBO- ( $p=.038$ ) sin constatarse diferencias entre los grupos UBO+ y UBO- ( $p=.42$ ), consultar figura 53.

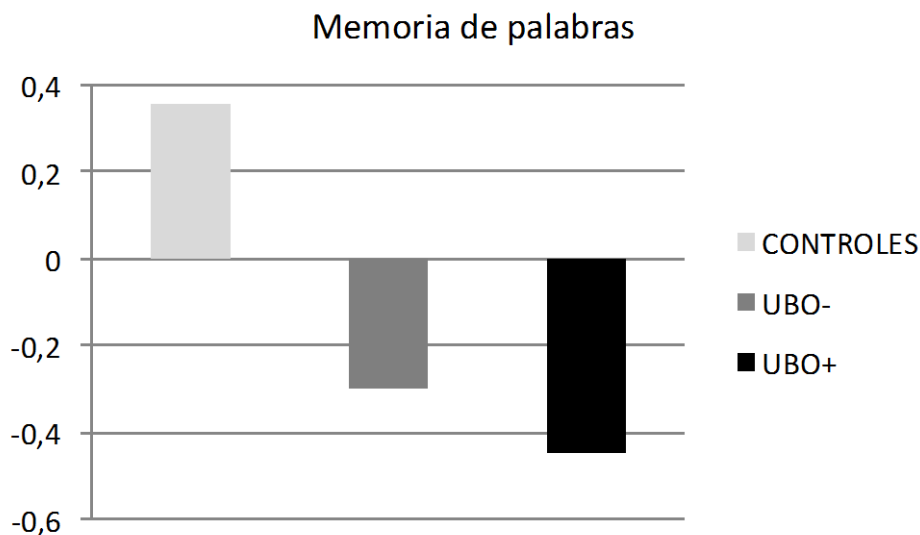


Figura 53. Memoria de palabras entre sujetos sin patología y sujetos con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+)



En cuanto a la **memoria espacial**, el ANOVA no paramétrico fue también significativo ( $H(2)=7.4$ ;  $p=.025$ ); el grupo sin patología obtuvo mejores puntuaciones que el grupo UBO+ ( $p=.007$ ), sin hallarse diferencias entre el grupo sin patología y el grupo UBO- ( $p=.53$ ) ni entre los grupos UBO+ y UBO- ( $p=.20$ ), figura 54.

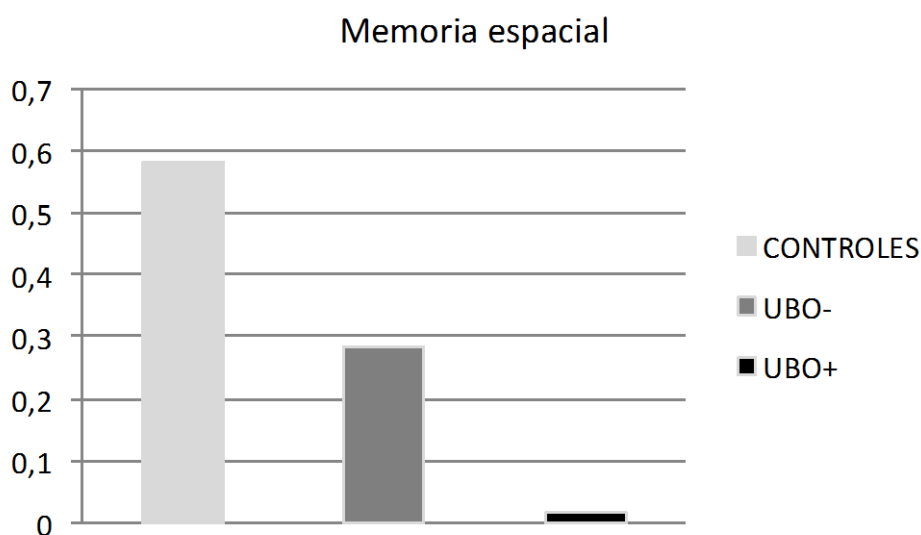


Figura 54. Memoria espacial entre sujetos sin patología y sujetos con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+)

También se hallaron diferencias en las puntuaciones referidas a **lectura/codificación** ( $H(2)=6.47$ ;  $p=.039$ ), en las cuales el grupo sin patología mostró mayores puntuaciones en comparación con el grupo UBO+ ( $p=.024$ ), y también con respecto al grupo UBO- ( $p=.046$ ) aunque los grupos UBO+ y UBO- no difirieron significativamente ( $p=.93$ ), ver figura 55.

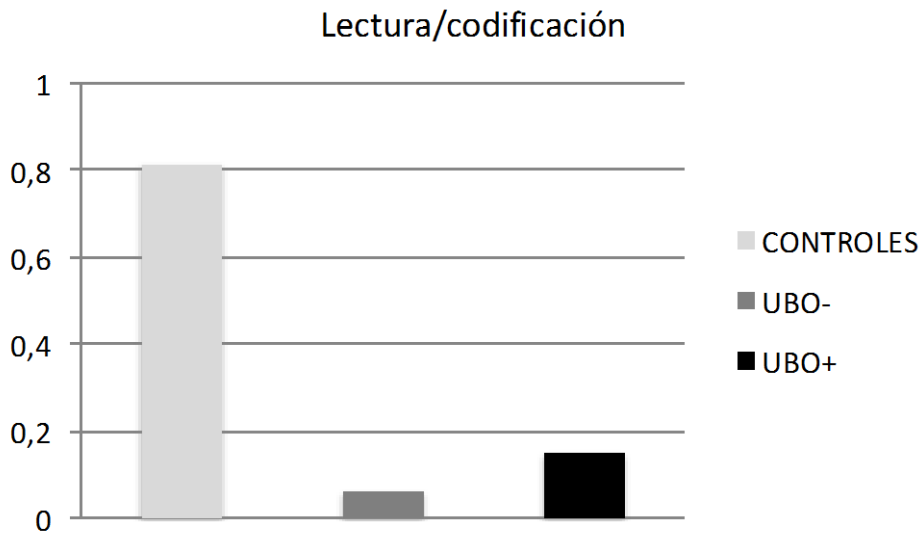


Figura 55. Lectura/codificación entre sujetos sin patología y sujetos con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+)

En cuanto a la **lectura/compreión** ( $H(2)=11.98$ ;  $p=.003$ ), el grupo sin patología obtuvo mayores puntuaciones que el grupo UBO+ ( $p=.000$ ), sin hallarse diferencias entre el grupo control y UBO- ( $p=.134$ ) ni entre UBO+ y UBO- ( $p=.54$ ), consultar figura 56.

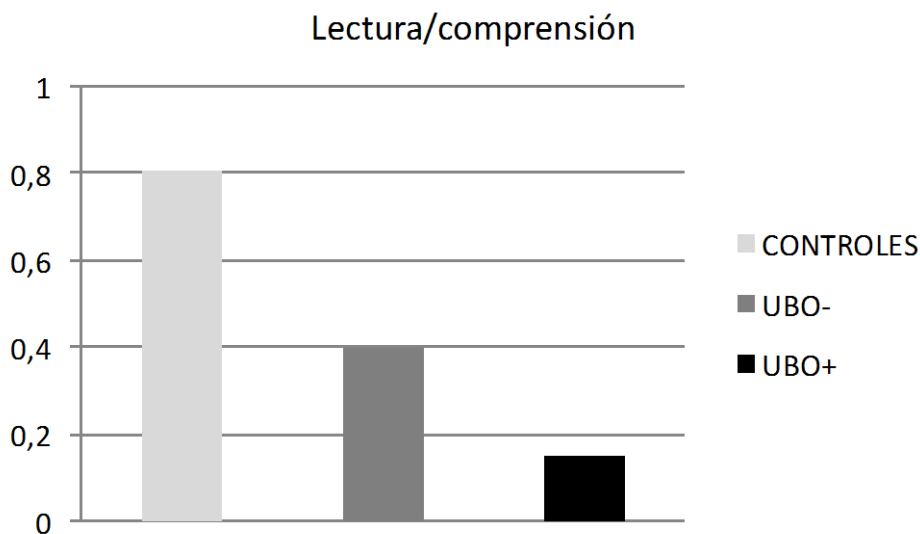


Figura 56. Lectura/compreión entre sujetos sin patología asociada y sujetos con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+)

En referencia a la **escritura/dictado**, el ANOVA fue significativo ( $H(2)=15.97$ ;  $p=.000$ ), obteniendo el grupo sin patología mayores puntuaciones en comparación con el grupo UBO+ ( $p=.000$ ), con una tendencia a la significación a obtener un mayor puntaje el grupo

sin patología en comparación con el UBO- ( $p=.051$ ), sin diferencias significativas entre los grupos UBO+ y UBO- ( $p=.186$ ), ver figura 57.

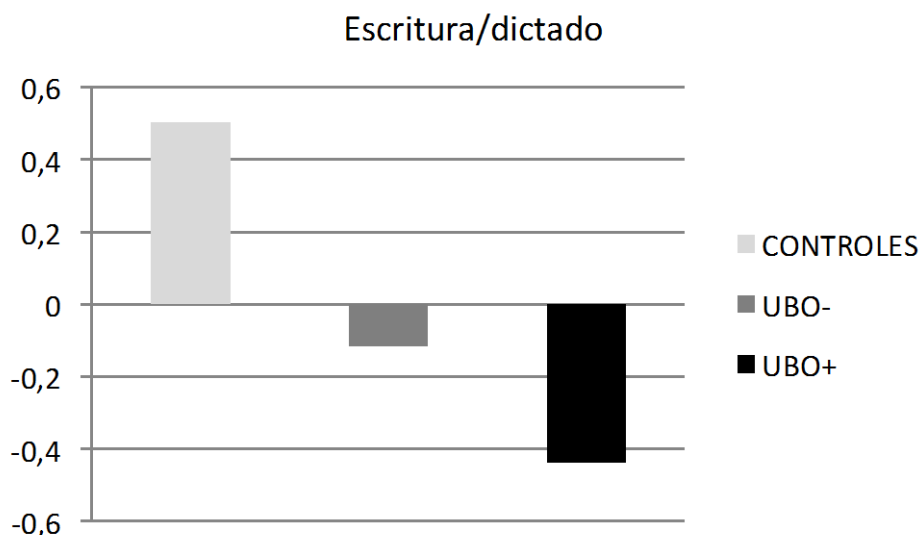


Figura 57. Escritura/dictado entre sujetos sin patología y sujetos con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+)

Finalmente, en **aritmética/problemas**, se obtuvo también significación en cuanto al factor grupo ( $H(2)=15.54$ ;  $p=.000$ ): el grupo sin patología obtuvo mayores puntuaciones que el grupo UBO+ ( $p=.000$ ), y también en comparación al grupo UBO- ( $p=.017$ ) aunque no se detectaron diferencias entre los grupos UBO+ y UBO- ( $p=.61$ ), ver figura 58.

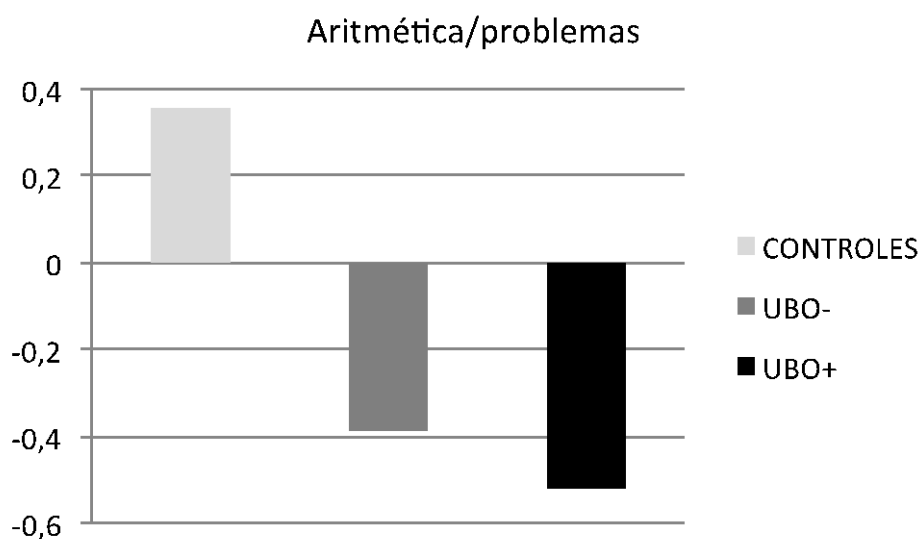


Figura 58. Aritmética/problemas entre sujetos controles y sujetos con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+)

*b) Pruebas paramétricas (con variables cuya distribución se ajusta a la normal)*

En primer lugar, se detallan aquellas comparaciones que no mostraron significación en cuanto al ANOVA paramétrico. En concreto, no se hallaron diferencias significativas entre los tres grupos en cuanto a la atención selectiva ( $p=.60$ ), el razonamiento abstracto verbal ( $p=.46$ ), la comprensión gramatical ( $p=.73$ ), la fluidez verbal/fonética ( $p=.25$ ), la fluidez verbal/semántica ( $p=.46$ ), la memoria visoconstructiva ( $p=.26$ ), la denominación ( $p=.06$ ), la memoria de frases ( $p=0,06$ ), el recuerdo verbal demorado ( $p=.08$ ), el aprendizaje serial visual ( $p=.40$ ), la atención sostenida/velocidad de procesamiento ( $p=.10$ ), ni en lo que respecta a la función ejecutiva/interferencia ( $p=.23$ ).

**I. Pruebas paramétricas con heterogeneidad de variancias**

Se hallaron, sin embargo, diferencias significativas en diversas variables dependientes. En primer lugar se detallan las halladas con variables cuya distribución de variancias no fue homogénea (heteroscedasticidad). En **orientación de líneas** ( $W(2,26,21)=11,48$ ;  $p<.0001$ ) el grupo sin patología obtuvo mejores puntuaciones tanto en comparación con el grupo UBO+ ( $p=.000$ ), como en relación al grupo UBO- ( $p=.021$ ), sin hallarse diferencias entre los grupos UBO+ y UBO- ( $p=.89$ ), ver figura 59.

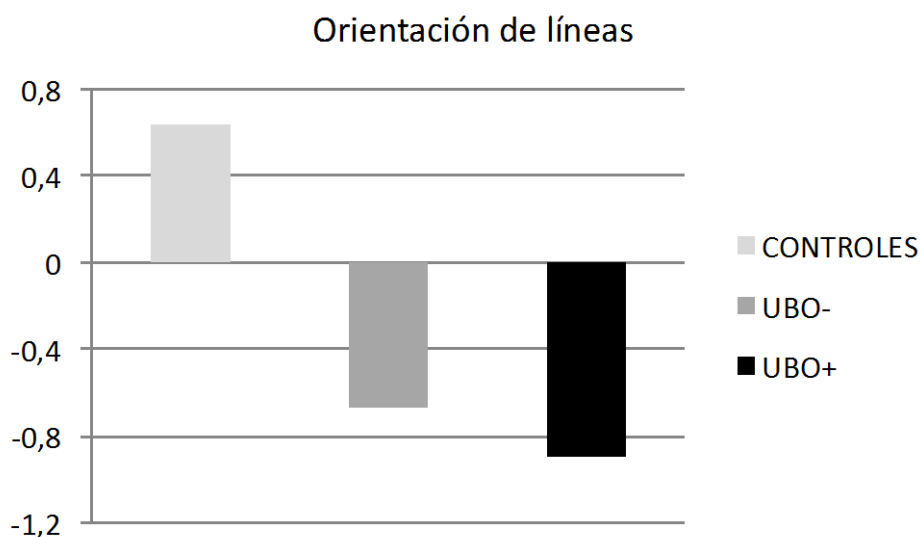


Figura 59. Orientación de líneas entre sujetos sin patología y sujetos con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+)

En **función ejecutiva/planificación** ( $W(2,27,3)=5,91$ ;  $p<.007$ ): el grupo UBO+ obtuvo peores puntuaciones que el grupo sin patología ( $p=.003$ ), sin detectarse diferencias entre el grupo control y UBO- ( $p=.71$ ), ni entre el grupo UBO+ y UBO- ( $p=.32$ ), ver figura 60.

