



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO (ISSSTE)

COMPARACIÓN DE COEFICIENTE INTELECTUAL EN
PACIENTES CON NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1 EN
UN PERIODO DE 4 AÑOS. REVISIÓN DE CASOS DE
2013-2017.

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:
DR. AGUSTIN EMETERIO ZAMBRANO SANTOS

ASESOR DE TESIS:
DR. JUVENAL GUTIERREZ MOCTEZUMA

SERVICIO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA DEL
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

FOLIO: 085.2018

CIUDAD DE MÉXICO 2018





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO (ISSSTE)

COMPARACIÓN DE COEFICIENTE INTELECTUAL
EN PACIENTES CON NEUROFIBROMATOSIS
TIPO 1 EN UN PERIODO DE 4 AÑOS. REVISIÓN
DE CASOS DE 2013-2017

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:
DR. AGUSTIN EMETERIO ZAMBRANO SANTOS

ASESOR DE TESIS:
DR. JUVENAL GUTIERREZ MOCTEZUMA

SERVICIO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA DEL
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

FOLIO: 085.2018

CIUDAD DE MÉXICO, 2018



Dr. Mauricio Di Silvio López.
Subdirector de Enseñanza e Investigación

Dr. Juvenal Gutiérrez Moctezuma
Profesor Titular
Jefe de Servicio de Neurología Pediátrica

Dr. Juvenal Gutiérrez Moctezuma
Asesor principal de tesis

Dr. Agustín Emeterio Zambrano Santos
Residente de segundo año
del Servicio de Neurología Pediátrica

ÍNDICE

Resumen.....	5
Agradecimiento.....	6
Abreviatura.....	7
Introducción	8
Planteamiento del problema.....	16
Justificación.....	16
Hipótesis.....	17
Objetivo general.....	17
Objetivos específicos.....	17
Metodología.....	17
Resultados.....	19
Discusión.....	21
Conclusión.....	22
Bibliografía.....	23
Anexos.....	27

RESUMEN: La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es una enfermedad autosómica dominante causada por mutaciones en el gen NF1 en el cromosoma 17q11.2. NF1 es un trastorno neurogenético común, que afecta aproximadamente a 1 de cada 3000 personas en todo el mundo. Los pacientes con NF1 comúnmente presentan alteración de los diversos dominios cognitivos. Algunos estudios reportan que entre 30% a 65% de los pacientes pediátricos con NF1 presentan dificultades en el aprendizaje y/o déficit neuropsicológico, estudios han reportado que los individuos con NF1 quedan dentro del rango de discapacidad intelectual (CI <70) comparado con el 3% en la población general. El objetivo de este estudio es conocer el comportamiento del CI en la población pediátrica con NF1.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio retrospectivo analítico descriptivo en pacientes con diagnóstico de NF1 que acudieron a la consulta externa del servicio de Neurología pediátrica del “C.M.N. 20 de noviembre” de Enero del 2013 al 31 Diciembre del 2017 y que contaban con psicometría comparativa. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS aplicando la prueba de T de Student para comparación de medias y utilizando una $p < 0.05$ para significancia estadística. Se eliminaron todos los pacientes con expediente incompleto.

RESULTADOS: Del total de 32 pacientes, 15 (47%) cumplieron con los criterios de inclusión. La edad media fue de 14.1 años con un rango de edad de 10 a 17 años. El 66.7 % de los pacientes de sexo masculino (10/15). El 80% de los pacientes (12/15) presentó comorbilidades, de los cuales más del 50% reportó 2 o más patologías asociadas. Las patologías más frecuentes fueron: trastorno de déficit de atención e hiperactividad, trastorno mixto del aprendizaje y epilepsia.

CONCLUSIÓN: Los pacientes con NF1 con comorbilidades tienen disminución del CI a lo largo del tiempo.

PALABRAS CLAVE: NF1: Neurofibromatosis, CI: Coeficiente Intelectual, TDAH: Trastorno de Déficit de Atención Hiperactividad, TEA: Trastorno del espectro autista.

