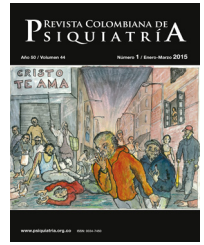




REVISTA COLOMBIANA DE PSIQUIATRÍA

www.elsevier.es/rcp



Artículo original

Diferencias atencionales entre el trastorno por déficit de atención aislado y asociado a neurofibromatosis tipo 1



Esteban Vaucheret Paz*, Rosario Ortolá, Matias Cestari, Francisco Cordoba, Mariana Leist, Luciana Petracca, Claudia Chirilla e Ignacio Appendino

Servicio de Neurología Infantil, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de enero de 2022

Aceptado el 3 de mayo de 2022

On-line el 6 de junio de 2022

Palabras clave:

Neurofibromatosis

Trastorno por déficit de atención con hiperactividad

Test neuropsicológicos

Síndrome neurocutáneo

Pediatría

R E S U M E N

Introducción: La incidencia de TDAH en pacientes con NF1 llega al 60%. Más allá de la bibliografía publicada sobre aspectos cognitivos en sujetos con NF1, algunos estudios indican que el perfil atencional de los pacientes con NF1+TDAH es distinto de los sujetos con TDAH solo. **Métodos:** Estudio retrospectivo, analítico de casos y controles con el objetivo de comparar el perfil intelectual y atencional en niños con NF1+TDAH, NF1 y TDAH solo para caracterizarlos constatando similitudes y diferencias.

Resultados: Se revisaron evaluaciones neuropsicológicas de 2017 a 2021 de todos los sujetos con diagnóstico de NF1 (n = 46) con CIT > 70 y TDAH (n = 180). En la prueba ANOVA se observó que los pacientes con NF1+TDAH presentaron mayor deterioro visoespacial (M = 84,66; $F_{(2,210)} = 7,84$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,07$) y menor nivel intelectual total (M = 84,20; $F_{(2,223)} = 4,35$; $p = 0,01$; $\eta^2 = 0,04$); en las pruebas atencionales mostraron más errores por omisión (M = 72,66; $F_{(2,223)} = 18,13$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,14$) y por comisión (M = 57,87; $F_{(2,223)} = 4,68$; $p = 0,01$; $\eta^2 = 0,04$) y menor velocidad de reacción (M = 66,58; $F_{(2,223)} = 19,24$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,15$) en comparación con los pacientes con NF1 y TDAH aislado.

Conclusiones: El déficit atencional en los pacientes con NF1 se asocia a un menor rendimiento en el funcionamiento intelectual y mayor compromiso visoespacial. El patrón atencional de los pacientes con NF1+TDAH fue diferente de los sujetos con TDAH solo; la diferencia fue no solo cuantitativa, sino también cualitativa, lo que sustenta la hipótesis de que el deterioro de la atención tiene rasgos propios de la NF1 e independientes del TDAH.

© 2022 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: esteban.vaucheret@hiba.org.ar (E. Vaucheret Paz).

<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2022.05.003>

0034-7450/© 2022 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Attentional Differences Between Isolated Attention Deficit Disorder and Attention Deficit Disorder Associated with Neurofibromatosis Type 1

A B S T R A C T

Keywords:

Neurofibromatosis
Attention deficit hyperactivity disorder
Neuropsychological test
Neurocutaneous syndrome
Paediatrics

Introduction: The incidence of ADHD in patients with NF1 reaches 60%. Beyond the published literature on cognitive aspects in subjects with NF1, some studies suggest that the attentional profile of patients with NF1+ADHD is different from those with isolated ADHD.

Methods: A retrospective, analytical case-control study with the objective of comparing the intellectual and attentional profile in children with NF1+ADHD, NF1 and isolated ADHD in order to characterise them, noting similarities and differences.