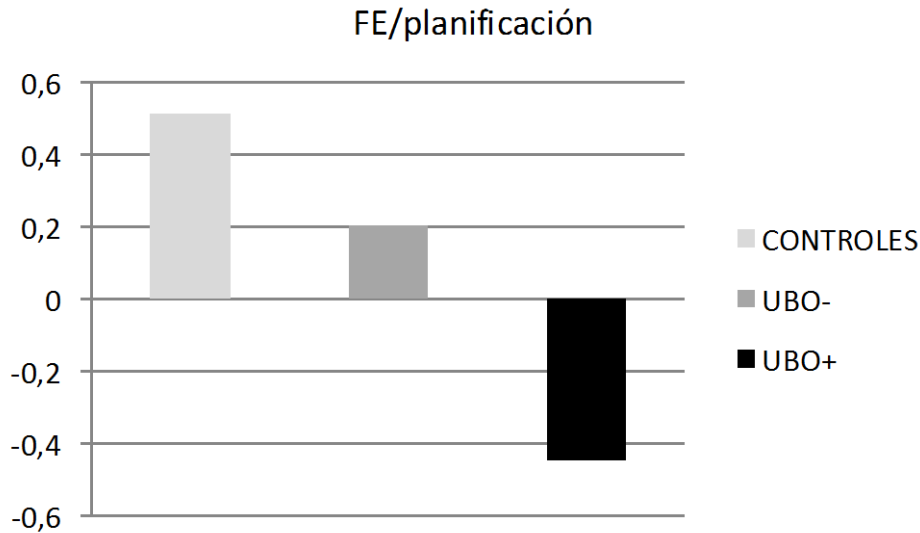


Figura 60. Función ejecutiva/planificación entre sujetos sin patología y sujetos con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+)

## II. Pruebas paramétricas con homogeneidad de variancias

En cuanto a las variables con homogeneidad de variancias (homoscedasticidad), se hallaron diferencias en el **CI Total** ( $F(2,73)=12,72$ ;  $p<.0001$ ), obteniendo el grupo sin patología puntuaciones superiores en relación al grupo UBO+ ( $p<.0001$ ) y UBO- ( $p<.003$ ), sin hallarse diferencias entre los dos grupos de neurofibromatosis ( $p=1$ ), ver figura 61.

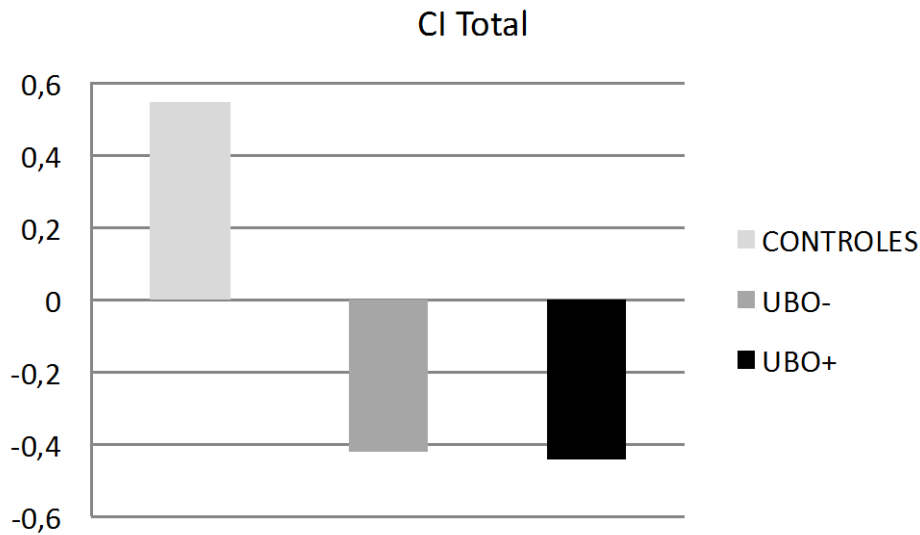


Figura 61. CI Total entre sujetos sin patología y sujetos con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+)

En cuanto a la variable **atención visual** ( $F(2,73)=3,11$ ;  $p<.051$ ), el grupo sin patología obtiene puntuaciones superiores en relación al grupo UBO+ ( $p<.046$ ), aunque no se hallaron diferencias significativas entre el grupo control y UBO- ( $p=1$ ), ni entre los dos grupos de neurofibromatosis ( $p=.88$ ), ver figura 62.

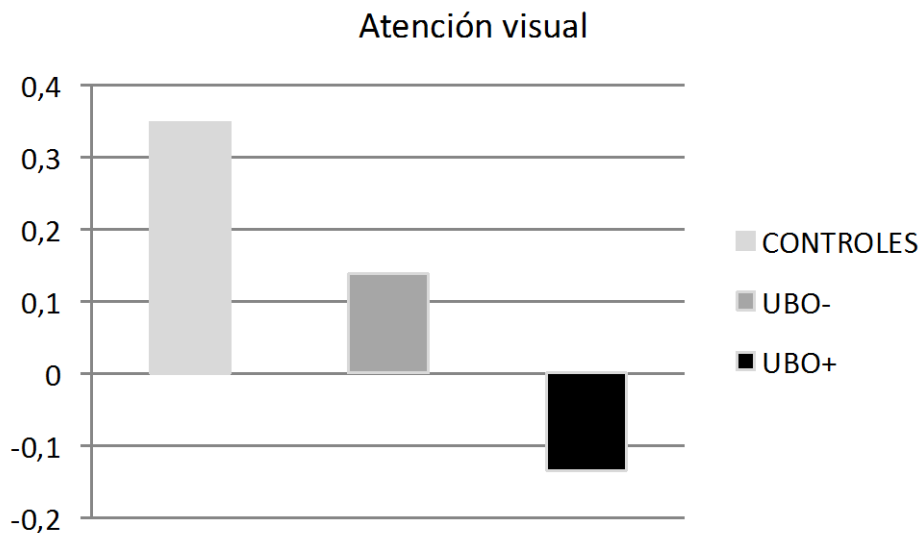


Figura 62. Atención visual entre sujetos sin patología y sujetos con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+)

De igual forma, por lo que respecta a la variable **praxias constructivas** ( $F(2,73)=7,05$ ;  $p<.002$ ), el grupo sin patología registró puntuaciones mayores en comparación con el grupo

UBO+ ( $p < .001$ ), aunque no se hallaron diferencias entre el grupo sin patología y UBO- ( $p = .21$ ), ni entre los dos grupos de neurofibromatosis ( $p = .37$ ), ver figura 63.

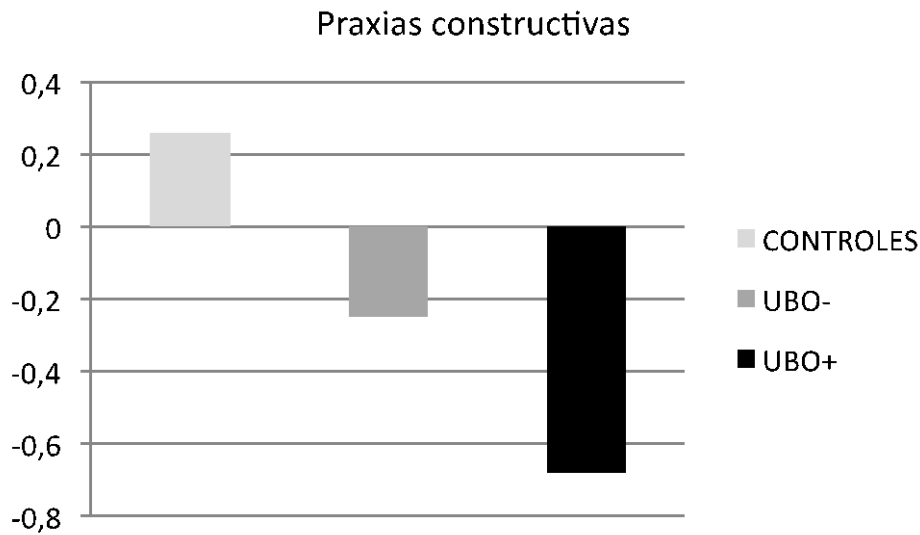


Figura 63. Praxias constructivas entre sujetos sin patología y sujetos con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+)

En el **razonamiento abstracto no verbal** el ANOVA fue también significativo ( $F(2,73) = 15,20$ ;  $p < .0001$ ). Las comparaciones post-hoc evidenciaron mayores puntuaciones del grupo sin patología al contrastarlos con el grupo UBO+ ( $p < .0001$ ) y UBO- ( $p < .012$ ), aunque no se hallaron diferencias ni entre los dos grupos de neurofibromatosis ( $p = .92$ ), ver figura 64.

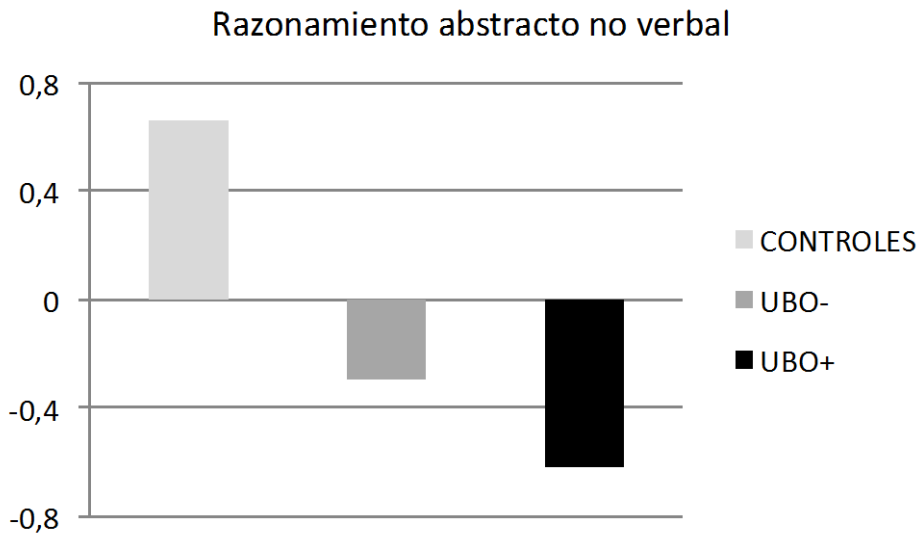


Figura 64. Razonamiento abstracto no verbal entre sujetos sin patología y sujetos con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+)

En **vocabulario receptivo** el ANOVA mostró diferencias significativas entre los grupos ( $F(2,73)=9,42$ ;  $p<.0001$ ). Las comparaciones post-hoc evidenciaron mayores puntuaciones en el grupo control al contrastarlos con el grupo UBO+ ( $p<.0001$ ), sin registrarse diferencias significativas entre el grupo sin patología y el grupo UBO- ( $p=.11$ ) ni entre los dos grupos de neurofibromatosis ( $p=.65$ ), ver figura 65.



Figura 65. Vocabulario receptivo entre sujetos sin patología y sujetos con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+)



En relación con el **aprendizaje serial de palabras**, se halló efecto significativo entre los grupos ( $F(2,69)=3,9$ ;  $p<.025$ ). Las comparaciones post-hoc señalaron únicamente que el grupo UBO- obtuvo menores puntuaciones que el grupo sin patología ( $p=.046$ ), sin registrarse diferencias significativas entre el grupo sin patología y el grupo UBO+ ( $p=.11$ ) ni entre los dos grupos de neurofibromatosis ( $p=.1$ ), ver figura 66.

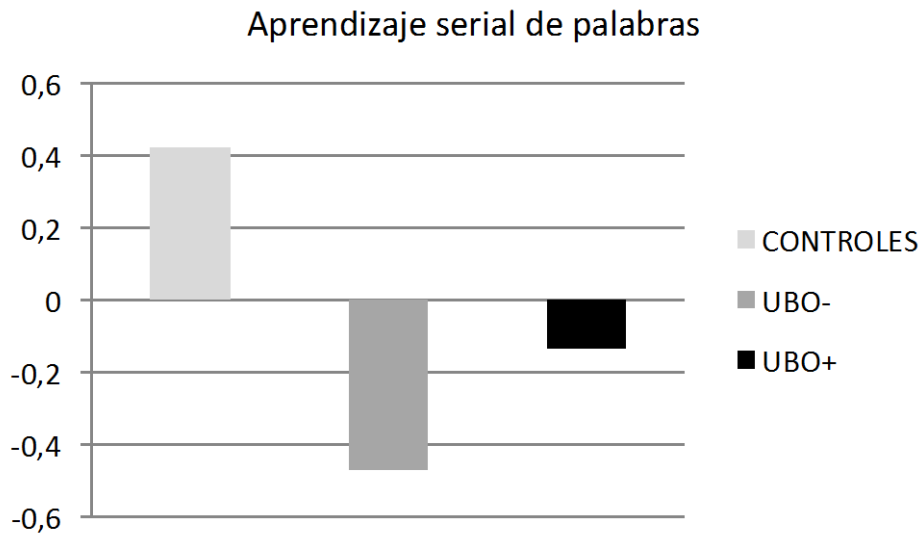


Figura 66. Aprendizaje serial de palabras entre sujetos sin patología y sujetos con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+)

En cuanto a la variable **atención dividida**, el ANOVA fue significativo ( $F(2,61)=8,43$ ;  $p<.001$ ). Las comparaciones post-hoc señalaron únicamente que el grupo sin patología obtuvo mayores puntuaciones en comparación tanto con el grupo UBO+ ( $p=.001$ ), como en relación al grupo UBO- ( $p=.018$ ), sin que se detectaran diferencias significativas entre el grupo UBO+ y el grupo UBO- ( $p=.1$ ), ver figura 67.

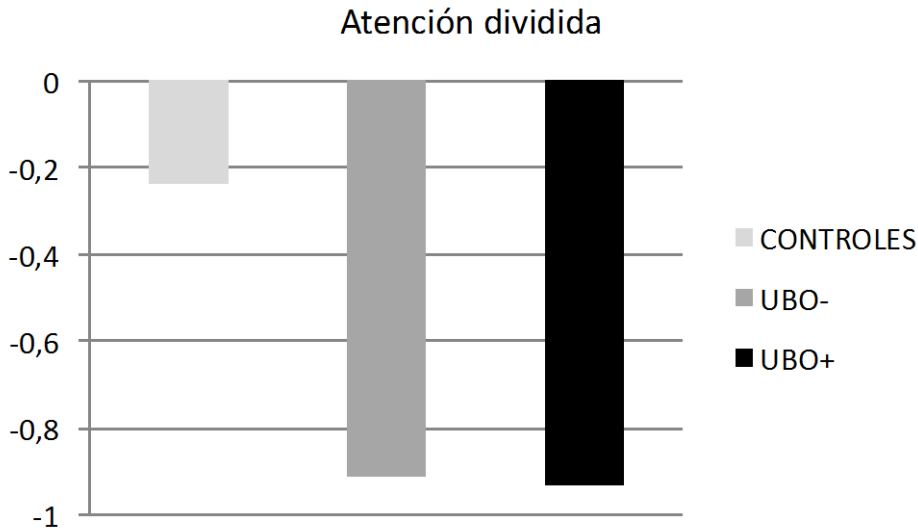


Figura 67. Atención dividida entre sujetos sin patología y sujetos con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+)

Por lo que respecta a la variable **función ejecutiva/secuenciación motora**, el ANOVA mostró diferencias entre grupos ( $F(2,72)=4,27$ ;  $p<.018$ ). Las comparaciones post-hoc indicaron un mejor rendimiento del grupo sin patología al compararlos con el grupo UBO+ ( $p=.014$ ). No se registraron diferencias ni entre el grupo sin patología y el grupo UBO- ( $p=1$ ), ni entre el grupo UBO+ y el grupo UBO- ( $p=.62$ ), ver figura 68.

