

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

UAB

Universitat Autònoma de Barcelona

Tesis Doctoral

**Impacto Psicológico de la Neurofibromatosis tipo 1:
Implicaciones en la Calidad de vida relacionada con la
Salud y las Capacidades Cognitivas de los pacientes.**

Daniel Muñoz Pérez

2025



Programa d'Assessorament i Genètica Clínica
CSUR Facomatosi

Doctorat en Psicologia Clínica i de la Salut
Departament de Psicologia Clínica i de la Salut

**Impacto Psicológico de la Neurofibromatosis
tipo 1: Implicaciones en la Calidad de vida
relacionada con la Salud y las Capacidades
Cognitivas de los pacientes.**

Tesis Doctoral de Daniel Muñoz Pérez dentro del
doctorado en psicología clínica i de la Salud de la
Universidad Autònoma de Barcelona

Directores:

Dr. Ignacio Blanco Guillermo

Dra. Mercè Jodar Vicente

Tutora:

Dra. Mercè Jodar Vicente

Daniel Muñoz Pérez

2025

Agradecimientos

No habría podido llegar al final de esta tesis sin el respaldo constante de muchas personas. A todas ellas, quisiera agradecerles. Primeramente, deseo expresar mi gratitud a mis directores de tesis, Ignacio Blanco Guillermo y Mercè Jódar Vicente, por su guía constante, su paciencia y la confianza que han depositado en mí a lo largo de todo este proceso. Su acompañamiento y compromiso han sido fundamentales. Gracias a ellos, he tenido la oportunidad de formar parte activamente en todos los procesos de esta investigación y nutrirme de diferentes formas de trabajo. Su ayuda ha sido clave para organizar y dar forma a los resultados, y muchas de las ideas, interpretaciones y conclusiones de esta tesis no habrían sido posibles sin las horas de conversación y reflexión compartidas. Con ellos he aprendido muchísimo y he podido crecer como investigador. También quiero agradecer al CSUR de facomatosis del Hospital Germans Trias i Pujol por brindarme el espacio y los recursos para poder trabajar en esta tesis. Extiendo también mi gratitud a todo su equipo. Igualmente, agradezco a la asociación AcNeFi por su apoyo a estos estudios y por contribuir activamente a su realización.

Me gustaría mencionar especialmente a todos los pacientes de la unidad que participaron tanto en este como en otros estudios. Su implicación y generosidad han sido fundamentales. Esperamos que este trabajo pueda contribuir a visibilizar la enfermedad y a impulsar más recursos y estrategias adaptadas para el abordaje integral de esta condición minoritaria, que requiere una atención personalizada y cercana. Durante el desarrollo de esta tesis he aprendido muchísimo de ellos a nivel personal. Profundizar en la vivencia psicológica de las personas con Neurofibromatosis ha sido una experiencia muy valiosa. Me ha ayudado a comprender mejor sus principales problemáticas psicológicas y a apreciar la variedad de formas en que afrontan una enfermedad tan compleja y difícil de sobrellevar.

Quiero agradecer de corazón a mi familia, especialmente a mi madre, mi padre y hermana, y amistades por todas las conversaciones largas y repetidas que han aguantado sobre el doctorado, y por tantos buenos consejos que me han dado para seguir adelante en este camino de la tesis y de la investigación. Muy especialmente, quiero dar las gracias a mi pareja, Claudia, quien ha sido mi mayor apoyo en todo este proceso y en sus momentos más difíciles. Gracias por estar siempre ahí, por escuchar mis ideas, mis frustraciones y mis ilusiones, y por tener la paciencia de aguantarme. Sin ti, sinceramente, no habría llegado hasta aquí.

No ha sido un camino fácil. Ha habido momentos en los que sentí que no iba a ser capaz, que no sabía hacer esto, que no estaba a la altura. Pero también ha habido muchos otros en los que me he sumergido por completo en el proceso, he disfrutado descubriendo resultados, me he sorprendido de lo que era capaz de generar. Esta etapa ha sido exigente, pero profundamente gratificante.

Proyecto de Investigación

Presentación de la Tesis

El desarrollo de la tesis doctoral se estructura en cuatro estudios. Los métodos, resultados y discusión se presentan en cada uno de los estudios por separado. Al final se derivan conclusiones generales. El primer estudio titulado “Asociación de la imagen corporal con la calidad de vida, la asistencia psicológica y el apoyo social en pacientes con neurofibromatosis tipo 1: un estudio transversal” Se encuentra publicado en el Orphanet Journal of rare diseases, Open Access, indexada en el Journal Citation Reports.

Muñoz D, Jodar M, Valls L, Fornieles-Deu A, Castellanos E, Blanco I. The association of body image with quality of life, psychological assistance and social support in neurofibromatosis type 1 patients: a cross-sectional study. Orphanet J Rare Dis. 2025 Jun 6;20(1):284. doi: 10.1186/s13023-025-03729-w. PMID: 40481533; PMCID: PMC12143036. (Véase Anexos 1)

Algunos hallazgos generados este proyecto de investigación, se han podido presentar en los siguientes eventos científicos:

- **EVENTOS**

Muñoz, D (2025). Panel of NF Best Practices Event. NF Best Practice 2025, NF Patients United, 2024, 03 de mayo, Barcelona, España.

Muñoz, D (2025). Psychosocial dimensions of NF1, NF2 & Schwannmatosis. NF Best Practice and ACNEFI 2025, 2025, 25 de junio, Barcelona, España.

- **CONGRESOS**

Muñoz, D, Blanco, I, Jodar, M (2024). Cognitive Function in Neurofibromatosis type 1 and its relationship with clinical outcomes. Global Neuropsychological Congress, coorganizado por la International Neuropsychological Society; Super Bock Arena, 2024, 03-05 de julio, Porto, Portugal.

Muñoz, D, Jodar, M, Blanco, I (2024). Association of Body Image with Quality of Life, Psychological Support, and Social Support in Patients with Neurofibromatosis Type 1: A Cross-Sectional Study (Poster). 2024 Global Neurofibromatosis (NF) Conference, Children's Tumor Foundation (CTF), The EGG Brussels, 2024, 20-25 de junio, Bruselas, Bélgica.

La tesis se estructura en cinco apartados principales, organizados de forma lógica y coherente, sin contar las referencias y anexos finales.

En la **Introducción** de la tesis se encuentra el marco teórico general de la investigación. Ponemos en contexto la neurofibromatosis, con especial atención a la neurofibromatosis tipo 1 (NF1), describiendo sus manifestaciones clínicas, bases genéticas, comorbilidades y aspectos clave para su abordaje. Asimismo, se introducen los dos ejes temáticos principales de la tesis: la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y capacidades cognitivas. A continuación, se habla de la **Justificación de la tesis**, en el que se exponen las premisas centrales que sustentan el interés científico y clínico del trabajo. Se contextualiza la necesidad de los estudios realizados, integrando el marco teórico y aquellos vacíos en la literatura detectados que dan lugar a nuestra tesis. Luego introducimos los **objetivos e hipótesis**, generales y específicos. Estos últimos se abordan de forma concreta en los cuatro estudios que componen la tesis, permitiendo así un análisis detallado de los distintos componentes de la CVRS y del funcionamiento cognitivo en pacientes con NF1.

El cuarto apartado, "**Estudios de la Tesis**", recoge de manera independiente el desarrollo de cada uno de los cuatro estudios, incluyendo el diseño metodológico, participantes, instrumentos, procedimientos, análisis estadísticos, resultados y, al final, resumen de aportaciones. Luego en el apartado "Discusión" se discuten los resultados de la tesis, sus fortalezas y limitaciones, futuras líneas de investigación e implicaciones clínicas. Finalmente, el quinto apartado recoge las **conclusiones**, en las que se sintetizan los principales aportes de la investigación, se destacan las contribuciones al conocimiento sobre la NF1 en población adulta.

Finalmente, este estudio cuenta con el soporte en materia de becas de:

- Fundació La Marató de TV3 (126/C/2020),
- Associació catalana de les Neurofibromatosis (ACNeFi),
- La Generalitat de Catalunya (SGR-Cat 2021-00967)
- ISCIII (PI23/00619) (Co-funded by European Regional Development Fund "A way to make Europe").

Índice

Agradecimientos	i
Presentación de la Tesis	iii
INTRODUCCIÓN	1
Introducción a las Neurofibromatosis	2
Neurofibromatosis Tipo 1	4
1. Mecanismo Genéticos en la NF1	5
2. Manifestaciones Clínicas	8
3. Comorbilidades Asociadas a la NF1	16
4. Factores clave para el trato a las Neurofibromatosis	24
5. Afectación Cognitiva de la NF1	29
6. Calidad de vida relacionada con la salud	40
JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS	55
Premisas	56
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	58
Hipótesis	59
Objetivos	59
1. Objetivos Generales y Específicos	59
ESTUDIOS DE LA TESIS	61
Estudio 1: Asociación de la imagen corporal con la calidad de vida, la asistencia psicológica y el apoyo social en pacientes con neurofibromatosis tipo 1: un estudio transversal.....	62
1. Diseño y Participantes	63
2. Instrumentos	64
3. Procedimiento y Análisis Estadístico	67
4. Resultados.....	67
5. Resumen de Aportaciones del Estudio	83
Estudio 2: Evaluación cognitiva en pacientes adultos con NF1 sin otros trastornos cognitivos y el papel de las variables clínicas.....	84
1. Diseño y Participantes	85
2. Instrumentos	85
3. Procedimiento y Análisis Estadístico	90
4. Resultados.....	91
5. Resumen de Aportaciones del Estudio	101
Estudio 3: Adaptación transcultural de cuestionario INF1-QoL en población adulta española (Es-INF1-QoL).....	102
1. Diseño y Participantes	103

2. Instrumentos	103
3. Procedimiento y Análisis Estadístico	104
4. Resultados.....	107
5. Resumen de Aportaciones del Estudio	112
Estudio 4: Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes NF1 adultos: Aplicación de la escala Es-INF1-QoL en muestra española.	113
1. Diseño y Participantes	114
2. Instrumentos	114
3. Procedimiento y Análisis Estadístico	116
4. Resultados.....	117
5. Resumen de Aportaciones del Estudio	122
DISCUSIÓN	123
1. Asociación de la imagen corporal con la calidad de vida, la asistencia psicológica y el apoyo social en pacientes con neurofibromatosis tipo 1: un estudio transversal	124
2. Evaluación cognitiva en pacientes adultos con NF1 sin otros trastornos cognitivos y el papel de las variables clínicas.....	126
3. Adaptación transcultural de cuestionario INF1-QoL en población adulta española (Es-INF1-QoL).....	128
4. Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes NF1 adultos: Aplicación de la escala Es-INF1-QoL en muestra española.	130
5. Fortalezas y Limitaciones.....	133
6. Perspectivas de futuro e implicaciones clínicas	134
CONCLUSIÓN	136
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	138
ANEXOS DE LA TESIS	i
Anexos 1: Association of Body Image with Quality of Life, Psychological Support, and Social Support in Patients with Neurofibromatosis Type 1: A Cross-Sectional Study – Publicación Orphanet Journal of Rare Diseases.	ii
Anexos 2: Escala S-BIS modificada	iii
Anexos 3: Escala Es-INF1-QoL	iv
Anexos 4: Estudio Adicional: Análisis de datos EQ-5D.....	vii

Listado de Acrónimos:

ACs. Anomalías Coroideas	HGAP. Astrocitoma de Alto Grado con Características Piloides
ACT. Terapia de Aceptación y Compromiso	HGG. Gliomas de Alto Grado
ADN. Ácido Desoxirribonucleico	HSs. Manchas Hiperpigmentadas
AFE. Análisis Factorial Exploratorio	IC. Imagen Corporal
ARN. Ácido Ribonucleico	IMC. Índice de Masa Corporal
ASOs. Oligonucleótidos Antisentido	INF1-QoL. Impact of NF1 on Quality of Life
AVRs. Anomalías Vasculares Retinianas	Es-INF1-QoL. Impact of NF1 on Quality of Life Español
AYAs. Adolescentes y Adultos Jóvenes	IPS. Surco Intraparietal Derecho
BIS. Body Image Scale	ITQOL. Infant Toddler Quality of Life
BoN. Burden of NF1	JMML. Leucemia Mielomonocítica Juvenil
CALMs. Manchas Café con Leche	JXG. Xantogranulomas Juveniles
CBCL. Child Behavior Checklist	LGSS. Síndrome de Legius
CdV. Calidad de Vida	MEK. Mitogen-activated Protein Kinase Kinase
CHQ. Child Health Questionnaire	MEN2. Neoplasias Endocrinas Múltiples tipo 2
cNFs. Neurofibromas Cutáneos	MLPA. Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
cNF-Skindex. Cutaneous Neurofibromas Skindex	MOS. Medical Outcomes Study
CPAP. Presión Positiva Continua en la Vía Aérea	MPNST. Tumor Maligno de la Vaina del Nervio Periférico
CSUR. Centro de Referencia Nacional	NF. Neurofibromatosis
CVRS. Calidad de Vida Relacionada con la Salud	NF1. Neurofibromatosis tipo 1
DCR. Tasas de Control de Enfermedad	NF1-AdQoL. Neurofibromatosis Type 1 – Quality of Life for Adults Questionnaire
DI. Discapacidad Intelectual	NF2. Schwannomatosis ligada al gen NF2
DLPFC. Corteza Prefrontal Dorsolateral Izquierda	NFNS. Síndrome de Neurofibromatosis-Noonan
DLQI. Dermatology Life Quality Index	NGS. Secuenciación de Nueva Generación
DMN. Red de Modo por Defecto	NLL. Lenguaje No Literal
DMO. Densidad Mineral Ósea	NSS. Signos Neurológicos Menores
ECV. Enfermedades Cerebrovasculares	OPG. Glioma del Nervio Óptico
EF. Funciones Ejecutivas	OSA. Apnea Obstruktiva del Sueño
EII. Enfermedad Inflamatoria Intestinal	PCC. Corteza Cingulada Posterior
EM. Esclerosis Múltiple	PedsQL. Pediatric Quality of Life Inventory
EQ-5D. EuroQoL	PlexiQoL. Plexiform Neurofibroma Quality of Life Questionnaire
EQ-5D-5L. EuroQol 5-Dimensions 5-Levels	PN. Neurofibromas Plexiformes
EQ-5D-Y. EuroQol 5-Dimensions Youth Version	PPMS. Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva
EQ-VAS. EuroQol Escala Visual	PVS. Estenosis Pulmonar Valvular
ERM. Ezrin-Radixin-Moesina	RM. Resonancia Magnética
ERN Genturis. Red Europea de Enfermedades Raras Genéticas de Predisposición Tumoral	RPNI. Interfaces Nerviosas Periféricas Regenerativas
EVA. Escala Visual Analógica	RRMS. Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente
FDA. Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos	RYR1. Receptor de Rianodina 1
GAP. GTPase-Activating Protein	S-BIS. Spanish Body Image Scale
GH. Hormona del Crecimiento	SF-12. Short Form-12 Health Survey
GISTs. Tumores del Estroma Gastrointestinal	
HD. Enfermedad de Huntington	

SF-36. Short Form-36 Health Survey
SF-36v2. Short Form-36 Health Survey
version 2
SNC. Sistema Nervioso Central
SNP. Sistema Nervioso Periférico
ST. Síndrome de Turner
SWN. Schwannomatosis ligada al gen
LZTR1
TAPQOL. TNO-AZL Preschool Children
Quality of Life

TCA. Trastornos de la Conducta
Alimentaria
TDAH. Trastorno por Déficit de Atención
con Hiperactividad
TEA. Trastornos del Espectro Autista
TMR. Reinervación Muscular Dirigida
UBOs. Unidentified Bright Objects
VEGF. Inhibidor del Factor de Crecimiento
Vascular Endotelial
VHL. Von Hippel Lindau
WMN. Red de Memoria de Trabajo

INTRODUCCIÓN

Introducción a las Neurofibromatosis

Las neurofibromatosis (NF) constituyen un grupo de síndromes neurocutáneos genéticos, hereditarios, de alta penetrancia y expresión clínica variable. Este grupo incluye tres entidades principales: Neurofibromatosis tipo 1 (NF1), Schwannomatosis ligada al gen NF2 (NF2) y Schwannomatosis ligada al gen LZTR1 (SWN). Todas ellas se caracterizan por la tendencia a la manifestación de múltiples tumores benignos en el sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP), así como en piel, huesos y otros órganos. Estas manifestaciones pueden conducir a complicaciones severas como sordera, desfiguración o incluso transformación maligna como el MPNST (tumor maligno de la vaina del nervio periférico) [1–3]. La NF1 es el diagnóstico más frecuente, representa aproximadamente 96% de los casos de NF, su incidencia estimada es de 1 en 3.500 nacimientos. La NF2 representa alrededor del 2% al 3%, mientras que la SWN constituye menos del 1% de los casos [1–4]. Las tres condiciones son enfermedades autosómicas dominantes con penetrancia completa, aunque difieren notablemente en sus manifestaciones clínicas y mecanismos moleculares. La NF1 se caracteriza por signos cutáneos como manchas café con leche (CALMs), efélides axilares e inguinales, neurofibromas dérmicos y plexiformes, así como anomalías oftálmicas como los nódulos de Lisch. Por el contrario, NF2 presenta un fenotipo predominantemente neurológico, con schwannomas vestibulares bilaterales, meningiomas intracraneales y espinales, y cataratas juveniles [4]. En SWN dos tercios desarrollan schwannomas espinales y está marcada por la presencia de dolor [5,6]. Las manifestaciones más relevantes identificadas por expertos y pacientes incluyen MPNST (tumores malignos de la vaina nerviosa periférica) y neurofibromas benignos para NF1; schwannomas vestibulares para NF2; y schwannomas no vestibulares en SWN. También se priorizan los gliomas de alto grado (HGG) y manifestaciones cutáneas [6,7]. Estas pueden aparecer a cualquier edad, siendo más comunes en las tres primeras décadas de vida. Su progresión es altamente variable: lenta en algunos casos o rápida en otros, dificultando tanto el diagnóstico como la planificación terapéutica personalizada [8]. NF1 presenta el fenotipo más variable y el mayor riesgo de transformación maligna. El 99% de los pacientes tiene seis o más CALMs a los 12 meses. El 90-95% de los pacientes con NF2 desarrolla schwannomas vestibulares bilaterales, y aunque no hay tumores malignos asociados, existen importantes comorbilidades como sordera, debilidad facial y discapacidad física. Las correlaciones genotipo-fenotipo son limitadas, especialmente en NF1, donde solo unas cuantas variantes tienen valor clínico establecido a pesar de describirse más de 3,000 variantes [9].

La incidencia de nacimiento para NF1 se estimó en 1 en 2.662 nacimientos vivos. En contraste, la información sobre NF2 fue mucho más limitada, se estimó una incidencia de 1,08 por cada 50.000 nacimientos [10]. A nivel genético, tanto NF1 como NF2 son enfermedades monogénicas. El gen NF1, localizado en el cromosoma 17q11.2, codifica la neurofibromina, un supresor tumoral

que regula negativamente las vías de señalización Ras/MAPK y PI3K/mTOR. El gen NF2, por su parte, se ubica en el cromosoma 22q12 y codifica la merlina, una proteína relacionada con la familia ERM (ezrin-radixin-moesina), que participa en la modulación de las rutas PI3K/AKT, Raf/MEK/ERK y mTOR [3,11]. En el caso de la SWN, la base genética es más compleja. Se ha asociado con mutaciones inactivantes en los genes SMARCB1 y LZTR1, ambos localizados en el cromosoma 22 y con funciones supresoras de tumores. A diferencia de NF1 y NF2, donde las variantes patogénicas germinales se detectan en el 90% o más de los casos no mosaico, en SWN la detección genética es más limitada: entre el 70–86% en casos familiares y apenas un 30–40% en los esporádicos [9,12,13]. La distinción diagnóstica entre estos subtipos es crucial, especialmente en contextos clínicos atípicos como un caso clínico de coincidencia de NF1 y NF2 [14].

Aunque se realizan muchos avances en genética molecular, no existe actualmente un tratamiento médico curativo para ninguna de las neurofibromatosis. El manejo clínico se basa en un seguimiento anticipatorio riguroso, evaluación multidisciplinaria y tratamiento sintomático enfocado en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), prevención de complicaciones y detección precoz en casos de transformación maligna [4]. En este sentido, el desarrollo de terapias dirigidas como las empleadas en neurofibromas plexiformes (PN), clínica típica de la NF1, los inhibidores de mitogen-activated protein kinase kinase (MEK), como selumetinib, han demostrado eficacia clínica. Este de hecho, fue el primer medicamento aprobado por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos) para el tratamiento de PN en población pediátrica. En adultos, se están explorando otros inhibidores de MEK o tirosina-quinasa con potencial mayor eficacia. A su vez, en NF2, el bevacizumab, inhibidor del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), ha mostrado beneficios respecto a la preservación de la audición y en el retraso de la necesidad quirúrgica en pacientes con schwannomas vestibulares bilaterales [15]. Sin embargo, son las terapias génicas las que presentan un gran potencial para abordar las limitaciones actuales, ya que intentan restaurar directamente la función génica o proteica perdida. Las estrategias en este ámbito incluyen restauración génica, de ARNm o proteica [16]. Destacando los **Oligonucleótidos anti sentido (ASOs)**: Moléculas cortas de ácido desoxirribonucleico (ADN) o ácido ribonucleico (ARN) que se unen de forma específica al ARN mensajero objetivo [17] y la **CRISPR/Cas9** que emplea un ARN guía que dirige la enzima Cas9 hacia regiones específicas del ADN, permitiendo cortar, eliminar, corregir o modificar genes asociados a la enfermedad [18]. Ambas herramientas ofrecen un enfoque innovador con el potencial de transformar el tratamiento de la neurofibromatosis [2].

Las personas con NF presentan una CVRS reducida, afectada por la discapacidad funcional, el dolor crónico y alteraciones en la apariencia física. Hasta un 46.5% de los adultos con NF

presentan al menos un diagnóstico psiquiátrico comórbido, siendo los trastornos afectivos (22.1%) y los trastornos de ansiedad (12.2%) los más comunes [19]. También se reportan dificultades de aprendizaje y problemas psicológicos que afectan significativamente la CVRS de los pacientes [1]. Las terapias mente-cuerpo adaptada a NF han demostrado potencial para mejorar la CVRS en diversas poblaciones, incluyendo pacientes con sordera por NF2 y jóvenes con NF [15,20]. La atención sanitaria enfrenta desafíos significativos. Se recomienda utilizar métodos basados en la evidencia para actualizar y difundir guías diagnósticas, además de incluir a pacientes y cuidadores para anticipar barreras en la implementación de los cuidados [21]. Factores como la etnia, la presentación de CALMs, vivir en zonas rurales, la edad y la distancia geográfica afectaron el seguimiento clínico, siendo menos probable que estos pacientes regresaran a la consulta [9]. El sexo femenino y pertenecer a etnias no caucásicas se asociaron con menor probabilidad de recibir un diagnóstico psiquiátrico [19].

Neurofibromatosis Tipo 1

La NF1 es un trastorno genético que presenta un patrón de herencia autosómica dominante causado por mutaciones en el gen NF1. Esta enfermedad multisistémica se presenta con una amplia heterogeneidad clínica, afectando tanto estructuras cutáneas como sistemas neurológicos, musculoesqueléticos, cardiovasculares y endocrinos [30, 72]. Además, la NF1 se ha asociado con un fenotipo metabólico y antropométrico característico, principalmente en modelos animales, como estatura baja, un índice de masa corporal (IMC) reducido, mayor sensibilidad a la insulina y una menor incidencia de diabetes mellitus [22]. El gen NF1, localizado en el cromosoma 17q11.2, abarca aproximadamente 350 kb y contiene más de 60 exones codificantes junto con varios pseudoexones, lo que complica su análisis molecular. Este gen codifica la neurofibromina, una proteína cuya principal función es actuar como supresor tumoral mediante la inhibición de la vía RAS/MAPK. La región GAP (GTPase-Activating Protein) de la neurofibromina es responsable de acelerar la conversión de RAS-GTP activo a RAS-GDP inactivo, limitando así señales de proliferación celular. Sin embargo, esta región representa solo el 10% de la proteína, lo que sugiere que neurofibromina podría tener otras funciones aún no completamente descritas [23–26]. En este sentido, se ha documentado en modelos animales que la deficiencia de neurofibromina también puede alterar la percepción del dolor, incluso en ausencia de tumores lo que sugiere que ciertas formas de dolor en NF1 podrían estar mediadas por estos mecanismos [27].

1. Mecanismo Genéticos en la NF1

Hasta la fecha se han documentado más de 5.000 variantes patogénicas únicas en NF1, con un amplio rango de tipos: variantes *missense*, *nonsense*, delaminaciones/inserciones pequeñas (indels), mutaciones de *splicing*, deleciones o duplicaciones de exones, deleciones completas del gen y re-arreglos estructurales como inversiones. El 90–95% de las variantes patogénicas son intragénicas, predominando los cambios de un solo nucleótido y las deleciones de pequeña escala. Alrededor del 5–10% de los casos presentan deleciones grandes que afectan a NF1 y genes adyacentes, como en las microdeleciones 17q11.2 tipo 1 y 2, que confieren fenotipos más graves. Las deleciones completas pueden heredarse con una herencia autosómica dominante, aunque la gran parte de los casos son esporádicos [23,24,28–31]. A pesar de la alta variabilidad clínica, se han descrito correlaciones genotipo-fenotipo relevantes que nos ayudan a clasificar a los pacientes según la gravedad de las manifestaciones clínicas. Estas asociaciones se basan en la localización y naturaleza de las mutaciones en el gen NF1, y pueden orientar tanto el pronóstico como las estrategias de seguimiento individualizado.

Las variantes genéticas asociadas con fenotipos más leves incluyen principalmente mutaciones puntuales que no comprometen gravemente la funcionalidad de la neurofibromina. Entre ellas, destaca la deleción *in-frame* c.2970_2972del (p.Met992del), que se relaciona con una presentación clínica limitada a manchas café con leche (CALMs) y efélides, con ausencia de neurofibromas cutáneos, neurofibromas espinales y gliomas ópticos. Aunque algunos pacientes con esta mutación pueden presentar discapacidad intelectual leve o tumores cerebrales asintomáticos, la mayoría mantiene un curso clínico benigno. De forma similar, la sustitución del p.Arg1809 se asocia a un fenotipo clínico leve, caracterizado por la presencia de CALMs, baja estatura, dificultades de aprendizaje, PVS (estenosis pulmonar valvular) y rasgos tipo Noonan, sin neurofibromas ni gliomas ópticos ni alteraciones coroides detectables. Estas variantes pueden ser clínicamente indistinguibles del síndrome de Legius (LGSS), que comparte algunas manifestaciones pigmentarias con NF1, pero no presenta complicaciones oncológicas. También se ha identificado un grupo de mutaciones que afectan al exón 24, provocando la omisión del mismo, con un resultado clínico muy similar al de la p.Met992del. Los pacientes con esta alteración muestran una alta prevalencia de CALMs, a menudo sin otras manifestaciones tumorales, aunque aproximadamente un tercio de ellos presenta dificultades cognitivas o de desarrollo [24,32]. En un rango intermedio, se encuentran variantes como p.Met1149 con manifestaciones cutáneas predominantes, macrocefalia, baja estatura y alteraciones torácicas, sin neurofibromas espinales ni gliomas ópticos sintomáticos.