Results: Neuropsychological evaluations from 2017 to 2021 were reviewed for all subjects with a diagnosis of NF1 ($n=46$) with $IQ>70$ and ADHD ($n=180$). In the ANOVA test, it was observed that patients with NF1+ADHD presented with greater visuospatial impairment ($M=84.66$; $F_{(2,210)}=7.84$; $P<0.001$; $\eta^2=0.07$) and a lower total intellectual level ($M=84.20$; $F_{(2,223)}=4.35$; $P=0.01$; $\eta^2=0.04$). In the attentional tests they showed more errors of omission ($M=72.66$; $F_{(2,223)}=18.13$; $P<.001$; $\eta^2=0.14$) and of commission ($M=57.87$; $F_{(2,223)}=4.68$; $P=0.01$; $\eta^2=0.04$) and lower reaction speed ($M=66.58$; $F_{(2,223)}=19.24$; $P<0.001$; $\eta^2=0.15$) compared to patients with NF1 and isolated ADHD.

Conclusions: Attention deficit in patients with NF1 is associated with lower performance in intellectual functioning and greater visuospatial impairment. The attentional pattern of patients with NF1+ADHD was different from those with isolated ADHD; the difference being not only quantitative but also qualitative, supporting the hypothesis that attention impairment has its own features of NF1 and independent of ADHD.

© 2022 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es un trastorno genético de herencia autosómica dominante causado por una mutación en el gen NF1, localizado en el cromosoma 17q11.2. El gen NF1 codifica la proteína neurofibromina, que interviene en la regulación del Ras, el crecimiento celular y la homeostasis de la dopamina¹. Clínicamente se caracteriza por múltiples máculas café con leche, pecas axilares e inguinales, nódulos de Lisch en el iris y tumores en el sistema nervioso central, como neurofibromas y gliomas del nervio óptico². La NF1 tiene una incidencia de 1 en 2.700 individuos y es uno de los trastornos monogénicos que afectan frecuentemente a las funciones cognitivas³.

La NF1 se asocia habitualmente con déficit de rendimiento intelectual, trastornos del aprendizaje y el lenguaje, problemas en habilidades visuoespaciales, funciones ejecutivas (memoria de trabajo, control inhibitorio) y especialmente atencionales, que es el problema cognitivo reportado con mayor frecuencia⁴⁻⁹. Más allá de las complicaciones atencionales, la incidencia de sujetos que reúnen criterios de trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) entre los pacientes con NF1 puede llegar al 60% de los casos, sin diferencia por sexo¹⁰. Algunos estudios indican que la comorbilidad de TDAH con NF1 tiene un impacto negativo en el rendimiento intelectual, con una mayor presencia de dificultades académicas y sociales¹¹⁻¹³.

El fenotipo conductual de los pacientes con NF1-TDAH es similar al presentado por los sujetos con TDAH. En ambos casos se describe un déficit en el metabolismo de las catecolaminas en las estructuras frontoestriatales que pueden beneficiarse del tratamiento con metilfenidato¹⁴. Estudios de resonancia magnética funcional (fRM) en sujetos con NF1 revelaron alteraciones en las redes neuronales asociadas con la memoria de trabajo, el control inhibitorio y la atención, particularmente una hipoactivación en regiones prefrontales, estriatales y de la corteza cingular anterior, lo cual se asemeja a lo evidenciado en aquellos con TDAH¹⁵. No obstante, los mecanismos involucrados se presumen diferentes en ambos casos. Estudios recientes en ratones y humanos han demostrado que una reducción en la expresión de la neurofibromina puede llevar a una desregulación de la concentración neuronal de dopamina, lo cual explica el deterioro atencional y la buena respuesta al metilfenidato observada en sujetos con NF1¹⁶.

Más allá de las publicaciones sobre aspectos cognitivos en sujetos con NF1, no son muchos los estudios que comparan a la vez en una población pediátrica a sujetos con NF1-TDAH, NF1 y TDAH y analizan el perfil atencional en cada caso. Por esta razón, nos propusimos como objetivo de este trabajo comparar el perfil intelectual y atencional en niños con NF1-TDAH, NF1 y TDAH con el propósito de caracterizar cada uno y elaborar similitudes y diferencias entre ellos, debido a que en una descripción de cada uno de estos fenotipos conductuales por separado no se logra una acabada comprensión de la entidad nosológica.

Métodos

Diseño

Estudio retrospectivo analítico de casos y controles.

Participantes

Se realizó una revisión retrospectiva de 1.753 evaluaciones neuropsicológicas realizadas entre enero de 2018 y mayo de 2021 en el Servicio de Neurología Infantil de nuestro hospital.