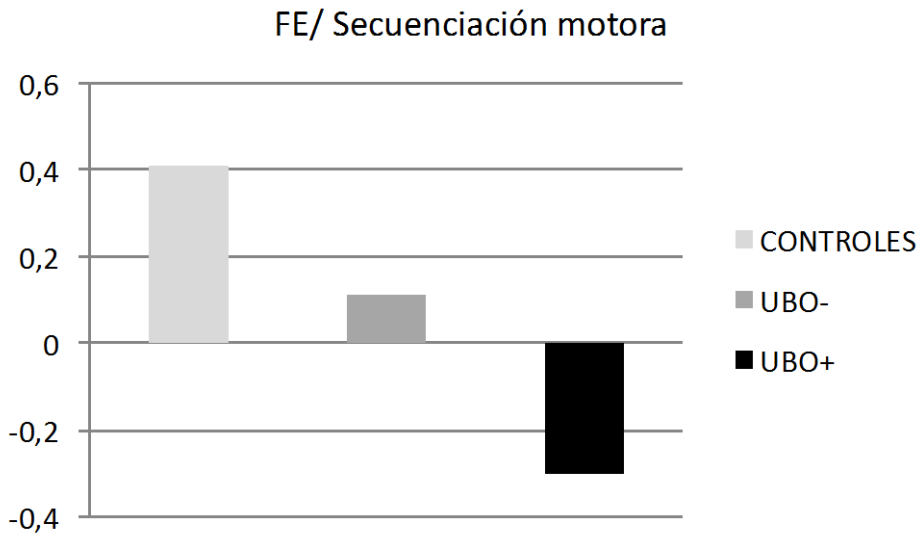


Figura 68. Función ejecutiva/secuenciación motora entre sujetos sin patología y sujetos con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+)

Por lo que respecta a la variable **función ejecutiva/fluidez no verbal**, el ANOVA mostró diferencias entre grupos ( $F(2,60)=9,43$ ;  $p<.0001$ ). Las comparaciones post-hoc indicaron un mejor rendimiento del grupo sin patología asociada al compararlos con el grupo UBO+ ( $p<.0001$ ). No se registraron diferencias ni entre el grupo sin patología y el grupo UBO- ( $p=.89$ ), ni entre el grupo UBO+ y el grupo UBO- ( $p=.062$ ), ver figura 69.

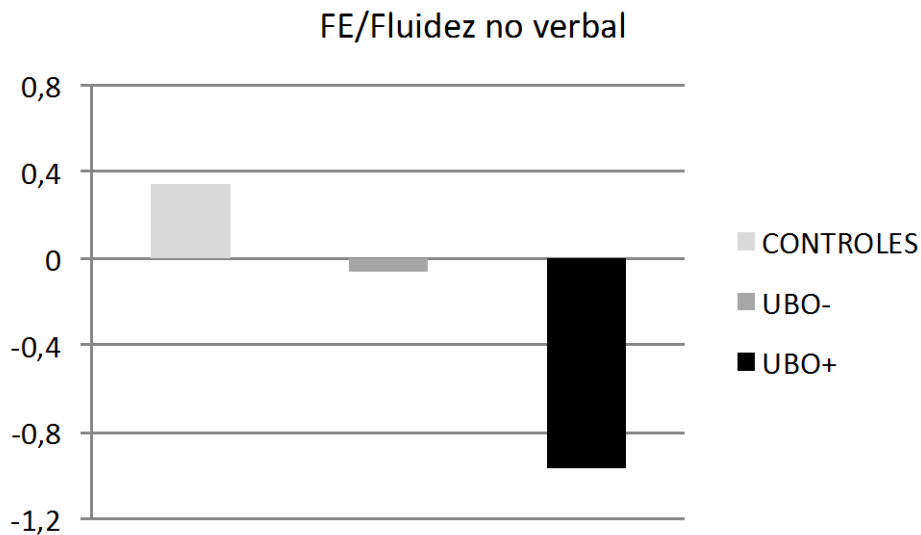


Figura 69. Función ejecutiva/fluidez no verbal entre sujetos sin patología y sujetos con neurofibromatosis sin hiperintensidades (UBO-) y con hiperintensidades (UBO+)

## 5. DISCUSIÓN

La presencia de déficit cognitivos asociados a la NF1 ha promovido el interés por investigar las bases neurobiológicas de su **fenotipo cognitivo**. Aunque el fenotipo es muy variable, aproximadamente el 80% de los niños presentan de moderadas a severas alteraciones en una o más áreas del funcionamiento cognitivo (Hyman et al., 2005). En los últimos 15 años ha aumentado considerablemente el conocimiento de las alteraciones cognitivas a las que se asocia la NF1 así como los posibles marcadores radiológicos de tales alteraciones. Sin embargo hay hallazgos inconsistentes que dificultan la definición de un claro perfil, por un lado la variable expresión fenotípica presente en la NF1 y por otro, la dificultad de conseguir muestras grandes dado que se trata de una enfermedad poco frecuente, condicionan los resultados de la investigación.

En cuanto al análisis de los resultados obtenidos en el estudio de las variables categóricas de las muestras empleadas, no se hallaron diferencias significativas en la distribución por sexos, si bien sí se registra una tendencia a la significación estadística en la lateralidad manual, con un mayor número de zurdos en la muestra de niños con NF1.

A continuación se resumen los resultados analizando la confirmación o rechazo de las hipótesis planteadas para cada uno de los objetivos propuestos en este estudio:

**Objetivo 1:** Analizar las características de las alteraciones cognitivas presentes en una muestra de niños con NF1 para establecer su fenotipo cognitivo.

Uno de los hallazgos más robustos de la investigación que ha examinado el perfil cognitivo de los niños con NF1 es que el CI total de estos niños tiende a agruparse entre los valores 85-95 (Abel et al., 2006) con puntuaciones normalmente distribuidas (Hyman et al., 2005). Este estudio muestra un CI total medio en la muestra de NF1 de 93. Algunos trabajos han informado de un CI manipulativo más bajo que verbal, pero la mayoría no ha replicado estos hallazgos. En nuestro estudio no se han podido valorar distintos aspectos del **funcionamiento intelectual** de los niños con NF1, el uso a lo largo de los años de distintas adaptaciones de las escalas Weschler no lo ha hecho posible; la utilización en el futuro de la Escala de Inteligencia Weschler para Niños IV (WISC-IV), que separa en la evaluación de aspectos intelectuales, aspectos verbales de organización perceptiva, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento, puede aclarar los aspectos citados.

Las dificultades en tareas no verbales, sobre todo en **habilidades viso-espaciales**, son las alteraciones más frecuentes y acusadas asociadas a la NF1, constituyendo una característica central del fenotipo cognitivo de la NF1 de la que la investigación previa ha informado de forma repetida (Payne y North, 2011). En el presente estudio se confirma la mayor afectación de las habilidades no verbales frente a las lingüísticas, no sólo al compararlos con población normal, sino también cuando se compara con niños diagnosticados de TDAH. Las **habilidades lingüísticas** también presentan, comparativamente, niveles de ejecución más bajos, pero son menos extensas que las dificultades no verbales. La literatura al respecto muestra que las alteraciones en funciones de lenguaje suelen ocurrir de forma comórbil con las dificultades en el dominio no verbal. Las alteraciones en **memoria** en NF1, que con menor frecuencia ha reflejado la investigación previa, se han asociado a

alteraciones en atención y funciones ejecutivas. En nuestro trabajo se ha encontrado una relación significativa con tareas de memoria inmediata, sin embargo la citada relación es mucho menor con funciones mnésicas de aprendizaje y recuerdo visual.

Hipótesis 1.1 *“Los niños de la muestra NF1 presentarán un CI en el rango de la normalidad pero ligeramente más bajo que el grupo control sin patología asociada”.*

En los análisis realizados para comparar los grupos de NF1 y control aparecen diferencias significativas entre el CI total entre ambos grupos, registrándose una peor puntuación en el grupo de NF1. Se confirma la hipótesis que plantea que los niños con NF1 presentan un CI en el rango de normalidad pero más bajo que los niños que conforman el grupo sin patología asociada.

Como ya se ha puesto de manifiesto en distintos trabajos previos, los niños con NF1 presentan un nivel intelectual ajustado a la normalidad pero más bajo comparado con poblaciones normales (Eliason 1988, Hyman et al. 2005, Levine et al. 2006). Nuestros resultados confirman estos hallazgos, los niños con NF1 presentan un CI total significativamente más bajo que el grupo sin patología. Las habilidades cognitivas generales, aunque más bajas, se ajustan a la normalidad y se asocian a dificultades en distintos dominios neuropsicológicos que presentan peculiaridades no registradas en otras poblaciones con dificultades de aprendizaje, constituyendo un fenotipo cognitivo específico.

Hipótesis 1.2 *“El análisis del funcionamiento neuropsicológico de los niños con NF1 mostrará un fenotipo cognitivo con ejecuciones tanto en dominios de habilidades no*

*verbales como verbales, significativamente más bajas que el grupo control sin patología asociada”.*

El grupo de NF1 presenta una puntuación significativamente más baja que el grupo control sin patología asociada en habilidades no verbales, como son la rapidez y precisión motoras, coordinación visomotora, praxias visoconstructivas, razonamiento abstracto no verbal, juicios sobre la orientación de líneas y reconocimiento de caras, así como en vocabulario receptivo y denominación, habilidades asociadas al dominio verbal. Estos resultados apoyan la hipótesis planteada, confirmando que los niños con NF1 muestran un fenotipo cognitivo con ejecuciones significativamente más bajas tanto en el dominio cognitivo de funcionamiento no verbal como en el dominio lingüístico, comparados con niños que no presentan ninguna patología, si bien comparativamente las dificultades no verbales son más extensas que las que implican habilidades lingüísticas.

Desde los primeros trabajos de Stine y Adams en 1980, se ha descrito la presencia de un perfil cognitivo con dificultades en habilidades no verbales como alteraciones neuropsicológicas características (Eliason, 1986; Varnhagen et al., 1988). En el presente trabajo, en comparación con el grupo sin patología, los niños con NF1 obtienen puntuaciones significativamente más bajas en habilidades no verbales, que se extienden a todas las pruebas aplicadas para evaluar dicho dominio: tareas que requieren praxias visoconstructivas, razonamiento abstracto no verbal, juicios sobre la orientación de líneas y reconocimiento de caras. Hallazgos similares han sido ya publicados previamente de manera reiterada (Dilts et al. 1996; Hofman et al. 1994 y Mazzocco et al. 1995). Nuestro trabajo también muestra la debilidad de las habilidades no verbales en comparación con el grupo TDAH, con un rendimiento significativamente más bajo del grupo con NF1 en todas las habilidades salvo en la ejecución de la figura compleja de Rey en la que no encontramos

diferencias entre ambos grupos. La ejecución de tareas que conllevan praxias visoconstructivas, como la prueba de la figura compleja de Rey, requiere ser capaz de percibir correctamente localizaciones espaciales pero también una adecuada planificación en su ejecución, que condicionaría la ejecución de la muestra con TDAH. En los niños con NF1 la ejecución de esta figura puede depender de un defectuoso análisis de información visoespacial, pero también de aspectos ejecutivos. La torpeza motora también está presente en el grupo con NF1, con un peor rendimiento comparado con el grupo sin patología asociada. Específicamente se registra una puntuación significativamente más baja en las tareas que requieren rapidez y precisión motoras, tanto con la mano dominante como con la no dominante, así como en la coordinación visomanual; dificultades similares ya han sido descritas por Hyman y colaboradores en 2005.

A pesar de que las dificultades no verbales son un hallazgo repetido en las poblaciones con NF1, investigaciones posteriores identificaron déficit lingüísticos igualmente consistentes (Cutting, Koth, & Denckla, 2000; Cutting et al. 2004). Nuestros resultados muestran que el grupo con NF1 presenta debilidad en habilidades lingüísticas; procesos como la denominación o el vocabulario receptivo presentan puntuaciones significativamente más bajas que en el grupo normal. En la misma línea que los resultados obtenidos por Ozonoff (1999), las dificultades verbales con frecuencia no ocurren solas en niños con NF1; como refiere North (2000), dichas dificultades suelen coexistir con los déficit visoespaciales, pero son menos severas; en nuestra muestra son menos las habilidades lingüísticas afectadas que las habilidades no verbales.



Hipótesis 1.3 *“En el perfil cognitivo del grupo de niños NF1 se registrarán niveles atencionales y de funcionamiento ejecutivo significativamente más bajos que el grupo control sin patología asociada”*

Los resultados muestran un rendimiento significativamente más bajo en el grupo NF1 en comparación con el grupo control sin patología asociada en las funciones de atención dividida, secuenciación motora, planificación y fluidez no verbal. De esta forma, se acepta esta hipótesis confirmando que según los resultados obtenidos, los niños con NF1 obtienen puntuaciones significativamente más bajas en tareas asociadas al funcionamiento ejecutivo y atencional que los niños del grupo control sin patología asociada.

La literatura sobre las funciones ejecutivas y atencionales en el grupo NF1 no es muy extensa, hay investigaciones que han mostrado un buen rendimiento en ambos dominios en los niños con NF1 (Hofman et al 1994; Denckla 1996) y otras déficit específicos en estas áreas (Brewer et al 1997; Zoller et al 1999). El empleo de pruebas distintas para evaluar estas funciones y las propias dificultades de evaluar dominios que presentan una complejidad evolutiva creciente pueden ser responsables, en parte, de hallazgos contradictorios. Ya que las dificultades atencionales y ejecutivas están presentes en poblaciones con TDAH, distintos estudios han comparado el rendimiento entre grupos de NF1 y TDAH, sugiriendo una elevada comorbilidad del TDAH en la población de NF1 (Rosser y Packer 2003). En la investigación aquí presentada, el estudio sobre las funciones ejecutivas y atencionales en el grupo NF1 sí ha dado como resultado un rendimiento significativamente más bajo en comparación con el grupo sin patología asociada, específicamente en las habilidades de secuenciación motora, planificación, fluidez no verbal y atención dividida. Posteriormente, al comparar con el grupo de TDAH estas diferencias se diluyen, no registrándose una puntuación significativamente más baja en

ninguna de las funciones mencionadas. De esta forma, los resultados sugieren un mismo patrón, de peor rendimiento, en el funcionamiento ejecutivo y atencional tanto en niños con TDAH como con NF1, a excepción de la atención sostenida donde el grupo de NF1 obtiene una puntuación significativamente más alta que el grupo TDAH, no coincidiendo este hallazgo con otras investigaciones que sí refieren la atención sostenida como una de las funciones atencionales afectada en la NF1 (Brewer et al 1997, Descheemaeker et al., 2005; Hyman et al., 2005; 2006).

La elevada comorbilidad entre la NF1 y el TDAH ha llevado a proponer que pudiera formar parte del fenotipo cognitivo de la NF1. Las habilidades atencionales y ejecutivas han sido objeto de distintos estudios, con un interés creciente en la investigación actual, sugiriendo que los déficit registrados en niños con NF1 pueden ser similares a los registrados en niños diagnósticos de TDAH y por tanto, pueden emplearse estrategias de tratamiento farmacológico y cognitivo/conductual análogas (Maurner et al., 2002). En nuestro estudio, se obtiene un peor rendimiento en el grupo NF1 en comparación con el grupo control sin patología asociada en funciones atencionales y ejecutivas; sin embargo, al comparar el grupo NF1 con el grupo TDAH, las diferencias desaparecen, a excepción del rendimiento en atención sostenida que se encuentra más afectado en el grupo TDAH. La investigación en estos aspectos adolece de las dificultades a las que se enfrenta la neuropsicología pediátrica. El TDAH sigue siendo un diagnóstico clínico evolutivo basado en la frecuencia e intensidad de ciertas conductas que pueden ser propias de la infancia, sin que hasta el momento se disponga de pruebas consensuadas que puedan “objetivar” las dificultades y apoyar el diagnóstico clínico (Goldstein, 2011).