AGRADECIMIENTOS:

A Dios por darme la oportunidad de vivir y por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

A mis Padres por haberme brindado el apoyo en todo momento en mi decisión de continuar con mis estudios en la Ciudad de México, por sus valores, consejos, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por su amor.

A mi hermano Cristóbal que siempre ha estado junto a mí, que juntos hemos pasado momentos inolvidables en familia y que siempre me ha alentado en ser un excelente profesionalista.

A mi novia Ana Gabriela por siempre brindarme el apoyo incondicional.

Al Dr. Juvenal Gutiérrez Moctezuma le estaré eternamente agradecido por brindarme la gran oportunidad de realizar ésta increíble subespecialidad. Por todas sus enseñanzas y consejos durante éstos 2 años.

A la Dra. Elsa Solórzano Gómez por siempre preocuparse por la enseñanza de los futuros Neurólogos Pediatras mexicanos.

Al Dr. José Antonio Venta Sobero por siempre apoyarme, y ser buen consejero

**Agradecido por siempre
Dr. Agustín Emeterio Zambrano Santos
Neurólogo Pediatra**

ABREVIATURAS:

NF1: Neurofibromatosis

CI: Coeficiente Intelectual

EEG: Electroencefalograma.

DSM-V: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales,
Quinta Edición.

TDAH: Trastorno de Déficit de Atención Hiperactividad.

TEA: Trastorno del espectro autista.

SNC: Sistema Nervioso Central

SNP: Sistema Nervioso Periférico

SD: Desviación estándar

INTRODUCCIÓN

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es una enfermedad autosómica dominante causada por mutaciones en el gen NF1 en el cromosoma 17q11.2. NF1 es un trastorno neurogenético común, que afecta aproximadamente a 1 de cada 3000 personas en todo el mundo (9).

Caracterizados por hallazgos dermatológicos específicos, como máculas café con leche y hamartomas del iris (nódulos de Lisch), los niños y los adultos están predispuestos al desarrollo de múltiples tumores benignos y malignos (10,11). Además de estos hallazgos clínicos, NF1 se está reconociendo cada vez más como un trastorno del neurodesarrollo que confiere un mayor riesgo de varios problemas específicos del neurodesarrollo, incluida la disminución de las capacidades intelectuales, los déficits en el funcionamiento ejecutivo, procesamiento visuo-espacial deteriorado y los retrasos motores.

Además, los niños con NF1 también albergan mayores índices de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), deficiencias en dominios académicos específicos de lectura, ortografía y matemáticas, dificultades en el funcionamiento social con mayores tasas de trastorno del espectro autista (TEA) y elevación tasas de otras condiciones psiquiátricas (trastornos del estado de ánimo, ansiedad, depresión) (12,13). Dado que los mecanismos biológicos subyacentes de estas deficiencias del desarrollo neurológico siguen sin comprenderse del todo, este estudio se centrará en la capacidad intelectual que se encuentran nuestros pacientes con NF1 (14).

ANTECEDENTES

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) fue descrita por primera vez por Friedrich Daniel von Recklinghausen en 1882, los criterios formales de diagnóstico para NF1 no se adoptaron oficialmente hasta 1988 (15). El establecimiento de criterios uniformes permitió a los médicos diagnosticar más confiablemente NF1; sin embargo, una de las características más llamativas de esta condición es su amplia variabilidad clínica, que limita significativamente la capacidad de proporcionar información pronóstica a los individuos recién diagnosticados y sus familias.

Las personas con NF1 son propensas al desarrollo de numerosos problemas médicos, que van desde características pigmentarias, defectos óseos, anomalías cardiovasculares y alteraciones neurocognitivas en el sistema nervioso periférico benigno y maligno (SNP) y tumores del sistema nervioso central (SNC) (16,17). Debido a que no está claro qué problemas médicos se presentarán en realidad, los individuos están sujetos a estrategias de manejo anticipadas, y los tratamientos se inician solo después de que surjan signos o síntomas clínicos.