Por otro lado, los fenotipos severos se relacionan con mutaciones *missense* en codones críticos, como los localizados entre 844 y 848 (por ejemplo, p.Leu847Pro, p.Gly848). Estas variantes se han asociado a una alta prevalencia de neurofibromas espinales y plexiformes, gliomas ópticos, displasias óseas y un riesgo incrementado de neoplasias malignas como MPNST, rabdomiosarcoma, leucemia mielomonocítica juvenil (JMML) y neuroblastoma. Las variantes p.Arg1276 y p.Lys1423 también confieren un fenotipo severo, con alta incidencia de anomalías cardiovasculares, neurofibromas cutáneos y plexiformes, nódulos de Lisch y displasias esqueléticas. Asimismo, las mutaciones truncantes y grandes deleciones se asocian a fenotipos más severos y aparición temprana de síntomas [24,33]. Las microdeleciones del locus 17q11.2, que comprenden todo el gen NF1 y genes adyacentes, representan una de las formas más graves de la enfermedad. Estas deleciones conllevan una carga tumoral elevada (más de 1000 neurofibromas cutáneos), inicio temprano de manifestaciones, dismorfias faciales, discapacidad intelectual, crecimiento excesivo en la infancia y una alta frecuencia de MPNST y cardiopatías. Las variantes que afectan a los exones 24 y 25 se han vinculado con los síndromes NF1-Noonan (NFNS) y Watson, considerados subtipos fenotípicos de NF1. El NF1-Noonan se asocia con rasgos dismórficos, cardiopatías congénitas y una baja incidencia de tumores, mientras que el síndrome de Watson incluye CALMs, discapacidad intelectual y PVS [24]. Otras mutaciones específicas también presentan correlaciones puntuales: por ejemplo, la variante c.3721C>T (p.Arg1241*) se ha asociado con alteraciones cerebrales estructurales, y la c.6855C>A (p.Tyr2285*) con endocrinopatías y nódulos de Lisch. Por otro lado, variantes situadas en regiones extra-dominio del extremo 5' del gen NF1 podrían asociarse con una menor frecuencia de neoplasias, aunque esta observación requiere mayor validación estadística. También se ha planteado que ciertas variantes somáticas del gen NF1 detectadas en tumores esporádicos pueden actuar como mutaciones hipomórficas o pasajeras sin efecto funcional real [34–36].

La NF1 presenta heterogeneidad clínica, tanto entre diferentes individuos como dentro de una misma familia, incluso cuando comparten la misma mutación germinal en el gen *NF1*. Esta variabilidad fenotípica parece estar determinada no solo por la diversidad de mutaciones presentes en *NF1*, sino también por la interacción con un entorno genético modulador. Factores como genes modificadores, mecanismos epigenéticos, el contexto clínico individual y, en muchos casos, el mosaicismo genético contribuye de manera significativa a esta complejidad [24,37]. El mosaicismo genético puede clasificarse en somático o germinal, según el momento en que aparece la mutación. El mosaicismo somático ocurre cuando la mutación se produce en etapas postcigóticas del desarrollo embrionario, generando un patrón segmentario en la distribución de las lesiones clínicas. Esto se manifiesta en formas localizadas o más leves de la enfermedad, con CALMs o neurofibromas que se desarrollan únicamente en una región corporal. En cambio, el mosaicismo germinal implica que la mutación se encuentra solo en algunas células germinales

del progenitor, pudiendo transmitirse a la descendencia sin que el progenitor presente signos clínicos evidentes. Esta condición es especialmente relevante en asesoramiento genético, ya que puede explicar la presencia de varios hijos afectados en familias con padres aparentemente sanos [24,29,30]. Estudios han planteado que el mosaicismo podría ser incluso más frecuente de lo previamente asumido en NF1, teniendo en cuenta que esta enfermedad presenta una tasa particularmente alta de mutaciones *de novo* [38].

La identificación de estas mutaciones se ve dificultada porque la amplitud de tamaño del gen, la falta de zonas calientes de mutación y que tiene pseudogenes. Las técnicas utilizadas para su detección incluyen la secuenciación de nueva generación (NGS), la amplificación dependiente de sondas MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) y el análisis de ARN en casos negativos para NGS y MLPA. Estas herramientas permiten alcanzar una tasa de diagnóstico molecular de hasta el 95-97%. Además, hay una pequeña tasa de pacientes que presentan NF1 con manifestaciones clínicas evidentes en los cuales no se reconoce mutación por las técnicas convencionales, lo cual se ha explicado por mecanismos como el mosaicismo o por mutaciones estructurales complejas [23,24,28–31]. El mosaicismo plantea importantes retos diagnósticos en la NF1. En muchos casos, las técnicas moleculares estándar no son capaces de detectar mutaciones presentes en un bajo porcentaje de células, especialmente cuando se analizan muestras de sangre periférica. Por ello, en individuos con manifestaciones clínicas sugestivas de NF1, pero sin confirmación genética mediante métodos convencionales, se recomienda el uso de tecnologías más sensibles como la NGS de alta cobertura, el análisis de ARN o el MLPA [24,30]. En poblaciones específicas, como la egipcia, se han identificado mutaciones recurrentes, con hasta un 33% de variantes novedosas, lo que resalta la importancia de expandir las bases de datos mutacionales para mejorar la precisión diagnóstica [39].

Asimismo, el diagnóstico genético es útil para el cribado de familiares, la realización de pruebas prenatales (mediante amniocentesis o biopsia corial) y para identificar portadores asintomáticos. Recientemente, estudios recientes han identificado la coexistencia de dos variantes germinales patogénicas diferentes en algunas familias con múltiples afectados, fenómeno que parece más frecuente en descendientes varones con NF1. Este hallazgo sugiere un posible aumento en la tasa de mutación *de novo* en espermatozoides de varones afectados, lo que podría tener importantes implicaciones para el asesoramiento genético y la planificación [3,40].

El conocimiento actual sobre la neurofibromina y las alteraciones en el gen NF1 continúa ampliándose debido a los logros en biología molecular y genómica funcional. Aunque históricamente se ha centrado la atención en su papel de regulador negativo de la vía RAS/MAPK, se ha reconocido que esta función representa apenas una fracción del espectro funcional de la

neurofibromina. En este contexto, se estudia que la pérdida de función de NF1 no solo favorece la progresión tumoral, sino que además puede inducir un subtipo agresivo de glioblastoma. De igual forma, los estudios sobre tumores asociados a NF1 han permitido caracterizar los mecanismos de *second hit* somático, es decir, la falta de la segunda copia funcional del gen en tejidos tumorales. Estas mutaciones somáticas secundarias pueden producirse a través de deleciones, mutaciones puntuales o mecanismos más sutiles [25,26,41]. En paralelo, también se están explorando nuevos campos como la transcriptómica no codificante. Se ha observado que ARN no codificantes pueden desempeñar funciones duales como supresores tumorales, regulando rutas críticas involucradas en la iniciación y progresión de los tumores periféricos en NF1. Esta regulación epigenética representa una nueva capa de complejidad en la comprensión de la enfermedad y podría ofrecer futuros biomarcadores diagnósticos y nuevas dianas terapéuticas [42]. Además, se han descrito variantes nuevas no reportadas previamente como c.4180A>T (p.Asn1394Tyr), c.4217dupT (p.Leu1406fs) y c.1753dupT (p.Leu585Phefs*3), clasificadas como probablemente patogénicas o patogénicas, ampliando así el espectro conocido de variantes del gen NF1 [31].

2. Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones físicas constituyen uno de los pilares del diagnóstico clínico y suelen aparecer desde la infancia. Entre ellas, destacan las CALMs, presentes en la mayoría de los pacientes, así como las efélides axilares o inguinales, los nódulos de Lisch en el iris, y la aparición de neurofibromas cutáneos, que suelen a aumentar cantidad y dimensiones con la edad [43–45]. De particular relevancia clínica son los PN, tumores complejos que pueden desfigurar al paciente y presentar riesgo de transformación maligna, cuya presencia puede condicionar el pronóstico y la CVRS del paciente [46–49].

Las manifestaciones dermatológicas en la NF1 son sumamente frecuentes y constituyen uno de los pilares diagnósticos de esta enfermedad multisistémica. Las CALMs, suelen ser uno de los primeros signos clínicos en manifestarse. Aunque estas pueden observarse de forma aislada en la población general, la presencia de varias CALMs con determinadas características sugiere fuertemente una enfermedad neurocutánea como la NF1. En este sentido, la evaluación de dichas características resulta fundamental para identificar a niños con riesgo de padecer NF1 u otros trastornos genéticos [50]. Otra manifestación pigmentaria frecuente y clínicamente relevante son las efélides axilares e inguinales, también conocidas como *freckling*. Su localización en zonas poco expuestas al sol, como pliegues axilares y áreas inguinales, las hace particularmente sugestivas de NF1, siendo consideradas un criterio diagnóstico importante. En una amplia cohorte clínica, se observó su presencia en aproximadamente el 90% de los pacientes evaluados. Dentro

de las manifestaciones cutáneas menos frecuentes en NF1, destaca la aparición de xantogranulomas juveniles (JXG). Que aparecen con mayor frecuencia que en la población general, aunque la posible asociación con enfermedades linfoproliferativas en pacientes con NF1 sigue siendo objeto de controversia [35]. Además, se han identificado otras lesiones dermatológicas con menor frecuencia, incluyendo lipomas (6.2%), nevus anémicos (3.9%), psoriasis (3.4%), *spilus nevus* (3.2%), vitiligo (2.3%), nevus de Becker (1.9%), melanoma (0.7%) y poliosis (0.5%), lo cual refleja la amplia variabilidad fenotípica de las manifestaciones cutáneas en esta enfermedad [51].

Los neurofibromas cutáneos (cNFs) representan otra manifestación clave de NF1 y son tumores benignos que afectan a casi la totalidad de los individuos con esta condición, siendo prácticamente universales. Actualmente, no hay un tratamiento farmacológico eficaz para los cNFs, y la única opción terapéutica disponible es la extirpación quirúrgica. Uno de los mayores desafíos en su manejo es la variabilidad clínica observada, en cuanto a número, tamaño, localización y evolución, tanto entre pacientes como dentro de un mismo individuo. Esta heterogeneidad podría estar modulada por factores moleculares, celulares y ambientales [52,53]. Los PN son tumores poco frecuentes que se generan a partir de células en la vaina de los nervios periféricos. Constituyen una manifestación distintiva de la NF1 [51]. A diferencia de los neurofibromas cutáneos, los PNF tienden a crecer de forma infiltrativa y destructiva, lo que representa un desafío considerable para su tratamiento quirúrgico. A pesar de su benignidad, pueden tener un impacto considerable sobre la CVRS del paciente debido a su apariencia poco estética, el malestar físico que generan y la carga psicológica asociada. [54]. Tradicionalmente, el tratamiento de los PN se ha limitado a la cirugía, pero recientemente se presentan avances importantes en la comprensión de estos tumores. Recientemente, la aprobación de terapias como el inhibidor de MEK, selumetinib, ha abierto nuevas oportunidades para el tratamiento de los PN, mejorando la gestión de la enfermedad en ciertos casos. Aunque se han logrado avances significativos, aún no existe una estrategia estandarizada de diagnóstico o tratamiento [55].

2.1. Manifestaciones musco-esqueléticas

La NF1 puede afectar múltiples sistemas, incluyendo el sistema musculoesquelético. Entre las manifestaciones menos reconocidas se encuentra la debilidad muscular, que puede presentarse desde edades tempranas. Diversos estudios han demostrado que los pacientes pediátricos con NF1 muestran una disminución de la fuerza en músculos proximales de las extremidades en comparación con sujetos sanos. Esta debilidad puede traducirse en una menor capacidad para realizar actividades físicas al mismo nivel que sus pares, así como molestias musculares como

dolor en las piernas durante el ejercicio o fatiga en las manos al escribir. La disfunción muscular también puede contribuir a problemas en el habla y la articulación. Se ha observado que la hipotonía y la debilidad de los músculos orofaciales en niños con NF1 se asocian con dificultades en la articulación del habla (47%) e hipernasalidad (38%). Aunque no existe un tratamiento específico basado en evidencia para la debilidad muscular en NF1, se recomienda la realización de ejercicios de fortalecimiento muscular y la aplicación de estrategias generales para el manejo del dolor y la fatiga. Actualmente, se están llevando a cabo ensayos clínicos que evalúan el uso de terapia vibratoria de cuerpo completo y suplementación con carnitina como posibles intervenciones terapéuticas [56,57].

Por otra parte, las alteraciones óseas en la NF1 constituyen un aspecto clínico importante, aunque se presentan en una minoría de los pacientes. La fisiopatología de estas manifestaciones parece estar relacionada con la deficiencia de la neurofibromina que sugeriría un defecto primario en la formación y remodelación ósea [58]. La escoliosis distrófica es una de las más relevantes. Se caracteriza por su inicio temprano, progresión rápida y deformidades complejas, afectando comúnmente la región torácica y asociándose con displasia de elementos óseos como costillas adelgazadas o vértebras en forma de cuña. Su tratamiento suele ser quirúrgico. No obstante, presenta tasas elevadas de complicaciones, incluyendo infecciones, desgarros y fallos del implante, con una tasa de reintervención cercana al 22%. A pesar de ello, se ha observado una mejoría significativa en la CVRS de los pacientes en aspectos como salud mental, autoimagen y nivel de actividad [59]. Otras manifestaciones óseas frecuentes en NF1 incluyen la displasia tibial, los quistes en huesos largos, el *bowing* de las extremidades y la talla baja. En una cohorte pediátrica, estas alteraciones se observaron en ese orden descendente de frecuencia [60]. La disminución de la Densidad Mineral Ósea (DMO) afecta hasta al 50% de los pacientes, tanto niños como adultos, y representa otra manifestación relevante. Esta pérdida ósea puede verse agravada por la presencia de neurofibromas plexiformes adyacentes al hueso, los cuales interferirían con su mineralización, generando efectos tanto locales como sistémicos. Este aspecto cobra especial importancia en el contexto del uso de terapias dirigidas, como los inhibidores de MEK, que podrían tener un impacto adicional sobre la salud ósea [61]. Menos frecuente, pero de gran repercusión clínica, es la displasia del ala esfenoidal, presente en hasta el 11% de los pacientes. Suele asociarse a neurofibromas en la región periorbitaria y puede producir alteraciones como distopía vertical, hipertelorismo, ptosis, exoftalmos o enoftalmos. Este defecto óseo puede evolucionar progresivamente debido al crecimiento tumoral. El tratamiento puede requerir desde resección tumoral hasta reconstrucciones orbitocraneales complejas [58,62–64]. Dado el carácter progresivo y multisistémico de muchas de estas alteraciones, se considera fundamental un seguimiento clínico sistemático y un abordaje multidisciplinario [65].

Finalmente, los MPNST son sarcomas de alto grado clínicamente agresivos que se originan en individuos con NF1 con una frecuencia estimada de 8%-13%. En el contexto de la NF1, los MPNSTs surgen a partir de la transformación maligna de PN benignos y neurofibromas atípicos fronterizos. Estos tumores recurren en aproximadamente el 50% de los casos y la mayoría de los pacientes fallecen dentro de los cinco años posteriores al diagnóstico, a pesar de la resección quirúrgica, radioterapia y quimioterapia. El tratamiento para la enfermedad metastásica se limita a la quimioterapia citotóxica y ensayos clínicos. Los MPNST son responsables de la mortalidad en los pacientes con NF1 y, debido a su naturaleza agresiva e invasiva, se requiere un mejor entendimiento de su biología y origen para desarrollar terapias más eficaces [66,67]. En esta línea el rhabdiosarcoma, un sarcoma de tejidos blandos que afecta predominantemente a los niños, también se asocia con la NF1, aunque en menor frecuencia en comparación con otros tipos de tumores. Es un tumor maligno que se origina en las células musculares esqueléticas y puede presentar complicaciones en varios órganos, incluido el tracto urinario inferior, donde los pacientes pueden experimentar síntomas relacionados con obstrucción o disfunción. La quimioterapia y la radioterapia son opciones de tratamiento, el pronóstico puede verse afectado por la extensión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento [68]

2.2. Manifestaciones neurológicas

La NF1 también implica un elevado riesgo de comorbilidades neurológicas y emocionales. Entre las alteraciones neurológicas más frecuentes se encuentran las enfermedades cerebrovasculares, la epilepsia, *unidentified bright objects* (UBOs), engrosamiento del cuerpo calloso, displasia del ala esfenoidal, vasculopatías cerebrales, astrocitomas pilocíticos (ópticos y no ópticos), cefaleas, neuropatías periféricas y enfermedades cerebrovasculares. Además, se ha documentado una alta prevalencia de cefaleas primarias, como migrañas y cefaleas tensionales, en pacientes con NF1. Entre las complicaciones neurológicas no tumorales, destacan las alteraciones vasculares y estructurales como la estenosis arterial intracraneal, que puede evolucionar hacia el síndrome de moya moya, caracterizado por la oclusión progresiva de las grandes arterias del encéfalo, generando eventos isquémicos y redes vasculares colaterales anómalas. Asimismo, la estenosis de la arteria renal es una causa común de hipertensión secundaria, especialmente en la población pediátrica y adolescente [69]. En un estudio retrospectivo de más de dos mil adultos, la prevalencia de anomalías vasculares intracraneales detectadas por resonancia magnética fue del 3,5%. Las complicaciones más frecuentes incluyeron accidente cerebrovascular y estenosis arterial [70]. Aunque menos frecuente, también se han descrito afectaciones venosas como la cavernomatosis portal secundaria a trombosis de la vena porta, sin factores predisponentes evidentes [71]. Estas afectaciones, junto con las alteraciones cognitivas y del desarrollo asociadas,

reflejan la importancia crítica de la neurofibromina en la función y el mantenimiento neuronal. Estas afecciones podrían estar relacionadas con alteraciones en la vía de señalización de la neurofibromina, implicada tanto en el dolor como en los mecanismos de generación de migrañas. Algunos pacientes pueden presentar alteraciones en la percepción del gusto, lo cual refleja un posible compromiso de estructuras neurosensoriales relacionadas con esta función. Se ha observado una reducción en la capacidad para identificar ciertos sabores, lo que sugiere una afectación específica del procesamiento gustativo. Estos hallazgos si bien pueden asociarse a cambios morfológicos como el agrandamiento de los bulbos olfatorios, estos no se correlacionan necesariamente con una disfunción olfativa [72]. En estudios de resonancia magnética (RM) también se ha reportado recientemente el agrandamiento asintomático de los bulbos olfatorios, una observación aún poco documentada, pero que podría compartir un mecanismo patogénico similar al de las UBOs [73–75]. De igual manera, también se han estudiado alteraciones en el procesamiento auditivo central, incluso con una audición periférica aparentemente normal. Estas disfunciones se atribuyen a anomalías en la conducción neural a lo largo de las vías auditivas del tronco encefálico, lo cual puede traducirse en dificultades para comprender el habla, especialmente en entornos ruidosos. Este tipo de afectación auditiva puede interferir con el desarrollo del lenguaje y la comunicación, en particular en niños, y limitar la interacción social en adultos. Se ha descrito una menor densidad de fibras en las vías auditivas centrales, lo que refuerza el papel del compromiso neurológico en este tipo de alteración. Por ello, la evaluación audiológica debería considerar no solo la audición periférica, sino también aspectos centrales del procesamiento auditivo, especialmente en pacientes que refieren dificultades en la comprensión del habla sin pérdida auditiva aparente [76]

Los gliomas asociados a NF1 son heterogéneos, pueden aparecer desde la infancia hasta la edad adulta, y abarcan tanto tumores de bajo como de alto grado. Su curso clínico puede ser indolente o agresivo. Se han identificado dos subgrupos moleculares de gliomas asociados a NF1. El primero ocurre principalmente en la infancia, muestra un curso clínico más indolente y tiene una firma epigenética específica. El segundo subgrupo incluye alteraciones oncogénicas adicionales, se da principalmente en adultos, tiene un curso más agresivo y muestra una diversidad epigenética considerable [77]. En cuanto al tratamiento, la protonterapia ha emergido como una opción prometedora para los gliomas de bajo grado, incluso en el contexto de enfermedades genéticas como la NF1. En una cohorte de pacientes se observó una tasa de supervivencia global del 89% a los cuatro años, con baja incidencia de toxicidad severa y buena preservación de la CVRS, incluyendo la función sexual [78]. Entre los gliomas, el glioma del nervio óptico (OPG), es una complicación clásica de la NF1, especialmente en la infancia. Se ha observado una reducción significativa de la capa de fibras nerviosas retinianas en comparación con controles de la misma edad, así como una asociación entre la localización del glioma y una menor agudeza visual

binocular. También se ha reportado que el sexo femenino constituye un factor pronóstico desfavorable. Una proporción de estos pacientes requiere tratamiento con quimioterapia, mientras que otros pueden ser simplemente monitorizados. Además, algunos presentan endocrinopatías asociadas [79]. Por otra parte, el astrocitoma de alto grado con características piloides (HGAP) es un tipo de glioma recientemente identificado, que se clasifica según su perfil epigenético. En algunos casos también se han detectado alteraciones en el gen NF1. Se han identificado tres subtipos distintos según el patrón de metilación, y uno de ellos, llamado gNF1, está relacionado con pacientes con NF1 [80].

La coexistencia de otros tumores neurológicos como los meningiomas NF1 es un fenómeno extremadamente poco común. Aunque ambos son trastornos con una prevalencia baja, la evidencia actual no respalda una asociación clara entre NF1 y un mayor riesgo de meningioma, ya sea benigno o maligno. Las tasas de aparición de meningiomas en personas con NF1 parecen similares a las de la población general, y no se ha observado un aumento significativo que justifique una relación causal. Algunas publicaciones antiguas sugieren esta posible asociación, pero su validez es cuestionable debido a la falta de criterios diagnósticos claros entre NF1 y NF2 en épocas anteriores. De hecho, muchos de los casos atribuidos a NF1 podrían haber correspondido a NF2, donde los meningiomas son mucho más frecuentes [81,82].

2.3. Manifestaciones endocrinas

Los pacientes con NF1 pueden presentar manifestaciones endocrinas variadas, entre las que destaca la presencia de deficiencias vitamínicas. Estudios recientes han demostrado que estos pacientes pueden tener niveles significativamente disminuidos de vitamina B12, presente en el 28% de los casos, en comparación con individuos sanos. Esta deficiencia, previamente poco reconocida, podría tener implicancias clínicas relevantes debido al rol fundamental de la vitamina B12 en el desarrollo neurológico y la función cognitiva [83]. Otras alteraciones endocrinas frecuentes en adultos con NF1 incluyen la obesidad (18%) y el hipotiroidismo (8%). En un estudio transversal que evaluó sistemáticamente a 133 adultos con NF1 también se identificó hipertensión arterial en el 42% de los pacientes, constituyendo esta última la alteración no endocrina más común. Un hallazgo clínico destacado también fue la elevada prevalencia de fatiga crónica y severa, reportada por el 75% de los adultos con NF1. Sin embargo, ni las alteraciones endocrinas ni las no endocrinas mostraron diferencias significativas entre los pacientes con y sin fatiga. Esto sugiere que la causa de la fatiga en esta población no estaría explicada por trastornos somáticos fácilmente identificables. Por tanto, se plantea que el origen de esta sintomatología podría estar vinculado a déficits cognitivos u otros procesos neuropsicológicos propios de la enfermedad [84].

La relación entre NF1 y alteraciones del eje de la hormona del crecimiento (GH) es poco frecuente, pero ha sido documentada tanto en adultos como en población pediátrica. En la edad pediátrica, esta secreción aumentada de GH ha sido observada en una proporción no despreciable de niños con NF1 y OPG, en algunos casos acompañada de pubertad precoz central. Esta relación parece estar influida por la localización del tumor, lo que puede alterar la regulación de la GH [85]. En adultos, la manifestación típica es la acromegalia que se ha vinculado con adenomas hipofisarios, y aunque esta asociación es rara, algunos hallazgos moleculares refuerzan su posible relación con la NF1 sugiriendo que pueden activarse vías de señalización celular implicadas tanto en la patogénesis de esta enfermedad como en la de los tumores hipofisarios productores de GH [86,87]. En esta línea, aunque la asociación entre NF1 e insulinoma no está claramente establecida, se ha planteado que ciertos mecanismos epigenéticos podrían desempeñar un papel en el desarrollo de este tumor en el contexto de NF1 [88]. De igual forma, se han descrito casos de pacientes con NF1 que desarrollan hiperparatiroidismo asociado a adenomas paratiroides. Además, algunos autores han señalado que las enfermedades del grupo de las facomatosis pueden compartir una predisposición genética común a desarrollar tumores de tejidos endocrinos, aunque estos sean menos frecuentes que otras neoplasias más típicas [89–91].

2.4. Manifestaciones oftalmológicas

Las alteraciones oculares representan un componente diagnóstico importante y diverso. Entre los signos más característicos se encuentran los hamartomas en el iris (nódulos de Lisch), neurofibromas oculares y palpebrales, manchas café con leche en los párpados, y los OPGs. En los últimos años, gracias a los avances en la imagenología multimodal, se han identificado nuevas manifestaciones en el segmento ocular, como las anomalías coroideas (ACs), las manchas hiperpigmentadas (HSs) y las anomalías vasculares retinianas (AVRs). Las anomalías coroideas, visibles como nódulos, han demostrado tener alta especificidad y sensibilidad diagnóstica, razón por la cual fueron recientemente incorporadas a los criterios diagnósticos revisados. Por su parte, las alteraciones vasculares retinianas y las manchas hiperpigmentadas aportan valor diagnóstico adicional, aunque aún se investiga su relevancia clínica a largo plazo [92].

El glaucoma puede presentarse en algunos pacientes con NF1, especialmente en aquellos con afectación orbito-facial unilateral. En estos casos, suele manifestarse a edades tempranas, y puede asociarse con agrandamiento ocular del lado afectado y un pronóstico visual reservado, dada la complejidad de su manejo y la posible coexistencia de otras anomalías estructurales. Aunque tradicionalmente se ha considerado una complicación relevante en NF1, los estudios recientes sugieren que su frecuencia podría ser menor de lo que se creía, y que su aparición está más claramente vinculada a casos con manifestaciones orbitarias visibles [63,64,93]. Aunque el

glaucoma no es la causa más habitual de pérdida visual en la población pediátrica con NF1, debe tenerse en cuenta junto con otras alteraciones como los OPG [94].

2.5. Manifestaciones gastroenterológicas

La NF1 puede presentar complicaciones a nivel gastrointestinal. Aproximadamente entre un 5% y un 25% de los pacientes con NF1 pueden presentar manifestaciones digestivas, como neurofibromas en el apéndice, que pueden evolucionar a cuadros de apendicitis o transformación maligna [95]. También se ha documentado la coexistencia de colitis ulcerosa con alteraciones del desarrollo neural en algunos casos de pacientes adultos y adolescentes con NF1. Se ha planteado la hipótesis de una posible vía patogénica compartida, relacionada con la disfunción de mastocitos en el tracto gastrointestinal, ya que estos podrían desempeñar un papel en el desarrollo tanto de la NF1 como de la colitis ulcerosa [96].

Los carcinoides duodenales ricos en somatostatina, conocidos como somatostatinomas en pacientes con NF1 se ha documentado repetidamente, lo que sugiere una asociación concreta entre ambas entidades. El somatostatinoma duodenal, aunque extremadamente raro en la población general (con una incidencia estimada de 1 por cada 40 millones de personas), aparece con más frecuencia en el contexto de NF1. Su aparición se asocia con alteraciones en la vía RAS/MAPK, lo cual podría explicar esta predisposición y presentan características histológicas distintivas, suelen presentar inmunorreactividad para somatostatina y pueden estar acompañados de feocromocitoma, formando un patrón clínico que ha sido propuesto como un síndrome neuroendocrino particular asociado a NF1. Además, algunos casos muestran asociación con otros tumores del tracto digestivo como leiomiomas o tumores del estroma gastrointestinal (GISTs), y su aparición puede estar relacionada con manifestaciones clínicas poco específicas como dolor abdominal, pérdida de peso, anemia o ictericia obstructiva, cuando se localizan en la región periampular o la papila menor, pueden causar pancreatitis o hemorragia intestinal, siendo necesario un abordaje quirúrgico como la duodenopancreatectomía [97–102].

2.6. Otras manifestaciones

Otras manifestaciones estudiadas en el NF1 se centran en la hipertensión pulmonar como complicación poco frecuente. Esta condición se presenta en el contexto de una alteración vascular pulmonar compleja, caracterizada por un patrón de remodelación de los vasos sanguíneos y cambios intersticiales en el parénquima pulmonar. Desde el punto de vista clínico, el manejo incluye el uso de medicamentos aprobados para hipertensión arterial pulmonar, aunque la respuesta terapéutica es variable y, en algunos casos, puede requerirse el trasplante pulmonar

[103]. También se ha descrito una posible asociación entre la NF1 y los linfomas. La pérdida de función de neurofibromina, proteína codificada por el gen NF1, da lugar a una activación sostenida de vías de señalización relacionadas con la oncogénesis. Algunos estudios han documentado casos de linfoma B cutáneo en el cuero cabelludo de pacientes con NF1, así como linfomas extra cutáneos. El diagnóstico puede resultar difícil debido a la presencia frecuente de lesiones dérmicas como neurofibromas, lo que podría contribuir a una infraestimación de estos casos. Aunque los datos disponibles son limitados, la mayoría de estudios apoyan una posible relación entre NF1 y linfomas [104].