Asociado a las dificultades cognitivas reseñadas previamente, los niños con NF1 tienen un significativo riesgo de presentar un bajo rendimiento académico, con una frecuencia

estimada de dificultades de aprendizaje entre el 20% y el 70% (Brewer et al., 1997; Hyman et al., 2006). En el presente estudio el rendimiento académico, en el grupo NF1 es significativamente más bajo que el obtenido por el grupo sin patología asociada, extendiéndose a todas las habilidades académicas evaluadas: lectura oral y comprensiva, escritura y aritmética. El bajo nivel no sólo intelectual sino en múltiples dominios cognitivos sustenta la idea de una **dificultad de aprendizaje general**, que la investigación previa ha mostrado más frecuentemente que dificultades específicas de aprendizaje (Hyman et al., 2006).

Hipótesis 1.4 *“Aparte de las dificultades cognitivas tanto verbales como no verbales, el grupo NF1 presentará dificultades en habilidades académicas comparados con el grupo control sin patología asociada”*

En el grupo NF1 se registran puntuaciones significativamente más bajas que el grupo sin patología en todas las habilidades académicas evaluadas: decodificación y comprensión lectora, escritura y aritmética. De esta forma, se registra que el dominio de habilidades académicas presenta de forma significativa un peor rendimiento de forma generalizada al compararlo con el grupo control, aceptándose la hipótesis planteada.

Las dificultades en las habilidades académicas también ha sido objeto de investigación en el estudio del rendimiento cognitivo de los niños con NF1. Distintos estudios han estimado una elevada prevalencia de dichas dificultades en comparación con la estimada para la población general (Brewer et al. 1997; Hyman, Shores y North 2006). La investigación que aquí se presenta muestra que el rendimiento en tareas que requieren habilidades académicas en el grupo de NF1 es significativamente más bajo que en el grupo sin patología. Hemos explorado las habilidades académicas de decodificación y comprensión lectoras, escritura y

resolución de problemas aritméticos, registrándose en todas ellas valores significativamente más bajos. Otros trabajos como los de Descheemaeker (2005), Hyman et al. (2006) y Krab et al. (2008), informan sobre las dificultades académicas encontradas en este grupo de pacientes, que no son específicas de una habilidad en concreto, aspecto que coincide con los resultados obtenidos en nuestra investigación donde todas las habilidades académicas obtienen niveles significativamente más bajos que el grupo de niños sin patología asociada.

Hipótesis 1.5. *“Los niños con NF1 presentarán en tareas de memoria niveles de ejecución más bajos que el grupo control sin patología asociada”.*

Los resultados obtenidos en los análisis realizados muestran diferencias estadísticamente significativas entre el grupo NF1 y el grupo sin patología, registrándose una peor ejecución en las pruebas de memoria de palabras, memoria para frases, memoria espacial, aprendizaje serial de palabras y recuerdo visual demorado por parte del grupo NF1. Este resultado confirma la hipótesis planteada, ya que los datos indican que las puntuaciones obtenidas en múltiples tareas de memoria son significativamente más bajas en el grupo NF1 que en el grupo sin patología asociada.

La memoria es una de las habilidades cognitivas que menos ha sido investigada en la población de NF1. Trabajos iniciales realizados por Hofman et al. (1994) y Joy et al. (1995) no encuentran diferencias con respecto a poblaciones normales en la memoria inmediata o demorada, tanto verbal como visual, por lo que sugieren que estas habilidades se hayan relativamente preservadas; posteriormente Hyman et al (2003, 2005) tampoco encuentran afectación en habilidades mnésicas. El presente estudio sí registra diferencias significativas entre el grupo NF1 y el grupo sin patología no sólo en memorias de tipo

inmediato (memoria de palabras, para frases y espacial) sino en procesos de aprendizaje verbal y recuerdo visual demorado. Levine et al. (2006) sugieren que la existencia de dificultades en los procesos mnésicos en este grupo de pacientes puede estar provocada por las dificultades en el funcionamiento ejecutivo y atencional.

En el resto de variables de memoria exploradas, aprendizaje serial de palabras y recuerdo visual demorado, las correlaciones no alcanzan el nivel de significación considerado como moderado, en este estudio ( $r \geq 0.4$ ). De esta forma, se confirma parcialmente la hipótesis que apoya la relación existente entre los resultados obtenidos en las pruebas de memoria y los obtenidos en atención y funciones ejecutivas, ya que según muestran los resultados, no todos los aspectos de memoria en los que el grupo con NF1 registra puntuaciones significativamente más bajas, con respecto al grupo control sin patología, se pueden asociar a aspectos atencionales y ejecutivos.

Hipótesis 1.6. *“En el grupo de NF1 esperamos encontrar una correlación positiva entre el nivel de ejecución en pruebas de memoria y los niveles registrados en atención y funciones ejecutivas.”*

Para analizar si los bajos resultados en memoria se asocian a déficit en procesos atencionales y ejecutivos, se han seleccionado las variables mnésicas que han registrado una peor ejecución, de forma significativa, en el grupo NF1 con respecto al grupo control sin patología asociada. En el análisis de correlaciones entre las variables que evalúan habilidades de memoria y aquellas que evalúan funcionamiento ejecutivo y atencional, se registra una correlación positiva significativa entre memoria espacial y atención selectiva, entre aprendizaje serial visual y función ejecutiva/secuenciación motora y entre memoria de palabras y memoria operativa.

En el presente trabajo el estudio de las correlaciones entre pruebas de memoria y atención/funciones ejecutivas en el grupo con NF1 muestra, como era de esperar, correlaciones positivas y significativas entre pruebas de memoria inmediata (memoria de palabras, memoria de frases y memoria espacial), pruebas atencionales (atención sostenida) y ejecutivas (memoria operativa y secuenciación motora); sin embargo la evaluación de otros aspectos de memoria a través de tareas que requieren aprendizaje verbal o recuerdo visual presentan una correlación no significativa, lo que sugiere que los resultados más bajos en estas tareas pueden no ser secundarios al déficit atencional o ejecutivo sistemáticamente registrado en esta población. La investigación con animales modificados genéticamente ha puesto en relación los déficit en aprendizaje y memoria con las alteraciones en la neurofibromina (Costa y Silva, 2002; Costa et al., 2002). La neurofibromina juega un papel clave en la transducción de señales involucradas en la regulación sináptica de la plasticidad, la memoria y el aprendizaje (Johnston, 2003). También tiene varias funciones bioquímicas entre las que se encuentra la activación de la enzima Ras GTP-asa (Martin et al. 1990; Costa et al. 2003). Los estudios realizados por Costa et al. (2002) indicaron que una anormal regulación de la actividad de Ras producía un incremento en la inhibición mediada por el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) en el hipocampo y, como consecuencia, un aumento de la inhibición, déficit en la plasticidad sináptica, aprendizaje y memoria, demostrando estos mismos autores que, en modelos animales, intervenciones farmacológicas y genéticas disminuyen la actividad de Ras y mejoran los trastornos del aprendizaje que presentan.

**Objetivo 2:** Comparar los perfiles cognitivos de los pacientes con NF1 con los de niños diagnosticados de TDAH

Numerosos estudios (Eliason et al. 1986; Kayl et al. 2000; Moore et al. 1996; North et al. 1994, 1997; Stine y Adams 1989; Zoller et al. 1997;) han sugerido la frecuente aparición de trastornos atencionales en niños diagnosticados de NF1; un 40-60% de niños con NF1 cumplen los criterios definidos por el DSM-IV para el diagnóstico de TDAH. Dicha prevalencia es considerablemente mayor que la descrita en la población general, revisiones basadas en meta-análisis establecen una prevalencia mundial del 5,29% (Polanczyk et al., 2007).

Hipotesis 2.1. *“Los pacientes con NF1 mostrarán mayores alteraciones en habilidades visoespaciales que el grupo con TDAH.”*

El grupo de niños con NF1 presenta una peor ejecución, estadísticamente significativa, en comparación con el grupo TDAH en las tareas que requieren juicios de orientación de líneas, razonamiento abstracto no verbal, reconocimiento de caras y recuerdo visual demorado, todas ellas habilidades no verbales. Dichos resultados confirman la hipótesis, no obstante, también se registran peores ejecuciones en el grupo con NF1 en tareas verbales que requieren procesamiento auditivo-verbal y discriminación fonética.

Al comparar los perfiles cognitivos de los niños diagnosticados de NF1 con el grupo con TDAH se registran numerosas coincidencias tanto en aspectos atencionales como de funcionamiento ejecutivo; nuestro estudio no mostró en estos dominios de funcionamiento diferencias significativas entre los dos grupos. De esta forma, a las dificultades en habilidades visoespaciales y lingüísticas ya establecidas en el perfil cognitivo de estos niños se añadirían rasgos comunes al TDAH, es decir dificultades en funcionamiento atencional y ejecutivo; nuestros resultados coinciden con lo recogido en la literatura por autores como Koth et al. (2000) quienes confirman la existencia de la relación antes citada.

La relativa **heterogeneidad del fenotipo NF1** necesita de extensas evaluaciones neuropsicológicas para analizar las alteraciones cognitivas presentes en estos niños. Nuestro estudio muestra que son múltiples los dominios afectados: inteligencia, aspectos motores, habilidades visoespaciales, lenguaje, memoria, atención, funciones ejecutivas y habilidades académicas. El hecho de que la muestra se haya recogido en un centro de atención terciaria pediátrica, especializado en la atención de niños con patologías poco frecuentes como la NF1, puede haber condicionado los resultados obtenidos. El avance de la investigación al respecto necesita que estudios futuros analicen sub-muestras bien definidas de niños con NF1, en función de la edad, de la gravedad de las manifestaciones que presentan, de su asociación a distintos subtipos de TDAH..., para establecer subtipos cognitivos que puedan correlacionarse con los hallazgos neurobiológicos. De la misma forma, se hace necesario mejorar la evaluación de los niños con NF1, incorporando instrumentos con mayor validez ecológica en aspectos referidos al funcionamiento atencional y ejecutivo, y evaluando aspectos referidos al desarrollo de la cognición social, que aún no han sido investigados. Estos conocimientos son necesarios para seleccionar objetivos terapéuticos que puedan mejorar o potenciar el desarrollo de los niños con NF1 (Payne y North, 2011).

La investigación hasta la fecha proporciona una fuerte evidencia de la relación entre disfunción cognitiva y anomalías cerebrales estructurales por un lado, y por otro su relación con rutas bioquímicas alteradas como resultado directo de la disminución de neurofibromina.

A continuación se muestra el perfil cognitivo de los tres grupos comparados: NF1, TDAH y grupo control sin patología asociada.



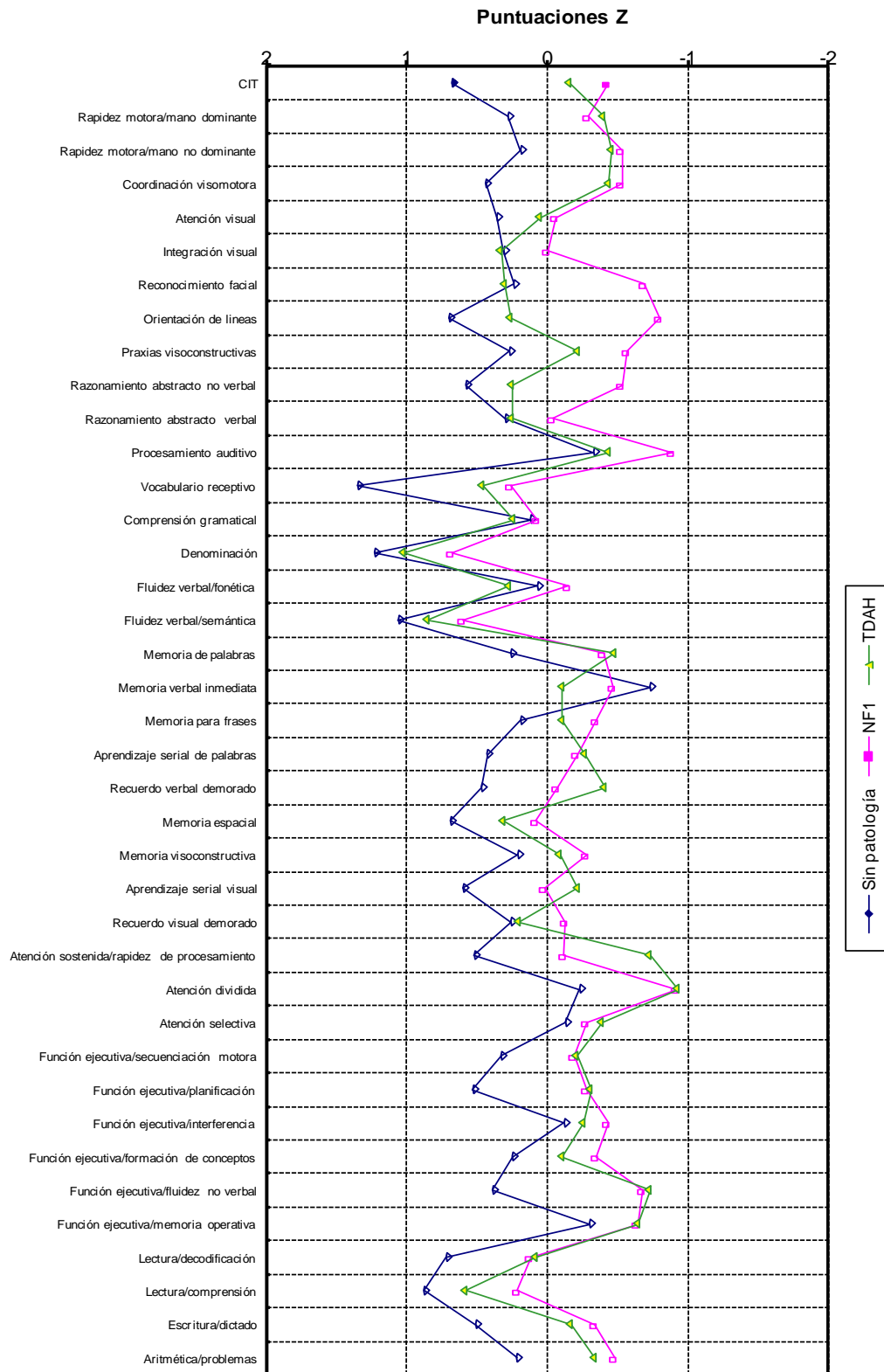


Figura 70. Perfil cognitivo del grupo NF1, TDAH y grupo control sin patología asociada

**Objetivo 3:** Estudiar el impacto de la presencia de hiperseñales en RMN en el rendimiento cognitivo de la muestra con NF1.

Hipótesis 3.1. *“Los pacientes con UBO+ presentarán mayor número de habilidades cognitivas deficitarias que los que no presentan hiperseñales en RMN (UBO-).”*

En el grupo UBO+ se obtienen diferencias significativas, con peores resultados, frente al grupo sin patología asociada, que no se registran en el grupo UBO-, en las funciones de rapidez motora con ambas manos, atención visual, vocabulario receptivo, praxias visoconstructivas, memoria espacial, funciones ejecutivas como la secuenciación motora, la fluidez no verbal y la planificación, y habilidades académicas como la comprensión lectora y el dictado. La única excepción es la prueba de aprendizaje serial de palabras en la que el grupo UBO- (pero no el grupo con hiperseñales) presenta puntuaciones significativamente más bajas que el grupo sin patología asociada.

A continuación se muestra el perfil neuropsicológico de ambos grupos (UBO+ y UBO-).