Se incluyó a sujetos con edades entre los 6 y los 17 años con diagnóstico de NF1 ($n=46$) y TDAH ($n=180$). Un neurólogo infantil validó el diagnóstico de cada participante. En el caso de los sujetos con NF1, se siguieron los criterios propuestos en 1988 por los *National Institutes of Health* (NIH), y en el de los sujetos con TDAH, se aplicaron los criterios del DSM-5, tras obtener la información de la historia clínica y la evaluación neuropsicológica.

Criterios de exclusión

Se excluyó a los participantes que no hubieran realizado o completado la evaluación neuropsicológica. También a aquellos con un nivel intelectual total (FSIQ) <70 , dado que su deterioro cognitivo puede interferir en el análisis de los datos.

Evaluación neuropsicológica

Los participantes pasaron una evaluación neuropsicológica que incluía una escala de inteligencia para niños (escala de Weschler en español, versión WISC-V)¹⁷, y la prueba computarizada de atención continua *Conners' Continuous Performance Test*.

A partir del WISC-V se analizaron los siguientes índices primarios: comprensión verbal (ICV), visuoespacial (IVE), razonamiento fluido (IRF), memoria de trabajo (IMT), velocidad de procesamiento (IVP) y el FSIQ¹⁷. Se aplicó para el análisis un puntaje estándar con una media de 100 y una desviación estándar de 15.

El *Conners' Continuous Performance Test-3*.^a edición (CPT-3) (2014) es una revisión de su predecesor, el CPT-2 (2000), diseñada para sujetos mayores de 8 años, para evaluar problemas de atención en 4 dominios atencionales. El sujeto se sienta frente a la pantalla de la computadora y se le solicita que responda pulsando la barra espaciadora cada vez que aparece en la pantalla una letra distinta de la equis (paradigma no X). En esta versión el fondo de pantalla es blanco y las letras son negras. Se presentan en la pantalla 360 estímulos (letras) con intervalos de 1, 2 o 4 s, y se dividen en 6 bloques que a su vez se dividen en 3 subbloques cada uno con 20 estímulos. El tiempo total de la prueba es de 14 min. El *Conners' Kiddie Continuous Performance Test-2*.^a edición (KCPT-2) (2015) se diseñó para sujetos de 4 años a 7 años y 11 meses. El sujeto se sienta frente a la pantalla de fondo blanco de la computadora y se le solicita que responda pulsando la barra espaciadora cada vez que aparece un dibujo en negro distinto de una pelota. Los estímulos también se encuentran divididos en bloques, y se totalizan 7 min para toda la prueba¹⁸. A partir de esta prueba

se obtienen las omisiones, las comisiones, la detectabilidad, la velocidad de reacción (HIT-RT) y la velocidad de reacción en función de los bloques (HIT-RT-Block). Se aplicó para el análisis un puntaje T con una media de 50 y una desviación estándar de 10.

Análisis

Las variables continuas se expresan como media $\pm$ desviación estándar con distribución normal o como mediana [intervalo intercuartílico] con distribución asimétrica. Las variables categóricas se expresan en porcentaje o proporciones. Se evaluó la normalidad de las variables continuas mediante la prueba de Shapiro-Wilk y en forma gráfica con histograma. La homocedasticidad se evaluó mediante el test de Levene.

Para la comparación de variables continuas normales, se utilizó la prueba de la t para variables emparejadas, y en caso de que no se cumplieran los supuestos de normalidad, se utilizó la prueba de Wilcoxon. Para las variables categóricas se utilizó la prueba de la χ^2 o el test de Fisher si el valor esperado en alguna celdas era <5 .

La variable categórica analizada fue el sexo. Las variables continuas incluidas en el análisis fueron los índices de la escala de inteligencia para niños WISC-V (comprensión verbal, razonamiento fluido, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento y el cociente intelectual total) y variables del CPT-3 y el KCPT-2 (omisiones, comisiones, velocidad de reacción, la velocidad de reacción en función de la velocidad de aparición de los estímulos y la velocidad de reacción en función de los bloques).

Se aplicó el test ANOVA para analizar la relación entre los índices de la escala de inteligencia WISC-V y variables del CPT-3 y el KCPT-2 y el diagnóstico de NF1, NF1+TDAH y TDAH; posteriormente se utilizó el test de Bonferroni *post-hoc* para estudiar diferencias significativas entre las variables del modelo en ANOVA.