En general la NF1 se asocia a un mayor riesgo de enfermedades malignas y a una reducción significativa en la esperanza de vida [105].

3. Comorbilidades Asociadas a la NF1

3.1. Comorbilidades Neurológicas

La NF1 puede asociarse a diversas comorbilidades neurológicas. Entre estas, las enfermedades cerebrovasculares (ECV) destacan por su potencial impacto clínico, a pesar de no ser ampliamente reconocidas como parte del espectro habitual de la NF1. En la infancia, las ECV pueden estar presentes incluso en ausencia de síntomas evidentes, lo que retrasa su diagnóstico. Estas alteraciones pueden manifestarse a través de cefaleas, déficits cognitivos o, en casos graves, aneurismas. La detección precoz mediante estudios de imagen permite implementar intervenciones tempranas que pueden mejorar significativamente el pronóstico clínico [106]. Además, la NF1 puede asociarse con otras condiciones neurológicas como la enfermedad de Moya-moya, la esclerosis múltiple o neuropatías hereditarias, lo que refuerza la necesidad de un seguimiento clínico riguroso. En algunos casos, se han identificado mutaciones genéticas previamente no descritas en relación con estas comorbilidades, lo que apunta a una base genética compleja y heterogénea [107].

- **Migraña y Cefaleas:** La migraña y otros tipos de cefaleas son significativamente más comunes en pacientes con NF1 que en la población general. Estudios recientes han confirmado que los pacientes con NF1, especialmente en edad pediátrica, presentan con frecuencia cefaleas de tipo primario, siendo la migraña la más prevalente [108]. En la población pediátrica con NF1, también se ha identificado la migraña abdominal como una posible causa de dolor abdominal recurrente. Esta presentación, poco reconocida en el contexto de la NF1, puede ocurrir en ausencia de alteraciones anatómicas visibles y responder favorablemente a tratamientos típicos de migraña [109]. Dado que la mutación del gen NF1 podría influir en vías implicadas en la génesis del dolor, esto explicaría la mayor

susceptibilidad a migrañas y cefaleas tensionales. Además, los pacientes con NF1 pueden presentar cefaleas secundarias relacionadas con neoplasias intracraneales (como los gliomas ópticos) o con vasculopatías asociadas como el síndrome de moya-moya [74].

- **Epilepsia:** La epilepsia es una comorbilidad reconocida la NF1, con una prevalencia que varía entre el 4% y el 14%. Aunque se considera una manifestación relativamente infrecuente, su aparición está bien documentada tanto en la infancia como en la adultez. En muchos casos, las crisis epilépticas comienzan en la niñez y pueden resolverse con el tiempo, aunque algunos pacientes continúan experimentando episodios en la edad adulta. La mayoría de los pacientes con diagnóstico previo de epilepsia en la infancia se encuentran libres de crisis, lo que refleja una evolución generalmente favorable. Sin embargo, los datos sugieren que la prevalencia de epilepsia en adultos con NF1 continúa siendo más alta que en la población general [110,111]. En particular, las crisis focales y las convulsiones tónico-clónicas generalizadas son las formas más comunes de epilepsia. Las convulsiones suelen comenzar en la infancia, con una mediana de inicio entre los 3.5 y 12 años. A pesar del riesgo elevado, la mayoría de los pacientes alcanza el control de las crisis con uno o dos fármacos antiepilépticos, con una tasa de libertad de convulsiones del 68.5%. En estudios más amplios con cohortes representativas, se han identificado factores socioeconómicos y clínicos como predictores de epilepsia en pacientes con NF1, incluyendo neoplasias cerebrales malignas, complicaciones del embarazo, malformaciones corticales, esclerosis hipocámpal parálisis, coagulopatías, trastornos neurológicos adicionales, discapacidades del aprendizaje y ausencia de neurofibromas plexiformes [110–112]. Por esto, el riesgo epiléptico en NF1 no se debe únicamente a la disfunción de la proteína neurofibromina, sino que puede depender de múltiples factores concomitantes. Aproximadamente un 70% de los casos de epilepsia en pacientes con NF1 presentan hallazgos neuro radiológicos relevantes, entre ellos hidrocefalia y vasculopatías cerebrales [113,114]
- **Hidrocefalia:** La hidrocefalia es una complicación reconocida en pacientes con NF1, con una prevalencia estimada que oscila entre el 1% y el 13%. Su aparición se relaciona con diferentes alteraciones estructurales características de la enfermedad. Estas condiciones pueden dar lugar a una presentación clínica inespecífica, como cefaleas, que puede solaparse con otras manifestaciones neurológicas frecuentes en NF1, como tumores intracraneales, epilepsia o el síndrome de moyamoya. Su tratamiento incluye derivaciones ventriculares, procedimientos endoscópicos, y en ciertos casos, resección o reducción del volumen tumoral. Sin embargo, muchas de estas intervenciones no garantizan una solución definitiva, ya que pueden fracasar con el tiempo [115].
- **Malformación de Arnold-Chiari:** La malformación de Arnold-Chiari tipo I ha sido identificada como una posible comorbilidad en pacientes con NF1. Diversos estudios han mostrado que existe una asociación significativa entre ambas condiciones, observándose esta

malformación en hasta un 2% de pacientes con NF1, cifra superior a la esperada en la población general. Aunque en algunos pacientes con NF1 esta alteración puede ser asintomática y descubrirse de forma incidental en estudios de imagen, en otros puede generar síntomas como cefaleas, mareos o alteraciones neurológicas [116–118]. Ambas condiciones podrían compartir mecanismos embriológicos comunes [119].

- **Síndrome de moyamoya:** La NF1 puede estar asociada con el síndrome de moyamoya (MMS). Diversos estudios han explorado la presencia de MMS en pacientes con NF1. Estos estudios sugieren que la pérdida de neurofibromina podría ser un factor suficiente para la proliferación excesiva de las células musculares lisas vasculares, lo que contribuye a la arteriopatía de Moya-moya en los pacientes con NF1 [120]. En niños con NF1 ha mostrado una incidencia aumentada en comparación con la población general. La revisión de los datos obtenidos en estudios previos sugiere que los niños menores de 4 años con MMS asociado a NF1 presentan una forma más agresiva de la enfermedad [121]. Además, se discuten los desafíos asociados con el cribado de la vasculopatía cerebral en esta población, como la necesidad de una imagen de alta calidad y la variabilidad en la edad de detección [122].

3.2. Trastornos Neurodegenerativos

- **Esclerosis Múltiple (EM):** La coexistencia de EM y NF1 es un fenómeno infrecuente pero cada vez más documentado. Los datos disponibles sugieren que las personas con NF1 podrían tener un riesgo ligeramente aumentado de desarrollar EM. En una cohorte de más de 1500 pacientes adultos con NF1, se detectó una proporción de 3,3 casos de EM por cada 1000 individuos, el doble del riesgo estimado en la población general [123–125]. Se han descrito tanto pacientes con EM primaria progresiva (PPMS) como con EM recurrente-remitente (RRMS) la enfermedad se presentó con neuritis óptica o síntomas motores como manifestación inicial. Se han identificado variantes genéticas tanto en el gen NF1 como en otros genes asociados a trastornos neurodegenerativos como la paraplejia espástica benigna, lo que sugiere una posible interacción genética compleja que podría favorecer la aparición conjunta de ambas enfermedades [125–127]. Las hipótesis indican que la disfunción de la neurofibromina podría tener un efecto modulador sobre la respuesta inmune o la integridad de la mielina en el sistema nervioso central [124,125].
- **Demencia:** Las personas con NF1 tienen un mayor riesgo de desarrollar demencia, particularmente la enfermedad de Alzheimer. Este riesgo es significativamente mayor en comparación con la población general [128].

3.3. Trastornos del Neurodesarrollo

- **Discapacidad Intelectual:** La discapacidad intelectual (DI) es una de las manifestaciones neurocognitivas más significativas en individuos con NF1. Su aparición está influenciada por diversos factores neurológicos y estructurales. Aunque no todos los pacientes con NF1 presentan discapacidad intelectual, existe una proporción relevante que muestra un coeficiente intelectual por debajo del promedio, lo que afecta significativamente su desempeño académico y funcional. Este puede ir acompañado de retrasos en el lenguaje, problemas de aprendizaje y dificultades en la atención, que en conjunto agravan las limitaciones intelectuales y adaptativas [129,130]. Esta no suele presentarse de forma aislada, sino en conjunto con otras manifestaciones neuropsiquiátricas como trastornos de atención, problemas emocionales y dificultades conductuales. Estas manifestaciones suelen detectarse desde etapas tempranas del desarrollo. En casos en los que la NF1 se presenta con alteraciones cerebrales estructurales como hidrocefalia o vasculopatías o en presencia de crisis epilépticas la probabilidad de discapacidad intelectual aumenta. Sin embargo, en ausencia de estas el riesgo mantiene niveles similares a los de la población general [113,131].
- **Trastorno del Espectro Autista:** Los trastornos del espectro autista (TEA) forman parte del conjunto de alteraciones del neurodesarrollo que pueden presentarse en personas con NF1. En la infancia, se han documentado patrones conductuales que incluyen dificultades en la interacción social y la presencia de comportamientos repetitivos o restringidos. Estas manifestaciones pueden estar moduladas por factores como el sexo o la edad, lo que sugiere una evolución variable de los síntomas a lo largo del desarrollo [132]. Los estudios han demostrado que el perfil de estos síntomas difiere del observado en los casos de TEA idiopático. Por ejemplo, los niños con NF1 pueden mostrar una mayor intensidad en las conductas repetitivas, pero conservar un funcionamiento social más adaptativo, poseen mayor capacidad empática, que los niños con TEA sin condiciones genéticas asociadas [133,134]. Escalas diagnósticas en estos pacientes muestran niveles más elevados de deterioro social que otras, y todas presentan cierta relación con los síntomas de Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH), pero una débil asociación con el nivel intelectual. Esto sugiere que los déficits sociales en NF1 pueden no estar ligados directamente a la inteligencia, sino a otras dimensiones del comportamiento. Por otra parte, en estudios previos se concluyó que, una vez controladas las variables relacionadas con el TDAH y la ansiedad o los problemas de comunicación, las diferencias en los síntomas de TEA entre niños con NF1 y la población general desaparecen casi por completo. Estos hallazgos cuestionan la existencia de una asociación directa entre NF1 y TEA, y apuntan a que el aumento en síntomas de tipo autista podría ser más bien un reflejo de problemas conductuales concurrentes o podrían estar

influenciados por otros trastornos frecuentes en esta condición, así como por problemas de comunicación o emocionales [135–137].

- **Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad:** El TDAH es una de las comorbilidades más frecuentes en pacientes pediátricos con NF1, afectando a una proporción considerable de esta población. Se ha documentado que los niños con NF1 y TDAH tienden a mostrar retrasos en el desarrollo del lenguaje, mayor dificultad en las relaciones sociales y bajo rendimiento académico [129,131,138]. A diferencia del TDAH en la población general, que se considera un trastorno poligénico, en NF1 parece haber una base etiológica más específica asociada a la mutación monogénica en el gen *NF1*. Esta diferencia genética refuerza la idea de un perfil clínico particular en los pacientes con NF1 y TDAH [139]. De hecho, el síndrome de microdeleción de NF1 incluye un 54,8% de individuos con diagnóstico de TDAH [131]. Los estudios muestran que los síntomas de inatención son especialmente prominentes en la presentación clínica del TDAH en NF1, superando en frecuencia e intensidad a los síntomas hiperactivos o impulsivos. Este patrón se acentúa con la edad y en pacientes con menores cocientes intelectuales. Más allá del déficit cognitivo general, se ha evidenciado que la severidad de los síntomas de TDAH es un mejor predictor de los problemas en habilidades adaptativas y en la CVRS de los niños y adolescentes con NF1. Esto incluye afectaciones en la autonomía, la regulación emocional, el rendimiento académico y el bienestar psicológico. Además, la presencia de TDAH en NF1 se ha vinculado con un aumento en la gravedad de síntomas internalizantes (como ansiedad o depresión) y de agresividad, así como con un mayor deterioro en funciones cognitivas específicas como la atención, la inhibición de la respuesta y la organización del comportamiento [140].

3.4. Síndromes Genéticos

Aunque la NF1 presenta un fenotipo característico y bien definido, su prevalencia en la población ha favorecido la documentación de casos en los que coexiste con otras enfermedades genéticas. Si bien se trata de asociaciones raras y escasamente descritas en la literatura, estos casos pueden complicar el diagnóstico y el manejo clínico de los pacientes [24].

- **Síndrome de Noonan:** El NFNS es una entidad genética poco frecuente que combina características clínicas de dos trastornos autosómicos dominantes: la neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y el síndrome de Noonan (NS). Aunque ambas condiciones están causadas por mutaciones en genes localizados en diferentes cromosomas, la presencia de rasgos superpuestos en algunos pacientes ha generado debate sobre si NFNS constituye un síndrome

independiente o simplemente una variación clínica de NF1. La evidencia actual sugiere que, en la mayoría de los casos, el fenotipo de NFNS se debe a mutaciones en el gen NF1, presentes en aproximadamente el 87.5% de los individuos diagnosticados con esta combinación de rasgos. Sin embargo, también se ha documentado que factores ambientales o epigenéticos pueden influir en la expresión clínica. Por ejemplo, en un estudio familiar, dos niños que presentaban características de NFNS habían heredado una mutación en el gen NF1 de su padre y además habían estado expuestos durante el desarrollo fetal al medicamento hidantoína, utilizado por la madre para tratar su epilepsia. Esto sugiere que la combinación de factores genéticos y ambientales puede contribuir a la manifestación del fenotipo NFNS [141]. Los rasgos más comunes observados en pacientes con NFNS incluyen manchas café con leche, dismorfia facial típica del síndrome de Noonan, baja estatura posnatal, anomalías en el tórax, cuello ancho, lentiginosis, macrocefalia, escoliosis y enfermedades cardíacas. También se ha reportado una alta frecuencia de nacimientos prematuros (40.9%) [142].

- **Síndrome de Turner:** La coexistencia del síndrome de Turner (ST) con la NF1 representa una situación rara, pero documentada, ambas condiciones comparten manifestaciones clínicas como la baja estatura, el cuello corto y ancho, y el hipertelorismo, lo que puede enmascarar o retrasar el diagnóstico del ST en pacientes con NF1, especialmente durante la infancia o adolescencia [143,144].
- **Enfermedad de Huntington:** La NF1 con la enfermedad de Huntington (HD) ha sido descrita en muy pocos casos a nivel mundial, tratándose de una asociación extremadamente rara entre dos patologías hereditarias autosómicas dominantes. Hasta la fecha, solo se han reportado cinco casos confirmados de individuos con diagnóstico clínico y/o genético de ambas enfermedades [145–148]. Algunos autores han planteado la posibilidad de una interacción patológica o efecto umbral común, especialmente vinculado a los mecanismos de neurodegeneración progresiva observados en ambas enfermedades [146]. Los individuos afectados han mostrado una evolución compatible con la progresión clásica de HD (cambios conductuales, corea, deterioro motor y cognitivo), sumada a las manifestaciones cutáneas típicas de NF1 como manchas café con leche, nódulos de Lisch y neurofibromas. En ciertos casos, la presencia simultánea de estas dos entidades complicó el diagnóstico, especialmente cuando las manifestaciones neurológicas se atribuyeron inicialmente a una sola de las condiciones. La repetición del patrón en algunos linajes familiares, particularmente en mujeres, ha llevado a los autores a sugerir que podría haber mecanismos comunes o factores modificadores que predispongan a esta doble expresión clínica [145,146].
- **Miopatía congénita:** La NF1 y miopatías congénitas asociadas al gen receptor de rianodina 1 (RYR1) representa una combinación extremadamente rara, con apenas casos reportados en la literatura. En el contexto de NF1, los hallazgos musculares como hipotonía o retraso motor leve suelen atribuirse a la propia enfermedad. Sin embargo, cuando estos síntomas se

presentan con una intensidad desproporcionada o con signos neuromusculares poco comunes en NF1, debe considerarse la posibilidad de una doble patología. Las miopatías congénitas relacionadas con RYR1 se caracterizan por debilidad muscular desde edades tempranas y pueden compartir ciertas manifestaciones clínicas con NF1, lo que contribuye al solapamiento diagnóstico [149].

- **Cáncer de mama hereditario:** Las mujeres con NF1 presentan un riesgo significativamente mayor de desarrollar cáncer de mama, especialmente antes de los 50 años [150]. Estudios recientes han explorado las posibles correlaciones genotipo-fenotipo que explicarían esta asociación. En un análisis de mutaciones germinales en mujeres con NF1 y cáncer de mama, se observó una ausencia de deleciones completas del gen NF1, y un predominio de mutaciones tipo *nonsense* y *missense*. Estos hallazgos sugieren que ciertas variantes podrían conferir un mayor riesgo tumoral [151]. En algunos casos, la predisposición al cáncer de mama podría explicarse por la coexistencia de mutaciones en NF1 y en BRCA1, un gen clave en la susceptibilidad hereditaria al cáncer de mama y ovario. Se han descrito familias con mutaciones patogénicas concurrentes en ambos genes, lo que indica una posible interacción genética o una suma de riesgos independientes. Cabe destacar que tanto NF1 como BRCA1 se localizan en el brazo largo del cromosoma 17, lo que en ciertas familias podría facilitar su co-herencia [152–154].
- **Neoplasias endocrinas múltiples tipo 2:** La NF1 también puede cursar con tumores endocrinos, entre ellos el feocromocitoma, una neoplasia de origen medular suprarrenal. Esta entidad se observa en un porcentaje significativo de adultos con NF1, el fenotipo de feocromocitoma suele ser similar al de los casos esporádicos, con una edad media de diagnóstico en torno a los 42 años, y con una menor frecuencia de formas malignas en comparación con otros síndromes como Von Hippel Lindau (VHL) y aunque su presentación suele ser esporádica, La NF1 también puede coincidir con síndromes hereditarios como las neoplasias endocrinas múltiples tipo 2 (MEN2), vinculadas a mutaciones en el protooncogén RET [155–157]. Tanto el gen *NF1* como el gen *RET* figuran entre los genes de susceptibilidad implicados en los tumores cromafines, como los feocromocitomas y paragangliomas. Aunque sus mecanismos patogénicos son distintos, comparten la capacidad de generar tumores catecolaminérgicos. Esta asociación, a su vez, plantea un posible solapamiento fenotípico entre ambas enfermedades, características clínicas como hipertensión paroxística, palpitations, hipercalcemia y osteoporosis, deben alertar sobre la posible coexistencia de ambos trastornos [155,156]. El estudio genético puede ser de utilidad en estos pacientes con fenotipos complejos o familiares [157–162].
- **Síndrome de Jalili:** El síndrome de Jalili es una enfermedad genética poco frecuente caracterizada por la combinación de distrofia de conos y bastones, es decir, una alteración dual que afecta tanto a la visión como a la estructura dental. Se debe a mutaciones bialélicas

en el gen *CNNM4*. La coincidencia de estas dos condiciones genéticas autosómicas, NF1 y síndrome de Jalili, en un mismo individuo es extremadamente inusual y se considera probablemente fortuita [163].

- **Síndrome de Down:** La síndrome de Down (trisomía 21) y NF1 es extremadamente rara y ha sido escasamente documentada. La recurrencia frecuente de neurofibromas en NF1, así como las particularidades anatómicas y funcionales propias del síndrome de Down, hacen imprescindible una atención médica coordinada y personalizada. En el caso reportado, la paciente presentaba neurofibromas intra y extraorales, junto con las manifestaciones propias del síndrome de Down [164].

3.5. Trastornos Mentales

- **Trastornos de la Conducta Alimentaria:** La coexistencia de trastornos de la conducta alimentaria (TCA) y NF1 ha sido escasamente documentada en la literatura, pero varios estudios de casos recientes han descrito esta asociación en detalle. Uno de ellos presenta cinco adolescentes mujeres con NF1 que desarrollaron distintos tipos de TCA con síntomas como restricción alimentaria, hiperactividad física, atracones y conductas autolesivas. El inicio de los síntomas se situó entre los 13 y los 19 años. Aunque se trata de una muestra pequeña, los autores sugieren que ciertos factores propios de la NF1 podrían predisponer al desarrollo de TCA. En particular, las alteraciones dermatológicas visibles como los neurofibromas cutáneos y las manchas café con leche pueden impactar negativamente la imagen corporal (IC), lo cual constituye un factor de riesgo central en trastornos como la anorexia nerviosa. Destacan en sus síntomas preocupaciones sobre su apariencia física, experiencias de estigmatización y creencias erróneas sobre el vínculo entre peso y salud. Estos hallazgos preliminares abren la puerta a considerar de forma sistemática la evaluación de la imagen corporal y los patrones alimentarios en adolescentes y adultos con NF1, especialmente en aquellos que presentan malestar relacionado con la apariencia o conductas de evitación social [165,166].

3.6. Alteraciones del sueño y enfermedades autoinmunes

Los niños con NF1 presentan una alta prevalencia de trastornos del sueño, que se manifiestan a través de múltiples alteraciones tanto en la calidad como en la arquitectura del sueño. La evidencia polisomnográfica ha demostrado que estos niños duermen menos horas, presentan menor eficiencia del sueño, más despertares nocturnos, así como una mayor frecuencia de eventos respiratorios y movimientos periódicos de las piernas durante la noche [167]. Estudios

observacionales han identificado síntomas como hiperhidrosis nocturna, bruxismo, síndrome de piernas inquietas, despertares frecuentes y parálisis del sueño. Un patrón de sueño fragmentado puede afectar negativamente el desempeño cognitivo, el comportamiento diurno y el equilibrio emocional del niño y su entorno familiar [168]. Dentro de los trastornos respiratorios del sueño, la apnea obstructiva del sueño (OSA) aparece como una de las manifestaciones más frecuentes en esta población. Muchos niños continúan requiriendo tratamientos de soporte respiratorio como el uso de Presión Positiva Continua en la Vía Aérea (CPAP), ventilación no invasiva, e incluso traqueotomía en situaciones severas [169].

Investigaciones recientes han sugerido una posible asociación con enfermedades autoinmunes, como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). La presencia de EII en individuos con NF1 sugiere una potencial predisposición inmunológica, aunque los mecanismos subyacentes aún no se comprenden del todo. Los casos de EII asociados a síndromes genéticos presentaron, en general, una mayor gravedad clínica. Estos hallazgos subrayan la importancia de considerar las enfermedades autoinmunes como posibles comorbilidades en pacientes con NF1. Su manejo requiere un enfoque integral que contemple las interacciones farmacológicas, los efectos adversos de los tratamientos inmunomoduladores y la necesidad de coordinación con equipos especializados en enfermedades inflamatorias crónicas [170].

4. Factores clave para el trato a las Neurofibromatosis

4.1. Intervenciones y Tratamientos en la NF1

A pesar del impacto de la NF1, la literatura evidencia una falta de tratamientos eficaces y estandarizados, estos hallazgos refuerzan la urgencia de desarrollar enfoques terapéuticos integrales que contemplen tanto la reducción tumoral como la mejora funcional y emocional del paciente, respaldados por métodos de evaluación clínica homogéneos [171].

- **Tratamientos farmacológicos:** Los inhibidores de MEK representan una de las estrategias terapéuticas más prometedoras para el tratamiento de los tumores asociados a la NF1, en especial los PN. Actúan bloqueando la vía de señalización RAS/RAF/MEK/ERK. Entre los fármacos de esta clase, selumetinib y trametinib son los más estudiados en poblaciones pediátricas y adultas. Selumetinib fue el primer tratamiento aprobado por la FDA para PN inoperables en niños con NF1, ha demostrado una eficacia consistente en estudios clínicos y observacionales, con tasas de control de enfermedad (DCR) que alcanzan hasta el 96.8%. Además de reducir el volumen tumoral, se ha asociado con mejoras clínicas relevantes, como disminución del dolor, recuperación funcional y una mejor CVRS. Su perfil de seguridad es

favorable, predominando efectos adversos leves como diarrea, vómitos o erupciones cutáneas [172–178]. Aunque bien tolerado en general, datos de farmacovigilancia basados en la base de la FDA han revelado eventos adversos no recogidos en la ficha técnica lo que justifica una vigilancia clínica activa, especialmente en los primeros meses de tratamiento [172,179–186]. Por otra parte, el trametinib ha mostrado resultados alentadores como tratamiento preoperatorio en contextos más limitados. Ambos se administran por vía oral y, aunque comparten mecanismos de acción similares, presentan diferencias en su perfil farmacocinético y de tolerancia clínica [172,185,186]. El tratamiento médico de los tumores plexiformes y espinales en NF1 ha incorporado, además de los inhibidores de MEK, una variedad de agentes farmacológicos con resultados mixtos. Sirolimus y talidomida han mostrado capacidad limitada para reducir el volumen tumoral, aunque con efectos adversos más marcados, lo que restringe su uso clínico [187–189]. Everolimus, un inhibidor de mTOR, ha sido evaluado en estudios fase II no aleatorizados. Aunque su perfil de seguridad fue aceptable, los resultados en cuanto a reducción de lesiones fueron variables y no alcanzaron significancia estadística, por lo que su rol en NF1 sigue siendo incierto y probablemente dependiente de características específicas del paciente [190]. Por su parte, las estatinas, por su capacidad para modular la vía Ras/MAPK, fueron evaluadas y los resultados no mostraron beneficios clínicamente relevantes en cognición, rendimiento académico ni conducta frente al placebo [191].

- **Tratamiento quirúrgico:** La resección quirúrgica constituye el tratamiento de elección en MPNST. En estos casos, especialmente cuando se logra una resección completa, se asocia a una menor tasa de recurrencia y a una mejora significativa del pronóstico [187,192]. Entre los principales factores de mal pronóstico para la resección destacan: tamaño tumoral grande, localización profunda, márgenes quirúrgicos positivos y metástasis [193,194]. En el contexto de neurofibromas retroperitoneales se ha implementado con éxito la cirugía robótica asistida por el sistema da Vinci Xi, combinada con mapeo neurofuncional. La cirugía robótica ofrece ventajas significativas, como mayor precisión, mejor visibilidad quirúrgica y menor riesgo de morbilidad, convirtiéndose en una alternativa eficaz y segura para casos complejos en pacientes con NF1 [195].

4.2. Asesoramiento Genético

La consejería genética en el contexto de la NF1 constituye un proceso complejo y esencial que trasciende la mera transmisión de información diagnóstica. Este proceso debe contemplar tanto las dimensiones técnicas como las emocionales, culturales y contextuales que rodean a la persona y su familia. El camino hacia una consejería genética eficaz en NF1 está marcado por barreras

estructurales, incertidumbre genética y desafíos clínicos. La alta tasa de mutaciones *de novo*, la escasa correlación genotipo-fenotipo y la variabilidad clínica extrema dificultan la predicción de manifestaciones en contextos como el diagnóstico prenatal. Esta incertidumbre exige una comunicación transparente que ayude a las familias a anticipar escenarios sin alarmismos. El embarazo emerge como un momento especialmente delicado, por las tensiones emocionales y la presión temporal en las decisiones reproductivas. En familias con riesgo de NF1, la calidad de la consejería puede influir directamente en el bienestar emocional de los futuros padres, reforzando la necesidad de una atención empática, accesible y bien informada [196–198]. Cuando los padres reciben información clara y adaptada, y son acompañados emocionalmente, valoran mucho más el proceso de asesoramiento. Así, la consejería centrada en la persona, combina competencias técnicas con habilidades comunicativas y sensibilidad clínica y se consolida como el modelo más efectivo para la NF1 [199–201]. La integración del diagnóstico molecular en la práctica clínica de NF1 aporta beneficios directos al proceso de consejería genética. Identificar con precisión la variante patogénica permite no solo confirmar el diagnóstico, sino también clarificar la herencia y ofrecer información específica sobre riesgo de recurrencia, en especial en contextos de consanguinidad o antecedentes familiares positivos [40,202].