Además, estos tratamientos no se adaptan típicamente a la biología patogénica única de NF1, que a menudo conduce a resultados clínicos subóptimos. Con el advenimiento de métodos genómicos avanzados, registros de pacientes en todo el mundo, un Consorcio de Ensayos Clínicos de NF dedicado y modelos de ratón genéticamente modificados (GEMM) precisos, ahora es posible dilucidar los factores que subyacen a la heterogeneidad de la enfermedad relevante para el

desarrollo de una mejor evaluación de riesgos estrategias y tratamientos dirigidos proactivos para las personas afectadas (18).

Características clínicas.

Las características clínicas de NF1 son diversas y pueden afectar a casi cualquier órgano. La Conferencia NIH sobre NF1 (Declaración del Congreso del Instituto Nacional de Salud, 1988) formuló los criterios de diagnóstico para NF1, que subyacen a la participación fundamental de la piel, los huesos y el sistema nervioso (19,20).

1. Principales características definitorias: son manchas de café con leche, pecas en lugares específicos, neurofibromas periféricos y nódulos de Lisch.

NIH Criterios de diagnóstico para NF1

Dos o más de los siguientes criterios:

1. Seis o más máculas café con leche >5 mm de diámetro máximo en individuos prepúberes >15 mm de diámetro máximo en individuos pospuberales.
2. Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o uno neurofibroma plexiforme
3. Pecas en la región axilar o inguinal
4. Glioma óptico
5. Dos o más nódulos de Lisch (hamartomas del iris)
6. Una lesión ósea distintiva como la displasia del ala esfenoidal o

adelgazamiento de la corteza del hueso largo con o sin pseudoartrosis.

7. Familiar de primer grado (padre, hermano o descendiente) con NF1 según los criterios anteriores (21).

Complicaciones neurológicas

Debe evitarse la tentación de aceptar cada aparición neurológica en un paciente con NF1 como parte del fenotipo NF1 ya que los estudios poblacionales más recientes muestran que la afectación neurológica es menos frecuente de lo que se pensaba (22).

El TDAH es una comorbilidad común (prevalencia 15-17%) en niños NF1. Una prevalencia del 50%. Existen pocos documentos sobre el impacto psiquiátrico de la NF1 en los pacientes y sus familias. Se ha encontrado algún tipo de enfermedad mental en un 33% de los sujetos. Baja autoestima, depresión, ansiedad y disfunción del sistema nervioso vegetativo son las principales manifestaciones psiquiátricas (23).

Deterioro cognitivo

El deterioro intelectual en NF1 se presenta en la infancia como dificultades de aprendizaje y es relativamente leve y no progresivo*. La mayoría de los pacientes con NF1 tienen un CI medio a escala en el rango promedio bajo de alrededor de 90 en comparación con los controles de edad o hermanos. Solo alrededor del 3% (8% en otras series de literatura) de los niños con NF1 pueden tener una verdadera discapacidad intelectual (definido como IQ <70) (24).

La discapacidad intelectual se define en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Quinta Edición (DSM-5), como

un coeficiente intelectual de 70 o menos con alteraciones asociadas en el funcionamiento adaptativo, y fue el primer deterioro cognitivo informado en NF1. Las estimaciones iniciales de la discapacidad intelectual se sobreestimaron en gran medida en los informes iniciales de la función cognitiva en pacientes con NF1 debido a la inclusión de los fenotipos más graves; sin embargo, el rendimiento escolar y el funcionamiento intelectual disminuidos se informaron consistentemente, lo que sugiere un subconjunto levemente afectado de niños que de otro modo no cumplirían los criterios de discapacidad intelectual.

Sin embargo, el CI de la mayoría de los pacientes con NF1 está entre 68 y 100 y muy pocos casos superan los 100. En la evaluación psicológica, los pacientes con NF1 obtienen mejores resultados en las pruebas de rendimiento verbales y tienen dificultades especiales con la orientación visual / espacial, el lapso de atención, la escritura y el cálculo de memoria a corto plazo, lo que con frecuencia conduce a conductas disruptivas, lectura deficiente y falta de habilidades de organización.