La existencia de una relación entre los índices de la escala de inteligencia WISC-V y variables del CPT-3 y el KCPT-2 se realizó mediante una regresión lineal entre dichas variables, una vez confirmados los supuestos del modelo (linealidad, homocedasticidad, normalidad, no colinealidad).

En función de los resultados del análisis, se estudió la probabilidad de cometer errores por comisión y alteraciones en la velocidad de reacción según el diagnóstico mediante una regresión logística. La significación estadística se consideró en $p < 0,05$; el tamaño del efecto se evaluó mediante la d de Cohen o la V de Kramer o de la ϵ^2 , según el caso. El análisis se llevó a cabo con el paquete estadístico Stata 13.0.

El estudio realizado cumple las normas éticas propuestas en la Declaración de Helsinki de 1975 enmendada en el año 2013.

Resultados

Se seleccionó a los pacientes con diagnóstico de NF1 ($n=46$) y TDAH ($n=180$), y en ambos grupos se observaron valores normales en todos los índices primarios del WISC-V. No obstante, se aprecian valores significativamente más bajos en el

Tabla 1 – Características de la población

	NF1 (IC95%) (n = 46)	TDAH (IC95%) (n = 180)	T/ χ^2	p (d)
Edad (años)	9,96 (8,90-11,01)	9,90 (9,55-10,25)	0,12 (224)	0,89
Varones, %	29 (63,04)	124 (68,89)	0,57	0,44
CIV	89,53 (85,52-93,54)	93 (91,44-94,57)	1,85 (223)	0,06
IVE	89,13 (85,45-92,80)	95,28 (93,37-97,18)	2,96 (211)	0,003 (0,49)
IRF	91,36 (83,07-99,64)	91,88 (90,12-93,64)	0,14 (177)	0,88
IMT	86,27 (80,27-92,26)	82,94 (81,48-84,39)	1,12 (176)	0,26
IVP	93,18 (82,50-103,85)	85,50 (84,07-86,93)	2,50 (177)	0,01 (0,77)
CIT	88 (84,72-91,27)	88,26 (86,97-89,55)	0,17 (224)	0,86

CIT: coeficiente intelectual total; CIV: índice de coeficiente verbal; d: coeficiente de Cohen para el tamaño del efecto; IMT: índice de memoria de trabajo; IRF: índice de razonamiento fluido; IVE: índice visuoespacial; IVP: índice de velocidad de procesamiento.

índice visuoespacial y valores más altos en la velocidad de procesamiento en los pacientes con NF1 (tabla 1).

La población del estudio se dividió según su diagnóstico en 3 grupos: NF1+TDAH (n = 24; varones, 14), NF1 (n = 22; varones, 15) y TDAH (n = 180; varones, 124). Se aplicó el test ANOVA para analizar los índices de la escala de inteligencia WISC-V y variables del CPT-3 y el KCPT-2 según el diagnóstico de NF1+TDAH, NF1 y TDAH. Posteriormente se calculó la η^2 para el tamaño del efecto y se utilizó el test de Bonferroni *post-hoc* para estudiar diferencias entre las variables del modelo. Los resultados del análisis señalan que existen diferencias significativas en la edad de los participantes de los 3 grupos diagnósticos, con un tamaño del efecto moderado ($F_{(2,223)} = 5,15$; $p = 0,006$; $\eta^2 = 0,04$); se observó que el grupo de NF1+TDAH muestra una edad a la evaluación neuropsicológica menor que sus pares con diagnóstico de NF1 sin TDAH ($p = 0,005$) y aquellos con diagnóstico de TDAH ($p = 0,14$). En el IVE se observaron diferencias significativas entre los 3 grupos con un tamaño del efecto moderado ($F_{(2,210)} = 7,84$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,07$). En los participantes con diagnóstico de NF1+TDAH, los valores fueron normales pero significativamente más bajos que los obtenidos por los sujetos del grupo de NF1 ($p = 0,03$) y el grupo de TDAH ($p < 0,001$). En el análisis del IVP existen diferencias significativas entre los grupos con un moderado tamaño del efecto ($F_{(2,176)} = 4,35$; $p = 0,01$; $\eta^2 = 0,05$). Los pacientes con TDAH presentaron una media de IVP menor que la objetivada en aquellos con NF1+TDAH ($p = 0,8$), pero significativamente más baja que el grupo de NF1 sin deterioro atencional ($p = 0,01$). En cuanto al CIT, se evidenciaron diferencias significativas entre los grupos con un moderado tamaño del efecto ($F_{(2,223)} = 4,35$; $p = 0,01$; $\eta^2 = 0,04$); si bien los 3 grupos presentaron valores dentro de la normalidad, en los pacientes con NF1+TDAH hubo una media de menor que la objetivada en aquellos con NF1 ($p = 0,01$) y con TDAH ($p = 0,1$).