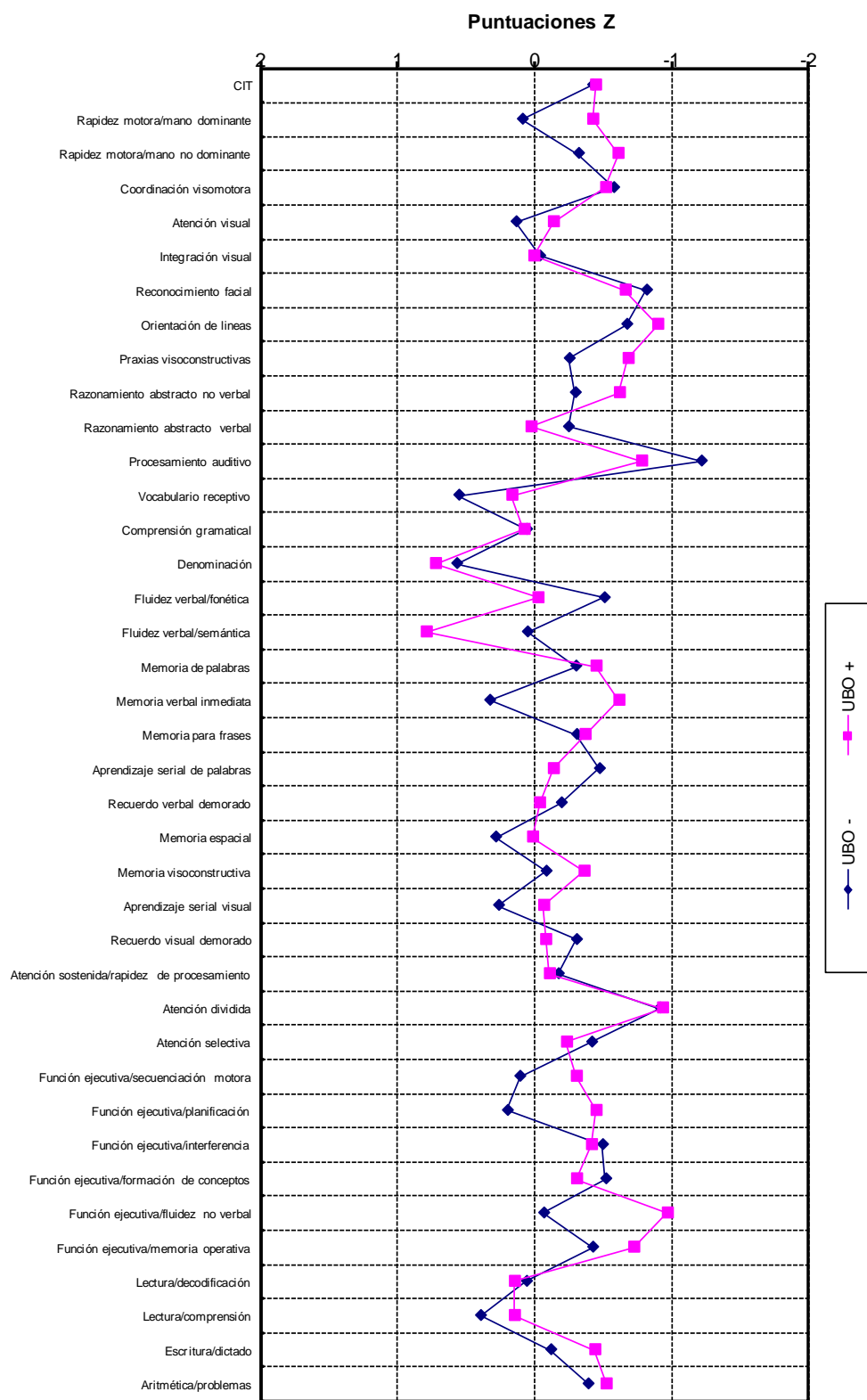


Figura 71. Perfil neuropsicológico de los grupos UBO+ y UBO-

Tanto el grupo UBO+ como el grupo UBO- presentan diferencias significativas en comparación con el grupo control sin patología asociada, obteniendo ambos grupos puntuaciones significativamente más bajas en el CI y en las funciones de razonamiento abstracto no verbal, atención dividida, orientación de líneas, coordinación visomotora, reconocimiento de caras, memoria de palabras, decodificación lectora y problemas aritméticos. En la comparación realizada entre el grupo UBO+ y UBO- se registra sólo una diferencia significativa a favor del grupo UBO- en la función ejecutiva/fluidez no verbal.

La hipótesis planteada se confirma sólo parcialmente, si bien en el grupo con hiperseñales se registran mayor número de habilidades deficitarias que en el grupo NF1 sin UBO al compararlos con el grupo sin patología asociada, la comparación entre el grupo UBO+ y UBO- sólo registra diferencias significativas en tareas de fluidez no verbal, con peores ejecuciones en el grupo con hiperseñales.

Otro de los puntos de mayor interés reciente en las investigaciones acerca de la NF1 es el impacto de las hiperseñales encontradas en T2, también denominadas UBOs, en el rendimiento cognitivo de los sujetos. En el trabajo aquí presentado, la comparación de niños con UBO+ en el grupo NF1 con aquellos que no presentan hiperseñales (UBO-) muestra escasas diferencias; en tareas dentro del dominio ejecutivo que evalúan fluidez no verbal obtienen significativamente mejores puntuaciones los niños sin hiperseñales en T2. Resultados similares con escasas diferencias entre estos grupos se han encontrado en estudios como los de Leguis et al. (1994) y Moore et al. (1996). Estudios más recientes como el de Hyman y colaboradores (Hyman et al., 2007), no encuentran ninguna relación entre la presencia y número de UBOs, y la existencia de dificultades cognitivas, afirmando que la presencia de hiperseñales no puede ser empleada como un marcador radiológico para la presencia de déficit cognitivos en los niños con NF1. Aunque las diferencias en el

rendimiento cognitivo de niños con y sin UBOs en la RMN son muy escasas, nuestro trabajo sí hace evidente que al compararlos con el grupo sin patología asociada, el grupo con hiperseñales muestra un rendimiento cognitivo más bajo que el grupo sin hiperseñales en múltiples dominios cognitivos, lo que puede sugerir que a la patología genética de base, que provoca rendimientos cognitivos más bajos en los niños con NF1, las hiperseñales sí pueden ser un factor sobreañadido que determina frente a niños sin patología, puntuaciones aún más bajas, al menos en algunos dominios como se explica más adelante. Los escasos trabajos de seguimiento en población NF1 con hiperintensidades muestran que a pesar de su decremento con la edad no se registran mejorías evolutivas (Hyman et al., 2003).

Con excepción del vocabulario receptivo, ninguna de las habilidades que registran un peor rendimiento en el grupo UBO+ respecto al grupo UBO-, comparados con el grupo sin patología pertenece al dominio del lenguaje, sin embargo esta tarea combina requerimientos lingüísticos con adecuadas habilidades perceptivo-visuales, que pueden ser las responsables de las bajas puntuaciones. El resto de tareas en las que registran puntuaciones más bajas, ninguna sugiere un peor rendimiento lingüístico en estos niños. Habilidades que puntuaron significativamente más bajo en el grupo UBO+ son funciones mnésicas como la memoria espacial y habilidades perceptivas como la atención visual, que clásicamente han sido asociadas con el funcionamiento del hemisferio derecho. Este hemisferio necesita para su funcionamiento mayor interconectividad y por tanto mayor dependencia de la integridad de la sustancia blanca que el hemisferio izquierdo. Como han revelado las investigaciones al respecto las hiperseñales o UBOs son producidas por anomalías en la mielina lo que podría justificar, en parte, los mayores déficit encontrados en los niños que presentan NF1 e hiperseñales. Esta justificación está en la línea de los resultados obtenidos en la investigación realizada, con resonancia magnética nuclear funcional, por Clements-

Stephens et al. (2008), en la que los niños con NF1 muestran una red ineficiente en el hemisferio derecho (menor activación del córtex visual primario durante la tarea de juicio de orientación de líneas) compensada con el uso de ciertas regiones del hemisferio izquierdo, en comparación con niños sin NF1.

Las **áreas focales de hiperintensidad** observadas en T2 en la RMN se consideran un marcador característico de la NF1. Se localizan con frecuencia en los ganglios basales, cerebelo, tronco, tálamo y sustancia blanca subcortical. En la actualidad se piensa que son áreas con contenido de agua incrementado en la mielina o áreas displásicas en la formación de la sustancia blanca; algunos autores consideran que los UBOs pueden ser un marcador radiológico de anomalías más extensas en sustancia blanca. El trabajo aquí presentado muestra que, comparados con el grupo sin patología, los niños con UBOs presentan un peor rendimiento en habilidades no verbales, clásicamente asociado a daño o disfunción en sustancia blanca (Rourke et al. 2002), frente a los niños sin hiperseñales en T2. Un deficiente procesamiento visoespacial es el hallazgo más consistente en la investigación acerca de los déficit cognitivos presentes en niños con NF1. Las hiperseñales se estima que están presentes en el 55-90% de los niños con NF1, sin embargo algunos autores predicen que con la mejora en la resolución de las técnicas de neuroimagen su prevalencia puede llegar al 100% (Gill et al., 2006). Esto sugiere que las anomalías en sustancia blanca pueden estar potencialmente presentes en todos los niños con NF1 lo que explicaría las escasas diferencias encontradas en nuestros pacientes con UBO+ y UBO-.

A continuación se muestra el perfil neuropsicológico de ambos grupos (UBO+ y UBO-) y el grupo control.

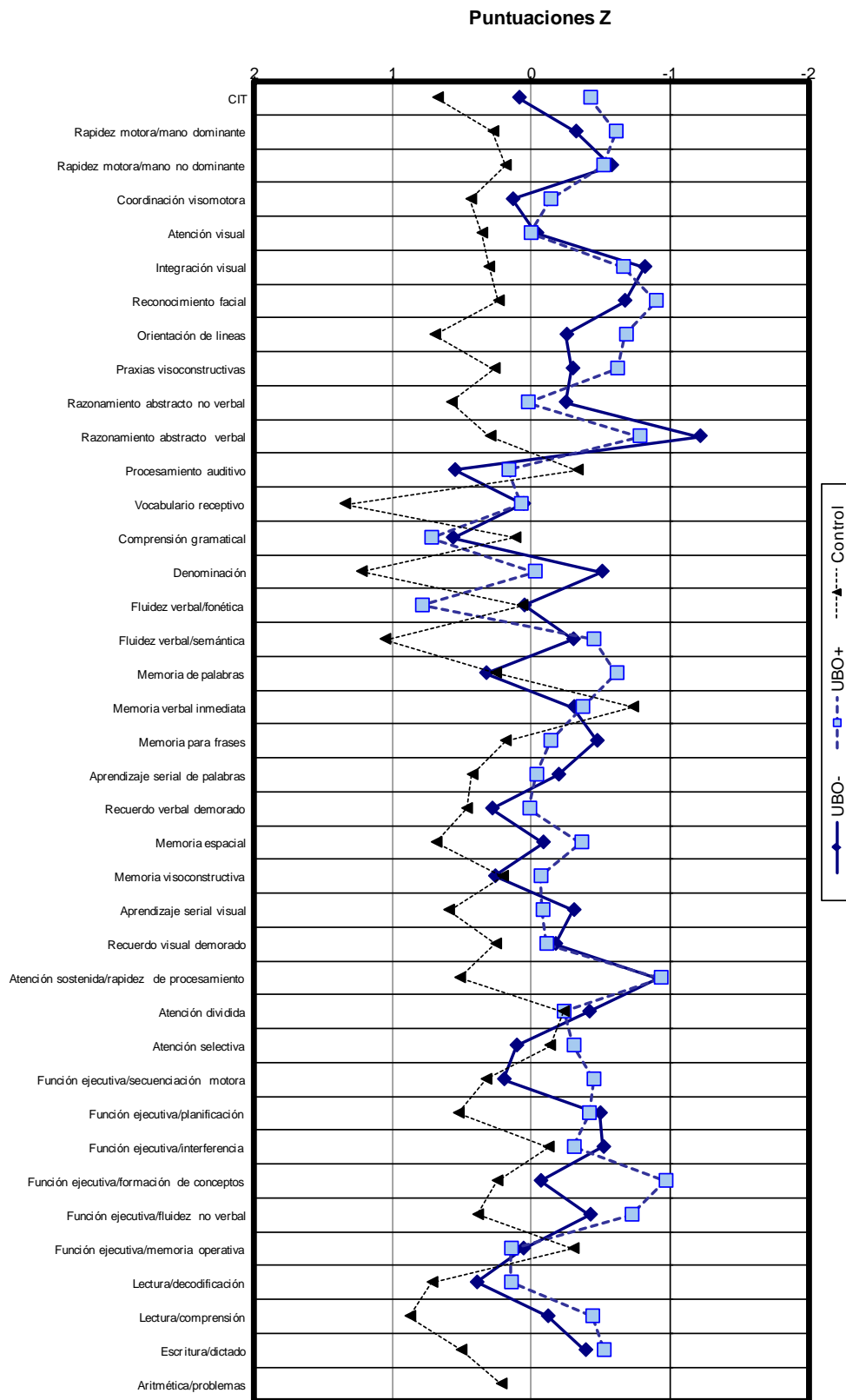


Figura 72. Perfil neuropsicológico de los grupos UBO+ y UBO- y Control

**Objetivo 4:** Analizar en el grupo UBO+ si los déficit cognitivos se relacionan con la localización de las señales de alta intensidad en la RMN sobre todo con una localización talámica.

Hipótesis 4.1: *“La presencia de UBO+ en el tálamo mostrará un impacto sobre el rendimiento cognitivo general presentando como grupo un CI más bajo comparado con el grupo que presenta hiperintensidades en otras localizaciones”*

En los resultados obtenidos no se registra ninguna diferencia significativa en el CI entre los grupos con hiperintensidades en el tálamo y en otras localizaciones. De esta forma, se rechaza la hipótesis, confirmando que no existe una diferencia significativa en el CI entre los pacientes NF1 con hiperintensidades en el tálamo y aquellos con UBO+ en localizaciones extratálamicas.

La localización talámica de dichas hiperintensidades, se ha asociado con alteraciones cognitivas más severas y generalizadas (Hyman et al., 2007). En la investigación realizada se asocia con niveles de ejecución más bajos en tareas que requieren procesamiento visoespacial y funcionamiento ejecutivo; con otras poblaciones con daño cerebral, ya se puso de manifiesto la relación entre daño talámico y alteraciones neuropsicológicas en memoria, lenguaje, funciones visoespaciales, atención y funciones ejecutivas, por los que no son sorprendentes estos hallazgos.

Hipótesis 4.2: *“El grupo con UBO+ en tálamo presentará alteraciones cognitivas en un mayor número de habilidades que el grupo de pacientes con hiperintensidades en T2 en otras localizaciones que no sean el tálamo.”*



Esta hipótesis se confirma parcialmente, los resultados obtenidos muestran un rendimiento significativamente más bajo en el grupo con hiperintensidades en tálamo sólo en la prueba que evalúa praxias visoconstructivas. Además, en las pruebas de función ejecutiva/secuenciación motora y función ejecutiva/fluidez no verbal se registra una tendencia a la significación con puntuaciones más bajas en el grupo con hiperintensidades en tálamo.