La situación se complica aún más por la alta frecuencia (40%) de deterioro de la coordinación gruesa y fina en NF1 (25,26). El deterioro cognitivo puede mejorar con la edad, pero solo la intervención temprana puede evitar el funcionamiento por debajo de las propias capacidades intelectuales en la edad adulta. Pocos pacientes tienen discapacidad intelectual severa y el comportamiento autista es muy raro en pacientes con NF1. Los problemas cognitivos están presentes en hasta 30-60% de los niños NF1 en comparación con 6-9% de

escolares en la población general y son de origen genético, aunque no penetrantes. Sin embargo, no se han observado diferencias de nivel intelectual entre los pacientes con NF1 heredado y los causados por mutaciones "novo".

Las dificultades académicas son más comunes en pacientes con NF1 debido a los muchos problemas físicos*. Sin embargo, el comportamiento y los trastornos psicosociales tienen una mayor contribución a la calidad de vida que el nivel intelectual. Varios estudios han examinado la hipótesis de que el número de lesiones de señal alta típicamente observadas en la resonancia magnética cerebral en pacientes con NF1 o la megalencefalia pueden explicar los déficits cognitivos en NF1, pero no ha habido consenso de opinión entre los investigadores (27).

Todos los pacientes con NF1 deben tener una evaluación neuropsicológica completa antes del ingreso a la escuela. Aquellos bebés y niños pequeños que presentan retraso en los hitos del desarrollo, hipotonía e incoordinación requieren derivación temprana para un manejo adecuado. El papel de la neurofibromina como origen de las dificultades de aprendizaje de los pacientes con NF1 es evidente y se constata en todos los tejidos.

Los estudios experimentales en modelos animales (ratones) sugieren que las dificultades para aprender asociadas con NF1 son causadas por la actividad excesiva de Ras que conduce a un aumento excesivo de ácido aminobutírico (GABA) que aumenta la inhibición de la actividad neuronal. Estos hallazgos sugieren que las estrategias que disminuyen la actividad Ras o la inhibición mediada por GABA pueden

usarse para tratar el déficit de aprendizaje asociados con NF1. También se ha especulado sobre la posibilidad de que existan sujetos con macrocefalia (y megalencefalia subyacente) y una proporción alterada de materia gris y blanca debido a un trastorno de apoptosis (28,29).

En estudios más recientes y más grandes que usan los criterios de diagnóstico de los Institutos Nacionales de EE. UU para diagnosticar NF1, las estimaciones de discapacidad intelectual han variado (4% a 8%), pero se han mantenido constantemente por encima de la población general (3%). Mientras que las tasas absolutas de discapacidad intelectual son solo modestamente elevadas, las personas con NF1 demuestran una reducción en el coeficiente intelectual esperado en aproximadamente 1SD en relación con la población general, lo que significa una reducción en la capacidad intelectual en presencia de mutaciones del gen NF1.

Se observa una excepción a este cambio 1SD en la capacidad cognitiva en individuos con el síndrome de microdeleción 17q11.2 de 1,4 megabases NF1. Más de la mitad de estas personas afectadas tienen coeficientes intelectuales inferiores a 70, lo que constituye un diagnóstico de discapacidad intelectual, y casi todos exhiben dismorfismos faciales característicos. Además de la correlación genotipo-fenotipo bien establecida asociada con las microdeleciones 17q11.2 de 1.4 megabases, la gravedad clínica de NF1 no es un predictor fiable de la capacidad intelectual (30).

NF1 es un síndrome monogénico de predisposición tumoral con efectos variados sobre la estructura y función neuronal, que crea una

gran variedad de anomalías cognitivas y de conducta. En este sentido, NF1 se asocia con una disminución general en el funcionamiento cognitivo. Además, las personas afectadas muestran déficits específicos en el procesamiento viso-espacial, la atención y el funcionamiento social, lo que aumenta las tasas de trastornos de aprendizaje específicos, TDAH y TEA. Curiosamente, se han identificado deficiencias neurocognitivas similares en una clase relacionada de trastornos del desarrollo causados por mutaciones en la línea germinal en genes que afectan la vía Ras / MAPK (mitosis de proteína cinasa) (RASopatías, es decir, síndrome de Noonan, síndrome de Costello, síndrome cardiofaciocutáneo), lo que sugiere desregulación de esta vía de transducción de señales bien definida puede ser fundamental para el desarrollo de la disfunción cognitiva y del comportamiento.