En el perfil atencional se hallaron diferencias entre los 3 grupos, con deterioro atencional mayor en los sujetos con NF1+TDAH y valores normales en el grupo con NF1. Entre las variables atencionales estudiadas, se observa que en omisiones hay diferencias entre ellos, con un gran tamaño del efecto ($F_{(2,223)} = 18,13$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,14$). Los participantes con NF1 solo tuvieron valores normales, mientras que los participantes con NF1+TDAH ($p < 0,001$) y aquellos con TDAH ($p < 0,001$) tuvieron valores fuera de la normalidad y significativamente más altos. En el análisis de las comisiones se observaron

diferencias significativas entre los 3 grupos, con un tamaño del efecto moderado ($F_{(2,223)} = 4,68$; $p = 0,01$; $\eta^2 = 0,04$). Los participantes con diagnóstico de NF1+TDAH tuvieron un estilo de respuesta más impulsivo que sus pares con NF1 ($p = 0,2$) y con TDAH ($p < 0,001$). Asimismo en la velocidad de respuesta ante los estímulos visuales, se encontraron diferencias entre los grupos, con un gran tamaño del efecto ($F_{(2,223)} = 19,24$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,15$); los pacientes con NF1+TDAH tuvieron un estilo de respuesta más desatento con valores significativamente más altos que los de los participantes con NF1 ($p < 0,001$) y con TDAH ($p < 0,001$). Finalmente, en el análisis de la velocidad de respuesta por bloque, las diferencias entre los grupos tuvieron gran tamaño del efecto ($F_{(2,223)} = 7,60$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,63$). Los participantes con NF1 solo tuvieron valores normales, mientras que los participantes con NF1+TDAH ($p = 0,01$) y aquellos con TDAH ($p < 0,001$) tuvieron valores significativamente más altos y fuera de la normalidad (tabla 2).

Discusión

En este trabajo se dividió a una población de niños con NF1 en aquellos con TDAH concomitante y con NF1 sin deterioro atencional, y se los comparó con un grupo de niños con TDAH. Los participantes con NF1+TDAH presentaron un perfil intelectual y atencional diferente del de sus pares con NF1 e incluso distinto que los del grupo con TDAH solo.

En concordancia con publicaciones previas, en nuestro estudio el deterioro atencional resultó un síntoma prevalente en los pacientes con diagnóstico de NF1; incluso el 52% de ellos tenían criterios diagnósticos compatibles con TDAH¹⁰. Asimismo, los participantes con NF1 en su conjunto presentaron valores normales bajos tanto para el CIT total como para los índices primarios del WISC-V^{6,19}. Especialmente, y al igual que en reportes previos, las habilidades visuoespaciales se ubicaron por debajo de la media, lo cual constituye un fenotipo característico de los pacientes con NF1 y podría explicar muchas de las dificultades de estos niños en el aprendizaje^{4,10}.

Al analizar los grupos por separado, se notó que al momento de la evaluación neuropsicológica los pacientes con deterioro atencional en general y aquellos con NF1+TDAH en particular tenían una edad significativamente menor que sus pares con NF1 solo, lo cual podría deberse a que el déficit de atención interfiere en sus actividades diarias y su rendimiento