Otro de los aspectos estudiados en relación a la presencia de hiperseñales en T2 ha sido la influencia que podría tener su localización. La mayoría de los estudios apoyan un peor rendimiento cognitivo en los sujetos con NF1 que presentan hiperseñales en el tálamo (Hyman et al. 2007). Estos hallazgos se han relacionado con un hipometabolismo del tálamo en estos pacientes comparados con controles sin patología usando tomografía por emisión de positrones (Kaplan et al., 1997); investigaciones posteriores usando RMN espectroscópica (Wang et al., 2000) también han mostrado alteraciones metabólicas en el tálamo. En el presente estudio los niños NF1 con UBO+ en tálamo mostraron un rendimiento significativamente más bajo en tareas que requieren praxias visoconstructivas comparados con niños con hiperseñales en otras localizaciones; también presentaron un nivel más bajo (con una tendencia a la significación) en tareas ejecutivas como la secuenciación motora o la fluidez no verbal respecto a los grupos con UBOs extratálamicos; sin embargo el grupo con hiperintensidades en el tálamo presenta un mayor número de hiperintensidades que el grupo con UBOs extra-talámicos lo que dificulta la interpretación de los resultados. Un trabajo reciente (Chabernaud et al., 2009) ha sugerido que una localización tálamo-estriada, más que talámica, podría ser un área de interés en el estudio de los UBOs, sin embargo sólo compara niños con UBOs en la citada localización

con niños sin hiperseñales, pero no con UBOs en otras localizaciones. En la NF1 lo más frecuente son UBOs en distintas localizaciones en un mismo paciente, lo que dificulta el establecimiento de la influencia que tiene una localización en las dificultades cognitivas que presentan los pacientes NF1. Feldmann y colaboradores (2010) señalan que las hiperintensidades en cerebelo y cápsula interna son más estables evolutivamente que las ubicadas en otras localizaciones y que el decremento de los UBOs en tálamo y ganglios de la base se asocia con mejoría cognitiva evolutiva del CI. La disminución de las hiperseñales en T2 en las citadas localizaciones ha llevado a plantear una patología diferente frente a las lesiones en otras localizaciones. Se ha hipotetizado que pueden representar mielina anómala químicamente (Sevick et al., 1992) o estar asociadas con proliferación glial displásica o hiperplásica (DiPaolo et al., 1995); autores como Kraut y colaboradores (2004) sugieren que los UBOs pueden ser la manifestación visible de un proceso más extenso que involucra regiones cerebrales más extensas. Empleando RMN con imagen por tensor de difusión para detectar anomalías en sustancia blanca en aquellas regiones en las que con mayor frecuencia aparecen UBOs, se han registrado anomalías microestructurales en tálamo y cerebelo en pacientes con NF1 independientemente de la presencia de UBOs; este tipo de técnicas pueden ayudar a caracterizar anomalías microestructurales incluso en regiones cerebrales que aparecen normales en RMN convencionales en pacientes con NF1 (Ferraz-Filho et al., 2012).

Las razones de hallazgos contradictorios hasta la fecha respecto a los UBOs pueden fundamentarse también en los diferentes métodos de cuantificación de las hiperseñales y al empleo de muestras pequeñas. No puede olvidarse que la NF1 es una enfermedad poco frecuente, lo que dificulta la obtención de grupos numerosos y la generalización de los resultados. El presente trabajo supuso la recogida de la muestra a lo largo de distintos años.

El gen NF1 codifica la proteína neurofibromina, una de sus conocidas funciones bioquímicas es la activación la Ras GTPasa; la disminución parcial o total de la neurofibromina altera la señalización de la Ras que afecta al desarrollo neural, migración y apoptosis, dando como resultado anomalías corticales y en sustancia blanca (Billingsley et al., 2003). Son varios los mecanismos neurobiológicos que contribuyen a la plasticidad del cerebro que muestran los niños, pero ésta plasticidad no siempre es adaptativa (Johnston et al., 2009). La NF1 constituye un ejemplo de alteración en la plasticidad cerebral provocada por la neurofibromina cuyo déficit altera cascadas de señalización neuroquímica en las sinapsis que dificulta su estabilización, impidiendo el correcto establecimiento de redes de conexión neuronal, que sustentan el aprendizaje. Esta hipótesis puede explicar la ausencia de signos neurológicos focales en la NF1 y la elevada frecuencia de alteraciones cognitivas. De la misma forma da soporte a la explicación de las bajas puntuaciones en medidas neuropsicológicas que requieren una incrementada complejidad como las empleadas para establecer el CI. La investigación realizada muestra que, comparados con niños sin patología asociada, presentan no sólo un CI significativamente más bajo sino puntuaciones significativamente más bajas en pruebas asociadas a todos los dominios neuropsicológicos evaluados: motor, perceptivo, no verbal, lingüístico, mnésico, atencional y ejecutivo. Como resultado los niños con NF1 presentan rendimientos académicos más bajos, de forma significativa, que los niños sin patología asociada.

La mejora en el conocimiento de las alteraciones bioquímicas que produce la disminución de la fibromina en el cerebro permite abrir el camino para el desarrollo de tratamientos farmacológicos de las alteraciones cognitivas asociadas a la NF1, que se han ensayado con éxito en modelos animales y que están empezando a probarse en niños, aunque con escasos resultados hasta la fecha (Krab et al. 2008).

El objetivo primordial de la investigación de las alteraciones cognitivas es el desarrollo de programas preventivos que puedan aliviar el patrón de fracaso académico que pueden presentar, frecuentemente, los niños con NF1. Conocer mejor su fenotipo cognitivo, objetivo fundamental del presente trabajo, plantea la necesidad de vigilar el desarrollo de niños con NF1 en edades tempranas, antes del inicio de las adquisiciones académicas básicas, para poder instaurar de forma preventiva un entrenamiento de habilidades cuyo desarrollo puede verse comprometido en el futuro; el hecho de que las redes de sustancia blanca estén "en construcción" durante la infancia implica que los efectos de un aprendizaje intensivo tengan un impacto mucho mayor en los niños que en los adultos (Johnston, 2004).

A continuación se muestra el perfil neuropsicológico de los grupos 3 grupos: sin UBO, con hiperseñales en tálamo y con hiperseñales en otras localizaciones.

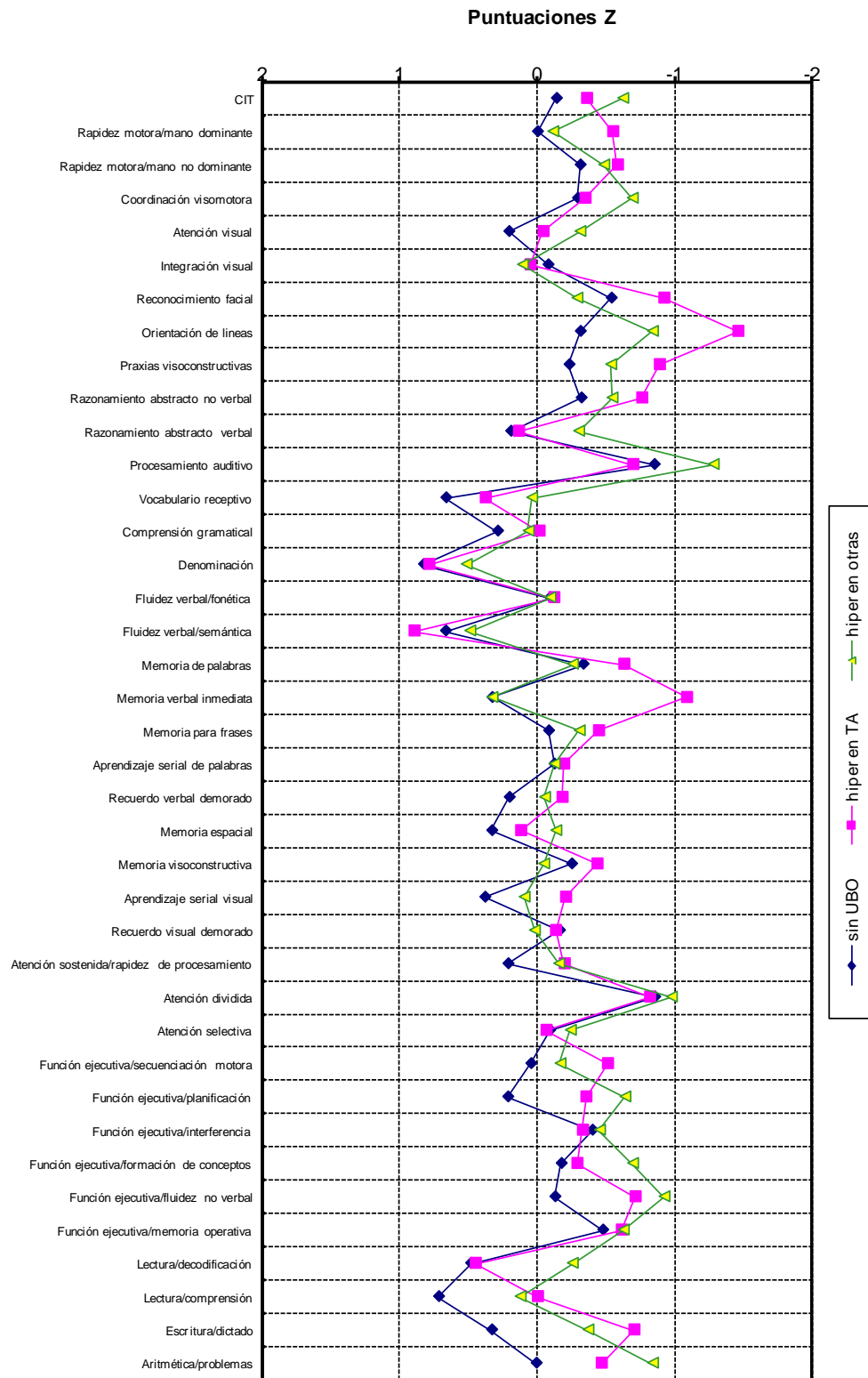


Figura 73. Perfil cognitivo del grupo sin UBO, con hiperseñales en tálamo y con UBO en otras localizaciones

## 5. CONCLUSIONES

- 1- El fenotipo cognitivo de los niños con NF1 es muy heterogéneo presentando dificultades en múltiples dominios: inteligencia, aspectos motores, habilidades visoespaciales, lenguaje, memoria, atención, funciones ejecutivas y habilidades académicas. Se confirma la primera hipótesis planteada ya que el grupo NF1 presenta un CI más bajo que el grupo sin patología asociada. Asimismo, este estudio confirma la mayor afectación en el grupo NF1 de las habilidades no verbales frente a las habilidades verbales tanto al compararlos con el grupo sin patología asociada como al compararlos con el grupo TDAH. Las habilidades verbales también presentan un rendimiento más bajo en el grupo NF1 pero las dificultades en este dominio son menos extensas que las presentes en las habilidades no verbales. También se confirma un nivel de ejecución más bajo en el grupo NF1 en atención y funciones ejecutivas al compararlo con el grupo sin patología asociada. En esta misma línea, el grupo NF1 presenta dificultades de aprendizaje general estando afectadas todas las habilidades académicas evaluadas: lectura oral y comprensiva, escritura y aritmética.
- 2- Se obtiene una correlación moderada entre las dificultades en atención y funcionamiento ejecutivo y la memoria inmediata, mostrando así el grupo NF1 un rendimiento más bajo que el grupo sin patología asociada en tareas dependientes de

la memoria inmediata. En cuanto a las funciones mnésicas de aprendizaje y recuerdo dicha relación es menor.

- 3- Al comparar el grupo NF1 con el grupo diagnosticado de TDAH se confirma la hipótesis planteada. El grupo NF1 presenta dificultades no verbales que no aparecen en el grupo TDAH pero sí se encuentran similitudes entre ambos grupos en cuanto al patrón de dificultades atencionales y ejecutivas. De esta forma, se puede concluir que la NF1 podría añadir las dificultades no verbales y verbales al patrón de dificultades atencionales y ejecutivas descrito para el TDAH.
- 4- Las diferencias que se aprecian entre el grupo NF1 con presencia de hiperseñales en T2 y con ausencia de hiperseñales son muy escasas. Así, la presencia de UBO+ no ejerce el impacto esperado sobre el rendimiento de los sujetos NF1 que sí los presentan, pudiendo ser estas dificultades debidas a la presencia en sí de la patología NF1, si bien, al comparar ambos grupos con el grupo control sin patología asociada sí se aprecia un mayor número de dificultades en el grupo que presenta hiperseñales en T2. De esta forma, la presencia de hiperintensidades en T2 no podría emplearse como criterio diagnóstico para la NF1, en todo caso podría indicar una posible mayor gravedad del fenotipo cognitivo de este grupo de pacientes.
- 5- En cuanto a la localización de las hiperseñales, en este estudio no se encuentra relación entre la existencia de UBO+, su localización y el CI. Y se confirma parcialmente la hipótesis de que los sujetos con NF1 y presencia de hiperseñales en tálamo presenten un mayor número de alteraciones cognitivas que aquellos con presencia de hiperseñales en otras localizaciones, apreciándose solo diferencias en las praxias visoconstructivas.

## REFERENCIAS

- Achenbach, T.M. (2007). *Child Behavior Checklist*. Burlington, (VT): ASE-BA, University of Vermont.
- Achenbach, T.M. (1991). *Manual for the child behavior checklist and 1991 profile*. Burlington (VT): University of Vermont.
- Achenbach, T. M., & Rescorla, L. A. (2000). *Manual for ASEBA Preschool Forms & Profiles*. Burlington, (VT): University of Vermont, Research Center for Children, Youth, & Families.
- Achenbach, T. M., & Rescorla, L. A. (2001). *Manual for ASEBA School-Age Forms & Profiles*. Burlington, (VT): University of Vermont, Research Center for Children, Youth, & Families.
- Acosta, M.T. (2007). Neurobiología de los trastornos del aprendizaje: neurofibromatosis de tipo 1 como modelo para investigar y tratar los trastornos del aprendizaje. *Revista de Neurología*, 44 (2), S3-S8.



- Ainsworth, P.J., Chakraborty, P.K., Weksberg, R. (1997). Example of somatic mosaicism in a series of de novo neurofibromatosis type 1 cases due to a maternally derived deletion. *Human Mutation*, 9(5), 452-7.
- Aylward, E.H., Reiss, A.L., Reader, M.J., et al. (1996). Basal ganglia volumes in children with ADHD. *Journal of Child Neurology*, 11, 112-115.
- Arun, D., and Gutmann, D.H. (2004). Recent advances in neurofibromatosis type 1. *Current Opinion in Neurology*, 17, 101-105.
- Bale, S.J., Amos, C.I., Parry, D.M., Bale. A.E. (1991). Relationship between head circumference and height in normal adults and in the nevoid basal cell carcinoma syndrome and neurofibromatosis type I. *American Journal of Medical Genetics*, 1, 40(2), 206-10.
- Barkley, R.A. (1997). Attention-deficit/hyperactivity disorder, self-regulation, and time: toward a more comprehensive theory. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 18(4), 271-9.
- Barton, B., and North, K. (2004). Social skills of children with neurofibromatosis type 1. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 46, 553-563.
- Barton, B., and North, K. (2007). The self-concept of children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Child: Care, Health, and Development*, 33, 401-408.
- Bawden, H., Dooley, J., Buckley, D., et al. (1996) MRI and nonverbal cognitive deficits in children with neurofibromatosis 1. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 18, 784-92.

Benton, A., Stone, F.B. (1970). *Benton Visual Retention Test-Multiple Choice*. New York: The psychological corporation.

Benton, A.L., Varney, N.R., Hamsher, K. (1978). Visuospatial judgment: A clinical test. *Archives of Neurology*, 35, 364-367.

Benton, A.L., Hamsher, K; Varney, N.R., Spreen, O. (1983). *Contributions to neuropsychological assessment: A clinical manual*. New York: Oxford University Press.

Benton, A.L. (1986). *TRVB: test de retención visual de Benton*. Madrid: TEA.

Benton, A.L. (1974). *Revised Visual Retention Test: Clinical and experimental applications* (4<sup>a</sup> Ed.). New York: The psychological Corporation

Benton, A., Varney N., Hamsher K. (1976). *Judgement of Line Orientation*. Iowa City (IO): University of Iowa, Department of Neurology.