El reconocimiento rápido de estas alteraciones del desarrollo y del comportamiento en niños con NF1 es esencial para las intervenciones conductuales y académicas tempranas y / o el tratamiento médico oportuno. La caracterización adicional de estas alteraciones del neurodesarrollo en niños con NF1 y trastornos relacionados (actualmente en curso en múltiples estudios clínicos internacionales activos) es esencial para profundizar nuestra comprensión de cómo los defectos en el gen NF1 y los genes asociados crean la diversidad de la sintomatología clínica neuropsiquiátrica observada en este riesgo de población (31).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Neurofibromatosis tipo 1 es el síndrome neurocutáneo más frecuente en México, en nuestro Servicio de Neurología Pediátrica la población con éste padecimiento representa el 12.5%. En nuestra Institución no se cuenta con estudios de investigación acerca del comportamiento que tiene el coeficiente intelectual, por tanto este estudio permitirá conocer el grado de discapacidad intelectual de éstos pacientes y así saber cuál es el pronóstico y poder retroalimentar mejor a los padres. Se ha descrito que los pacientes con NF1 tienen una esperanza de vida semejante a la de la población general. Debido a esto es de suma importancia realizar determinación y seguimiento del comportamiento de su CI para lograr intervención oportuna y así evitar fracaso escolar.

¿Cuál es el comportamiento del coeficiente intelectual de los pacientes con Neurofibromatosis tipo 1, que además presentan comorbilidades?

JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con NF1 comúnmente presentan alteración de los diversos dominios cognitivos. Algunos estudios reportan que entre 30% a 65% de los pacientes pediátricos con NF1 presentan dificultades en el aprendizaje y/o déficit neuropsicológico. De acuerdo a Hyman et al. 2005 y North et al. 1997 se ha reportado que los individuos con NF1 quedan dentro del rango de discapacidad intelectual (CI <70) comparado con el 3% en la población general. Sin embargo, estas publicaciones comparan el CI de los pacientes con NF1 versus el CI de un grupo control. Actualmente en nuestro país no contamos con guía

de práctica clínica para el seguimiento de este grupo de pacientes y la conducta médica del día a día se rige por las guías internacionales, las cuales en su listado de estudio de seguimiento no propone el intervalo de tiempo de realización de estudios neuropsicológicos. La realización de este estudio permitirá conocer el comportamiento del CI en la población pediátrica con NF1.

HIPÓTESIS

El comportamiento del coeficiente intelectual de los pacientes con Neurofibromatosis tipo 1, se observa con mayor compromiso si además existen comorbilidades.

OBJETIVO GENERAL:

Conocer el comportamiento del coeficiente intelectual de pacientes con neurofibromatosis tipo 1, atendidos en la consulta externa de Neurología Pediátrica durante el periodo del 2013-2017.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Conocer el perfil del paciente con Neurofibromatosis tipo 1. Señalar las comorbilidades más frecuentes en éstos pacientes. Describir el comportamiento del coeficiente intelectual.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio retrospectivo analítico descriptivo, se utilizó un muestreo no probabilístico a conveniencia utilizando a todos los pacientes con diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1 que acuden a la consulta externa del servicio de Neurología pediátrica del "C.M.N. 20

de noviembre” en el periodo del 1 de Enero del 2013 al 31 Diciembre del 2017 que cuenten con psicometría comparativa. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS aplicando la prueba de normalidad Kolmogorov Smirnov, prueba de T de Student para comparación de medias utilizando una $p < 0.05$ para significancia estadística.

Criterios de inclusión:

1. Que cuenten con Expediente clínico de pacientes a cargo de Neurología Pediátrica durante el periodo de estudio.
2. Que el diagnóstico de Neurofibromatosis tipo 1 este firmemente establecido.
3. Que cuenten con prueba psicométrica (CI) inicial en 2013 y comparativa en 2017.
4. Independientemente del género.
5. Con edad menor a 18 años

Criterios de exclusión:

Pacientes con diagnóstico Neurofibromatosis tipo 1 que no cuenten con prueba psicométrica (CI) comparativa.