Desde una perspectiva clínica, se ha enfatizado la importancia de integrar el asesoramiento genético desde las etapas iniciales del seguimiento pediátrico. El asesoramiento genético no solo apoya el diagnóstico, sino que se configura como un componente estructural del plan de cuidado integral a largo plazo, beneficiando tanto al paciente como a su entorno familiar en la comprensión y gestión de la condición [203].

Durante la adolescencia, la participación en la consejería genética se convierte en un elemento crucial para fomentar la autonomía y la autogestión en personas NF1. Estudios cualitativos en adolescentes con enfermedades genéticas demuestran que la comprensión del rol del consejero, junto con el desarrollo del control personal, favorecen una mejor adaptación al diagnóstico [204]. En el caso específico de adolescentes con NF1, se ha identificado una relación directa entre el conocimiento que tienen sobre su condición y su nivel de independencia médica. Aquellos con mayor autonomía generan menor preocupación en sus padres respecto al proceso de transición hacia la adultez. Sin embargo, también se evidencia una escasa interacción con servicios de consejería genética en esta etapa crítica [205]. Complementariamente, se ha explorado el impacto del conocimiento y la interacción social en el bienestar psicológico de personas con NF1. En una muestra de adolescentes y adultos, no se halló una correlación directa entre nivel de conocimiento y autoestima, pero sí se observaron niveles más altos de autoestima entre quienes habían participado en grupos de apoyo, mantenían vínculos con otras personas afectadas o habían recibido consejería genética. Estos datos sugieren que los espacios de socialización y aprendizaje

compartido no solo contribuyen a una mejor adaptación emocional, sino que también ofrecen contención, fortalecen la identidad individual y promueven el sentido de pertenencia a una comunidad informada y solidaria [206].

En la edad adulta, el empoderamiento del paciente con NF1 requiere herramientas que le permitan comprender su diagnóstico y participar activamente en las decisiones clínicas y reproductivas. Guías elaboradas destacan la necesidad de interpretar adecuadamente los resultados genéticos, afrontar decisiones complejas y establecer una comunicación eficaz con los equipos sanitarios. Se subraya la importancia de llegar preparado a las consultas, lo cual implica contar con información clara, accesible y contextualizada [207]. Además, estudios centrados en usuarios de servicios de genética indican que el 45% modificó sus decisiones tras recibir asesoramiento, siendo especialmente frecuentes los cambios en relación con la reproducción. Los participantes valoraron positivamente el enfoque no directivo, y señalaron que los factores emocionales y relacionales fueron tan determinantes como la información técnica [208]. Un estudio evaluó el nivel de conocimiento en padres de niños con NF1 y evidenció que aquellos sin la condición o con contacto previo con un consejero genético alcanzaban puntuaciones significativamente más altas. No obstante, se identificaron vacíos importantes en áreas críticas como el cáncer asociado a NF1, subrayando la necesidad de reforzar los programas educativos específicos y accesibles para pacientes y sus familias. La promoción de espacios de mentoría entre personas afectadas, cuando se articulan con orientación profesional, ofrece un potencial significativo para fortalecer la comprensión comunitaria de la enfermedad [209]. El proceso implica mucho más que transmitir datos: requiere generar espacios de escucha y validación, especialmente cuando se informa a niños, hermanos o parejas [200]. Factores como el historial familiar también condicionan la vivencia del diagnóstico [210]. Por otro lado, los roles de género pueden afectar las dinámicas familiares en la transmisión del riesgo genético: un estudio basado en encuestas a consejeros genéticos subraya la importancia de respetar las estructuras familiares, fomentar la autonomía de cada progenitor y situar las decisiones como una responsabilidad compartida [211]. Herramientas como el *Manchester Observation Code* permite evaluar aspectos como la forma, propósito, contenido y origen de las intervenciones del consejero durante las sesiones el cual podría aplicarse para mejorar la claridad, empatía y estructura del mensaje en condiciones hereditarias complejas como esta [212].

La consejería genética en condiciones como la NF1 requiere mucho más que la transmisión de información biomédica. La inclusión de profesionales de la psicología es fundamental para acompañar la gestión del estrés, el afrontamiento de la incertidumbre genética y la construcción del significado del riesgo. Estas intervenciones permiten personalizar el proceso de consejería, enriqueciéndolo con empatía y sensibilidad ante la carga emocional que supone vivir con una

condición hereditaria de alto impacto como la NF1 [199,213]. La psicología aplicada a la genética clínica propone un abordaje ampliado del rol del psicólogo, que incluye no solo el acompañamiento directo al paciente, sino también la formación de profesionales, la participación en equipos interdisciplinarios y la generación de conocimiento. En una condición como la NF1, donde la interacción entre lo biológico, lo emocional y lo familiar es particularmente compleja, integrar esta mirada psicológica resulta clave para una atención verdaderamente holística [213]. La dimensión ética también es central en la práctica de la consejería genética. El modelo no directivo, que promueve el respeto por la autonomía del paciente, cobra especial importancia cuando se abordan decisiones complejas como la planificación familiar. Sin embargo, en la práctica clínica pueden emerger dilemas que generan malestar moral en los profesionales, como cuando se sienten presionados a actuar fuera de sus principios. En contextos como el de la NF1, donde las incertidumbres y los dilemas familiares son frecuentes, sostener una actitud ética clara y centrada en la persona resulta indispensable [214–216].

La investigación genética en NF1 ha permitido caracterizar un espectro cada vez más amplio de variantes del gen NF1, muchas de ellas inéditas, lo que amplía significativamente el conocimiento sobre la enfermedad y habilita un acceso más preciso a la información personalizada. Esta caracterización genética fortalece la participación de los pacientes en la toma de decisiones clínicas y reproductivas, al proporcionar datos que sustentan un asesoramiento genético más informado [217]. Además, se incorporan herramientas adaptativas como el asesoramiento remoto o recursos digitales [218,219]. Los consejeros genéticos están llamados a convertirse en figuras clave de la medicina de precisión, actuando como puentes entre la complejidad biomolecular y la toma de decisiones clínicas informadas [220,221].

4.3. Impacto económico de enfermedades raras

El impacto económico de las enfermedades raras sobre las familias es una dimensión aún poco abordada, a pesar de que estas condiciones implican costes significativos. Una revisión de alcance que incluyó 28 estudios documentó gastos directos (consultas, medicación, atención especializada), no médicos (transporte, apoyo informal) e indirectos (absentismo laboral y pérdida de productividad), revelando una carga financiera sustancial que va más allá del ámbito sanitario. En el caso particular de NF1, se evidenció una notable carencia de datos sobre los costes asociados a su manejo, lo que refuerza la necesidad de futuras investigaciones que visibilicen esta dimensión y apoyen el desarrollo de políticas sanitarias y tratamientos eficaces para esta población [171,222]. Por otro lado, el contexto socioeconómico familiar y barrial puede influir de manera directa en la manifestación de síntomas y dificultades psicosociales en niños con NF1. Ciertos

indicadores del entorno familiar, como el nivel educativo de la madre, considerado un reflejo clave del estatus socioeconómico del hogar, se asociaban con síntomas externalizantes y problemas adaptativos en estos niños. En contraste, la privación socioeconómica a nivel del vecindario intensificaba los problemas sociales y de atención, especialmente en niños con NF1 frente a sus hermanos o compañeros sin la enfermedad. Estos hallazgos refuerzan la idea de que la NF1 incrementa la vulnerabilidad frente a entornos desfavorecidos, afectando el desarrollo emocional y social en la infancia. Así, se subraya la importancia de considerar los determinantes sociales como variables clínicas relevantes a integrar tanto en la práctica médica como en las políticas públicas de apoyo [223].

Además del impacto familiar y social, el ámbito laboral de las personas con enfermedades genéticas raras se encuentra escasamente investigado. Una revisión concluyó que solo el 21 % abordaba directamente la participación en el trabajo como eje central. Las investigaciones, mayoritariamente transversales y cuantitativas, mostraron que las dificultades laborales estaban ligadas a los síntomas de la enfermedad, y que factores como el dolor, la fatiga o las limitaciones físicas reducían significativamente la inclusión laboral [224].

5. Afectación Cognitiva de la NF1

En la NF1, además de las manifestaciones físicas clásicas, los pacientes presentan con frecuencia alteraciones cognitivas que impactan de manera significativa su desarrollo académico, social y funcional. La afectación cognitiva en NF1 puede manifestarse desde edades tempranas y persistir o evolucionar a lo largo de la vida, planteando un importante reto clínico que requiere un abordaje multidisciplinar [107,131]. En niños con NF1, se han documentado deterioros en el funcionamiento general, dificultades en habilidades de lectura, procesos fonológicos, capacidades visoperceptivas y atención [225]. En adultos con NF1, los estudios han evidenciado alteraciones cognitivas específicas más que un deterioro generalizado aunque pocos estudios han trabajado en esta franja de edad [226–228]. La evidencia acumulada destaca que la afectación cognitiva en NF1 es un componente esencial de su expresión clínica, tanto en niños como en adultos. Comprender la naturaleza y evolución de estos déficits es fundamental para diseñar programas de intervención individualizados que mejoren la adaptación funcional y la CVRS de las personas afectadas.

A pesar de que la NF1 afecta al individuo a lo largo de toda la vida, gran parte de la literatura científica y clínica se ha concentrado en la infancia, dejando menos documentadas las etapas de la adolescencia, adultez y vejez [226,229–235]. Esta limitación en la cobertura etaria ha generado una brecha importante en el conocimiento sobre cómo se manifiestan y evolucionan los síntomas

en cada etapa del ciclo vital. Uno de los aspectos donde esta brecha es más evidente es en el proceso de transición desde el cuidado pediátrico al adulto. Los adolescentes y adultos jóvenes (AYAs) con NF1 enfrentan incertidumbre sobre su pronóstico, dificultades para gestionar su propia salud y escaso conocimiento sobre los efectos futuros de la enfermedad [236]. Además, las recomendaciones clínicas actuales proponen un enfoque interdisciplinario ajustado a la edad del paciente [237]. A nivel cognitivo, esta concentración investigativa ha dejado sin respuesta muchas preguntas sobre cómo evolucionan los déficits cognitivos a lo largo del tiempo y cómo se manifiestan en pacientes mayores de 16 años [226,229–235]. Se ha documentado una notable heterogeneidad en los fenotipos cognitivos de los individuos con NF1, con variabilidad en el tipo y magnitud de los déficits según el dominio evaluado, sin embargo, los datos sobre la adultez son escasos y metodológicamente limitados [229,231]. Los estudios disponibles en adultos con NF1 suelen contar con muestras pequeñas, heterogéneas y sin protocolos estandarizados, lo que complica la comparación de resultados y reduce la validez externa de los hallazgos. La mayoría de los trabajos se han centrado en déficits motores y cognición social, sin analizar de forma sistemática los dominios cognitivos en pacientes que no presentan discapacidad intelectual ni trastornos cognitivos preexistentes [238,239]. En la edad adulta aparecen factores de confusión como el uso de medicación, el dolor crónico o trastornos como la depresión, los cuales pueden afectar el rendimiento cognitivo y sesgar las conclusiones [240–243]. Resulta prioritario desarrollar estudios que evalúen específicamente el funcionamiento cognitivo en pacientes con NF1 mayores de 16 años y sin otras comorbilidades cognitivas, para poder comprender mejor el curso de estos déficits, su impacto funcional y su posible evolución con la edad [226,229,240–243,230–235,238,239].

5.1. Ámbitos genéticos y estructuras neurológicas

Recientes investigaciones han señalado que las anomalías en la mielina cerebral podrían estar implicadas en las disfunciones cognitivas observadas en pacientes con NF1. Estas alteraciones mielínicas afectarían a dominios como el aprendizaje, el comportamiento social, la atención y el riesgo de desarrollar trastornos afectivos [244]. Además, la utilización de modelos animales más cercanos anatómicamente al ser humano ha permitido observar disfunciones en oligodendrocitos, astrocitos y microglía, así como desequilibrios en la neurotransmisión inhibitoria. Estas alteraciones se asocian a déficits progresivos en memoria, aprendizaje y control motor, replicando aspectos esenciales del fenotipo neurocognitivo humano en NF1 en un modelo privilegiado para comprender la base genética de los trastornos neuropsicológicos en la población general [245–247]. Además, la reducción de la expresión de la neurofibromina, proteína codificada por el gen NF1, se configura como el mecanismo molecular central. Actúa como regulador negativo de vías

intracelulares clave para el desarrollo neuronal, incluyendo la señalización RAS, cAMP y dopaminérgica. La alteración de estas rutas compromete procesos fundamentales para el establecimiento y la plasticidad de los circuitos neuronales, afectando funciones cognitivas como la atención, la memoria y el control ejecutivo [228,248,249]. Además, investigaciones recientes han explorado el impacto de la forma de transmisión de la enfermedad sobre el perfil cognitivo. Investigaciones en gemelos monocigóticos con NF1 han demostrado similitudes intrapareja en áreas como la velocidad de procesamiento, la memoria de trabajo y la atención sostenida. Sin embargo, no se han encontrado diferencias relevantes en otros dominios cognitivos [250,251]. Dentro del espectro genético de la NF1, se ha identificado que ciertas alteraciones específicas en el gen NF1 tienen un impacto particular sobre el perfil cognitivo de los pacientes. El síndrome de microdelección en NF1 representa una de las formas más graves de la enfermedad. Los portadores de grandes deleciones que incluyen el gen NF1 presentan un retraso global severo del desarrollo, discapacidad intelectual grave, dificultades de aprendizaje marcadas y una elevada prevalencia de TDAH [252,253]. Grandes deleciones suponen un mayor riesgo de afectación cognitiva [254]. Otras mutaciones específicas, como las mutaciones de tipo *frameshift*, también se asocian con una mayor prevalencia de dificultades de aprendizaje. Se ha descrito además una relación entre el retraso en la adquisición de habilidades psicomotoras y un diagnóstico más temprano de NF1, lo que podría indicar una mayor vulnerabilidad a déficits cognitivos persistentes en la vida adulta [255].

El tratamiento farmacológico de los déficits cognitivos NF1 constituye un área de creciente interés, aunque los resultados disponibles siguen siendo preliminares y heterogéneos. Uno de los primeros enfoques investigados ha sido el uso de lamotrigina, un modulador de canales iónicos, en adolescentes con NF1 aunque se halló que no constituye una opción terapéutica eficaz para mejorar las alteraciones cognitivas en adolescentes con NF1 [256]. En paralelo, el estudio de los inhibidores de la vía MAPK (MEK) ha demostrado ser seguro desde el punto de vista neurocognitivo sin evidencias de neurotoxicidad [257]. De forma adicional, se ha observado una posible mejora en dominios como la velocidad de procesamiento, las habilidades visomotoras, las capacidades verbales, mejorías en memoria de trabajo [258]. Otro mecanismo relevante es la desregulación de la vía mTOR, estudios preclínicos han demostrado que el uso de agonistas inversos puede normalizar la actividad mTOR, produciendo mejoras en la memoria social y asociativa [259].

No obstante, para obtener una interpretación precisa del impacto neurocognitivo asociado directamente a NF1, es esencial excluir factores neurológicos concomitantes como hidrocefalia, epilepsia o malformaciones estructurales del sistema nervioso central, ya que su presencia podría

distorsionar las evaluaciones cognitivas y confundir el perfil clínico real atribuible a la mutación del gen NF1 [260–263].

5.2. Dominios Cognitivos Afectados

Funciones ejecutivas: Se observa una afectación relevante de las funciones ejecutivas (EF), que abarca dificultades en dominios como la planificación, la flexibilidad cognitiva, la memoria de trabajo y el control inhibitorio y es una característica definitoria del perfil neuropsicológico de las personas con NF1. Estas alteraciones impactan de forma significativa en el control de impulsos, la organización de tareas, la resolución de problemas y la adaptación funcional en la vida diaria [228,232,233,235,249,264].

En niños con NF1 estudios han evidenciado alteraciones en las funciones ejecutivas con déficits en inhibición y control de impulsos, memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva, planificación y organización, dificultades en la detección de cambios en estímulos repetitivos, alteraciones en procesos de inhibición de respuestas irrelevantes y metacognición. Lo que sugiere que la disfunción ejecutiva es un rasgo intrínseco de la NF1 que está fuertemente relacionada con problemas en la conducta adaptativa [140,265–267]. Aunque estas dificultades pueden aparecer de manera independiente a otras comorbilidades, se ha observado que su presencia predice una mayor probabilidad de síntomas de TDAH, así como de problemas sociales y emocionales [268]. En particular, los niños con NF1 y TDAH presentan un perfil ejecutivo y social más comprometido, comparable al de niños con TDAH idiopático. En contraste, los niños con solo NF1 muestran un patrón menos severo, lo que destaca la relevancia clínica de las comorbilidades en el perfil neuropsicológico de esta población. Estos problemas de conducta adaptativa afectan negativamente la capacidad para gestionar las actividades de la vida diaria, resolver problemas y adaptarse socialmente, independientemente del nivel intelectual general [233,265,269]. Datos longitudinales sugieren un deterioro progresivo de las habilidades funcionales, especialmente las motoras, a medida que los niños avanzan en edad, correlacionado con el desempeño en funciones ejecutivas [269–271]. Adicionalmente, estudios de neuroimagen han mostrado que en niños con NF1 existen alteraciones difusas en la microestructura de la sustancia blanca cerebral, incluyendo el tálamo, el cuerpo calloso y el hipocampo, junto con un aumento del volumen intracraneal y la presencia de UBOs. A pesar de haber visto estas alteraciones anatómicas, el vínculo directo entre estos hallazgos estructurales y los déficits ejecutivos no ha sido plenamente esclarecido. Además, investigaciones recientes refuerzan que el volumen de las UBOs no se correlaciona de manera directa con el deterioro cognitivo ni con déficits específicos en funciones como el lenguaje, sugiriendo que su presencia podría no tener una implicación funcional clara [272,273].

Aunque tradicionalmente la investigación se ha centrado en poblaciones pediátricas, los estudios más recientes indican que las disfunciones cognitivas persisten en la adultez. En adultos con NF1, se han identificado déficits en inteligencia general, atención sostenida, velocidad de procesamiento, memoria visual y habilidades de cognición social. Un hallazgo importante es que, a pesar de la afectación de funciones ejecutivas en adultos, no existen trabajos específicos que evalúen baterías para valorar áreas críticas como la memoria de trabajo, la planificación o la flexibilidad cognitiva, lo que limita el diseño de programas de rehabilitación adecuados [230,274].

- **Memoria de trabajo:** Se ha demostrado que niños con NF1 presentan alteraciones en la integridad de la sustancia blanca cerebral en tractos cerebrales clave para la memoria de trabajo, la atención y las funciones ejecutivas, como la radiación talámica anterior, el cíngulo, el fascículo uncinado y el fascículo fronto-occipital inferior. Estas diferencias microestructurales son más marcadas a edades tempranas [275]. De hecho, en niños con NF1 y PN, las alteraciones en la memoria de trabajo se correlacionan directamente con un bajo rendimiento inicial en lectura y escritura, afectando su desarrollo académico [276]. Es relevante señalar que los déficits en memoria de trabajo no dependen exclusivamente de la presencia de comorbilidades como el TDAH, ya que afectan tanto a niños con NF1 que cumplen como a aquellos que no cumplen criterios diagnósticos de TDAH, sugiriendo que estos déficits son una característica intrínseca de la enfermedad [277]. Diversos estudios han documentado que los adolescentes con NF1 presentan un rendimiento significativamente inferior en tareas de memoria de trabajo en comparación con controles sanos [278]. Estos déficits tienen importantes repercusiones académicas y funcionales, y evaluaciones longitudinales han mostrado un deterioro progresivo en la memoria de trabajo a lo largo del tiempo en esta población, lo que resalta la necesidad de monitorizar de forma continua el estado cognitivo en NF1 [279]. Mediante imágenes de resonancia magnética se han revelado que presentan mayores volúmenes de sustancia gris en el tálamo, el cuerpo estriado, el mesencéfalo dorsal y el cerebelo bilateralmente. Particularmente, un mayor volumen en la corteza cingulada posterior se ha correlacionado con un peor rendimiento en tareas de baja carga de memoria. Además, estudios de potenciales evocados han mostrado que los adolescentes con NF1 presentan diferencias en la latencia de los potenciales, así como patrones topográficos de procesamiento neural alterados, lo que podría explicar parte de los déficits en memoria de trabajo [278,280]. Estos hallazgos se complementan con evidencia de alteraciones en la actividad oscilatoria cerebral durante la ejecución de tareas de memoria de trabajo, indicando una disfunción en la modulación de ritmos neuronales esenciales para el procesamiento cognitivo [281]. Desde una perspectiva neurofisiológica, la disfunción del sistema GABAérgico parece desempeñar un papel relevante en los déficits de memoria de

trabajo en NF1. Un estudio experimental sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (DLPFC) mostró que la modulación de los niveles de GABA⁺ puede alterar la actividad cerebral y potencialmente influir en el desempeño en tareas de memoria de trabajo, aunque aún se requieren más investigaciones para establecer estrategias terapéuticas efectivas [282]. Finalmente, en adultos con NF1, los estudios utilizando paradigmas de memoria de trabajo visuoespacial, como el N-back, revelan un patrón de alteración específica en este dominio, mientras que las tareas de memoria de trabajo verbal tienden a estar relativamente preservadas [283].

- **Planificación y organización:** En los niños con NF1, se ha evidenciado un notable nivel de déficits en la capacidad de planificación, organización y ejecución de tareas, funciones esenciales para el manejo adecuado de la vida diaria. Estas dificultades no se presentan de forma aislada, sino que han sido observadas juntamente con una elevada presencia de signos neurológicos menores (NSS), los cuales reflejan alteraciones motoras y sensoriales sutiles sin daño cerebral focal [284]. En la población adulta con NF1, las alteraciones en planificación han observado que adultos con NF1 presentan dificultades en la adquisición de habilidades motoras complejas, como se evidenció en tareas específicas. Estas dificultades parecen estar relacionadas con alteraciones en la inhibición intracortical, un mecanismo esencial tanto para el control motor como para la regulación de respuestas automáticas [285].
- **Flexibilidad cognitiva:** La flexibilidad cognitiva es una función ejecutiva crucial que permite a los individuos adaptarse a nuevas situaciones, modificar estrategias de resolución de problemas y ajustar su comportamiento en respuesta a cambios en el entorno. En la NF1, esta capacidad se encuentra significativamente afectada desde etapas tempranas del desarrollo. Diversos estudios han evidenciado que presentan alteraciones notables en el aprendizaje basado en la retroalimentación, especialmente en tareas de estimación temporal. Los niños con NF1 muestran dificultades para ajustar su rendimiento en función de los comentarios recibidos sin evidenciar mejoras progresivas. Este patrón sugiere un déficit específico en la flexibilidad cognitiva y en los mecanismos de aprendizaje adaptativo, posiblemente relacionado con alteraciones profundas en vías de neurotransmisión que van más allá del sistema dopaminérgico [286]. Además, estudios longitudinales han demostrado que en niños con NF1 existe un descenso progresivo en las capacidades de control inhibitorio y flexibilidad cognitiva, indicando una afectación creciente de las funciones ejecutivas complejas [279]. El deterioro en flexibilidad cognitiva en NF1 tiene importantes repercusiones prácticas. Además, la flexibilidad cognitiva se ha identificado como un predictor crítico del rendimiento académico inicial. Existe una fuerte asociación entre las dificultades en esta función ejecutiva y un bajo desempeño en áreas fundamentales como matemáticas, lectura y escritura, lo que subraya su papel esencial en el éxito escolar de los niños con NF1 [276]. En modelos animales, específicamente en ratones heterocigotos para la mutación NF1, se ha observado

un deterioro en esta capacidad mediante la prueba del laberinto acuático. Los ratones muestran serias dificultades para adaptarse a nuevas ubicaciones de una plataforma oculta, reflejando una incapacidad para cambiar de estrategia cuando las condiciones del entorno se modifican. De manera interesante, se ha propuesto que el origen parental de la mutación podría influir en la gravedad de estas dificultades, lo que podría explicar parte de la variabilidad fenotípica observada en la población humana con NF1 [287].

Atención y concentración: Los déficits de atención constituyen una de las manifestaciones cognitivas más frecuentes en individuos con NF1, presentándose de manera independiente al diagnóstico formal de TDAH. Estas dificultades impactan significativamente en la capacidad para mantener la concentración en tareas prolongadas, afectando el rendimiento académico, la autonomía funcional y, en etapas posteriores, el desempeño laboral [226–228,232,233,235]. Desde edades tempranas, incluso en bebés y preescolares, se han documentado alteraciones atencionales evidentes. Aunque los lactantes con NF1 mantienen una orientación social adecuada, presentan retrasos en el desarrollo de la búsqueda visual endógena y tiempos de reacción sacádicos inicialmente más rápidos, pero con un progreso más lento en tareas de atención exógena [288]. Estas diferencias tempranas en el control atencional se correlacionan con dificultades posteriores en la recepción visual y en el aprendizaje.

En niños y adolescentes con NF1, múltiples estudios han evidenciado déficits significativos en atención sostenida, selectiva y ejecutiva, que no solo afectan el desempeño académico, sino también la gestión de actividades escolares y sociales [232,233,235]. Evaluaciones informatizadas han revelado en esta población tasas elevadas de errores de comisión, mayor variabilidad en la respuesta, dificultades de detectabilidad y perseveraciones [289]. Para medir estas alteraciones, se han recomendado una evaluación multimodal que combine observaciones de padres y maestros con pruebas de desempeño directo [290,291]. Un aspecto relevante es que los niños con NF1 que presentan síntomas de TDAH muestran un perfil de atención distinto. En tareas que evalúan componentes intensivos, selectivos y ejecutivos de la atención, los niños con NF1 con TDAH no siempre obtienen peores resultados, sugiriendo que las alteraciones atencionales en NF1 reflejan mecanismos neurobiológicos propios de la enfermedad [292]. Además, las alteraciones en la atención sostenida, la variabilidad del tiempo de respuesta y los errores en flexibilidad cognitiva son menos pronunciados en niños con NF1 sin TDAH que en aquellos con TDAH primario, lo que respalda la existencia de una disfunción atencional intrínseca [277]. La evidencia estructural también respalda estas alteraciones atencionales, se han mostrado cambios en la microestructura de múltiples vías de sustancia blanca [275]. Estas diferencias anatómicas se asocian no solo a déficits de atención, sino también a dificultades en la memoria de trabajo y funciones ejecutivas, siendo más marcadas a edades tempranas [265,291]. Además,

se subraya la importancia de una detección precoz de los problemas atencionales, especialmente en la edad preescolar [271]. En adultos con NF1 parece que los problemas atencionales o el aprendizaje motor, tienden a estabilizarse o atenuarse con el tiempo y persisten alteraciones en dominios como la función ejecutiva y la memoria [238].

Memoria: Los déficits de memoria constituyen un componente central del perfil cognitivo. Se han documentado dificultades en la memoria verbal, la memoria visual, la memoria autobiográfica y ciertos aspectos de la memoria de trabajo, afectando de manera significativa el aprendizaje y la autonomía funcional de los pacientes [226–228].

A nivel neurobiológico, las alteraciones microestructurales en regiones profundas del cerebro, como el tálamo, el cuerpo estriado y sustancia blanca han sido propuestas como uno de los mecanismos subyacentes de las dificultades de memoria en NF1. Se postula que estos cambios afectan la eficiencia de transmisión de información en redes cerebrales involucradas en la memoria verbal, la memoria de trabajo y las capacidades generales de aprendizaje [293].

Los niños con NF1 muestran alteraciones significativas en la memoria verbal. Se han descrito dificultades tanto en la memoria de trabajo verbal como en la memoria anterógrada verbal, lo que impacta su capacidad para almacenar y recuperar información verbal nueva, y contribuye a sus dificultades académicas. En contraste, la memoria visual en estos mismos niños parece preservarse, sin evidencias de déficits relevantes en tareas de memorización y recuerdo de estímulos visuales. Además, algunos estudios han explorado la memoria autobiográfica en esta población. Se ha observado que los niños con NF1 presentan problemas para evocar recuerdos personales de forma espontánea, aunque esta habilidad mejora cuando se les proporcionan pistas. No obstante, la memoria semántica y la memoria procedimental perceptivo-motora permanecen relativamente intactas en estos niños [294].