Tabla 2 – Características de los pacientes con NF1+TDAH, NF1 y TDAH

	NF1+TDAH (A) (n = 24) (DS)	NF1 (B) (n = 22) (DS)	TDAH (C) (n = 180) (DS)	P (η^2)	Comparación post-hoc
Edad	8,78 (2,99)	11,24 (3,72)	9,90 (2,37)	0,006 (0,04)	A < B*
Varones, %	14 (58,33)	15 (68,18)	124 (68,89)	0,58	--
CIV	87,91 (13,36)	91,38 (13,41)	93 (10,63)	0,10	--
IVE	84,66 (9,55)	94 (13,42)	95,28 (12,46)	<0,001 (0,07)	A < B*; A < C*
IRF	86,85 (10)	99,25 (13,27)	91,88 (11,55)	0,23	--
IMT	82 (5,74)	93,75 (9,06)	82,94 (9,53)	0,07	--
IVP	89,71 (18,75)	99,25 (7,80)	85,50 (9,37)	0,01 (0,05)	C < B*
CIT	84,20 (9,28)	92,13 (11,48)	88,26 (8,78)	0,01 (0,04)	A < B*
CPT Omisiones	72,66 (9,90)	48,95 (5,65)	68,23 (16,29)	<0,001 (0,14)	B < C*; B < A*
CPT Comisiones	57,87 (11,01)	52,89 (6,07)	51,80 (9,19)	0,01 (0,04)	C < A*
CPT Detectabilidad	56,32 (9,97)	52,03 (5,24)	56,41 (8,29)	0,06	--
CPT Velocidad de Respuesta	66,58 (14,59)	46,19 (5,72)	60,47 (11,78)	<0,001 (0,15)	B < A*; B < C* C < A*
CPT Velocidad de respuesta por bloque	59,37 (12,88)	49,01 (7,88)	59,99 (12,87)	<0,001 (0,63)	B < A*; B < C*

CIT: coeficiente intelectual total; CPT: test de atención continua; DS: desviación estándar; IMT: índice de memoria de trabajo; IRF: índice de razonamiento fluido; IVE: índice visuoespacial; IVP: índice de velocidad de procesamiento; NF1: neurofibromatosis; TDAH: trastorno por déficit de atención con hiperactividad; CIV: índice de coeficiente verbal.

* p < 0,05.

cotidiano, lo que motiva consultas más precoces con especialistas. En concordancia con trabajos previos, los pacientes con NF1+TDAH mostraron los valores más bajos de CIT de los 3 grupos, incluso significativamente menores que los de sus pares con NF1 sin déficit atencional²⁰. De igual forma, los participantes con NF1+TDAH manifestaron un patrón diferente que sus pares con NF1 y TDAH solo, con un mejor rendimiento en tareas verbales en comparación con sus habilidades visuoespaciales, que se vieron particularmente afectadas, y su velocidad de procesamiento y obtuvieron el peor rendimiento en memoria de trabajo^{20,21}. Los pacientes con NF1 aislado presentaron valores más altos en los índices primarios del nivel intelectual que sus pares con TDAH, especialmente en velocidad de procesamiento. Nuestros resultados indican que la comorbilidad con TDAH conlleva peores desempeños en tareas que requieren emplear la memoria de trabajo, pero principalmente las habilidades visuoespaciales y el nivel intelectual en los pacientes con NF1, lo que podría considerarse como una posible influencia negativa del déficit atencional en el funcionamiento intelectual. Algunos estudios apuntan que tener TDAH junto con NF1 podría significar un factor de riesgo de funcionamiento intelectual menor que la media poblacional^{11,20-22}. Estos hallazgos podrían deberse a la influencia de los problemas de atención en la adquisición de conocimientos y habilidades o incluso en el desempeño del sujeto al momento de pasar una prueba psicométrica o un test intelectual. Sin embargo, dado el perfil multifacético de los pacientes con NF1 y con TDAH y la complejidad de los dominios atencionales, esta explicación podría resultar insuficiente. Probablemente, una afección común en el desarrollo de la regulación del circuito dopaminérgico a nivel frontal pueda ser una mejor explicación tanto a esta situación como a la respuesta al metilfenidato observada en la práctica clínica y

reportada en la literatura tanto en pacientes con TDAH como con diagnóstico de NF1+TDAH^{14,23}, más allá de que los procesos subyacentes implicados en el déficit atencional de los pacientes con NF1 y aquellos con TDAH sean diferentes.