Criterios de eliminación:

Expediente con menos del 80% de la información requerida para el estudio.

RESULTADOS

Un total de 32 expedientes de pacientes con NF1 fueron sometidos a revisión y solo 15 cumplieron con los criterios de inclusión. La edad media fue de 14.1 años con un rango de edad de 10 a 17 años. El 66.7 % de los pacientes de sexo masculino (10/15) (véase tabla 1).

Tabla 1. Características Demográficas				
Paciente	Género	Edad*	Comorbilidades	Escolaridad
1	M	16	TDAH	Preparatoria
2	M	16	Trastorno mixto del aprendizaje	Preparatoria
3	M	17	Ninguna	Preparatoria
4	F	15	Ninguna	Preparatoria
5	M	10	Epilepsia, TDAH, Migraña	Primaria
6	F	15	Síndrome hemofagocítico	Secundaria
7	F	12	Trastorno mixto del aprendizaje	Secundaria
8	M	15	Astrocitoma, TDAH, Depresión	Secundaria
9	M	17	Cardiopatía Congénita, Hepatitis crónica	Preparatoria
10	F	11	Ninguna	Primaria
11	M	15	Escoliosis, hemihipertrofia corporal izquierda	Secundaria
12	M	17	Epilepsia	Preparatoria
13	M	10	Astrocitoma pilocítico	Primaria
14	F	13	TDAH, Trastorno mixto del aprendizaje	Primaria
15	M	13	Trastorno de conducta	Secundaria
* Edad en años				

El 80% de los pacientes (12/15) presentó comorbilidades, de los cuales más del 50% reportó 2 o más patologías asociadas. Las patologías más frecuentes fueron: trastorno de déficit de atención e hiperactividad, trastorno mixto del aprendizaje y epilepsia (véase tabla 2).

Tabla 2. Frecuencia de Comorbilidades	
Comorbilidad	Frecuencia (%)
TDAH	4 (26.66)
Trastorno mixto del aprendizaje	3 (20)
Epilepsia	2 (13.33)
Astrocitoma	2 (13.33)
Migraña	1 (6.66)
Síndrome hemofagocítico	1 (6.66)
Depresión	1 (6.66)
Cardiopatía congénita	1 (6.66)
Hepatitis crónica	1 (6.66)
Escoliosis	1 (6.66)
Hemihipertrofia corporal	1 (6.66)
Trastorno de conducta	1 (6.66)

La comorbilidad más frecuente fue el TDAH representando el 26.66% de la población estudiada seguida de trastorno mixto del aprendizaje con 20%, epilepsia con 13.33% y astrocitoma con 13.33%, el resto de las comorbilidades tuvo la misma frecuencia.

Se obtuvieron registros del coeficiente intelectual (CI) de 2 valoraciones separadas por un período de 4 años durante el seguimiento de cada paciente. El CI fue obtenido a través de la valoración del servicio de Psicología Pediátrica mediante la escala de inteligencia de Weschler durante el internamiento anual para estudio multidisciplinario de los pacientes.

A continuación se presenta la Tabla 3 en donde se expone el análisis del comportamiento del coeficiente intelectual.

Tabla 3. Análisis de CI							
	CI 2013			CI 2017			p
	<70	70-90	>90	<70	70-90	>90	
Pacientes sin comorbilidades	0	3	0	0	2	1	0.921
Pacientes con comorbilidades	4	8	0	4	8	0	0.068

Se realizó prueba T Student para comparar variables paramétricas, se obtuvo una diferencia, no significativa estadísticamente probablemente por la cantidad de pacientes, en la cual el tener como comorbilidad TDAH tuvo un impacto negativo en el CI.

DISCUSIÓN:

En nuestra investigación se ha estudiado el coeficiente intelectual y su comportamiento a lo largo de un período de 4 años en un grupo de género masculino y femenino con diagnóstico de NF1 comparado.