Habilidades visoespaciales y motoras: Los déficits en habilidades visoespaciales y motoras representan un componente significativo dentro del perfil neurocognitivo de la NF1. Tanto en niños como en adolescentes, se han documentado dificultades en el procesamiento espacial y en la motricidad fina, impactando directamente en el rendimiento escolar y la autonomía en actividades cotidianas [228,232,233,235,249]. A nivel biológico, se ha sugerido que las alteraciones en la mielina y la disfunción en las células de oligodendrocitos juegan un papel fundamental en las dificultades motoras observadas en NF1. Estudios preclínicos han evidenciado que las anomalías en la sustancia blanca pueden contribuir a déficits en el aprendizaje motor fino, particularmente en tareas que requieren precisión y coordinación motora compleja. Además, se ha observado que estas alteraciones pueden estar moduladas por variables como el sexo y la dosis génica, lo que podría explicar parte de la heterogeneidad en el perfil motor de los pacientes con NF1 [295].

En la población pediátrica con NF1, los déficits en el procesamiento visual son altamente prevalentes y se asocian de manera significativa con las dificultades en el aprendizaje de la lectura. Se estima que alrededor del 50% de los niños con NF1 presentan problemas de lectura, y los déficits en habilidades visuales se perfilan como marcadores clínicos relevantes para la detección temprana de discapacidades lectoras [296]. Factores como la habilidad visoespacial, las habilidades ejecutivas reportadas por los padres y la edad cronológica fueron identificados como predictores clave del rendimiento visoespacial, indicando que estas alteraciones en NF1 no actúan de manera aislada, sino que están interrelacionadas con otros dominios cognitivos [297].

Cognición social y empatía: Estas alteraciones son complejas y abarcan tanto procesos básicos como avanzados de procesamiento emocional, empatía, comprensión del lenguaje no literal y habilidades sociales adaptativas [231,234,235,298]. Estas dificultades no parecen depender de factores clínicos observables como la severidad, la herencia o la visibilidad de la enfermedad, lo que sugiere que los déficits en cognición social podrían ser una característica neuropsicológica intrínseca de la NF1. Por ello, se plantea la necesidad de incorporar evaluaciones específicas en este ámbito dentro del abordaje clínico [239]. Los problemas en habilidades sociales son comunes en NF1 y pueden observarse desde la primera infancia, manteniéndose relativamente estables a lo largo del desarrollo. Estudios longitudinales han demostrado que las dificultades en las habilidades sociales reportadas por los padres están más estrechamente relacionadas con síntomas de inatención que con el nivel de inteligencia general. Esto sugiere que los problemas atencionales afectan indirectamente la adquisición de competencias sociales [299]. Además, las disfunciones ejecutivas, como las dificultades en la planificación y el control inhibitorio, también se asocian con problemas de integración social en NF1. Aunque los síntomas de TDAH median parcialmente esta relación, las dificultades sociales en NF1 no pueden explicarse exclusivamente por la presencia de TDAH [267].

Una de las áreas más afectadas en la cognición social de los niños con NF1 es la comprensión del lenguaje no literal (NLL), especialmente en la interpretación de sarcasmos y metáforas complejas. Aunque los niños con NF1 no muestran dificultades significativas en el uso de símiles o el lenguaje literal, sí tienen problemas para captar matices emocionales y sociales más sutiles. Estas dificultades están asociadas a alteraciones en la memoria de trabajo y a síntomas de impulsividad e hiperactividad, indicando que los déficits en funciones ejecutivas básicas tienen un impacto directo sobre la capacidad de interpretar correctamente el lenguaje figurado afectando la cognición social [232]. Además, presentan dificultades en el reconocimiento de emociones faciales, tanto primarias (felicidad, miedo, tristeza) como secundarias [300]. En cuanto a la empatía, se ha observado que los pacientes con NF1 pueden desempeñarse adecuadamente en tareas explícitas de reconocimiento del dolor ajeno (como juzgar la presencia de dolor en

imágenes), pero presentan dificultades significativas en tareas de empatía implícita que requieren un procesamiento automático. Estas alteraciones en la empatía implícita destacan un déficit en procesos de orden superior y en redes cerebrales específicas relacionadas con la respuesta emocional automática [243]. Aunque los déficits en teoría de la mente (la capacidad de entender los estados mentales de otros) no siempre son evidentes en los niños con NF1, sí se han documentado alteraciones en el razonamiento moral y el procesamiento social. Los niños con NF1 presentan un rendimiento más bajo en tareas que evalúan la habilidad para juzgar dilemas morales y para interpretar correctamente señales sociales complejas [301]. Además, en adultos, los problemas en la percepción del dolor empático son prominentes, dificultando la atribución de emociones complejas en el contexto de dolor ajeno [240].

5.3. Factores emocionales, sociales y clínicos que afectan la cognición

Ansiedad y depresión: En la NF1, la presencia de síntomas depresivos y ansiosos es un fenómeno frecuente tanto en niños como en adultos, y se asocia directamente con un peor rendimiento en dominios cognitivos fundamentales como la memoria, la atención y las funciones ejecutivas [235,261]. Estos trastornos emocionales no solo afectan el bienestar psicológico general de los pacientes, sino que también repercuten de manera significativa sobre su capacidad de concentración, velocidad de procesamiento y planificación adaptativa [302]. Diversos estudios han evidenciado que los estados de ansiedad y depresión impactan negativamente no solo en el rendimiento cognitivo aislado, sino también en aspectos más complejos como la percepción del dolor y el procesamiento de la cognición social [243]. El dolor crónico en coexistencia con trastornos emocionales agrava significativamente la carga funcional y emocional de los pacientes. Este fenómeno afecta la atención sostenida, la autorregulación emocional y la motivación necesaria para un desempeño efectivo en las actividades diarias, aumentando así la vulnerabilidad cognitiva y psicosocial de esta población [249,303]. Asimismo, se ha observado que un bajo cociente intelectual verbal puede potenciar la gravedad de los síntomas emocionales en NF1, indicando una interacción bidireccional entre los perfiles cognitivos y emocionales [302].

Dolor crónico: El dolor crónico es una manifestación frecuente en la NF1 y representa una de las complicaciones más subestimadas y debilitantes en la vida de los pacientes. Este dolor interfiere de manera significativa en funciones cognitivas esenciales como la concentración, la atención y la memoria de trabajo. La persistencia del dolor en NF1 se ha asociado con mayores dificultades en funciones ejecutivas y atencionales, impactando negativamente en el rendimiento diario de los afectados [304]. Además, se ha observado que el dolor crónico contribuye a disfunciones en el procesamiento empático [240]. En la población pediátrica, se ha encontrado que el dolor recurrente influye negativamente en tareas cognitivas, especialmente aquellas que requieren memoria y atención. Además, el número de días con dolor predice significativamente la

discapacidad funcional en estos niños, indicando que el dolor tiene un impacto directo sobre su rendimiento escolar y en actividades cotidianas [241,242]. Desde el punto de vista fisiopatológico, el dolor crónico en NF1 se asocia a mecanismos de hiperexcitabilidad neuronal derivados de la reducción de la neurofibromina, una proteína clave en la regulación del crecimiento celular. Esta favorece la aparición de dolor persistente, tanto cefálico como no cefálico, y agrava las alteraciones cognitivas existentes al deteriorar aún más la atención, la memoria y la velocidad de procesamiento. Actualmente, se están explorando opciones como los inhibidores de MEK y enfoques de intervención mente-cuerpo para el manejo del dolor y la mejora del funcionamiento cognitivo y se han comenzado a desarrollar herramientas digitales como la adaptación de la plataforma móvil iCanCope para pacientes con NF1 [303,305,306].

Problemas de imagen corporal y severidad clínica: La imagen corporal se ve profundamente afectada debido a las manifestaciones físicas visibles de la enfermedad, principalmente la aparición de cNFs y PN. La presencia de estos tumores se asocia a una mayor gravedad clínica y a un deterioro del funcionamiento cognitivo [49,306]. Los PN generan dolor crónico y limitaciones funcionales. Esta combinación de dolor persistente, malestar emocional por la apariencia física y dificultades en la integración social repercute tanto directa como indirectamente en el funcionamiento cognitivo. En concreto, se observan efectos negativos en dominios como la atención, la concentración, la regulación emocional, la memoria de trabajo, la atención sostenida y las funciones ejecutivas, exacerbando así las dificultades cognitivas ya presentes en esta población [307,308]. Además, la afectación física visible en NF1 puede desencadenar trastornos psiquiátricos serios, como la anorexia nerviosa, particularmente en aquellos pacientes que internalizan su diferencia física como una fuente de rechazo o estigma social. La experiencia continua de discriminación o incomodidad corporal intensifica los síntomas de ansiedad, depresión y baja autoestima, interfiriendo con procesos cognitivos relacionados con la motivación, el control ejecutivo y la regulación emocional [166].

Problemas de integración social: Estas alteraciones comprometen la interpretación de emociones, la calidad de las interacciones y la estabilidad de los vínculos interpersonales, lo que, combinado con déficits atencionales y ejecutivos, agrava el aislamiento social, disminuye la autoestima y repercute indirectamente en el desarrollo cognitivo y emocional [231,234,235,243,298,309]. Las alteraciones en las funciones ejecutivas repercuten negativamente en la esfera social, limitando la capacidad para mantener amistades, participar en actividades grupales y desenvolverse con confianza en entornos comunitarios [233]. A ello se suman los efectos del estigma social con experiencias de discriminación académica, dificultades laborales y problemas en las relaciones afectivas [310].

6. Calidad de vida relacionada con la salud

La calidad de vida (CdV) es un concepto amplio, multidimensional y profundamente influido por factores tanto objetivos como subjetivos. Su significado varía según la disciplina desde la que se analice, pero en términos generales se entiende como la percepción que una persona tiene sobre su situación vital, en relación con su contexto cultural, sus valores personales, sus metas, expectativas y preocupaciones. Este juicio subjetivo incorpora elementos como el bienestar emocional, la satisfacción con la vida y el sentido de propósito, pero también se relaciona con factores externos como el nivel de ingresos, la seguridad, la educación o las condiciones del entorno. Comprender las diferencias entre CdV, estado de salud y CVRS es fundamental para una correcta interpretación y aplicación de estos conceptos en contextos clínicos, investigativos y de política sanitaria. Aunque a menudo se utilizan de forma indistinta, cada uno responde a lógicas distintas y abarca dimensiones particulares del bienestar humano. La CdV es un constructo amplio que integra tanto factores subjetivos como objetivos del bienestar general de la persona, sin limitarse al ámbito médico. El estado de salud, en cambio, se centra en las condiciones físicas y mentales del individuo, evaluadas clínicamente o mediante autopercepción. La CVRS pretende ser el punto de intersección entre ambos: busca reflejar cómo el estado de salud afecta la experiencia global de vida. Sin embargo, sus múltiples definiciones han generado ambigüedad. Algunas la hacen prácticamente indistinguible del estado de salud, mientras que otras, al enfocarse solo en los aspectos de la CdV excluyen otras dimensiones relevantes. La CVRS resulta especialmente relevante en condiciones crónicas como la NF1, donde la calidad de vida puede verse afectada más allá de los síntomas médicos. Un estudio de la *Children's Tumor Foundation*, realizado con jóvenes adultos con NF1 en Estados Unidos, mostró que la enfermedad impacta significativamente áreas como la educación, el desarrollo profesional, las relaciones personales y la planificación familiar. Para evitar este solapamiento, se ha propuesto el término CVRS a contextos empíricos que busquen analizar cómo el estado de salud influye en la calidad de vida global de las personas. En este sentido, los estudios con pacientes con NF1 evidencian el impacto de múltiples dimensiones del estado de salud, dolor, la desfiguración y la disfunción motora de los pacientes sobre su CdV [311–314].

6.1. Ámbitos que afectan a la CVRS en NF1

En la NF1 su sintomatología afecta múltiples sistemas, incluyendo manifestaciones cutáneas, neurológicas, oncológicas, musculoesqueléticas y cardiovasculares, así como complicaciones cognitivas y del desarrollo. Esta diversidad clínica genera un impacto sostenido y profundo en la CVRS de quienes la padecen, comprometiendo su bienestar físico, emocional, social y funcional

[275]. Numerosos estudios han puesto de relieve que los pacientes con NF1 presentan niveles bajos de CVRS en comparación con la población general, especialmente en áreas como la imagen corporal, la voz, el rendimiento académico y la interacción social. Además, son frecuentes las preocupaciones relacionadas con la posibilidad de transmitir la enfermedad a sus hijos, la incertidumbre sobre la evolución clínica y la presencia persistente de dolor. Esta carga acumulativa, que puede comenzar en la infancia y mantenerse a lo largo de toda la vida, requiere una atención integral que combine el seguimiento médico especializado con intervenciones psicosociales. Solo mediante un abordaje multidimensional es posible mitigar el deterioro progresivo de la CVRS y reducir la morbilidad asociada a la enfermedad [315,316].

Afectaciones Cognitivas: Diversos estudios han evidenciado que las alteraciones cognitivas en la población pediátrica con NF1 tienen un impacto directo y significativo sobre la CVRS. En investigaciones clínicas se han identificado déficits visoespaciales en el 80 % de los pacientes y alteraciones atencionales en el 72 %, así como problemas en memoria visual e inteligencia general [317,318]. Estos déficits se han vinculado a una menor CVRS, particularmente cuando coexisten con condiciones como escoliosis [317]. Además, se ha demostrado que los trastornos emocionales como la ansiedad y la depresión afectan negativamente las funciones ejecutivas, especialmente el control emocional y la resolución de problemas, lo que repercute en la percepción que los niños tienen de su entorno escolar y social y su CVRS [306,319]. En particular, un estudio de niños con NF1 evidenció que las dificultades en funciones ejecutivas se asocian con peor CVRS, especialmente en los dominios escolar y social [235]. Las evaluaciones muestran que, aunque las pruebas objetivas captan los déficits cognitivos de manera más estable, los problemas conductuales influyen más intensamente en la CVRS [318]. Los factores escolares, conductuales y clínicos también juegan un papel determinante en la CVRS. Se ha evidenciado que los déficits de aprendizaje, las complicaciones ortopédicas se asocian con una percepción más negativa de la CVRS durante la infancia [320,321]. Además, elementos como la autoimagen y el afrontamiento emocional se ven deteriorados en presencia de dificultades académicas o trastornos del neurodesarrollo [322]. Por último, las comorbilidades médicas y conductuales también impactan considerablemente en la CVRS. La coexistencia de TDAH potencia los problemas atencionales y emocionales propios de la NF1, y se asocia con perfiles de personalidad más inestables, disminución del bienestar psicológico y menor satisfacción con la vida [323]. A esto se suman hallazgos clínicos como epilepsia, hipertensión, macrocefalia u otras alteraciones neurológicas, los cuales se relacionan con una reducción significativa en todas las dimensiones de la calidad de vida percibida, especialmente desde la perspectiva parental [324].

Imagen Corporal y Afectación Cutánea: El impacto de la imagen corporal en personas con NF1 constituye un fenómeno complejo que afecta directamente al bienestar psicológico, y se

manifiesta especialmente a través de alteraciones cutáneas visibles como los neurofibromas. Estos cambios físicos, que pueden presentarse de forma progresiva desde la infancia y alcanzar su máxima visibilidad durante la adolescencia o adultez, alteran la percepción personal del cuerpo, afectan la autoestima y condicionan la relación con el entorno social. La piel, entendida también como un símbolo de intimidad y sexualidad, adquiere una carga emocional significativa. La presencia de neurofibromas cutáneos visibles puede desencadenar sentimientos de vergüenza, inseguridad y retraimiento, afectando la manera en que las personas se relacionan consigo mismas y con los demás [45,48,331,49,319,325–330]. La visibilidad de las manifestaciones cutáneas en la NF1 constituye uno de los factores más evidentes y determinantes en la experiencia subjetiva de quienes viven con esta enfermedad. Los cNF, presentes en casi todos los pacientes, pueden variar notablemente en número, tamaño y localización. Su aparición en áreas visibles como el rostro o las extremidades expuestas incrementa el impacto psicosocial. Estudios han demostrado que una mayor carga tumoral cutánea, especialmente en zonas visibles, se asocia con niveles elevados de ansiedad, vergüenza, picor, incomodidad y malestar emocional [139,319,327,328,332–335]. Más del 50 % de los pacientes manifiestan preocupación por el empeoramiento de su apariencia y expresan interés en recibir tratamientos para mejorarla [334]. En estudios centrados en niños y adolescentes, se ha documentado que la visibilidad de los síntomas se asocia con menor autoestima, mayor sintomatología ansiosa y peor CVRS. La victimización social actúa como mediador entre la percepción corporal negativa y el malestar emocional, generando un ciclo de retroalimentación que afecta el ajuste social y emocional. Este patrón se refuerza con hallazgos que muestran cómo los adolescentes manifiestan alta preocupación por la progresión de los neurofibromas, expresan deseos de intervención médica y están dispuestos a sostener tratamientos prolongados, incluso ante la posibilidad de efectos secundarios, con el objetivo de mejorar su apariencia [336,337]. Además, se ha observado que la visibilidad de los tumores tiene un mayor impacto en la CVRS que la cantidad de lesiones, afectando directamente el estado de ánimo, la interacción social y la funcionalidad cotidiana [139,328,333,338]. En contextos como América Latina, este efecto se ve agravado por las barreras de acceso a atención médica adecuada [339]. La vivencia corporal en adultos con afectación cutánea extensa se caracteriza por altos niveles de ansiedad, disminución de la CVRS y uso frecuente de estrategias de afrontamiento disfuncionales, lo que contribuye al deterioro psicológico. Estos hallazgos subrayan la necesidad de intervenciones que fortalezcan los recursos personales, mejoren la percepción del cuerpo y refuercen la autoeficacia [328]. En este contexto, la disconformidad con la apariencia es especialmente pronunciada entre personas con PN. Estudios cualitativos revelan que las alteraciones visibles no solo afectan la autopercepción, sino que impactan profundamente en la identidad personal. Los pacientes describen sentimientos de aislamiento, tristeza, frustración y pérdida del sentido de normalidad, lo que convierte a la imagen corporal en una dimensión central del impacto emocional y social en NF1 [340]. Ante estas

dificultades, las intervenciones quirúrgicas, tanto menores como de alta complejidad, han demostrado tener un efecto potencialmente restaurador. Procedimientos para mejorar la apariencia, como la resección de neurofibromas visibles e incluso casos excepcionales como el trasplante facial han facilitado mejoras notables en la autoestima, la reintegración social y generan mejoras significativas en la autoimagen, la funcionalidad y el bienestar general [341,342]. Los testimonios clínicos indican una mejora percibida significativa en la CVRS tras intervenciones que reducen la visibilidad de la enfermedad [342–344]. Sin embargo, la alta tasa de recurrencia limita la satisfacción con estas intervenciones y alimenta el deseo de acceder a tratamientos farmacológicos eficaces [52,338]. Pacientes encuestados en Europa confirmaron que, a pesar de someterse a procedimientos quirúrgicos o con láser, el malestar persiste, y expresaron un claro interés por tratamientos tópicos u orales que reduzcan de manera sostenible la carga tumoral [338]. Desde una perspectiva comparativa, estudios en otras poblaciones con afecciones visibles, como el acné severo o el labio/paladar hendido, revelan patrones similares de impacto psicosocial. La baja autoestima, la dificultad para establecer relaciones interpersonales, la ideación suicida y el malestar emocional son consecuencias recurrentes cuando la apariencia se percibe como alterada [345,346].

Ahora bien, no es únicamente la visibilidad objetiva lo que determina el malestar. Diversos estudios han mostrado que la percepción subjetiva del cuerpo, es decir, la experiencia corporal, actúa como variable mediadora entre la visibilidad de la enfermedad y sus efectos psicológicos. Granström et al. (2012) demostraron que pacientes adultos con NF1 que experimentan inseguridad corporal, baja autoconfianza y sentimientos de menor atractivo tienden a presentar mayor deterioro emocional, y sugirieron que la experiencia corporal media la relación entre la CRVS y la visibilidad de la enfermedad [49]. Esta imagen corporal negativa puede generar un efecto en cadena que incrementa el malestar funcional y emocional, comprometiendo distintas dimensiones de la calidad de vida [328,347,348]. En esta línea, algunos estudios han señalado que las personas con NF1 podrían presentar dificultades específicas en relación con la percepción de su atractivo físico y su satisfacción con la imagen y la vida sexual, lo que sugiere un posible impacto psicosocial diferenciado respecto a otras condiciones visibles [48,349]. La experiencia subjetiva de la imagen corporal desempeña un papel central, como lo demuestra el hecho de que muchas mujeres adultas con NF1 reportan una mayor afectación emocional ligada a su apariencia física, independientemente de la severidad observable [350]. Desde un punto de vista psicológico, la imagen corporal se concibe como un constructo multidimensional que integra la satisfacción con el cuerpo, la conciencia y los límites corporales, así como las actitudes y emociones hacia la propia apariencia física. Esta representación se desarrolla desde la infancia y se consolida durante la adolescencia, siendo un eje esencial en la construcción de la identidad personal [329]. En la adultez, el impacto de la NF1 sobre la imagen corporal no solo persiste, sino que puede

intensificarse, manifestándose como una fuente constante de malestar emocional. En conjunto, estos hallazgos subrayan la necesidad urgente de incorporar la dimensión de la imagen corporal en los programas de intervención clínica en NF1. En consecuencia, la CVRS en pacientes con NF1 se ve profundamente afectada por la interacción entre visibilidad, percepción estética e imagen corporal. Estos hallazgos consolidan la necesidad de estrategias clínicas integrales que contemplen no solo el manejo médico de la enfermedad, sino también sus dimensiones estéticas, emocionales y sociales, colocando la percepción corporal en el centro de los esfuerzos por mejorar la calidad de vida en NF1.

La centralidad de la imagen corporal en la experiencia de los pacientes con NF1 ha motivado el desarrollo e implementación de herramientas de evaluación más específicas. Aunque existen diversos instrumentos para valorar aspectos estéticos, muchos no han sido diseñados específicamente para esta patología. El módulo FACE-Q Craniofacial-Appearance Distress ha sido identificado como un recurso potencialmente útil en ensayos clínicos, aunque está limitado a áreas craneofaciales y no ha sido validado en adultos mayores ni en múltiples idiomas [351]. Por su parte, el cuestionario PSRQ permite captar tanto el malestar como el bienestar relacionados con la percepción cutánea, aunque su objetivo principal es medir la calidad de vida relacionada con la piel (*skin-related quality of life*), un constructo más amplio que la imagen corporal [315,328]. En esta línea, se ha desarrollado el cNF-Skindex para valorar la CRVS de los pacientes con NF1 respecto a la presencia de cNFs pero sin contemplar el concepto de IC [352,353].

- **Body Image Scale y Spanish Body Image Scale:** La Body Image Scale (BIS) es una herramienta psicométrica desarrollada originalmente en el contexto oncológico, específicamente para evaluar la imagen corporal en pacientes con cáncer de mama y ginecológico. Esta escala de 10 ítems explora dimensiones afectivas (por ejemplo, sentirse cohibido), conductuales (como evitar mirarse al espejo) y cognitivas (como insatisfacción con la apariencia) de la vivencia corporal. Su formato es breve, fácil de administrar y presenta una alta consistencia interna ($\alpha = 0.93$) y validez clínica comprobada, lo que ha permitido su uso extendido en ensayos clínicos para detectar cambios en la percepción corporal antes y después de tratamientos oncológicos que afectan la apariencia física [354]. A nivel metodológico, una revisión sistemática de la literatura ha evaluado las propiedades psicométricas de la BIS y concluyó que la BIS posee una validez estructural suficiente (solución unifactorial), alta consistencia interna ($\alpha = 0.86\text{--}0.96$) y buena fiabilidad test-retest ($r > 0.70$). Se recomienda ampliar su aplicación a poblaciones más diversas y diferentes modalidades de tratamiento para mejorar la evidencia disponible [355]. En el contexto castellano, se ha validado una versión traducida denominada *Spanish Body Image Scale* (S-BIS), que conserva la estructura y propiedades psicométricas del instrumento original. Esta

versión fue sometida a un riguroso proceso de traducción directa e inversa, y validada en una muestra de 100 mujeres con cáncer (mama o ginecológico), mostrando una solución unifactorial clara, alta fiabilidad ($\alpha = 0.960$) y correlaciones esperables con otras variables psicológicas: puntuaciones altas se asociaron con baja autoestima, mayor ansiedad, depresión y menor CVRS [331]. Aunque fue diseñada originalmente para un contexto oncológico, la S-BIS se puede señalar como potencialmente útil en enfermedades visibles como la NF1, debido a la similitud en los desafíos que ambas poblaciones enfrentan respecto a la alteración del cuerpo y sus implicaciones emocionales.

Dolor Crónico y Malestar Físico: En la NF1, el dolor crónico es una de las manifestaciones más frecuentes, persistentes y limitantes, constituye una carga significativa tanto en el plano físico como en el funcional y un factor determinante en el deterioro de la CVRS. Se ha documentado que más de la mitad de las personas con NF1 experimentan dolor al menos 24 días al mes, con una intensidad media de 6.6 sobre 10, lo que refleja una presencia constante y moderadamente severa en la vida diaria. Este malestar físico se traduce en consecuencias funcionales importantes: un 75% de los pacientes presenta alteraciones del sueño vinculadas al dolor, y una proporción considerable reporta interferencias en sus actividades cotidianas, dificultades para mantener su autonomía y un deterioro sustancial en su estado de salud y reduciendo las puntuaciones en escalas de CVRS física [95,171,348,356]. Más allá de sus efectos físicos, el dolor en NF1 conlleva un impacto emocional profundo que a menudo permanece subestimado. No siempre existe una relación directa entre la intensidad del dolor y su efecto psicológico; en cambio, el modo en que la persona interpreta enfrenta y convive con el dolor juega un papel determinante. En este sentido, el dolor crónico puede intensificar sentimientos de frustración, vulnerabilidad o desesperanza, afectando progresivamente el bienestar emocional [303,357]. Estudios en poblaciones pediátricas y adultas han reportado que hasta un 55 % de los pacientes experimenta dolor, y más de un tercio lo padece de forma crónica, con un impacto significativo en el bienestar físico general [95,358,359]. En niños y adolescentes con PN, el dolor interfiere directamente con la vida escolar, las relaciones sociales y la autorregulación emocional, elementos fundamentales de la CVRS en etapas del desarrollo [360,361]. En comparación con otros factores clínicos como la carga tumoral, el dolor ha demostrado correlacionarse de forma más directa y consistente con una menor percepción de CVRS, tanto en NF1 como en otras formas de neurofibromatosis [362]. Este síntoma se asocia estrechamente con manifestaciones como la ansiedad, la depresión, el estrés y la fatiga, amplificando su efecto negativo sobre el bienestar psicosocial. En adultos, el dolor crónico se ha vinculado con fatiga persistente, reducción de la autonomía en el ámbito laboral y experiencias de exclusión o acoso, limitando la participación social y reduciendo la percepción de bienestar general [363]. Además, se ha demostrado que la depresión, más que la ansiedad, media la relación entre la intensidad del dolor y su interferencia con la vida diaria, reforzando la

necesidad de abordar el sufrimiento físico y psicológico de forma integrada para preservar la CVRS [243,340]. Estudios cualitativos también revelan que el dolor no solo es una experiencia sensorial, sino una carga emocional significativa que afecta la autoimagen, la funcionalidad cotidiana y la percepción global de salud y bienestar [340]. A pesar de su elevada prevalencia y del deterioro que provoca en la CVRS, el dolor en NF1 continúa siendo subdiagnosticado. Muchos pacientes informan que no obtienen alivio adecuado con los tratamientos actuales, mientras que otros síntomas asociados como la fatiga, el prurito o la debilidad muscular siguen estando infravalorados, a pesar de su efecto acumulativo en la CVRS física y funcional [334].