Berquin, P.C., Giedd, J.N., Jacobsen, L.K., Hamburger, S.D., Krain, A.L., Rapoport, J.L., Castellanos, F.X. (1998). Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder: a morphometric MRI study. *Neurology*, 50(4), 1087-93.

Billingsley, R.L., Schrimsher, G.W., Jackson, E.F., et al. (2002). Significance of planum temporale and planum parietale morphologic features in neurofibromatosis type 1. *Archives of Neurology*, 59, 616–622.

- Billingsley, R.L., Slopis, J.M., Swank, P.R., Jackson, E.F., and Moore, B.D. (2003). Cortical morphology associated with language function in neurofibromatosis type 1. *Brain and Language*, 85, 125-139.
- Billingsley, R.L., Jackson, E.F., Slopis, J.M., Swank, P.R., Mahankali, S., Moore, B.D. (2004). Functional MRI of visual-spatial processing in neurofibromatosis, type I. *Neuropsychologia*, 42, 395-404.
- Blatt, J., Jaffe, R., Deutsch, M., Adkins, J.C. (1986). Neurofibromatosis and childhood tumors. *Cancer*, 57(6), 1225-9.
- Brewer, V.R., Moore, B.D., Hiscock, M. (1997). Learning disability subtypes in children with neurofibromatosis. *Journal of Learning Disabilities*, 30, 521-533.
- Borberg, A. (1951). Clinical and genetic investigations into tuberous sclerosis and Recklinghausen's neurofibromatosis: Contribution to elucidation on inter-relationship and eugenics of syndromes. *Acta Psychiatrica et Neurologica Scandinavica*, 571, 1-239.
- Buschke, H. (1973). Selective reminding analysis of memory and learning. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 12, 543-550.
- Castellanos, F.X., Giedd, J.M., Marsh, W.L., et al. (1996). Quantitative brain magnetic resonance imaging in ADHD. *Archives of General Psychiatry*, 53, 607-616.
- Chabernaud, C., Sirinelli, D., Barbier, C. et al. (2009). Thalamo-Striatal T2-Weighted Hyperintensities (Unidentified Bright Objects) Correlate With Cognitive

- Impairments in Neurofibromatosis Type1 During Childhood. *Developmental Neuropsychology*, 34(6), 736–748.
- Chapman, C.A., Waber, D.P., Bassett, N., Urion, D.K., and Korf, B.R. (1996). Neurobehavioral profiles of children with Neurofibromatosis 1 referred for learning disabilities are sex-specific. *American Journal of Medical Genetics*, 67, 127-132.
- Cohen, M.E., Duffner, P.K., Heffner, R.R., Lacey, D.J., Brechner, M. (1986). Prognostic factors in brain stem gliomas. *Neurology*, 36, 602-5.
- Costa, R.M., Federov, N.B., Kogan, J.H., Murphy, G.G., Stern, J., Ohno, M., et al (2002). Mechanism for the learning deficits in a mouse model of neurofibromatosis type 1. *Nature*, 415, 526-530.
- Costa, R.M., Silva, A.J., (2003). Mouse models of neurofibromatosis type I: bridging the GAP. *Trends in Molecular Medicine*, 9, 19-23.
- Coudé, F.X., Mignot, C., Stanislas, L., Munnich, A. (2006). Academic Impairment is the Most Frequent Complication of Neurofibromatosis Type-1 (NF1) in Children. *Behavior Genetics*, 36 (5), 660-664.
- Cutting, L.E., Koth, C.W., Burnette, C.P., et al. (2000). Relationship of cognitive functioning, whole brain volumes, and T2-weighted hyperintensities in neurofibromatosis-1. *Journal of Child Neurology*, 15, 157–160.
- Cutting, L.E., Koth, C.W., Denckla, M.B. (2000). How children with neurofibromatosis type 1 differ from “typical” learning disabled clinic attenders: nonverbal learning disabilities revisited. *Developmental Neuropsychology*, 17, 29–47.

- Cutting, L.E., Choe, Y., Abrams, M.T., et al. (2000). Gray white, and lobar brain volumes in neurofibromatosis type 1 with and without attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Neurology*, 54(suppl 3), A318.
- Cutting, L.E., Cooper, K.L., Koth, C.W., Mostofsky, S.H., Kates, W.R., Denckla, M.B., et al. Megalencephaly in NF1. Predominantly white matter contribution and mitigation by ADHD. *Neurology*, 25, 1399-94.
- Cutting, L.E., Clements, A.M., Lightman, A.D., Yerby-Hammack, P.D., and Denckla, M.B. (2004). Cognitive profile of neurofibromatosis type 1: Rethinking nonverbal learning disabilities. *Learning Disabilities Research and Practice*, 19, 155-165.
- De Renzi, E., Vignolo, L.A. (1962)9: The token test: A sensitive test to detect receptive disturbances in aphasics. *Brain*, 85, 665-78.
- Delis, D.C., Kramer, J., Kaplan, E., et al. (1994). California Verbal Learning Test for Children (CVLT-C). San Antonio (TX): The Psychological Corporation,.
- Denckla, M.B., Hofman, K., Mazzocco, M.M., et al. (1996). Relationship between T2-weighted hyperintensities (unidentified bright objects) and lower IQs in children with neurofibromatosis-1. *American Journal of Medical Genetics*, 67, 98–102.
- Descheemaeker, M.J., Ghesquière, P., Symons, H., Fryns, J.P., Legius, E. (2005). Behavioural, academic and neuropsychological profile of normally gifted Neurofibromatosis type I children. *Journal of Intellectual Disability Research*, 49, 33-46.

- D'Elia, L.F., Satz, P., Uchiyama, C.L., White, T. (1996). *Color Trails Test. Professional manual*. Odessa (FL): Psychological Assessment Resources.
- D'Elia, L.E., Staz, P., Uchiyama, C.L., White, T. (1996). *Color Trails Test, Odessa*. FL: Psychological Assessment Resources
- DeBella, K., Szudek, J., Friedman, J.M. (2000). Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics*, *105*(3 Pt 1), 608-14.
- DiMario, F.J., Ramsby, G., Greenstein, R., Langshur, S., Dunham, B. (1993). Neurofibromatosis type I: magnetic resonance imaging findings. *Journal of Child Neurology*, *8*, 32-39.
- DiPaolo, D.P., Zimmerman, R.A., Rorke, L.B., et al. (1995). Neurofibromatosis type I: pathologic substrate of high-signal intensity foci in the brain. *Radiology*, *195*, 721-724.
- Dilts, C.V., Carey, J.C., Kircher, J.C., et al. (1996). Children and adolescents with neurofibromatosis 1: a behavioral phenotype. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, *17*, 229-239.
- Duffner, P.K., Cohen, M.E., Seidel, F.G., et al.(1989). The significance of MRI abnormalities in children with neurofibromatosis. *Neurology*, *39*, 373-8.
- Dunn, LM. (1985). *Test de vocabulario en imágenes Peabody*. Madrid: MEPSA.

Dunn, D.W. and, Roos, K.L. (1989). MRI evaluation of learning difficulties and incoordination in neurofibromatosis type 1. *Neurofibromatosis*, 2, 1–5.

Dunn, L. M., Dunn, L. M. (1997). *Examiner's annual for the Peabody picture vocabulary test* (3rd ed.). Circle Pines (MN): American Guidance Service.

Eliason, M.J. (1986). Neurofibromatosis: implications for learning and behavior. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 7, 175–179.

Eliason, M.J. (1988). Neuropsychological patterns: neurofibromatosis compared to developmental learning disorders. *Neurofibromatosis*, 1, 17-25.

Feldmann, R., Denecke, J., Grenzebach, M., et al. (2003). Neurofibromatosis type 1. Motor and cognitive function and T2-weighted MRI hyperintensities. *Neurology*, 61, 1725–8.

Ferner, R.E., Chaudhuri, R., Bingham, J., Cox, T., Hughes, R. A. C. (1993). MRI in neurofibromatosis 1. The nature and evolution of increased intensity T2 weighted lesions

and their relationship to intellectual impairment. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 56, 492-495.

Ferner, R.E., Hughes, R.A.C., Weinman, J. (1996). Intellectual impairment in neurofibromatosis 1. *Journal of the Neurological Sciences*, 138, 125-133.

Filipek, P.A., Semrud-Clikeman, M., Steingard, R.J., et al. (1997). Volumetric MRI analysis comparing subjects having ADHD with normal controls. *Journal of Neurology*, 48, 589-601.

- Gill, D., Hyman, S.L., Steinberg, A., et al. (2006) Age-related findings on MRI in neurofibromatosis type 1. *Pediatric Radiology*, 36, 1048–56.
- Godefroy, O. (2003). Frontal syndrome and disorders of executive functions. *Journal of Neurology*, 250, 1-6.
- Goh, W.H., Khong, P.L., Leung, C.S., et al. (2004). T2-weighted hyperintensities (unidentified bright objects) in children with neurofibromatosis 1: Their impact on cognitive function. *Journal of Child Neurology*, 19, 853–8.
- Golden, C.J. (1976). Identification of brain disorders by the Stroop color and word test. *Journal of Clinical Psychology*, 32, 654- 658.
- Golden, Ch.J. (1978). *Stroop Color and Word Test: Manual for clinical and experimental uses*. Chicago. Stoetling.
- Golden, Ch.J. (1993). *Test de palabras/colores Stroop*. Madrid: TEA.
- Greenwood, R.S., Tupler, L.A., Whitt, J.K., Buu, A., Dombeck, C.B., Harp, A.G., et al. (2005). Brain morphometry, T2-weighted hypertensities, and IQ in children with Neurofibromatosis type 1. *Archives of Neurology*, 62, 1904-1908.
- Gutmann, D.H., Aylsworth, A., Carey, J.C., et al. (1997). The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *Journal of the American Medical Association*, 278, 51-6.
- Gutmann, D.H. (1998). Recent Insights into Neurofibromatosis Type 1. *Archives of Neurology*, 55, 778-780.



- Gutmann, D.H. (2002). Neurofibromin in the brain. *Journal of Child Neurology*, 62, 1904-1908.
- Habib, M. (2000). The neurological basis of developmental dyslexia. An overview and working hypothesis. *Brain*, 123, 2373-2399.
- Hachon, C., Iannuzzi, S., Chaix, Y. (2011). Behavioural and cognitive phenotypes in children with neurofibromatosis type 1 (NF1): The link with the neurobiological level. *Brain and Development*, 33, 52-61.
- Halperin, J.M., Healy, J.M., Zeitchik, E., Ludman, W.L., Weinstein, L. (1989). Controlled Oral Word Association. Developmental aspects of linguistic and mnesic abilities in normal children. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 11, 518-28.
- Heilman, K.M., Voeller, K.K. & Nadeau, S.E. (1991). A possible pathophysiologic substrate of attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child Neurology*, 6, S76-81.
- Heyder, K., Suchan, B. and Daum, I. (2004). Cortico-subcortical contributions to executive control. *Acta Psychologica*, 115, 271-289.
- Hofman KJ, Harris EL, Bryan RN, et al. (1994). Neurofibromatosis type 1: the cognitive phenotype. *Journal of Paediatrics*, 124, S1-8.
- Hope, D.G., Mulvihill, J.J. (1981). Malignancy in neurofibromatosis. *Adv Neurol*, 29, 33-56.

- Hudson, I.J., Murdoch, B.E. (1989). *Language recovery following surgery and CNS prophylaxis for the treatment of childhood medulloblastomas: a prospective study of three cases*. *Aphasiology*
- Huson, S.M., Harper, P.S., Compston, D.A. (1988). Von Recklinghausen neurofibromatosis: A clinic and population study in South-East Wales. *Brain*, *111*, 1355-1381.
- Huson, S.M. and Hughes, R.A.C. (1994). *The neurofibromatosis: A pathogenetic and clinical overview*. London: Chapman and Hall.
- Hyman, S.L., Gill, D.S., Shores, E.A., Steinberg, A., Joy, P., Gibikote, S.V., North, K.N. (2003). Natural history of cognitive deficits and their relationship to MRI T2-hyperintensities in NF1. *Neurology*, *60*, 1139-1145.
- Hyman, S.L., Gill, D.S., Shores, E.A., Steingerg, A., North, K.N. (2007). T2 hyperintensities in children with neurofibromatosis type 1 and their relationship to cognitive functioning. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *78*, 1088-1091.
- Hyman, S.L., Gill, D., Shores, E.A., et al. (2003). Natural history of neuropsychological ability and T2-hyperintensities in patients with neurofibromatosis type 1. *Neurology*, *60*, 1139-45.
- Hyman, S.L., Shores, E.A., North, K.N. (2005). The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology*, *65*, 1037-1044.

- Hyman, S.L., Shores, E.A., North, K.N. (2006). Learning disabilities in children with neurofibromatosis type 1: subtypes, cognitive profile, and attention-deficit-hyperactivity disorder. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 48, 973-977.
- Itoh, T., Magnaldi, S., White, R.M., et al. (1994). Neurofibromatosis type 1: the evolution of deep gray and white matter MR abnormalities. *American Journal Neuroradiol*, 15, 1513-1519.
- Jacoby, C.G., Go, R.T., Beren, R.A. (1980). Cranial CT of neurofibromatosis. *American Journal of Roentgenology*, 135(3), 553-7.
- Jadayel, D., Fain, P., Upadhyaya, M., Ponder, M.A., Huson, S.M., Carey, J., et al. (1990). Paternal origin of new mutations in von Recklinghausen neurofibromatosis. *Nature*, 343(6258), 558-9.
- Johnston, M.V. (2004). Clinical disorders of brain plasticity. *Brain and Development*, 26 (2), 73-80.
- Johnston, M.V. (2009). Plasticity in the developing brain: implications for rehabilitation. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 15(2), 94-10.
- Johnston, M.V., Hoon, Jr. A.H. (2000). Possible mechanisms in infants for selective basal ganglia damage from asphyxia, kernicterus, or mitochondrial encephalopathies. *Journal of Child Neurology*, 15, 588-91.
- Joy, P., Roberts, C., North, K., De Silva, M. (1995). Neuropsychological function and MRI abnormalities in neurofibromatosis type 1. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 37, 906-914.

- Kaplan AM, Chen K, Lawson MA, et al. (1997). Positron emission tomography in children with neurofibromatosis-1. *Journal of Child Neurology*, 12, 499–506.
- Kaufman, .AS., Kaufman, N.L. (1997). K-ABC. *Batería de evaluación de Kaufman para niños*. Madrid: TEA.
- Kayl, A.E., Moore, B.D. (2000). Behavioral phenotype of neurofibromatosis type 1. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 37, 906-914.
- Kayl, A.E., Moore, B.D., Slopis, J.M., Jackson, E.F., Leeds N.E. (2000). Quantitative morphology of the corpus callosum in children with neurofibromatosis and attention-deficit hyperactivity disorder: *Journal of Child Neurology*, 15, 90-96.
- Klove, H. (1963). Clinical neuropsychology. In F. M. Foster (Ed.). *The Medical Clinics of North America*. New York: Saunders.
- Koth, C.W., Cutting, L.E., Denckla M.B. (2000). The association of neurofibromatosis type 1 and attention deficit hyperactivity disorder. *Child Neuropsychology*, 6, 185–194.
- Krab, L.C., Aarsen, F.D., Goede-Bolder, A., et al. (2008). Impact of Neurofibromatosis Type 1 on School Performance. *Journal of Child Neurology*, 23, 1002-1010.
- Krab, L.C., De Goede-Bolder, A., Aarsen, F.K., et al. (2008). Effect of simvastatin on cognitive functioning in children with Neurofibromatosis type 1: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 300, 287-294.