En total estudiamos a 15 pacientes sin diferencias demográficas significativas y con escolaridad acorde a la edad.

La mayoría de los pacientes obtuvo un CI limítrofe, se decidió dividir a los grupos en pacientes con NF1 con comorbilidades y sin

comorbilidades para evaluar el impacto de las mismas en el coeficiente intelectual. Como resultado interesante obtuvimos que los pacientes con TDAH tienen peor comportamiento del CI, a pesar de que no se obtuvo significancia estadística esto puede ser debido al tamaño de la muestra por lo que será necesario realizar estudios multicéntricos con mayor cantidad de pacientes incluidos.

CONCLUSIONES:

Los pacientes estudiados con NF1 que mostraron comorbilidades, algunas de éstas sí pueden incidir en un empeoramiento de las mismas (TDAH, trastorno mixto del aprendizaje y epilepsia).

Otro tipo de patología sigue el curso esperado de la misma (Astrocitoma, Migraña, Síndrome hemofagocítico) que pueden considerarse patologías más bien coincidentes.

Esta muestra requiere ampliarse para poder tener mayores elementos que apoyen las dos primeras conclusiones.

BIBLIOGRAFIA:

1. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: A multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol*. 2014; 13(8):834–43.
2. Wright EM, Kerr B. RAS-MAPK pathway disorders: important causes of congenital heart disease, feeding difficulties, developmental delay and short stature. *Arch Dis Child* 2010; 95 (9): 724–730.
3. Eric Pasmant, Audrey Sabbagh, Gill Spurlock, and NF1 Microdeletions in Neurofibromatosis Type 1: From Genotype to Phenotype, *Human Mutation* 2010: e1506-e1516
4. Courtney L. Monroe, Sonika Dahiya, David H. Gutmann, Dissecting Clinical, Heterogeneity in Neurofibromatosis Type 1, *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis*. 2017. 12:53–74,
5. Watson AL, Anderson LK, Greeley AD, Keng VW, Rahrmann EP, et al. Co-targeting the MAPK and PI3K/AKT/mTOR pathways in two genetically engineered mouse models of Schwann cell tumors reduces tumor grade and multiplicity. *Oncotarget* 5:1502–14, 2014.
6. Johansson G, Mahller YY, Collins MH, Kim MO, Nobukuni T, et al. Effective in vivo targeting of the mammalian target of rapamycin pathway in malignant peripheral nerve sheath tumors. *Mol. Cancer Ther*. 7:1237–45, 2008
7. Banerjee S, Byrd JN, Gianino SM, Harpstrite SE, Rodriguez FJ, et al. The neurofibromatosis type 1 tumor suppressor controls cell growth by regulating signal transducer and activator of transcription-3 activity in vitro and in vivo. *Cancer Res*. 70:1356–66, 2010.
8. Lehtonen A, Howie E, Trump D, Huson SM. Behaviour in children with neurofibromatosis type 1: cognition, executive function, attention, emotion, and social competence. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55:111–125.

9. Thijs van der Vaart, MD, PhD, André B. Rietman, MSc, Behavioral and cognitive outcomes for clinical trials in children with neurofibromatosis type 1, American Academy of Neurology, 2015,
10. Shah KN. The diagnostic and clinical significance of café-au-lait macules. *Pediatr Clin North Am*. 2010; 57(5): 1131-1153.
11. Ferner RE, Huson S, Evans DGR. Neurofibromatoses in clinical practice. Berlin, Germany: Springer Science and Business Media; 2011.
12. Jasia Mahdi, MD Amish C. Shah, MD, PhD, A multi-institutional study of brainstem gliomas in children with neurofibromatosis type 1, *Neurology* 2017;88:1–6
13. Alecia c Vogel, David H Gutmann, Stephanie M Morris, Developmental Medicine & Child Neurology Invited Review, and Neurodevelopmental disorders in children with neurofibromatosis type 1, 2017, DOI: 10.1111/dmcn.13526.
14. Abeliovich D, Gelman-Kohan Z, Silverstein S, Lerer I, Chemke J, Merlin S, Zlotogora J Familial café au lait spots: a variant of neurofibromatosis type 1. *J Med Genet* 2015, 32:985–986.
15. Baser ME, Friedman JM, Wallace AJ, Ramsden RT, Joe H, Evans DG, Evaluation of clinical diagnostic criteria for neurofibromatosis 1. *Neurology* 2013, 59: 1759–1765.
16. Ferner RE, Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective. *Lancet Neurol* 2014 6: 340–351.
17. Huson SM, Recent developments in the diagnosis and management of neurofibromatosis type 1. *Arch Dis Child* 2012, 64: 745–749.
18. Korf BR, Clinical features and pathobiology of neurofibromatosis 1. *J Child Neurol* 2013, 17: 573–577.