Impacto Emocional: Las personas con NF1 experimentan una carga emocional significativa, que no siempre se traduce en un trastorno clínico diagnosticado, pero que se manifiesta en emociones como frustración, inseguridad o una sensación persistente de vulnerabilidad. Esta dimensión emocional ha sido especialmente visible en adultos, donde se ha identificado una alta prevalencia de síntomas ansiosos y depresivos, así como de ideación suicida, asociada a un deterioro en la CVRS [364–367]. Durante la infancia, el malestar emocional puede expresarse de forma más difusa, pero sus efectos son igualmente relevantes. En niños con NF1, las dificultades cognitivas, especialmente en las funciones ejecutivas, se asocian a una menor CVRS y afectan el rendimiento académico, la inclusión social y el desarrollo de la autoestima [235]. Esta vulnerabilidad emocional puede agravarse en presencia de factores como bajo nivel socioeconómico o antecedentes familiares de la enfermedad [368]. Las alteraciones psiquiátricas son también frecuentes en esta población. Estudios han mostrado que hasta un 33 % de niños y adolescentes con NF1 presentan trastornos como distimia, depresión y ansiedad [129,130,369], y que en adultos más de la mitad presentan sintomatología depresiva clínica, afectando significativamente su CVRS [364,365]. Además de estos síntomas afectivos, es común la presencia de labilidad emocional, irritabilidad y alteraciones del comportamiento, especialmente en aquellos individuos que también manifiestan ansiedad o depresión. Asimismo, en la población con NF1, los trastornos emocionales como la depresión, la ansiedad y el estrés percibido se han asociado a un mayor riesgo de ideación suicida. Se ha evidenciado que una pobre CVRS psicológica y niveles elevados de depresión incrementan de manera significativa la vulnerabilidad a pensamientos suicidas [171]. Estas manifestaciones no solo comprometen la estabilidad emocional, sino que también interfieren en la capacidad de concentración y en la calidad de las interacciones sociales, agravando las dificultades cognitivas y adaptativas que ya caracterizan a la NF1 [243]. A nivel neurobiológico, se ha planteado una posible disfunción del sistema monoaminérgico como base de estos síntomas. En este sentido, tratamientos con agentes dopaminérgicos han mostrado mejores resultados que los antipsicóticos atípicos, los cuales se asociaron a mayores visitas a urgencias psiquiátricas [370].

El impacto del dolor crónico, la fatiga, la baja autonomía y la presencia de síntomas somáticos frecuentes, como la migraña o las molestias pseudoneurológicas, también contribuyen al deterioro emocional y afectan tanto la percepción del funcionamiento diario como la participación en actividades significativas [361,363,371]. Estos síntomas no solo influyen de forma directa en la CVRS, sino que también median la relación entre el malestar físico y el psicosocial, especialmente en personas con neurofibromas plexiformes [361]. La percepción subjetiva del impacto estético en NF1 tiene un peso considerable en la dimensión emocional de la calidad de vida. Las mujeres, por ejemplo, presentan mayores niveles de ansiedad y peor salud mental que los hombres, incluso con un grado de afectación visible similar [49,350,363]. En muchos casos, la autoimagen deteriorada se asocia a una mayor carga emocional que la severidad médica objetiva [333,372]. Aproximadamente un 33 % de los pacientes con NF1 presentan trastornos afectivos, y hasta un 19 % puede manifestar ideación suicida, más estrechamente vinculada a depresión, ansiedad y estrés percibido que al dolor físico [307,347,348,373].

Más allá del paciente, el entorno familiar también se ve afectado. Los cuidadores, especialmente madres jóvenes, experimentan altos niveles de estrés e incertidumbre ante el curso impredecible de la enfermedad [374]. Además, la relación de pareja puede resentirse tras el diagnóstico de un hijo con NF1. Un estudio con progenitores mostró que muchas relaciones se perciben como menos satisfactorias desde el diagnóstico, aunque factores protectores como la comunicación compasiva, una visión compartida del proceso y el afrontamiento conjunto ayudaron a mantener la estabilidad de la relación [375]. El proceso diagnóstico también tiene implicaciones emocionales importantes. Un estudio realizado en el Hospital Infantil Sophia (Rotterdam) evidenció que muchos pacientes fueron tratados por síntomas de NF1 antes de recibir un diagnóstico formal. Esto provocó en los cuidadores sentimientos de frustración y la necesidad de un diagnóstico precoz, valorado más como acceso temprano a recursos y apoyo emocional que como herramienta para decisiones reproductivas [376]. Estudios cualitativos también han evidenciado que la incertidumbre sobre el futuro, la evolución de la enfermedad y la posibilidad de transmitirla a los hijos generan una carga emocional significativa, que afecta directamente la calidad de vida percibida [377]. Asimismo, el seguimiento clínico rutinario puede generar emociones ambivalentes, como se ha observado en niños con enfermedades neurológicas crónicas sometidos a resonancias magnéticas. Aunque no se ha estudiado específicamente en NF1, investigaciones en oncología pediátrica sugieren que estas pruebas pueden inducir ansiedad, alivio o confusión, reforzando la necesidad de integrar el acompañamiento emocional en estos momentos [378]. Pese a la abundante evidencia sobre malestar emocional, el campo ha prestado escasa atención a las dimensiones positivas del bienestar. Aspectos como la felicidad subjetiva, la satisfacción vital o el bienestar emocional han sido poco explorados, y aún no se dispone de herramientas validadas para su medición en NF1 [379]. En otras poblaciones juveniles, como adolescentes con cáncer,

se ha observado que la autoestima puede actuar como factor protector, favoreciendo estrategias de afrontamiento adaptativas como el pensamiento positivo o la recreación física [222]. Esta línea de trabajo podría resultar especialmente útil para ampliar el enfoque centrado en psicopatología y promover intervenciones dirigidas a la resiliencia emocional.

Soporte Social: El soporte social constituye un elemento fundamental en la experiencia emocional y CVRS en personas con NF1. Actúa como un protector frente al aislamiento, la estigmatización y las dificultades adaptativas, ofreciendo contención emocional y recursos prácticos a lo largo del ciclo vital [326,380]. Sin embargo, las relaciones sociales en NF1 son complejas: aunque muchas personas cuentan con vínculos positivos, también enfrentan experiencias de rechazo, auto estigmatización, discriminación en el ámbito íntimo y laboral, y estereotipos que subestiman sus capacidades [310]. La pertenencia a grupos de apoyo, la interacción con otros pacientes, el asesoramiento genético y la atención en centros especializados se han asociado con mayores niveles de autoestima. Estas condiciones de apoyo emocional refuerzan la percepción de aceptación y bienestar, incluso cuando el conocimiento técnico sobre la enfermedad no mejora significativamente [206]. Este beneficio también se observa en intervenciones psicosociales estructuradas que han demostrado eficacia en el fortalecimiento de las relaciones sociales y la mejora sostenida de la CVRS [381,382].

Durante la infancia, los niños con NF1 presentan dificultades sociales que se relacionan más estrechamente con síntomas de TDAH que con el rendimiento cognitivo global. A pesar de ello, se han identificado fortalezas prosociales en comparación con otras condiciones genéticas, lo que plantea oportunidades para intervenciones adaptadas a sus perfiles particulares [383,384]. En el entorno familiar, la percepción de la enfermedad influye directamente en el ajuste emocional del paciente. La visibilidad de los síntomas puede dar lugar a dinámicas de sobreprotección, mientras que su invisibilidad puede generar negación o minimización del problema. En familias con herencia directa, son comunes los sentimientos de culpa y el silencio en torno al diagnóstico. Estos factores interfieren en una comunicación saludable y subrayan la necesidad de estrategias psicoeducativas que favorezcan un abordaje emocional integrador [385]. En adolescentes y adultos, la transición hacia la atención médica de adultos, las barreras sociales y los déficits cognitivos dificultan la autonomía funcional y la integración social [386]. La exclusión del sistema educativo o laboral es especialmente preocupante: más del 35 % de jóvenes con NF1 y tumores plexiformes no están integrados en ninguna de estas esferas, lo que limita sus oportunidades de desarrollo personal y refuerza su dependencia familiar [350]. El estigma social vinculado a las manifestaciones visibles de la enfermedad representa una fuente clave de sufrimiento emocional. En la infancia, la prevalencia de acoso escolar es muy elevada, y en adolescentes y adultos persisten las barreras interpersonales y laborales debido al juicio estético

y la incomprensión del entorno [383,387,388]. El estigma internalizado, en forma de autoimagen negativa o de percepción de exclusión social, puede acentuarse hasta el punto de que algunos pacientes recurren a la cirugía estética como vía para recuperar dignidad e integración [342]. Estudios han evidenciado que la inclusión laboral se asocia con una mejor salud física y mental, mientras que el desempleo, el bajo nivel educativo o la escasa red de apoyo incrementan el riesgo de baja autoestima y aislamiento [310,339,356,365,389]. Por último, frente a estos desafíos, diversas revisiones sistemáticas y estudios cualitativos confirman que el soporte social es un determinante crítico del bienestar emocional en NF1. Intervenciones enfocadas en el fortalecimiento de redes de apoyo, campañas de sensibilización, programas de transición asistencial y abordajes que consideren activamente el contexto familiar y sociocultural resultan fundamentales para mitigar el impacto psicosocial de la enfermedad [326,340,390].

Adaptación Psicológica y Resiliencia: Las personas con NF1 desarrollan diversas estrategias para afrontar los retos físicos, emocionales y sociales asociados a la enfermedad. Una de las más relevantes es la reinterpretación positiva, que permite resignificar la experiencia de vida centrándose en aspectos valorados y en los apoyos disponibles [310,336]. Esta estrategia, junto con el soporte emocional, la aceptación corporal y la participación en grupos de apoyo, favorece la resiliencia y la actitud proactiva ante la adversidad. Se ha identificado que la autonomía, la percepción de competencia y una relación colaborativa con el equipo médico fomentan el autocuidado activo y una mejor adaptación psicológica [336].

En población pediátrica, la intervención psicológica cumple un rol preventivo y restaurador. Los niños con NF1 presentan peor CVRS que sus pares, sobre todo en autoestima, relaciones sociales y estado de ánimo [391]. NF1 permiten evaluar este malestar y orientar intervenciones oportunas [392–394]. Las dinámicas familiares también juegan un papel clave: el estrés parental influye directamente en el ajuste emocional del menor, y un entorno positivo actúa como amortiguador y cuidadores con estrategias de afrontamiento eficaces generan entornos más estables, lo que mejora la adaptación [139,373,374,395–397]. Diversas intervenciones han mostrado eficacia: la terapia cognitivo-conductual, programas de habilidades sociales, enfoques centrados en imagen corporal o autoestima, así como entrenamientos específicos en resiliencia, mejoran el afrontamiento, la atención plena y la satisfacción con la vida [325,328,380,398–401]. El abordaje de comorbilidades como el TDAH también se ha vinculado con una mejora en funcionalidad y salud mental [323]. Además, programas en soporte de grupos han logrado mejorar las habilidades sociales y reducir el aislamiento, destacando la importancia de intervenciones adaptadas a perfiles relacionales complejos [387]. Dado que el desarrollo socioemocional varía mucho entre individuos, se recomienda un seguimiento continuo [402].

En adultos, la resiliencia se asocia con menor malestar emocional y mejor CVRS, destacándose factores como gratitud, optimismo o empatía [357,403]. Modelos estructurales han confirmado que la resiliencia actúa como mediadora entre el malestar emocional y la calidad de vida [357]. Además, investigaciones multicéntricas han reportado que las personas con NF1 presentan menor resiliencia que otros tipos de NF, lo que subraya la urgencia de diseñar programas adaptados a su perfil específico de vulnerabilidad emocional [404]. Sin embargo, persisten barreras: en jóvenes con NF1 y tumores plexiformes, la menor inserción laboral y educativa, así como el dolor crónico, pueden erosionar la autoeficacia y limitar la resiliencia [405,406]. Estas evidencias refuerzan la necesidad de desarrollar intervenciones accesibles, sostenidas y adaptadas a las trayectorias individuales para promover no solo la reducción del malestar emocional, sino también el fortalecimiento de la resiliencia como vía para mejorar la calidad de vida en NF1.

6.2. Instrumentos para la valoración de la CVRS en NF1

La medición de la CVRS en personas con NF1 ha seguido una evolución progresiva, desde el uso de instrumentos genéricos ampliamente aplicados en salud infantil o poblaciones generales, hacia la aplicación de herramientas específicas en estudios que abordan las manifestaciones propias de esta enfermedad multisistémica.

En la primera década de los 2000, se utilizaron instrumentos como el TAPQOL (TNO-AZL Preschool Children Quality of Life), diseñado para niños de 12 a 72 meses, el ITQOL (Infant Toddler Quality of Life) y el CBCL (Child Behavior Checklist) en estudios sobre NF1. Estos cuestionarios valoran dominios amplios como desarrollo físico, dolor, funcionamiento emocional, percepción de salud general e impacto familiar, y permitieron detectar afectaciones tempranas en niños con NF1. No obstante, su carácter genérico limitaba su sensibilidad frente a manifestaciones específicas como las alteraciones cognitivas o los síntomas cutáneos [396,407,408]. A partir de 2013, se realizaron estudios que empleaban instrumentos desarrollados específicamente para la NF1, como el Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) NF1 Module, destinado a evaluar la calidad de vida relacionada con la salud en población pediátrica y juvenil con NF1. Este módulo complementa al PedsQL genérico, incorporando escalas que abordan síntomas cutáneos, dolor, funcionamiento cognitivo, percepción estética, ansiedad, efectos del tratamiento y síntomas gastrointestinales. En 2017, un estudio aplicó la versión inicial de 115 ítems del PedsQL NF1 Module en población pediátrica con NF1, con el objetivo de evaluar de forma amplia la experiencia de calidad de vida en relación con síntomas físicos, cognitivos, emocionales y funcionales [394]. Las distintas versiones del instrumento han mostrado excelentes propiedades psicométricas tanto en autorreporte como en reporte parental, y han sido empleadas en estudios multicéntricos posteriores [409,410]. En 2019, el cuestionario BoN (Burden of NF1) fue utilizado en estudios sobre adultos con NF1 para evaluar la carga global de la enfermedad más allá de la

calidad de vida percibida. Con 15 ítems agrupados en cuatro dominios (malestar emocional, carga estética, funcionalidad y aspectos prácticos), mostró alta consistencia interna, validez discriminante y correlación significativa con medidas como el Dermatology Life Quality Index (DLQI) y el Short Form-12 Health Survey (SF-12) [411].

En 2020, el Plexiform Neurofibroma Quality of Life Questionnaire (PlexiQoL) fue empleado en investigaciones clínicas centradas en adultos con neurofibromas plexiformes. Este instrumento específico evalúa cómo estas lesiones afectan la capacidad del paciente para satisfacer necesidades básicas. Validado cualitativamente y mediante análisis Rasch, el PlexiQoL mostró sensibilidad clínica y utilidad para captar diferencias percibidas de gravedad y estado funcional [412]. Ese mismo año, el Skindex-29 Quality of Life Instrument y su versión adaptada, el cutaneous Neurofibromas Skindex (cNF-Skindex), comenzaron a utilizarse en estudios que analizaron el impacto dermatológico en NF1 [328]. En 2021, se publicó un estudio que confirmó que la localización facial de neurofibromas cutáneos se asocia con una peor calidad de vida. La adaptación neerlandesa del cNF-Skindex mostró buena consistencia interna ($\alpha = 0.96$) y validez convergente con EuroQol 5-Dimensions 5-Levels (EQ-5D-5L) y Short Form-36 Health Survey (SF-36) [413] [353]. En paralelo, la colaboración internacional REiNS recomendó el uso del PedsQL NF1 Module, el SF-36 como herramientas centrales en ensayos clínicos con pacientes con NF1 [414]. En 2022, el cuestionario Neurofibromatosis Type 1 – Quality of Life for Adults Questionnaire (NF1-AdQoL) fue utilizado en adultos con NF1 para valorar emociones vinculadas a la apariencia, funcionamiento social/aprendizaje y síntomas físicos. Este instrumento mostró alta consistencia interna ($\alpha = 0.96$) y validez convergente con Skindex y Short Form-36 Health Survey version 2 (SF-36v2) [380]. En paralelo, estudios comparativos como el de Dhaenens (2023) emplearon tanto el PedsQoL como el CHQ (Child Health Questionnaire) en población pediátrica con NF1, encontrando que ambos detectaban una CVRS significativamente más baja en comparación con la población general. El CHQ aportó, además, dimensiones relacionadas con el impacto familiar [415]. En 2024, se publicaron estudios que validaron el uso del PlexiQoL y del cNF-Skindex en contextos clínicos multicéntricos en Países Bajos, reforzando su aplicabilidad para valorar dominios específicos de la enfermedad [352,353]. En 2025, un estudio realizado en población pediátrica china evaluó la aplicabilidad del EuroQol 5-Dimensions Youth Version (EQ-5D-Y) en niños con NF1. Este cuestionario, que mide movilidad, autocuidado, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión, mostró validez convergente con el PedsQL. Las dimensiones emocionales ofrecieron mejor capacidad discriminativa que las físicas, aunque se identificó un efecto techo del 30.5%, lo que sugiere limitaciones para detectar afectaciones leves [416].

Medir la CVRS en NF1 plantea numerosos desafíos metodológicos derivados de la heterogeneidad clínica de la enfermedad. La amplia variedad de manifestaciones, como los neurofibromas cutáneos, plexiformes, síntomas neurológicos, óseos o estéticos, afecta de manera desigual a diferentes dominios de la vida. Sin embargo, los instrumentos genéricos frecuentemente no logran captar estas particularidades. Además, investigaciones en Japón y estudios poblacionales comparativos revelan que los distintos síntomas (neurológicos, dermatológicos, óseos) afectan de manera diferenciada componentes físicos, mentales y sociales de la CVRS. Esta diversidad exige instrumentos sensibles a variaciones clínicas, funcionales y estéticas [171,330,360,413,414,417–419]. Se deben considerar aspectos emocionales complejos que no suelen estar incluidos en los instrumentos clásicos. El fenómeno del *self-disgust* (autodesprecio), por ejemplo, ha sido identificado como una reacción emocional frecuente en pacientes con enfermedades visibles como la NF1, actuando como mediador entre imagen corporal deteriorada y depresión. Asimismo, rasgos de personalidad como la estabilidad emocional, la empatía cultural o la inteligencia emocional y cultural pueden modular significativamente la experiencia de la enfermedad y la adaptación al entorno. También, investigaciones cualitativas en NF1 han mostrado que la incertidumbre ante el futuro, especialmente en relación con la transmisión genética a hijos o la progresión clínica impredecible, genera una carga psicológica importante que rara vez es medida de forma explícita [377,420,421]. En el caso de la población pediátrica, aunque cuestionarios como el ITQOL han demostrado cierta sensibilidad a las diferencias por edad, género y perfil clínico, también se ha documentado una disparidad importante entre los reportes de los cuidadores y los propios niños. En adultos, diversos estudios han mostrado que herramientas ampliamente utilizadas presentan una sensibilidad limitada para captar aspectos como el estigma percibido, el dolor crónico, la interferencia funcional o el impacto emocional sostenido de la enfermedad. Escalas genéricas no siempre logran reflejar la complejidad de la experiencia del paciente, especialmente en dominios subjetivos como la ansiedad, la percepción del futuro o la pérdida de rol social. [320,321,422,423]. A nivel conceptual, varios estudios han indicado que muchos cuestionarios utilizados para evaluar la calidad de vida en realidad miden solo el estado de salud percibido, sin abarcar adecuadamente aspectos emocionales, sociales o existenciales. Aunque escalas específicas como el Impact of NF1 on Quality of Life (INF1-QoL) representan avances importantes [311,372,410,420].

En este contexto, la adaptación transcultural de instrumentos específicos emerge como un paso crítico para mejorar la medición de la calidad de vida en NF1. Herramientas desarrolladas en contextos anglosajones, como el INF1-QoL, requieren procesos rigurosos de adaptación para asegurar su validez conceptual, semántica y psicométrica en otras culturas. Además, marcos teóricos sobre adaptación intercultural resaltan que no basta con traducir literalmente, sino que es

necesario considerar diferencias culturales en la percepción de salud, enfermedad y bienestar. Ignorar estos pasos compromete la comparabilidad de los datos y puede distorsionar los resultados clínicos o de investigación [408,424–426].

- **INF1QoL:** El cuestionario INF1-QoL ha demostrado ser una herramienta valiosa para evaluar la CVRS en pacientes con neurofibromatosis tipo 1 (NF1), al capturar aspectos subjetivos del impacto de la enfermedad que frecuentemente no se abordan mediante escalas genéricas o evaluaciones clínicas convencionales. Desarrollado específicamente para adultos con NF1 mediante entrevistas semiestructuradas, grupos focales y análisis estadísticos, el INF1-QoL consta de 14 ítems y ha mostrado una alta fiabilidad interna ($\alpha = 0.87$), además de una sólida correlación con medidas genéricas como el EuroQol ($r = 0.82$, $p < 0.0001$) [372] [372]. Estudios realizados en el Reino Unido reforzaron aún más la utilidad del INF1-QoL. En una cohorte de adultos con PN, el instrumento permitió evaluar el impacto multidimensional de la enfermedad cuando se aplicó en conjunto con escalas genéricas como el EQ-5D-5L y el PROMIS® Global Health. Los resultados mostraron un deterioro marcado en comparación con la población general (valor de utilidad EQ-5D promedio de 0.65 frente a 0.89 en controles), con afectaciones significativas en la salud física y mental. El INF1-QoL captó adecuadamente el grado de afectación en pacientes con dolor, prurito crónico, comorbilidades y tumores periféricos. Además, los cuidadores de pacientes pediátricos reportaron una pérdida de productividad del 36.3% y niveles moderados de ansiedad y malestar, lo que destaca la necesidad de incluir su perspectiva en las evaluaciones de calidad de vida [395]. Varios estudios han utilizado el INF1-QoL en diferentes contextos culturales. En Brasil, su adaptación al portugués brasileño siguió un riguroso proceso de traducción y retrotraducción. En una muestra de 101 adultos con NF1, el análisis factorial exploratorio identificó una estructura bifactorial que explicó el 49% de la varianza total. El cuestionario mostró una consistencia interna adecuada ($\alpha = 0.801$), buenos índices de ajuste y validez compuesta, lo que respalda su aplicabilidad tanto en la investigación como en la atención sanitaria rutinaria [427] [427]. Además, estudios brasileños encontraron que factores como el nivel educativo, la historia familiar de NF1 y la visibilidad de la enfermedad se correlacionaban significativamente con los puntajes del INF1-QoL, destacando su sensibilidad a diferencias sociodemográficas y clínicas [389]. Asimismo, el INF1-QoL ha sido utilizado como herramienta cualitativa. En un estudio brasileño, se combinó la versión adaptada del cuestionario con preguntas abiertas dentro del marco teórico de la Teoría de la Incertidumbre. Los participantes expresaron preocupaciones emocionales relacionadas con la progresión de la NF1, el riesgo de transmisión genética y el impacto psicológico en diferentes etapas de la vida, lo cual evidencia el valor del INF1-QoL como puente entre mediciones cuantitativas y la comprensión profunda de la experiencia del paciente [377]. En China,

aunque no se detalla el proceso formal de adaptación cultural, el cuestionario fue aplicado en pacientes adultos y pediátricos con NF1 atendidos en un servicio de cirugía plástica y reconstructiva. Los resultados revelaron un deterioro significativo de la CVRS, especialmente en adultos con neurofibromas plexiformes craneofaciales y en aquellos con más de 50 neurofibromas cutáneos, quienes reportaron mayor afectación en dominios como el rol vital y la visión del futuro. Estos hallazgos apoyan el uso del INF1-QoL como herramienta útil para el seguimiento clínico en poblaciones diversas [428].

JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS

Premisas

La revisión bibliográfica realizada, expuesta en el apartado de introducción, ha permitido identificar un conjunto de premisas teóricas que han servido para la definición tanto de las hipótesis como de los objetivos de esta tesis.

En los pacientes con NF1, la calidad de vida relacionada con la salud se ve frecuentemente afectada por diversos factores psicológicos derivados de la clínica de la enfermedad. Entre estos se encuentran los problemas relacionados con la imagen corporal, la percepción de bajo soporte social, la necesidad de acompañamiento psicológico para fomentar la resiliencia, así como la presencia de ansiedad, depresión y dolor físico. Todos estos elementos condicionan de forma significativa el estilo de vida de los pacientes y su satisfacción con la propia vida, incluso en contextos donde el estado físico general es clínicamente estable. El uso de escalas generales, si bien eficaces en población general, resulta insuficiente para captar con sensibilidad los aspectos más representativos de esta población. No obstante, no hay antecedentes teóricos que hayan adaptado escalas específicas para medir estos constructos psicológicos en población española. Además, los pacientes con NF1 presentan perfiles cognitivos particulares que pueden influir en todos los aspectos psicológicos mencionados, afectando su funcionamiento cotidiano y, en última instancia, deteriorando su calidad de vida. Consideramos, por tanto, que estos dos ejes, la CVRS y perfil cognitivo, son esenciales para comprender de manera integral el impacto psicológico de la NF1.

Respecto a la CVRS en NF1, es necesario trabajarla desde una perspectiva más ajustada a nuestro contexto cultural, valorando las necesidades y preocupaciones, clínicas y psicológicas, que tienen los pacientes de nuestra unidad. Pocos estudios, y menos en España, han indagado en sus afectaciones más psicológicas. Esto se ve claro en la valoración del impacto que tiene el físico en la CVRS de los pacientes. La tendencia clínica ha sido la de asumir que existe una relación directa entre el grado de afectación cutánea y el deterioro de la calidad de vida. La presencia de neurofibromas, una clínica muy distintiva de la NF1, al ser visibles en la superficie cutánea y en ocasiones de crecimiento irregular o deformante inciden directamente en la calidad de vida. Sin embargo, diferentes estudios recientes han evidenciado que esta asociación es limitada si no se consideran los mecanismos psicológicos subyacentes que median dicha relación. Como otros trabajos han demostrado, no todas las personas con manifestaciones visibles graves presentan un malestar psicológico intenso, mientras que otras con afectaciones más leves pueden experimentar un profundo malestar emocional. Este hecho sugiere que la percepción subjetiva del cuerpo (la imagen corporal), y no únicamente la severidad clínica observable, es lo que realmente podría estar determinando el impacto en la calidad de vida relacionada con la salud de estos pacientes.

Esta autopercepción no solo afecta el bienestar emocional, sino también al modo en que la persona se relaciona con su entorno, influye en su autoestima, su identidad corporal y su sentido de aceptación social, subrayando así la importancia de comprender y evaluar esta asociación psicológica de forma específica.

Finalmente, en lo que respecta a las capacidades cognitivas, hemos visto que están ampliamente documentadas y se ha visto que la NF1 se asocia a un mayor riesgo de alteraciones neurológicas y déficits cognitivos desde etapas tempranas del desarrollo, pero la mayoría de los estudios se ha centrado en población infantil, lo que, por un lado, ha permitido caracterizar en detalle los perfiles cognitivos y las necesidades de apoyo en niños con esta condición, pero por otro, denota que existe una clara carencia de investigaciones que aborden estas dificultades en la edad adulta. Especialmente en pacientes que no presentan otras comorbilidades neurológicas o cognitivas, ni condiciones psicológicas específicas que puedan influir en el funcionamiento cognitivo. Esta falta de evidencia limita nuestro conocimiento sobre cómo evolucionan estas alteraciones en la adultez, y, sobre todo, impide identificar de forma precisa los déficits que pueden persistir en adultos con NF1, incluso cuando no presentan signos clínicos evidentes de deterioro. Además, muchos adultos que hoy conviven con NF1 se desarrollaron en contextos en los que el conocimiento científico, los recursos asistenciales y las herramientas diagnósticas disponibles eran más limitados que los que hoy se aplican en la infancia. Esta situación pudo haber dificultado la detección y el abordaje temprano de sus dificultades, dejándolas a menudo sin atención especializada. Al no haber recibido diagnóstico ni apoyo específico, muchos de ellos han tenido que encontrar por sí mismos formas de adaptarse, desarrollando recursos personales y estrategias informales para hacer frente a las demandas del entorno, lo que ha supuesto un sobreesfuerzo constante.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

— La calidad de vida de los pacientes afectados de NF1 está condicionada más por la percepción de la alteración de la propia imagen corporal que por la propia carga tumoral de la enfermedad. La alteración de la imagen corporal es un buen predictor de malestar emocional en los pacientes con NF1.

— Los pacientes adultos presentan alteraciones cognitivas inherentes a la NF1, a pesar de no haber sido previamente diagnosticados de alteraciones en la esfera cognitivo-conductual, que pueden verse más deterioradas en función de su CVRS, dolor, imagen corporal, carga emocional y soporte social

— La escala Es-INF1-QoL resulta un instrumento válido y fiable para la valoración de CVRS específica en pacientes NF1.