- Lacalle, M., Ezpeleta, L., Doménech, J.M. (2012). DSM-Oriented Scales of the Child Behavior Checklist and Youth Self-Report in clinically referred Spanish children. *The Spanish Journal of Psychology*, *15*(1), 377-87.
- Lazaro, C., Gaona, A., Ainsworth, P., Tenconi, R., Vidaud, D., Kruyer, H., et al. (1996). Sex differences in mutational rate and mutational mechanism in the NF1 gene in neurofibromatosis type 1 patients. *Human Genetics*, *98*(6), 696-9.
- Legius, E., Descheemaeker, M.J., Spaepen, A., Casaer, P., Fryns, J.P. (1994). Neurofibromatosis type 1 in childhood: A study of the neuropsychological profile in 45 children. *Genetic Counseling*, *5*, 51-60.
- Legius, E., Descheemaeker, M.J., Steyaert, J., et al. (1995). Neurofibromatosis type 1 in childhood: correlation of MRI findings with intelligence. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *59*, 638–640.
- Levine, T.M., Materek, A., Abel, J., O'Donnell, N., Cutting, L.E. (2006). Cognitive profile of neurofibromatosis type 1. *Seminars in Pediatric Neurology*, *13*, 8-20.
- Lezak, M.D. (2004). *Neuropsychological Assessment. Fourth Edition*. New York: Oxford University Press.
- Li, W., Cui, Y., Kushner, S.A., et al. (2005). The HMG-CoA reductase inhibitor lovastatin reverses the learning and attention deficits in a mouse model of neurofibromatosis type 1. *Current Biology*, *15*, 1961-1967.
- Lidsky, T.I., Manetto, C., Schneider, J.S. (1985). A consideration of sensory factors involved in motor functions of the basal ganglia. *Brain Research*, *356*(2), 133-46.

- Listernick, R., Charrow, J., Greenwald, M.J., Esterly, N.B. (1989). Optic gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *Journal of Pediatrics*, 114(5), 788-92.
- Llorente, A.M., Williams, J., Satz, P. y D'Elia, L.F. (2003). CCTT. *Children's Color Trail Test*. Odessa (FL): PAR.
- Lopes Ferraz Filho, J.R., Munis, M.P., et al. (2008). Unidentified Bright Objects on Brain MRI in Children as a Diagnostic Criterion for Neurofibromatosis Type 1. *Pediatric Radiology*, 38, 305-310.
- Mautner, V.F., Kluwe, L., Thakker, S.D., Lark, R.A. (2002). Treatment of ADHD in neurofibromatosis type 1. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 44,164–170.
- Mazzocco, M.M. (2001). Math learning disability and math LD subtypes: evidence from studies of Turner syndrome, fragile X syndrome, and neurofibromatosis type 1. *Journal of Learning Disabilities*, 34, 520-33.
- Mazzocco, M.M., Turner, J.E., Denckla, M.B., et al. (1995). Language and reading deficits associated with neurofibromatosis type 1: evidence for not-so-nonverbal learning disability. *Developmental Neuroscience*, 11, 503–522.
- Martin, G.A., Viskochil, D., Bollag, G., McCabe, P.C., Croiser, W.J., Haubruck, H. et al. (1990). The GAP-related domain of the neurofibromatosis type 1 gene product interacts with ras p21. *Cell*, 63, 843-9.
- Melrose, R.J., Poulin, R.M. and Stern, C.E. (2007). An fMRI investigation of the role of the basal ganglia in reasoning. *Brain Research*, 1142, 146-158.

- Mentzel, H.J., Karadag, D., Güllmar, D., Löbel, U., et al. (2006). Unidentified bright objects in neurofibromatosis type 1: Results of diffusion tensor imaging in children and adolescents. *Journal of Pediatric Neurology*, 4, 27-31.
- Meyers, J.E., Meyers, K.R. (1995). *Rey Complex Figure Test and Recognition Trial*. Odessa, (FL): Psychological Assessment Resources.
- Monchi, O., Petrides, M., Strafella, A.P., Worsley, K.J., and Doyon, J. (2006). Functional role of the basal ganglia in the planning and execution of actions. *Annals of Neurology*, 59, 257-264.
- Moore, B.D. (2009). Potential Influences on mathematical difficulties in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Developmental Disabilities*, 15, 45-51.
- Moore, B.D., Ater, J.L., Needle, M.N., Slopis, J., Copeland, D.R. (1994). profile of children with neurofibromatosis, brain tumor, or both. *Journal of Child Neurology*, 9, 368-377.
- Moore, B.D., Slopis, J.M., Jackson, E.F., et al. (2000). Brain volume in children with neurofibromatosis type 1: relation to neuropsychological status. *Neurology*, 54, 914-920.
- Moore, B.D., Slopis, J.M., Schomer, D., Jackson, E.F., (1996). Neuropsychological significance of areas of high signal intensity on brain MRIs of children with neurofibromatosis. *Neurology*, 46, 1660-1668.

- Mostofsky, S.H., Reiss, A.L., Lockhart, P., Denckla, M.B. (1998). Evaluation of cerebellar size in attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child Neurology*, 13(9), 434-9.
- Mulvihill, J.J. (1986). Neurofibromatosis. A genetic epidemiologist's point of view. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 486, 38-44.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference (1988). Neurofibromatosis: Conference statement. *Archives of Neurology*, 45, 575-8.
- Noll, R.B., Reiter-Purtill, J., Moore, B.D., Schorry, E.K., Lovell, A.M., Vannatta, K., et al. (2007). Social, emotional, and behavioural functioning of children with NF1. *American Journal of Medical Genetics*, 143 A, 2261-73.
- North, K., Joy, P., Yuille, D., et al. (1994). Learning difficulties in neurofibromatosis 1: The significance of MRI abnormalities. *Neurology*, 44, 878-83.
- North, K. (1998). Neurofibromatosis 1 in childhood. *Seminars in Pediatric Neurology*, 5, 231-242.
- North K. (2000). Neurofibromatosis type 1. *American Journal of Medical Genetics*, 97, 119-27.
- North, K.N., Hyman, S., Barton, B. (2002). Cognitive deficits in neurofibromatosis 1. *Journal of Child Neurology*, 17, 605-612.



- North, K., Joy, P., Yuille, D., et al. (1994). Specific learning disability in children with neurofibromatosis type 1: significance of MRI abnormalities. *Neurology*, *44*, 878–883.
- North, K., Joy, P., Yuille, D., Cocks, N. Hutchins, P. (1995). Cognitive function and academic performance in children with neurofibromatosis type 1. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *37*, 427-436.
- North, K.N., Riccardi, V., Samango-Sprouse, C., et al. (1997). Cognitive function and academic performance in neurofibromatosis 1: Consensus statement from the NF1 cognitive disorders task force. *Neurology*, *48*, 1121–1127.
- Obringer, A.C., Meadows, A.T., Zackai, E.H. (1989). The diagnosis of neurofibromatosis-1 in the child under the age of 6 years. *American Journal of Diseases of Children*, *143*(6), 717-9.
- Ozonoff, S. (1999). Cognitive impairment in neurofibromatosis type 1. *American Journal of Medical Genetics*, *89*, 45–52.
- Pascual-Castroviejo, I., Vélez, A., De la Cruz Medina, M., Verdú, A., Villarejo, F., Pérez-Higueras, A. (1986). Neurofibromatosis y tumores del sistema nervioso central. *Neurología*, *1*, 6-10.
- Pascual-Castroviejo, I. (2001). *Síndrome de déficit de atención con hiperactividad*. Barcelona. César Viguera.

- Payne, J.M., North, K.N. (2011). Neurofibromatosis Type 1. En S. Goldstein and C.R. Reynolds (Ed.), *Handbook of Neurodevelopmental and Genetic Disorders in children*. New York: Guildford Press, 322-337.
- Pennington, B.F., Ozonoff, S. (1996). Executive functions and developmental psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37(1), 51-87.
- Polanczyk, G., Lima, M., Horta, B., Biederman, J., Rhode, LA. (2007). The Worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *The American Journal of Psychiatry*, 164, 942-8.
- Portellano, J.A., Martínez Arias, R., Zumárraga, L. (2009). *ENFEN. Evaluación neuropsicológica de las funciones ejecutivas en niños*. Madrid:TEA.
- Powell, P.P. (1988). Schematic presentation of von Recklinghausen neurofibromatosis (NF-1): an aid for patient and family. *Neurofibromatosis*, 1, 164-5.
- Reitan, R.M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual & Motor Skills*, 8, 271-276.
- Reitan, R. (1969). *Manual for Administration of Neuropsychological Tests Batteries for Adults and Children*. Unpublished manuscript, Indianapolis, University Medical Center.
- Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. *Archives de Psychologie*, 28, 286-340.
- Rey, A. (1980). *Test de la Figura Compleja*. Madrid: TEA.

Reynolds, C.R., Bigler, E.D. (1994). *Test of Memory and Learning Examiner's Manual*. Austin, TX: Pro-Ed.

Reynolds, C.R. y Bigler, E.D. (2001). *TOMAL. Test de Memoria y Aprendizaje*. Madrid: TEA.

Regard, M., Strauss, E. y Knapp, P. (1982). Five-Point Test. Children's production of verbal and nonverbal fluency tasks. *Perceptual and Motor Skills*, 55, 839-44.

Riccardi, V.M. (1897). Neurofibromatosis. In: Gomez MR (ed). *Neurocutaneous Diseases. A practical approach*. Stoneham: Butterworths, 11-29.

Riccardi, V.M., Eichner, J.E. (1986). *Neurofibromatosis. Phenotype, natural history and pathogenesis*. Baltimore, (VT): Johns Hopkins University Press.

Riccardi, V.M., Rosser, T.L. y Packer, R.J. (2003) Neurocognitive Dysfunction in Children with Neurofibromatosis Type 1. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 3, 129-136.

Rourke BP. (2002). *Syndrome of nonverbal learning disabilities. Neurodevelopmental manifestations*. New York: Guildford Press.

Sadun, F., Hinton, D.R., Sadun, A.A. (1996). Rapid growth of an optic nerve ganglioglioma in a patient with neurofibromatosis 1. *Ophthalmology*, 103(5), 794-9.

Samango-Sprouse C. (1999). Frontal lobe development in childhood. In B.L. Millery

- J.L. Cummings (eds.), *The human frontal lobes: Functions and disorders, The science and practice of neuropsychology series*. New York: The Guilford Press, 589–92.
- Schrimsher, G.W., Billingsley, R.L., Slopis, J.M., Moore, B.D. (2003). Visual-spatial performance deficits children with Neurofibromatosis type-1. *American Journal of Medical Genetics, 20A*, 326-330.
- Semrud-Clikeman, M., Steingard, R.J., Filipek, P., Biederman, J., Bekken, K., Renshaw, P.F. (2000). Using MRI to examine brain-behavior relationships in males with attention deficit disorder with hyperactivity. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 39(4)*, 477-84.
- Sheslow, D., Adams, W. (1990). *Wide range assessment of memory and learning*. Wilmington: Jastak Associates.
- Sivan, A.B. (1992). *Benton Visual Memory Test (5<sup>a</sup> ed.)*. San Antonio: The Psychological Corporation.
- Stephens, K., Kayes, L., Riccardi, V.M., Rising, M., Sybert, V.P., Pagon, R.A. (1992). Preferential mutation of the neurofibromatosis type 1 gene in paternally derived chromosomes. *Human Genetics, 88(3)*, 279-82.
- Sevick, R.J., Barkovich, A.J., Edwards, M.S., et al. (1992). Evolution of white matter lesions in neurofibromatosis type 1: MR findings. *American Journal Roentgenology, 159*, 171–5.

- Stine, S.B., Adams, W.V. (1989). Learning problems in neurofibromatosis patients. *Clinical Orthopaedics*, 245, 43–48.
- Sorensen, S.A., Mulvihill, J.J., Nielsen, A. (1986). Long-term follow-up of von Recklinghausen Neurofibromatosis. Survival and malignant neoplasms. *The New England Journal of Medicine*, 314(16),1010-5.
- Sue Baron, I. (2004). *Neuropsychological Evaluation of the Child*. New York: Oxford University Press.
- Trites, R. (1989). *Grooved Pegboard Instruction Manual*. Lafayette (IN): Lafayette Instruments.
- Upadhyaya, M., Ruggieri, M., Maynard, J., Osborn, M., Hartog, C., Mudd, S., et al. (1998). Gross deletions of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene are predominantly of maternal origin and commonly associated with a learning disability, dysmorphic features and developmental delay. *Human Genetics*, 102(5), 591-7.
- Valero, M.C., Pascual-Castroviejo, I., Velasco, E., Moreno, F., Hernandez Chico, C. (1997). Identification of de novo deletions at the NF1 gene: no preferential paternal origin and phenotypic analysis of patients. *Human Genetics*, 99(6), 720-6.
- Van Es, S., North, K.N., McHugh, K., de Silva, M. (1996). MRI findings in children with neurofibromatosis type 1: a prospective study. *Pediatric Radiology*, 26, 478-487
- Verhulst, F.C., Koot, H.M. (1992), *Child psychiatric epidemiology: Concepts, methods and findings*. Newbury Park, CA: Sage Publications.

- Viskochil, D., Buchberg, A.M., Xu, G., Cawthon, R.M., Stevens, J., Wolff, R.K., Culver, M., Carey, J.C., Copeland, N.G., Jenkins, N.A. et al. (1990). Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus. *Cell*, *62*(1), 187-92.
- Viskochil, D. (2002). Genetics of neurofibromatosis 1 and NF1 gene. *Journal of Child Neurology*, *17*, 562-570.
- Wallace, M.R., Marchuk, D.A., Andersen, L.B., Letcher, R., Odeh, H.M., Saulino, A.M., et al. (1990). Type 1 neurofibromatosis gene: Identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. *Science*, *249*, 181-186.
- Wang, P.Y., Kaufmann, W.E., Koth, C.W., et al. (2000). Thalamic involvement in neurofibromatosis type 1: Evaluation with proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Annals of Neurology*, *47*, 477-84.
- Ward, B.A., & Gutmann, D.H. (2005). Neurofibromatosis 1: From lag bench to clinic. *Pediatric Neurology*, *32*, 221-228.
- Watt, S.E., Shores, E.A., North, K.N. (2008). An examination of lexical and sublexical reading skills in children with type 1. *Child Neuropsychology*, *14*, 401-418.
- Wechsler, D. (1976). *Escala de Inteligencia de Wechsler para preescolar y primaria*. WPPSI. Madrid: TEA.
- Wechsler, D. (1993). *Escala de Inteligencia de Wechsler para niños revisada WISC-R*. Madrid: TEA.

- Wechsler, D. (2005). *Escala de Inteligencia de Wechsler para niños WISC-IV*. Madrid: TEA.
- Wetmore, D.Z., Garner, C.C. (2010). Emerging Pharmacotherapies for Neurodevelopmental Disorders. *Journal of Developmental Behavioral Pediatrics*, 31, 564-581.
- Winter, A.E., Moore, B.D., 3rd, Slopis, J.M., Ater, J.L., Copeland, D.R. (1999). Brain tumors in children with neurofibromatosis: additional neuropsychological morbidity? *Neuro-Oncology*, 1(4), 275-81.
- Woodcock, R.W. y Muñoz-Sandoval, A. (1996). *Bateria Woodcock-Muñoz Revisada*. Itasca (IL): Riverside Publishing.
- Woodcock, R.W. y Muñoz-Sandoval, A. (1996). *Bateria Woodcock-Muñoz: Pruebas de aprovechamiento revisada, Suplemento manual*. Itasca (IL): Riverside Publishing.
- Yohay, K.H. (2006). The genetic and molecular pathogenesis of NF1 and NF2. *Seminars in Pediatric Neurology*, 13, 21-26.
- Zoller, M.E., Rembeck, B., Backman, L. (1997). Neuropsychological deficits in adults with neurofibromatosis type 1. *Acta Neurologica Escandinavica*, 95, 225–232
- Zöller, M.E., Rembeck, B. (1999). A psychiatric 12-year follow-up of adult patients with neurofibromatosis type 1. *Journal of Psychiatric Research*, 33(1), 63-8.