En cuanto al perfil de atención, si la dificultad de los pacientes con NF1 se debiera exclusivamente a la presencia de síntomas del TDAH, no debería haber diferencias entre ellos en las variables atencionales del CPT. Por otra parte, si se comparara el perfil de respuesta en el test de atención continua entre el grupo de NF1+TDAH con sus pares con NF1 solo, se podría concluir que la comorbilidad con TDAH exacerba el deterioro atencional. Sin embargo, de modo similar a lo reportado en estudios previos, en nuestro trabajo los sujetos con NF1+TDAH tuvieron un patrón de respuesta diferente del observado entre los grupos, con una velocidad de respuesta más lenta y un mayor número de errores por omisión y comisión que sus pares con TDAH^{24,25}. Es decir, que la diferencia percibida entre los grupos no es compatible con la idea de que los pacientes con NF1+TDAH presentan un perfil atencional que sea la suma de la NF1 y el TDAH o que los síntomas de TDAH exacerben los problemas atencionales del NF1. Por su parte, algunos autores indican que el elevado número de errores por omisión observados en los pacientes con NF1+TDAH podrían asociarse a su mayor afección en habilidades visuoespaciales, dado que el característico menor rendimiento de estos sujetos en tareas visuoespaciales es un indicador de deficiencias en el procesamiento de la información visual, lo cual podría interferir en la exploración visual necesaria en tareas atencionales^{25,26}.

Una limitación de nuestro trabajo es que, al ser un estudio retrospectivo, faltaron datos que permitieran analizar mejor a la población con TDAH y con NF1+TDAH para poder estudiar diferencias entre los distintos subtipos que pudieran tener un efecto en los resultados.

En conclusión, nuestros resultados indican que el déficit atencional de los pacientes con NF1 se asocia con menor rendimiento en el funcionamiento intelectual y presenta un perfil característico con un mejor desempeño verbal en comparación con sus habilidades visuoespaciales. En cuanto al patrón atencional de los pacientes con NF1+TDAH, fue diferente del observado en los sujetos con TDAH solo y la diferencia entre los grupos no solo fue cuantitativa, sino también cualitativa, y sustenta la hipótesis de que el deterioro en atención tiene rasgos propios de la NF1 e independientes del TDAH²⁷.

Financiación

Los autores no contaron con ayuda o financiación para la realización del presente trabajo.