— La mayor intensidad y frecuencia de dolor, el incremento de sintomatología ansiosa y depresiva, problemas de imagen corporal, así como la baja calidad percibida del soporte social y asistencia psicológica en pacientes adultos con NF1 comportará una disminución de la CVRS valorada con un modelo adaptado a las características de su clínica.

Objetivos

1. Objetivos Generales y Específicos

—Evaluar la imagen corporal, la asistencia psicológica y el soporte social percibidos en relación con la CVRS en pacientes adultos con NF1.

- a) Analizar la validez y fiabilidad de la escala S-BIS para la valoración de la Imagen Corporal en pacientes adultos con NF1
- b) Analizar el impacto de la imagen corporal en la CVRS de los pacientes adultos con NF1.
- c) Valorar el impacto de la asistencia psicológica y del soporte social percibidos por los pacientes con NF1 en su calidad de vida relacionada con la salud.

—Evaluar las características cognitivas de los pacientes adultos con NF1 sin diagnóstico previo de alteraciones cognitivo-conductuales.

- a) Analizar el perfil cognitivo de los pacientes adultos con NF1.
- b) Valorar el impacto de la CVRS en el perfil cognitivo característico de los pacientes con NF1

- c) Valorar el impacto de la intensidad del dolor percibido en el perfil cognitivo característico de los pacientes con NF1
- d) Valorar el impacto de la imagen corporal o la severidad cutánea en el perfil cognitivo característico de los pacientes con NF1.
- e) Valorar el impacto de la sintomatología depresiva o ansiosa en el perfil cognitivo característico de los pacientes con NF1.
- f) Valorar el impacto del soporte social y la asistencia psicológica percibidos por los pacientes con NF1 en su perfil cognitivo característico.

—Adaptación de la escala INF1-QoL para la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes con neurofibromatosis tipo 1.

- a) Análisis de la validez y fiabilidad de la escala INF1-QoL en población adulta española con diagnóstico de NF1.

—Evaluación integral de los factores relacionados con la CVRS determinada con la escala validada Es-INF1-QoL

- a) Valorar el impacto de la imagen corporal en la CVRS de los pacientes adultos con NF1 con la escala Es-INF1-QoL
- b) Valorar el impacto de la sintomatología depresiva o ansiosa en la CVRS de los pacientes con NF1 con la escala Es-INF1-QoL
- a) Valorar el impacto de la intensidad y frecuencia del dolor percibido en la CVRS de los pacientes con NF1 con la escala Es-INF1-QoL
- b) Valorar el impacto de la asistencia psicológica y del soporte social percibidos por los pacientes con NF1 en su CVRS con la escala Es-INF1-QoL

A continuación, presentamos la parte metodológica y resultados de cada uno de los cuatro estudios que componen esta tesis con relación a las cuatro hipótesis, objetivos generales y específicos indicados.

ESTUDIOS DE LA TESIS

Estudio 1: Asociación de la imagen corporal con la calidad de vida, la asistencia psicológica y el apoyo social en pacientes con neurofibromatosis tipo 1: un estudio transversal.

Antecedentes: Los pacientes con NF1 presentan cNF y PN que pueden desfigurar. En la mayoría de estos adultos, los cNF son visibles y su gravedad cutánea puede tener un impacto directo en la percepción de la IC. A su vez, la imagen corporal influye en la CVRS y en la necesidad de asistencia psicológica y percepción del apoyo social. El presente estudio examinó la imagen corporal, la percepción negativa de la apariencia de los cNF y la severidad cutánea en pacientes con NF1, evaluando su asociación con la CVRS y valorando la influencia del apoyo social y la asistencia psicológica.

Resultados: La muestra estuvo compuesta por 205 personas diagnosticadas con NF1, con edades comprendidas entre los 16 y los 74 años. Los análisis evidenciaron que los niveles de insatisfacción con la imagen corporal aumentaban significativamente en aquellos pacientes que mostraban preocupación por la apariencia de sus neurofibromas ($B = 4.544$; $p < 0.001$) y en quienes presentaban una afectación cutánea severa ($B = 4.262$; $p < 0.001$). No obstante, los resultados estadísticos indicaron que solo la imagen corporal alterada tenía un efecto directo sobre la disminución de la calidad de vida (reducción de 0.605 puntos; $p < 0.001$), mientras que ni la severidad cutánea ni la percepción negativa de los neurofibromas mostraron una asociación significativa con esta variable. Además, se identificó que los pacientes con peor percepción de su imagen corporal tendían a recurrir con mayor frecuencia a atención psicológica ($\rho = 0.218$; $p < 0.01$), aunque reportaban menos apoyo social. Por otro lado, tanto el hecho de recibir apoyo psicológico ($\rho = -0.238$; $p < 0.001$) como de declarar contar con apoyo social ($\rho = -0.210$; $p < 0.01$) se relacionaron con puntuaciones más bajas en calidad de vida.

Conclusión: Las preocupaciones relacionadas con la imagen corporal predicen mejor que la severidad de las manifestaciones cutáneas, las alteraciones en la calidad de vida de pacientes con NF1. Por lo que cuando estos se detecten se deben derivar o proporcionar intervenciones psicológicas que contribuyan a mejorar el apoyo social, permitiendo que los pacientes se beneficien tanto de su entorno profesional como personal

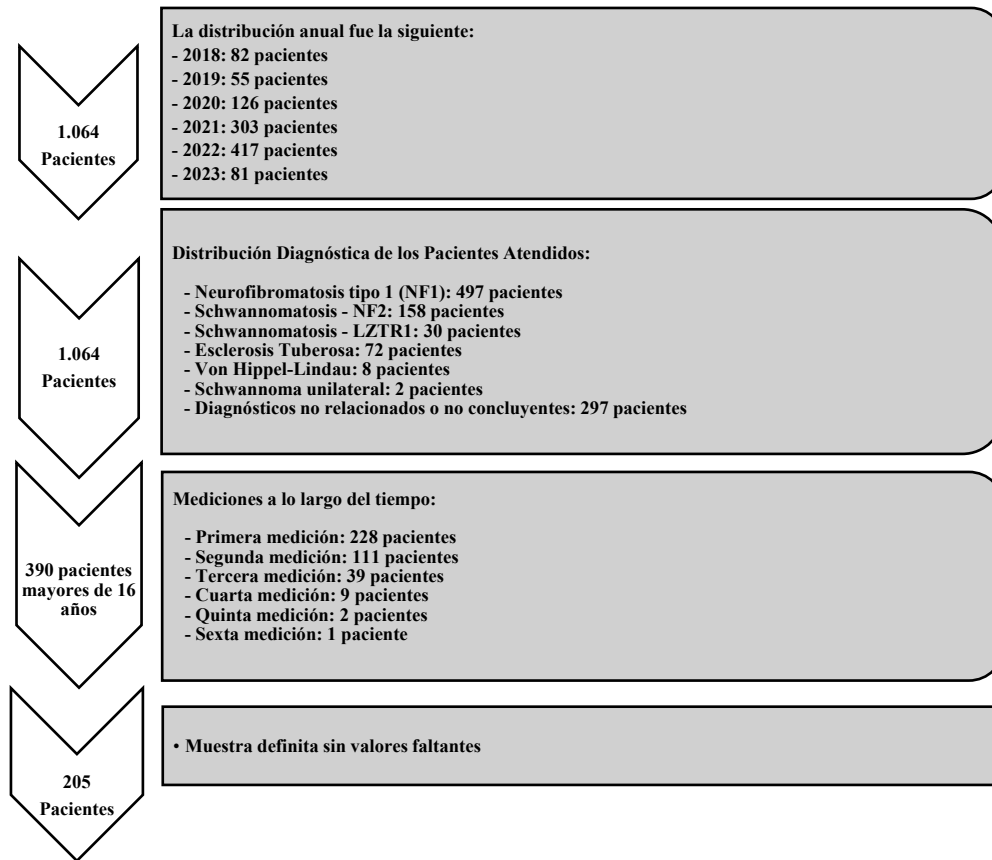
1. Diseño y Participantes

Se llevó a cabo un estudio de diseño descriptivo y transversal, cuyo objetivo principal fue evaluar la imagen corporal, la asistencia psicológica y el soporte social percibidos en relación con la CVRS en pacientes adultos con NF1. El estudio se fundamenta en un enfoque cuantitativo, con base en un razonamiento hipotético-deductivo y una muestra grupal. Las fuentes de referencia utilizadas fueron principalmente bibliográficas y metodológicas.

La muestra del presente estudio está compuesta por 205 pacientes adultos con diagnósticos en NF1, atendidos en la Unidad de Facomatosis del Hospital Germans Trias i Pujol, centro reconocido como Centro de Referencia Nacional (CSUR) para síndromes neurocutáneos en población adulta y miembro de la red europea ERN Genturis (Red europea de enfermedades raras genéticas de predisposición tumoral). Esta unidad ofrece atención especializada a personas con Neurofibromatosis (NF1, NF2 y SWN), Von Hippel-Lindau, Esclerosis Tuberosa y Sturge-Weber. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Germans Trias i Pujol y se hizo siguiendo la última versión de los principios éticos de la Declaración de Helsinki. Además, todos los participantes firmaron el consentimiento informado antes de ser evaluados. Detallamos el procedimiento en su correspondiente apartado.

Los criterios de inclusión para participar en el estudio consideraron a pacientes diagnosticados con NF1 confirmado según los criterios revisados de Legius et al. (2021) [43] (Figura 1). En cuanto a los criterios de exclusión, para asegurar el control de posibles sesgos, se excluyeron del análisis aquellos casos que presentaban datos incompletos [429,430].

Figura 1: Diagrama de flujo que ilustra el proceso de selección de la muestra aplicando los criterios de inclusión y exclusión.



2. Instrumentos

Datos sociodemográficos: Las variables sociodemográficas se recogieron mediante un cuestionario ad hoc diseñado para este estudio. Se solicitó la edad de los participantes en años, registrando también la fecha de nacimiento, la edad también se agrupó en cinco categorías: adolescentes (16–18 años), jóvenes adultos (19–24), adultos (25–44), personas de mediana edad (45–64) y mayores (65–80). En cuanto al género, se registró según lo reportado por cada participante (masculino o femenino). El nivel educativo fue indicado por los participantes y clasificado en estudios primarios, secundarios, bachillerato y universitarios. También se recabó información sobre el estado civil, diferenciando entre personas solteras, casadas, separadas o viudas. Finalmente, se incluyó la situación laboral actual, con opciones como empleado/a, desempleado/a, jubilado/a o baja laboral.

2.1. Imagen corporal

Grado de severidad cutánea: Evaluado por el equipo médico de la Unidad de Facomatosis a través de un índice clínico interno. Este índice clasifica la afectación cutánea de la NF1 en tres grados (leve, moderado y grave), en función del tipo, la cantidad y la distribución de manifestaciones como neurofibromas y manchas café con leche, y de su repercusión clínica. El grado 1, o afectación leve, indica la presencia de algunas características típicas de la enfermedad, como manchas café con leche y un número reducido de neurofibromas. El grado 2, o afectación moderada, se refiere a casos en los que no se observa un compromiso significativo de la salud general del paciente; en estos casos se identifican manchas café con leche junto a un número moderado de neurofibromas cutáneos y/o subcutáneos. Por último, el grado 3, o afectación grave, se caracteriza por la presencia de neurofibromas plexiformes y/o un número considerable de neurofibromas cutáneos y subcutáneos distribuidos por todo el cuerpo, cuyas manifestaciones tienen un impacto directo sobre la salud del paciente. Este índice se basa en los criterios diagnósticos de la NF1 [43].

S-BIS: La imagen corporal fue evaluada mediante la versión modificada de la Spanish Body Image Scale (S-BIS), adaptada específicamente para personas con neurofibromatosis tipo 1 (NF1). Esta herramienta se compone de 10 ítems en su versión original, aunque en esta adaptación se eliminaron los ítems 8 y 10 por no centrarse en la clínica característica de la neurofibromatosis, ya que no implica sentir tu cuerpo menos completo o la presencia de cicatrices, resultando en una versión de 8 ítems. Cada ítem se responde utilizando una escala tipo Likert de 4 puntos, que va de 0 (nada) a 3 (mucho), según la frecuencia o intensidad con la que el paciente experimenta determinadas sensaciones, pensamientos o conductas relacionadas con su imagen corporal. La puntuación total se calcula sumando las respuestas de cada ítem, con un rango que va de 0 a 24. Cuanto mayor sea la puntuación total, mayor será la alteración percibida de la imagen corporal. La escala es breve, fácil de aplicar y autoadministrada, lo que permite su uso en contextos clínicos sin requerir mucho tiempo ni supervisión especializada [331].

Ítem ad hoc sobre neurofibromas: Se añadió una pregunta específica para evaluar la insatisfacción con el aspecto de los neurofibromas, una de las manifestaciones clínicas más visibles y características de la NF1: “¿Se ha sentido insatisfecho con el aspecto de sus neurofibromas?”. Esta pregunta fue diseñada ad hoc para complementar la evaluación de la imagen corporal, ya que las escalas convencionales no abordan directamente este aspecto. Se utilizó una escala Likert de 4 puntos, con opciones de respuesta que van desde 0 (**nada**) a 3 (**mucho**), pasando por 1 (**un poco**) y 2 (**bastante**). Esta medida permite captar el grado subjetivo

de malestar estético percibido por el paciente en relación con esta manifestación cutánea específica.

2.2. Calidad de vida relacionada con la salud

EuroQoL: La CVRS se evaluó mediante el cuestionario EuroQoL (EQ-5D), un instrumento genérico diseñado para ser aplicable tanto a población general como a pacientes con diversas patologías. El EQ-5D permite al propio individuo valorar su estado de salud a través de un sistema descriptivo y una escala visual analógica, y además permite obtener un índice de utilidad basado en estudios poblacionales. El sistema descriptivo recoge información en cinco dimensiones de salud: movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión. Cada una de estas dimensiones se valora en tres niveles de gravedad: sin problemas, con algunos o moderados problemas y con problemas graves. La combinación de respuestas genera un perfil de salud compuesto por cinco dígitos. Adicionalmente, el cuestionario incluye una escala visual analógica vertical de 20 centímetros, conocida como EuroQoL Escala Visual (EQ-VAS), que va desde 0 (el peor estado de salud imaginable) hasta 100 (el mejor estado de salud imaginable). El individuo debe marcar el punto que mejor refleje su valoración del estado de salud general en el momento de la evaluación. Esta medida proporciona una puntuación subjetiva y continua que complementa la información del sistema descriptivo. A partir del perfil generado por las cinco dimensiones, es posible calcular un índice de utilidad o valor social. [431]. El índice final oscila entre 1 (salud perfecta) y 0 (equivalente a la muerte), aunque ciertos estados pueden obtener valores negativos si son percibidos como peores que la muerte. El cálculo se basa en una fórmula que resta una constante al valor base, penaliza por cada problema reportado según su dimensión y gravedad, y añade un valor adicional si existe al menos una dimensión con nivel 3 (parámetro N3) [432–434].

2.3. Soporte social y asistencia psicológica

Apoyo social (ad hoc): El apoyo social se recogió mediante una pregunta dicotómica (sí/no) en la que se preguntaba si el participante percibía contar con apoyo social en el momento de la evaluación. Esta variable permite identificar de forma general la existencia de soporte emocional o instrumental en el entorno del paciente. El objetivo de esta medida fue establecer una primera aproximación al nivel básico de acompañamiento social percibido.

Fuentes de apoyo social (ad hoc): En caso de que el participante respondiera afirmativamente a la presencia de apoyo social, se le solicitó que especificara sus fuentes principales, pudiendo

seleccionar más de una opción entre las siguientes categorías: familia, amigos, pareja, instituciones, redes sociales y otros. Esta pregunta permite explorar de forma cualitativa el tipo de red de soporte que rodea al paciente y qué vínculos se perciben como más significativos.

Asistencia psicológica (ad hoc): La asistencia psicológica se evaluó mediante una pregunta dicotómica que indagaba si el paciente estaba recibiendo apoyo psicológico profesional en el momento de la evaluación (sí/no). Esta pregunta tenía como finalidad identificar de manera directa la presencia de intervención terapéutica activa, el objetivo era constatar la existencia de contacto actual con un profesional de la salud mental

3. Procedimiento y Análisis Estadístico

La recogida de datos comenzó en 2018 y se extendió hasta 2023. Todos los participantes fueron citados a sus revisiones clínicas habituales y antes de entrar a consulta, firmaron el consentimiento informado y se les administró los cuestionarios autoadministrados.

El análisis de estos datos se hizo mediante el software R (versión 4.2.2), que incluyó análisis descriptivos, bivariados y multivariados. Para valorar la imagen corporal de los pacientes con NF1, se llevó a cabo un análisis factorial exploratorio (AFE) para examinar las propiedades psicométricas del S-BIS modificado, escala que adaptamos para valorar la imagen corporal en pacientes con NF1 [435–437]. Se realizaron comparaciones de medias mediante pruebas U de Mann-Whitney para variables cuantitativas y chi-cuadrado para cualitativas. Se comprobó la normalidad de las variables con test Shapiro-Wilk. Posteriormente, se realizaron regresiones múltiples por pasos (*stepwise*) para explorar los factores asociados a la CVRS y la imagen corporal, organizando las variables en dos bloques: variables sociodemográficas y variables clínicas e independientes (S-BIS y pregunta ad hoc sobre neurofibromas) [438]. Los criterios para inclusión o exclusión de variables se basaron en el estadístico R^2 ajustado y valores de $p \geq 0.05$ [439].

4. Resultados

4.1. Validación del cuestionario S-BIS modificado

La evaluación psicométrica de la escala S-BIS modificada, desarrollada para valorar la imagen corporal en pacientes con NF1, demostró propiedades sólidas en términos de estructura interna, fiabilidad y validez. Se llevó a cabo un AFE que confirmó una estructura unidimensional, en línea

con la versión original de la escala. El modelo de un solo factor explicó el 68% de la varianza total, con cargas factoriales elevadas en todos los ítems (entre 0.71 y 0.90). Las comunalidades fueron generalmente altas (máxima = 0.81), especialmente en los ítems Q1 y Q2, lo que indica que estos ítems están fuertemente representados por el factor general de imagen corporal. Por otro lado, los ítems Q7 y Q9 mostraron las comunalidades más bajas (0.54 y 0.50, respectivamente), aunque sus cargas factoriales se mantuvieron por encima del umbral aceptable (≥ 0.70), lo que respalda su inclusión en la escala.

La fiabilidad interna fue excelente, con un alfa de Cronbach global de 0.94. Ningún ítem comprometía la consistencia del instrumento: la eliminación individual de cualquier ítem mantenía el alfa entre 0.93 y 0.94. Las correlaciones ítem-total oscilaron entre 0.75 y 0.91, con valores especialmente altos en los ítems Q2 (0.91) y Q9 (0.90), lo que indica una fuerte contribución de estos elementos a la consistencia interna. Asimismo, las correlaciones inter-ítem y las ítem-resto se situaron por encima de 0.65 y 0.69, respectivamente, confirmando la homogeneidad y coherencia de los ítems que componen la escala.

Los indicadores de validez estructural también respaldaron el modelo: el índice TLI fue 0.95, superando el criterio de 0.90; el RMSR fue bajo (0.04), dentro del rango óptimo (< 0.06); y la prueba de adecuación muestral KMO arrojó un valor de 0.94, considerado excelente. Aunque el RMSEA fue de 0.10 (ligeramente superior al umbral recomendado), los resultados globales del modelo se consideran robustos. Además, la prueba de esfericidad de Bartlett fue significativa ($p < 0.001$), lo que indica que los datos eran adecuados para el análisis factorial (Tabla 1). En términos de validez convergente, la puntuación total del S-BIS modificada se asoció negativamente con la CVRS percibida. Las correlaciones con la escala EQ-5D y el EQ-VAS fueron de -0.52 y -0.53, respectivamente, lo que refleja que una peor imagen corporal se relaciona con una menor percepción de bienestar general. Asimismo, la medida Ad Hoc sobre neurofibromas, que evalúa la percepción negativa de las manifestaciones físicas, mostró una correlación positiva alta con el S-BIS mod. ($r = 0.83$), lo que sugiere una estrecha relación entre el grado de incomodidad estética y la percepción corporal alterada. Esta medida también presentó correlaciones negativas con la EQ-5D (-0.37) y el EQ-VAS (-0.41), reforzando el vínculo entre la apariencia física, el malestar subjetivo y la CVRS (Tabla 2). En conjunto, estos hallazgos respaldan la validez factorial, convergente y la fiabilidad interna del S-BIS modificado, posicionándolo como un instrumento riguroso y sensible para evaluar el impacto estético de la NF1 en la imagen corporal. Su sólida estructura psicométrica lo convierte en una herramienta útil tanto para la investigación como para la práctica clínica con población española.

Tabla 1: Análisis Factorial Exploratorio de la S-BIS modificada, Criterios de Fiabilidad y Validez

AFE (1 Factor)				
ítem	Carga factorial	Comunalidades		Unicidad
S-BIS Q1	0.90	0.81		0.19
S-BIS Q2	0.89	0.79		0.21
S-BIS Q3	0.85	0.71		0.29
S-BIS Q4	0.83	0.69		0.31
S-BIS Q5	0.83	0.68		0.32
S-BIS Q6	0.82	0.67		0.33
S-BIS Q7	0.73	0.54		0.46
S-BIS Q9	0.71	0.50		0.50
Proporción de varianza (0.68)				
Alfa de Cronbach total (α = 0.94)				
FIABILIDAD				
Ítem	Ítem-total	Inter-ítem	Ítem-resto	α de Cronbach
S-BIS Q1	0.86	0.67	0.81	0.93
S-BIS Q2	0.91	0.65	0.87	0.93
S-BIS Q3	0.85	0.67	0.80	0.93
S-BIS Q4	0.75	0.70	0.69	0.94
S-BIS Q5	0.85	0.67	0.79	0.93
S-BIS Q6	0.87	0.67	0.82	0.93
S-BIS Q7	0.77	0.69	0.71	0.94
S-BIS Q9	0.90	0.66	0.86	0.93
VALIDEZ				
Índice	Valor		Límite establecido	
TLI	0.95*		> 0.90	
RMSEA	0.10		< 0.08	
RMSR	0.04*		< 0.06	
KMO	0.94*		0.90 - 1.00 (Excelente)	
Test de Bartlett	< 0.001**		< 0.05	

α , alfa de Cronbach; EFA, análisis factorial exploratorio; TLI, índice de Tucker-Lewis; RMSEA, raíz del error cuadrático medio de aproximación; RMSR, raíz del residuo cuadrático medio; KMO, prueba de adecuación muestral de Kaiser-Meyer-Olkin; prueba de esfericidad de Bartlett, S-BIS, Spanish Body Image Scale.

Tabla 2: Correlaciones del S-BIS modificado y Neurofibromas (Ad. Hoc)

Variables	Rango	Media (DE)	1	2	3	4
S-BIS mod.	0 - 24	5.18 (6.25)	1.00			
Neurofibromas (Ad. Hoc)	0 - 3	1.96 (1.14)	0.83	1.00		
EQ-5D	0.00 - 1.00	0.78 (0.21)	-0.52	-0.37	1.00	
EQ-VAS	0 - 100	71.21 (26.60)	-0.53	-0.41	0.61	1.00

M, medias; DE, desviaciones estándar; S-BIS mod, Spanish Body Image Scale versión modificada; EQ-5D/ EQ-VAS, Escala EuroQoL 5D/ Escala EuroQoL Visual.

4.2. Descripción de la muestra

La muestra incluyó a 205 pacientes diagnosticados con NF1, mayores de 16 años y sin datos faltantes (Fig. 1). De ellos, 93 eran hombres (45.37%) y 112 mujeres (54.63%), con una edad media de 33.67 años (DE = 13.81). Las diferencias por sexo fueron significativas, siendo la media de edad menor en hombres (31.47 años) que en mujeres (35.50 años; $p < 0.001$). La distribución por edad muestra que la mayoría son adultos jóvenes (19–24 años; 36.10%), seguidos de adultos entre 25 y 44 años (35.61%), personas de mediana edad (45–64 años; 21.46%) y, en menor medida, adolescentes (3.41%) y mayores de 65 años (3.41%). Se encontraron diferencias significativas entre sexos ($p = 0.007$): los hombres se concentraban especialmente en el grupo de

19–24 años (49.46%), mientras que en mujeres fue más frecuente el grupo de 25–44 años (42.86%). Respecto al estado civil, la mayoría eran solteros (68.78%), con una proporción menor de casados (26.83%), divorciados (3.90%) y viudos (0.49%). Esta variable mostró diferencias por sexo ($p = 0.003$), destacando un mayor porcentaje de solteros entre los hombres (81.72%) y de casadas entre las mujeres (35.71%). Según su nivel educativo, el grupo más numeroso contaba con estudios de bachillerato o ciclo medio (38.05%), seguido de educación universitaria (28.29%), secundaria (18.54%), primaria (13.17%) y sin estudios (1.95%). La situación laboral de los pacientes, el 52.19% estaban empleados, un 40.49% desempleados, un 5.85% en situación de incapacidad temporal y un 1.46% jubilados.

El grado de afectación cutánea, medido en una escala de 1 a 3, tuvo una media global de 1.62 (DE = 0.77). Más de la mitad presentó un nivel bajo (56.10%), seguido de niveles medio (25.85%) y alto (18.05%). En cuanto a la imagen corporal, evaluada mediante la escala S-BIS modificada, la media general fue de 5.13 (DE = 6.25). Las mujeres obtuvieron puntuaciones más elevadas (6.36) frente a los hombres (3.63), diferencia que resultó significativa ($p < 0.001$). La percepción sobre los neurofibromas, medida con una escala ad hoc (0 a 3), arrojó una media de 0.95 (DE = 1.14). La mitad de la muestra (50.24%) indicó no presentar ningún problema relacionado a sus neurofibromas, mientras que el resto informó niveles crecientes de afectación: “un poco” (21.95%), “bastante” (10.73%) y “mucho” (17.07%). En lo referente a la CVRS, los resultados medios fueron de 0.77 (DE = 0.22) en la escala EQ-5D y de 71.6 (DE = 26.00) en la EQ-VAS. Ambos indicadores reflejaron diferencias estadísticamente significativas por sexo ($p < 0.001$): los hombres mostraron mejores puntuaciones (EQ-5D: 0.82; EQ-VAS: 76.57) que las mujeres (EQ-5D: 0.73; EQ-VAS: 67.48). Finalmente, la asistencia psicológica de los pacientes el 30.24% refirió haber recibido atención en salud mental. El apoyo social estuvo presente en el 77.07% de la muestra. La familia fue la principal fuente (70.73%), seguida de amigos (30.24%), pareja (19.02%), instituciones (4.39%), otros (4.39%) y redes sociales (1.46%) (Tabla 3).