19. Kulkantrakorn K, Geller TJ, Seizures in neurofibromatosis type 1(NF1). *Ped Neurol* 2011, 19: 347–350.
20. Listernick R, Darling C, Greenwald M, Strauss L, Charrow J, Optic pathway in children. The effect of neurofibromatosis type 1 on clinical manifestations and natural history. *J Pediatr* 2014, 127: 718–722.
21. Mc Gaughran JM, Harris DI, Donnai D, Teare D, McLeod R, Westerbeek R et al. A clinical study of type 1 neurofibromatosis in North West England. *J Med Genet* 2015, 36: 197–203.
22. Moore BD III, Slopis JM, Jackson FF, De Winter AE, Leeds NE, Brain volume in children with neurofibromatosis type 1. Relation to neuropsychological status. *Neurology* 2011, 54: 914–920.
23. Morse RP, Neurofibromatosis type 1. *Arch Neurol* 2013, 6: 364–365.
24. Riccardi VM, Neurofibromatosis. Phenotype, natural history, and pathogenesis, 2nd ed. Baltimore-London, 2014, The Johns Hopkins University Press.
25. Ruggieri M, Iannetti P, Polizzi A, La Mantia I, Spalice A, Giliberto O, Platania N, Gabriele AL, Albanese V, Pavone L. Earliest clinical manifestations and natural history of neurofibromatosis type 2 (NF2) in childhood: a study of 24 patients. *Neuropediatrics*, 2015, 36: 21–34.
26. North KN, Riccardi VM, Samango-Sprouse C et al. Cognitive function and academic performance in neurofibromatosis type 1. *Neurology* 2016, 48: 1121–1127.
27. Pascual-Castroviejo I, Complications of neurofibromatosis type 1 in a series of 197 children. In: Fukuyama Y, Suzuki Y, Kamoshita S, Casaer P (eds.) *Fetal and perinatal neurology*, 2013, Basel: Karger, pp. 162–173

28. Sawada S, Florell S, Purandare SM, Ota M, Stephens K, Viskochil D, Identification of NF1 mutations in both alleles of a dermal neurofibroma. *Nat Genet* 2014, 14: 110–112.
29. Stephens K, Kayes L, Riccardi VM, Rising M, Sybert VP, Pagon RA, Preferential mutation of the neurofibromatosis type 1 gene in paternally derived chromosomes. *Hum Genet*, 2016, 88: 279–282.
30. Upadhyaya M, Shaw DJ, Harper PS, Molecular basis of neurofibromatosis type1 (NF1): mutation analysis and polymorphisms in the NF1 gene. *Hum Mutation* 2015, 4: 83–101.
31. Chapman CA, Waber DP, Bassett N, Urion DK, Korf BR, Neurobehavioral profiles of children with neurofibromatosis 1 referred for learning disabilities are sex-specific. *Am J Med Genet Neuropsychiatric Genetics*, 2017, 67: 127–132.

ANEXOS.

Ficha de recolección de datos

Nombre del estudio:

“Comparación de Coeficiente Intelectual en pacientes con Neurofibromatosis tipo 1 en un periodo de 4 años”

N° de expediente:

Sexo: M___ F___

Edad cronológica: _____

Lugar de Origen:

CDMX.....

Foráneo.....

Coeficiente Intelectual:

2013.....

2017.....

Comorbilidades:

Escolaridad:

EEG:

Normal

Anormal