Contribución de los autores

Esteban Vaucheret Paz y Juan Appendino han participado en la concepción y diseño del trabajo. Leist, Petracca y Ortola participaron en la recolección de los datos. Vaucheret Paz, Cestari y Córdoba efectuaron el análisis estadístico del trabajo. Vaucheret Paz, Appendino, Petracca y Leist efectuaron la interpretación de los resultados. La redacción del trabajo estuvo a cargo de Esteban Vaucheret y Ortola, mientras que la revisión crítica del contenido fue realizada por todos los autores, quienes aprueban la versión final del manuscrito, se hacen responsables de todos sus aspectos y aseguran que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todas las partes del manuscrito fueron adecuadamente investigadas y resueltas.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Diggs-Andrews KA, Gutmann DH. Modeling cognitive dysfunction in neurofibromatosis-1. *Trends Neurosci.* 2013;36:237-47.
- Packer RJ, Fisher MJ, Cutter G, Cole-Plourde K, Korf BR. Neurofibromatosis Clinical Trial Consortium. *J Child Neurol.* 2018;33:82-91.
- Evans DG, Howard E, Gibling C, Clancy T, Spencer H, Huson SM, et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: Estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet Part A.* 2010;152:327-32.
- Lehtonen A, Garg S, Roberts SA, Trump D, Evans D, Green J, et al. Cognition in children with neurofibromatosis type 1: Data from a population-based study. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57:645-51.
- Hyman SL, Shores EA, North KN. Learning disabilities in children with neurofibromatosis type 1: Subtypes, cognitive profile, and attention-deficit-hyperactivity disorder. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48:973-7.
- Vaucheret Paz E, López Ballent A, Puga C, García Basalo MJ, Baliarda F, Ekonen C, et al. Cognitive profile and disorders affecting higher brain functions in paediatric patients with neurofibromatosis type 1. *Neurologia.* 2019;34:353-9.
- Smith TF, Kaczorowski JA, Acosta MT. An executive functioning perspective in neurofibromatosis type 1: from ADHD and autism spectrum disorder to research domains. *Child's Nerv Syst.* 2020;36:2321-32.
- Morotti H, Mastel S, Keller K, Barnard R, Hall T, O'Roak B, et al. Autism and attention-deficit/hyperactivity disorders and symptoms in children with neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol.* 2021;63:226-32.
- Beaussart-Corbat ML, Barbarot S, Farges D, Martin L, Roy A. Executive functions in preschool-aged children with neurofibromatosis type 1: Value for early assessment. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2021;43:163-75.
- Payne JM, Hyman SL, Shores EA, North KN. Assessment of executive function and attention in children with neurofibromatosis type 1: Relationships between cognitive measures and real-world behavior. *Child Neuropsychol.* 2011;17:313-29.
- Lidzba K, Granström S, Lindenau J, Mautner VF. The adverse influence of attention-deficit disorder with or without hyperactivity on cognition in neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol.* 2012;54:892-7.
- Roy A, Roulin JL, Gras-Le Guen C, Corbat ML, Barbarot S. Executive functions and quality of life in children with neurofibromatosis type 1. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1.).
- Payne JM, Walsh KS, Pride NA, Haebich K, Maier A, Chisholm A, et al. Social skills and autism spectrum disorder symptoms in children with neurofibromatosis type 1: evidence for clinical trial outcomes. *Dev Med Child Neurol.* 2020;62:813-9.
- Pride NA, Barton B, Hutchins P, Coghill D, Korgaonkar M, Hearps S, et al. Effects of methylphenidate on cognition and behaviour in children with neurofibromatosis type 1: A study protocol for a randomised placebo-controlled crossover trial. *BMJ Open.* 2018;8(8.).
- Pride NA, Korgaonkar MS, North KN, Barton B, Payne JM. The neural basis of deficient response inhibition in children with neurofibromatosis type 1: Evidence from a functional MRI study. *Cortex.* 2017;93:1-11.
- Diggs-Andrews KA, Tokuda K, Izumi Y, Zorumski CF, Wozniak DF, Gutmann DH. Dopamine deficiency underlies learning deficits in neurofibromatosis-1 mice. *Ann Neurol.* 2013;73:309-15.
- Na SD, Burns TG. Wechsler Intelligence Scale for Children-V: Test Review. *Appl Neuropsychol Child.* 2016;5:156-60.
- Kreutzer J, DeLuca J, Caplan B. *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology.* Springer International; 2018.
- Nupan MMT, Van Meerbeke AV, Cabra CAL, Gomez PMH. Cognitive and behavioral disorders in children with neurofibromatosis type 1. *Front Pediatr.* 2017;5.
- Heimgärtner M, Granström S, Haas-Lude K, Leark RA, Mautner V-F, Lidzba K. Attention deficit predicts intellectual functioning in children with neurofibromatosis type 1. *Int J Pediatr.* 2019;2019:1-10.
- Potvin D, Hardy KK, Walsh KS. The relation between ADHD and cognitive profiles of children with NF1. *J Pediatr Neuropsychol.* 2015;1:42-9.
- Payne JM, Haebich KM, MacKenzie R, Walsh KS, Hearps SJC, Coghill D, et al. Cognition, ADHD Symptoms, and Functional Impairment in Children and Adolescents With Neurofibromatosis Type 1. *J Atten Disord.* 2021;25:1177-86.
- Mautner V-F, Kluwe L, Thakker SD, Leark RA. Treatment of ADHD in neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol.* 2002;44:164.
- Lion-François L, Herbillon V, Peyric E, Mercier C, Gérard D, Ginhoux T, et al. Attention and Executive Disorders in Neurofibromatosis 1: Comparison Between NF1 With ADHD

-
- Symptomatology (NF1 + ADHD) and ADHD Per Se. *J Atten Disord.* 2020;24:1807-23.
25. Cohen R, Halevy A, Aharon S, Shuper A. Attention deficit hyperactivity disorder in neurofibromatosis type 1: Evaluation with a continuous performance test. *J Clin Neurol.* 2018;14:153-7.
26. Michael GA, Garcia S, Herbillon V, Lion-François L. Reactivity to visual signals in neurofibromatosis type 1: Is everything ok? *Neuropsychology.* 2014;28:423-8.
27. Galasso C, Lo-Castro A, Di Carlo L, Pitzianti MB, D'Agati E, Curatolo P, et al. Planning deficit in children with neurofibromatosis type 1: A neurocognitive trait independent from attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)? *J Child Neurol.* 2014;29:1320-6.