Tabla 3: Variables de la muestra según sexo

Variable	Categorías / Rango	Total (n=205)	Hombres (n= 93/ %= 45.37)	Mujeres (n= 112 / %= 54.63)	W (p) / X ² (p)
		n (%) / M (DE)			
Edad	16 - 74	33.67 (13.81)	31.47 (13.73)	35.50 (13.68)	4371 (< 0.001) ***
Grupos de edad	Adolescente (16–18)	7 (3.41)	2 (2.15)	5 (4.46)	14.01 (0.007) **
	Joven adulto (19–24)	74 (36.10)	46 (49.46)	28 (25.00)	
	Adulto (25–44)	73 (35.61)	25 (26.88)	48 (42.86)	
	Mediana edad (45–64)	44 (21.46)	18 (19.35)	26 (23.21)	
	Mayor (65–80)	7 (3.41)	2 (2.15)	5 (4.46)	
Estado civil	Casado/a	55 (26.83)	15 (16.13)	40 (35.71)	13.58 (0.003) **
	Soltero/a	141 (68.78)	76 (81.72)	65 (58.04)	
	Divorciado/a	8 (3.90)	2 (2.15)	6 (5.36)	
	Viudo/a	1 (0.49)	0 (0)	1 (0.89)	
Nivel educativo	Sin estudios	4 (1.95)	2 (2.15)	2 (1.79)	7.61 (0.107)
	Primaria	27 (13.17)	15 (16.13)	12 (10.71)	
	Secundaria	38 (18.54)	21 (22.58)	17 (15.18)	
	Preparatoria	78 (38.05)	37 (39.78)	41 (36.61)	
	Universidad	58 (28.29)	18 (19.35)	40 (35.71)	
Situación laboral	Empleado/a	107 (52.19)	48 (51.61)	59 (52.68)	0.341 (0.952)
	Desempleado/a	83 (40.49)	39 (41.93)	44 (39.29)	
	Incapacidad temporal	12 (5.85)	5 (5.38)	7 (6.25)	
	Jubilado/a	3 (1.46)	1 (1.07)	2 (1.79)	
Severidad cutánea ^a	1 - 3	1.62 (0.77)	1.63 (0.75)	1.61 (0.80)	4371 (< 0.001) ***
	Baja	115 (56.10)	49 (52.69)	66 (58.93)	2.57 (0.277)
	Media	53 (25.85)	29 (31.18)	24 (21.43)	
	Alta	37 (18.05)	15 (16.13)	22 (19.64)	
Asistencia psicológica	Sí	62 (30.24)	22 (23.65)	40 (35.71)	2.95 (0.086)
	No	143 (69.76)	71 (76.34)	72 (64.29)	
Apoyo social	Sí	158 (77.07)	66 (74.19)	89 (79.46)	0.53 (0.467)
	No	47 (22.93)	27 (25.81)	23 (20.54)	
Fuentes de apoyo	Redes sociales	3 (1.46)	2 (2.15)	1 (0.89)	0.03 (0.871)
	Instituciones	9 (4.39)	4 (4.30)	5 (4.46)	< 0.001 (1)
	Otros	9 (4.39)	4 (4.30)	5 (4.46)	< 0.001 (1)
	Familia	145 (70.73)	60 (64.52)	85 (75.89)	2.65 (0.103)
	Amigos	79 (30.24)	33 (35.48)	46 (41.07)	0.45 (0.500)
	Pareja	39 (19.02)	18 (46.15)	21 (53.85)	< 0.001 (1)
EQ-5D	0.00 - 1.00	0.77 (0.22)	0.82 (0.22)	0.73 (0.22)	4278 (< 0.001) ***
EQ-VAS	0 - 100	71.6 (26.00)	76.57 (24.15)	67.48 (26.85)	4005 (< 0.001) ***
S-BIS mod.	0 - 24	5.13 (6.25)	3.63 (6.25)	6.36 (6.67)	1485 (< 0.001) ***
Neurofibromas (Ad Hoc) ^b	0 - 3	0.95 (1.14)	0.75 (1.04)	1.11 (1.20)	820 (< 0.001) ***
	Nada	103 (50.24)	53 (56.99)	50 (44.64)	5.03 (0.169)
	Un poco	45 (21.95)	21 (22.58)	24 (21.43)	
	Bastante	22 (10.73)	8 (8.60)	14 (12.50)	
	Mucho	35 (17.07)	11 (11.83)	24 (21.43)	

N, número de sujetos; %, porcentajes; M, medias; DE, desviaciones estándar; W, pruebas de Wilcoxon; X², prueba chi-cuadrado para variables no paramétricas; p, nivel de significación: < 0.05 (*), < 0.01 (**), < 0.001 (***); S-BIS mod, Spanish Body Image Scale versión modificada; EQ-5D/ EQ-VAS, Escala EuroQol 5D/ Escala EuroQoL Visual. ^a La severidad cutánea se consideró como variable numérica y categórica. ^b Los neurofibromas (Ad Hoc) se consideraron como variable numérica y categórica.

4.3. Imagen corporal, percepción negativa de los neurofibromas e índice de severidad cutánea

Los resultados del análisis de regresión simple indicaron que una mayor puntuación en la pregunta Ad Hoc sobre los neurofibromas se asociaba con un incremento significativo en la imagen corporal negativa, evaluada mediante el S-BIS modificado. Concretamente, por cada punto adicional en la escala Ad Hoc, la puntuación del S-BIS aumentó en 4.544 puntos ($p < 0.001$), lo que indica una fuerte asociación entre la percepción negativa de los neurofibromas y el malestar corporal.

Asimismo, la imagen corporal medida por el S-BIS modificado mostró asociaciones significativas con diversas variables sociodemográficas y clínicas. En cuanto al sexo, las mujeres presentaron puntuaciones significativamente más altas que los hombres en la escala S-BIS ($B = 2.722$, $p = 0.002$), lo que sugiere una mayor afectación de la imagen corporal en este grupo. La edad también se asoció positivamente con el S-BIS ($B = 0.100$, $p = 0.001$), reflejando que a medida que aumenta la edad, también lo hace la percepción negativa del cuerpo. Respecto a los grupos de edad, se observaron diferencias destacables: los adultos jóvenes (19–24 años) presentaron una disminución significativa en la puntuación del S-BIS modificado en comparación con los adolescentes ($B = -2.263$, $p = 0.012$), mientras que los participantes de mediana edad (45–64 años) mostraron un aumento significativo ($B = 3.260$, $p = 0.002$). Estos hallazgos podrían reflejar una mayor conciencia corporal o impacto de los síntomas en edades intermedias.

El índice de severidad cutánea se relacionó significativamente con la imagen corporal. Aquellos con puntuaciones generales más altas en severidad cutánea presentaron un incremento de 2.009 puntos en el S-BIS ($p < 0.001$), mientras que los pacientes clasificados con alta severidad cutánea mostraron un aumento adicional de 4.262 puntos en comparación con los de baja severidad ($p < 0.001$). Esto sugiere que la extensión y visibilidad de las lesiones cutáneas afectan de forma directa la percepción corporal.

En paralelo, se realizó una regresión simple tomando como variable dependiente la puntuación en la escala Ad Hoc sobre neurofibromas, obteniendo también asociaciones significativas con varias variables sociodemográficas. En este caso, las mujeres reportaron niveles más altos de incomodidad ante los neurofibromas que los hombres ($B = 0.354$, $p = 0.026$), y la edad nuevamente se asoció positivamente ($B = 0.022$, $p < 0.001$). En cuanto a los grupos de edad, se evidenció que los adultos jóvenes tenían menores niveles de percepción negativa sobre los neurofibromas en comparación con los adolescentes ($B = -0.550$, $p < 0.001$), mientras que las personas de mediana edad reportaron mayores niveles ($B = 0.734$, $p < 0.001$). Además, los

participantes en situación de baja laboral manifestaron un malestar significativamente mayor respecto a los desempleados ($B = 0.854$, $p = 0.011$), lo que podría estar relacionado con la repercusión física de la enfermedad en el entorno laboral.

En relación con la severidad cutánea, se observaron patrones similares a los descritos en el análisis del S-BIS. Un aumento general en el índice de severidad cutánea se tradujo en un incremento de 0.464 puntos en la escala Ad Hoc ($p < 0.001$), mientras que aquellos con alta severidad experimentaron un aumento de 0.857 puntos respecto al grupo con baja severidad ($p < 0.001$) (Tabla 4).

Tabla 4: Regresión simple para la imagen corporal (S-BIS modificado) y la presencia de Neurofibromas (Ad Hoc)

S-BIS MODIFICADO								
Variable ^a	Categorías ^b	Total (n=205)						
		B	β	SE (B)	Valor t	Pr ($> t $)	IC 95% (B)	
Género (Hombre)	Mujer	2.722	0.217	0.857	3.175	0.002 **	1.032	4.413
Edad	16 – 74	0.100	0.221	0.031	3.225	0.001 **	0.039	0.161
Grupos de edad (Adolescente)	Joven adulto	-2.263	-0.174	0.897	-2.524	0.012 *	- 4.031	- 0.495
	Mediana edad	3.260	0.215	1.040	3.133	0.002 **	1.208	5.311
Severidad cutánea (Baja)	-	2.009	0.246	0.568	3.537	< 0.001 ***	0.909	3.072
	Alta	4.262	0.245	1.167	3.651	< 0.001 ***	1.800	6.147
Neurofibromas (Ad Hoc)	-	4.544	0.828	0.216	21.046	< 0.001 ***	4.118	4.969
NEUROFIBROMAS (AD HOC)								
Variable ^a	Categorías ^b	Total (n=205)						
		B	β	SE (B)	Valor t	Pr ($> t $)	IC 95% (B)	
Género (Hombre)	Mujer	0.354	0.155	0.158	2.241	0.026 *	0.043	0.666
Edad	16 – 74	0.022	0.267	0.006	3.956	< 0.001 ***	0.011	0.033
Grupos de edad (Adolescente)	Joven adulto	-0.550	-0.232	0.161	-3.410	< 0.001 ***	-0.869	-0.232
	Mediana edad	0.734	0.265	0.187	3.921	< 0.001 ***	0.365	1.103
Situación laboral (Desempleado)	Baja laboral	0.854	0.176	0.334	2.554	0.011 *	0.195	1.513
Severidad cutánea (Baja)	-	0.464	0.316	0.098	4.744	< 0.001 ***	0.271	0.657
	Alta	0.857	0.290	0.198	4.321	< 0.001 ***	0.466	1.248

B, coeficiente de regresión; β , coeficiente de regresión estandarizado; EE, error estándar de B; t valor de B; Pr ($>|t|$), nivel de significación: < 0.05 (), < 0.01 (), < 0.001 (); IC 95%, intervalo de confianza del 95% para B. ^a Las variables seleccionadas corresponden a aquellas que se correlacionaron significativamente con ambas variables. ^b Se crearon variables ficticias (dummy) para aquellas variables cualitativas con más de dos categorías.

4.4. Calidad de vida relacionada con la salud

La CVRS, evaluada a través de la escala EQ-5D, mostró una asociación significativa con la imagen corporal (S-BIS modificado) y la percepción de los neurofibromas (Ad Hoc). Las regresiones simples revelaron que todas las subescalas del EQ-5D se relacionaron de forma significativa con el S-BIS modificado, con valores de p inferiores a 0.05 en todos los casos. Entre las dimensiones del EQ-5D, los problemas en las actividades diarias presentaron la asociación más fuerte con la imagen corporal negativa ($B = 6.077$, $p < 0.001$), seguidos de las dimensiones

de ansiedad/depresión ($B = 40.916, p < 0.001$) y dolor/malestar ($B = 4.129, p < 0.001$). Estas tres dimensiones fueron las que mayor impacto mostraron sobre la percepción corporal, indicando que el malestar psicológico y funcional se traduce en una mayor insatisfacción con la imagen corporal. Aunque en menor medida, las dimensiones de movilidad ($B = 2.819, p = 0.013$) y autocuidado ($B = 3.522, p = 0.014$) también se asociaron significativamente con el S-BIS, lo que sugiere que las limitaciones físicas, incluso leves, pueden afectar la forma en que las personas con NF1 perciben su cuerpo, aunque su efecto es más moderado en comparación con los aspectos emocionales y funcionales.

En cuanto a la percepción negativa de los neurofibromas, medida con la escala Ad Hoc, también se hallaron asociaciones significativas con las subescalas del EQ-5D, especialmente en las dimensiones de actividades diarias ($B = 0.920, p < 0.001$), dolor ($B = 0.591, p < 0.001$), y ansiedad/depresión ($B = 0.629, p < 0.001$). Estos resultados reflejan que el malestar relacionado con la apariencia de los neurofibromas está vinculado con limitaciones funcionales, molestias físicas y afectación emocional. En contraste, las dimensiones de movilidad ($B = 0.362, p = 0.080$) y autocuidado ($B = 0.259, p = 0.326$) no mostraron relaciones estadísticamente significativas con la escala Ad Hoc, lo cual indica que la incomodidad estética relacionada con los neurofibromas no se traduce necesariamente en dificultades para moverse o cuidar de uno mismo (Tabla 5)

Tabla 5: Regresiones simples con S-BIS modificado/ Neurofibromas (Ad Hoc) y subescalas del EQ-5D

S-BIS MODIFICADO							
Variables a	Total (n=205)						
	B	β	SE (B)	Valor t	Pr ($> t $)	IC 95% (B)	
EQ-5D (Movilidad)	2.819	0.174	1.120	2.518	0.013*	0.611	5.027
EQ-5D (Autocuidado)	3.522	0.171	1.425	2.472	0.014*	0.713	6.332
EQ-5D (Actividades Diarias)	6.077	0.062	0.797	7.628	<0.001***	4.506	7.648
EQ-5D (Dolor)	4.129	0.414	0.637	6.482	<0.001***	20.873	50.384
EQ-5D (Ansiedad/Depresión)	40.916	0.502	0.594	8.281	<0.001***	3.745	6.086
NEUROFIBROMAS (AD HOC)							
Variables a	Total (n=205)						
	B	β	SE (B)	Valor t	Pr ($> t $)	IC 95% (B)	
EQ-5D (Movilidad)	0.362	0.123	0.206	1.761	0.080	-0.043	0.768
EQ-5D (Autocuidado)	0.259	0.069	0.263	0.985	326	-0.259	0.777
EQ-5D (Actividades Diarias)	0.920	0.392	0.151	6.070	<0.001***	0.621	1.218
EQ-5D (Dolor)	0.591	0.325	0.121	4.901	<0.001***	0.353	0.829
EQ-5D (Ansiedad/Depresión)	0.629	0.353	0.117	5.371	<0.001***	0.398	0.860

B, coeficiente de regresión; β , coeficiente de regresión estandarizado; EE, error estándar de B; t , valor de B; Pr ($>|t|$), nivel de significación: < 0.05 (*), < 0.01 (**), < 0.001 (***); IC 95%, intervalo de confianza del 95% para B; S-BIS modificado, Spanish Body Image Scale versión modificada; EQ-5D/ EQ-VAS, Escala EuroQol 5D/ Escala EuroQol Visual.

Se llevaron a cabo análisis de regresión múltiple para examinar los predictores de la CVRS en pacientes con NF1, utilizando como variables dependientes la escala EQ-5D y la escala visual analógica EQ-VAS, e incluyendo variables sociodemográficas, clínicas y psicológicas.

El modelo para la EQ-5D incluyó como predictores el género, edad, estado civil, nivel educativo, situación laboral, índice de severidad cutánea, la escala S-BIS modificada y la percepción de

neurofibromas (Ad Hoc). Entre estos, la imagen corporal (S-BIS mod.) fue el predictor más significativo ($p < 0.001$). Concretamente, por cada punto adicional en la escala S-BIS, se observó una disminución de 0.021 en la puntuación de CVRS ($B = -0.021$; IC 95%: -0.813 a -0.397), lo que indica que una peor percepción corporal se asocia con una CVRS inferior. En cuanto a las variables clínicas, los pacientes con una severidad cutánea moderada presentaron una puntuación significativamente más alta en la EQ-5D en comparación con aquellos con baja severidad ($B = 0.082$; $p = 0.011$), mientras que no se observaron diferencias significativas entre el grupo de alta severidad y el de baja severidad ($B = 0.016$; $p = 0.667$).

A nivel sociodemográfico, se identificaron otros predictores significativos. La edad se asoció negativamente con la CVRS ($B = -0.003$; $p = 0.019$), lo que sugiere un deterioro progresivo de la CVRS con el aumento de la edad. Por su parte, el estado civil mostró asociaciones positivas: tanto los pacientes casados ($B = 0.114$; $p = 0.006$) como los divorciados ($B = 0.173$; $p = 0.020$) reportaron mejor CVRS que los solteros. En contraste, ni el género, ni el nivel educativo, ni la situación laboral alcanzaron significación estadística en este modelo. Asimismo, la escala Ad Hoc sobre neurofibromas no fue un predictor significativo de la CVRS en la EQ-5D ($B = 0.033$; $p = 0.116$), lo que sugiere que la percepción estética de los tumores no influye directamente en esta medida compuesta de salud general cuando se controlan otras variables.

En el modelo de regresión para la EQ-VAS, se incluyeron el género, los grupos de edad, el nivel educativo, el S-BIS modificado y la escala Ad Hoc sobre neurofibromas. De nuevo, el S-BIS modificado fue un predictor significativo y relevante: puntuaciones más altas en imagen corporal negativa se asociaron con una disminución de 2.599 puntos en la puntuación del EQ-VAS ($B = -2.599$; $p < 0.001$), lo que refuerza el impacto de la autopercepción corporal en la valoración subjetiva de salud global. Además, el nivel educativo mostró un efecto importante y positivo sobre la CVRS. En comparación con los participantes sin estudios, todos los niveles educativos superiores se asociaron con puntuaciones más altas en la EQ-VAS, siendo significativas las categorías de primaria ($B = 31.952$; $p = 0.006$), secundaria ($B = 33.550$; $p = 0.003$), bachillerato ($B = 42.264$; $p < 0.001$) y universidad ($B = 42.661$; $p < 0.001$). Estos resultados sugieren una relación positiva entre la formación académica y la percepción de bienestar general.

Ni el género ($B = -3.230$; $p = 0.315$) ni los grupos de edad alcanzaron significación estadística en este modelo. La variable Ad Hoc sobre neurofibromas se acercó al umbral de significación ($B = 4.370$; $p = 0.066$), pero no se consideró estadísticamente significativa (Tabla 6).

Tabla 6: Regresión múltiple para la Escala EuroQol (EQ-5D) y Escala EuroQol Visual (EQ-VAS)

ESCALA EUROQOL (EQ-5D)								
Variables ^a	Categorías ^b	Total (n=205)						
		B	β	SE (B)	Valor t	Pr (> t)	IC 95% (B)	
Género (Hombre)	Mujer	-0.043	-0.096	0.062	-1.558	0.121	-0.217	0.025
Edad	-	-0.003	-0.201	0.085	-2.371	0.019 *	-0.367	-0.035
Estado civil (Soltero)	Casado	0.114	0.229	0.082	2.797	0.006 **	0.069	0.389
	Divorciado	0.173	0.152	0.065	2.343	0.020 *	0.025	0.278
Nivel educativo (Sin estudios)	Secundaria	0.042	0.092	0.060	1.536	0.126	-0.025	0.210
Situación laboral (Desempleado)	Baja laboral	-0.103	-0.110	0.061	-1.806	0.072	-0.229	0.009
Severidad cutánea (Baja)	Media	0.082	0.163	0.063	2.580	0.011 *	0.039	0.286
	Alta	0.016	0.028	0.065	0.430	0.667	-0.099	0.155
S-BIS mod.	-	-0.021	-0.605	0.106	-5.710	< 0.001 ***	-0.813	-0.397
Neurofibromas (Ad Hoc)	-	0.033	0.170	0.108	1.579	0.116	-0.041	0.382
ESCALA EUROQOL VISUAL (EQ-VAS)								
Variables ^a	Categorías ^b	Total (n=205)						
		B	β	SE	Valor t	Pr (> t)	IC 95% (B)	
Género (Hombre)	Mujer	-3.230	-0.062	0.062	-1.007	0.315	-0.183	0.059
Grupos de edad (Adolescente)	Joven adulto	6.145	0.114	0.063	1.814	0.071	-0.009	0.237
	Mayor	-10.825	-0.076	0.058	-1.297	0.196	-0.190	0.039
Nivel educativo (Sin estudios)	Primaria	31.952	0.417	0.149	2.793	0.006 **	0.124	0.709
	Secundaria	33.550	0.503	0.168	3.001	0.003 **	0.174	0.831
	Bachillerato	42.264	0.791	0.206	3.842	< 0.001 ***	0.388	1.195
	Universidad	42.661	0.741	0.192	3.861	< 0.001 ***	0.365	1.117
S-BIS mod.	-	-2.599	-0.624	0.104	-6.023	< 0.001 ***	-0.827	-0.421
Neurofibromas (Ad Hoc)	-	4.370	0.191	0.104	1.846	0.066	-0.012	0.394

B, coeficiente de regresión; β , coeficiente de regresión estandarizado; EE, error estándar de B; t, valor de B; Pr (>|t|), nivel de significación: < 0.05 (*), < 0.01 (**), < 0.001 (***); IC 95%, intervalo de confianza del 95% para B; S-BIS mod, Spanish Body Image Scale versión modificada; EQ-5D/ EQ-VAS, Escala EuroQol 5D/ Escala EuroQol Visual.

^a La tabla muestra las variables seleccionadas según el método Stepwise (por pasos); ^b Se crearon variables ficticias (dummy) para aquellas variables cualitativas con más de dos categorías.

4.5. Asistencia psicológica y soporte social

El análisis de correlaciones mostró que la asistencia psicológica en pacientes con NF1 se asocia de forma significativa con diversas variables clínicas, sociodemográficas y de apoyo social. Desde el punto de vista clínico, se identificó una asociación positiva entre la asistencia psicológica y el índice de severidad cutánea ($p = 0.159$; $p = 0.023$), especialmente entre quienes presentaban alta severidad cutánea ($p = 0.188$; $p = 0.007$), lo que sugiere que el impacto visible de la enfermedad puede motivar una mayor búsqueda de apoyo profesional. En contraste, no se observaron relaciones significativas con los niveles de severidad media ($p = -0.025$; $p = 0.722$). En cuanto a la CVRS, se halló una correlación negativa entre el EQ-5D y la asistencia psicológica ($p = -0.238$; $p < 0.001$), lo que indica que quienes tienen una peor percepción de su estado general de salud son más propensos a recibir atención psicológica. La escala EQ-VAS, sin embargo, no mostró una asociación significativa ($p = -0.101$; $p = 0.150$). Respecto a la imagen corporal, evaluada con

la escala S-BIS modificada, se observó una correlación directa con la asistencia psicológica ($\rho = 0.218$; $p = 0.002$), lo que respalda la idea de que un mayor malestar relacionado con la imagen lleva a un mayor uso de recursos psicológicos. En cambio, la percepción de los neurofibromas mediante la escala Ad Hoc no se asoció significativamente con la asistencia psicológica ($\rho = 0.077$; $p = 0.270$). En términos de apoyo social, la asistencia psicológica estuvo positivamente correlacionada con contar con apoyo en general ($\rho = 0.208$; $p = 0.003$), y más concretamente con el apoyo recibido de familiares ($\rho = 0.190$; $p = 0.006$), amigos ($\rho = 0.155$; $p = 0.026$) y otras fuentes no institucionales ($\rho = 0.170$; $p = 0.015$). Las fuentes institucionales y redes sociales no mostraron correlaciones significativas.

Desde una perspectiva sociodemográfica, se observó una relación significativa entre el estado civil y la asistencia psicológica, con menores niveles de atención psicológica entre los pacientes casados ($\rho = -0.183$; $p = 0.009$). Además, tener estudios universitarios se asoció positivamente con recibir atención psicológica ($\rho = 0.152$; $p = 0.029$), lo que puede estar relacionado con una mayor conciencia sobre la salud mental o mejor acceso a recursos. El resto de los niveles educativos no presentaron relaciones significativas. Otras variables, como el género ($\rho = 0.131$; $p = 0.062$), la edad ($\rho = -0.112$; $p = 0.111$) y la situación laboral ($\rho = -0.135$; $p = 0.053$), mostraron tendencias no significativas, aunque próximas al umbral estadístico en algunos casos (Tabla 7).

Tabla 7: Correlaciones con Asistencia Psicológica y la Variables del Estudio

Variable	Categorías	Total (n=205)	
		Spearman (ρ)	Pr ($> \rho $)
Género (Hombre)	Mujer	0.131	0.062
Edad	-	-0.112	0.111
Grupos de edad (Adolescente)	Joven adulto	0.102	0.145
	Adulto	-0.002	0.980
	Mediana edad	-0.111	0.112
	Mayor	-0.007	0.922
Estado civil (Soltero)	Casado	-0.183	0.009 **
	Divorciado	0.032	0.651
	Viudo	-0.046	0.512
Nivel educativo (Sin estudios)	Primaria	0.026	0.709
	Secundaria	-0.095	0.173
	Bachillerato	-0.057	0.420
	Universidad	0.152	0.029 *
Situación laboral (Desempleado)	Empleado	-0.135	0.053
	Baja laboral	0.017	0.811
	Jubilado	-0.080	0.253
Severidad cutánea (Baja)	-	0.159	0.023 *
	Media	-0.025	0.722
	Alta	0.188	0.007 **
Apoyo social (No tiene apoyo social)	Sí	0.208	0.003 **
Fuente de apoyo (No presenta ese apoyo)	Redes sociales	0.097	0.168
	Instituciones	0.066	0.345
	Otros	0.170	0.015 *
	Familia	0.190	0.006 **
	Amigos	0.155	0.026 *
	Pareja	-0.022	0.760
EQ-5D	-	-0.238	< 0.001 ***
EQ-VAS	-	-0.101	0.150
S-BIS mod.	-	0.218	0.002 **
Neurofibromas (Ad Hoc)	-	0.077	0.270

ρ , coeficiente de Spearman; Pr ($>|\rho|$), nivel de significación: < 0.05 (*), < 0.01 (**), < 0.001 (***). S-BIS mod, Spanish Body Image Scale versión modificada; EQ-5D/ EQ-VAS, Escala EuroQol 5D/ Escala EuroQoL Visual.

El análisis correlacional mostró que el apoyo social en pacientes con NF1 se asocia con múltiples factores clínicos, sociodemográficos y relacionales, aunque no con los indicadores de imagen corporal o percepción estética de los tumores.

A nivel clínico, se observó que el índice de severidad cutánea media se correlaciona negativamente tanto con el apoyo social general ($\rho = -0.155$; $p = 0.026$) como con el apoyo proveniente de familia ($\rho = -0.159$; $p = 0.023$) y de amigos ($\rho = -0.147$; $p = 0.035$), sugiriendo que en pacientes con afectación cutánea moderada se percibe menor soporte social o hay una posible retirada de las fuentes de apoyo más cercanas. En relación con la CVRS, el EQ-5D se correlacionó de manera negativa con el apoyo social global ($\rho = -0.210$; $p = 0.002$) y, de forma más específica, con el apoyo familiar ($\rho = -0.169$; $p = 0.015$). Este patrón sugiere que los pacientes que perciben mayor apoyo tienden a reportar peores niveles de salud percibida, posiblemente

debido a que reciben más ayuda cuando su estado funcional o emocional se encuentra deteriorado. El apoyo social también se asoció positivamente con la asistencia psicológica ($\rho = 0.208$; $p = 0.003$), especialmente cuando dicho apoyo provenía de familiares ($\rho = 0.190$; $p = 0.006$), amigos ($\rho = 0.155$; $p = 0.026$) y otras fuentes personales ($\rho = 0.170$; $p = 0.015$). Esto indica que la red de apoyo emocional cumple una función facilitadora en el acceso o la continuidad del cuidado psicológico.

Desde el punto de vista sociodemográfico, el apoyo social general se correlacionó negativamente con la edad ($\rho = -0.179$; $p = 0.010$) y fue menos frecuente en personas de mediana edad ($\rho = -0.139$; $p = 0.047$). Sin embargo, los jóvenes adultos reportaron niveles de apoyo ligeramente superiores ($\rho = 0.144$; $p = 0.039$), reflejando posiblemente dinámicas generacionales en la percepción y búsqueda de apoyo. En cuanto al estado civil, los pacientes casados tendieron a recibir menos apoyo de familiares ($\rho = -0.143$; $p = 0.041$) y amigos ($\rho = -0.253$; $p < 0.001$), pero más de la pareja ($\rho = 0.239$; $p < 0.001$), lo cual es esperable por la redistribución natural del soporte emocional en relaciones conyugales estables. Por otro lado, los pacientes empleados recibieron significativamente menos apoyo familiar que los desempleados ($\rho = -0.165$; $p = 0.018$), lo cual podría reflejar una mayor percepción de autosuficiencia o menor necesidad explícita de apoyo en contextos laborales activos. En términos educativos, los niveles de instrucción no mostraron asociaciones consistentes con el apoyo social general. No obstante, un hallazgo destacable fue la asociación entre la educación primaria y el apoyo institucional ($\rho = 0.198$; $p = 0.004$), lo que sugiere que quienes tienen menor formación formal pueden recurrir más a redes de ayuda estructuradas o formales.

En lo referente a las fuentes específicas de apoyo, las correlaciones más fuertes se dieron entre el apoyo general y los vínculos personales más cercanos: familia ($\rho = 0.848$), amigos ($\rho = 0.432$) y pareja ($\rho = 0.264$), todas con significación altamente significativa ($p < 0.001$). Las fuentes menos utilizadas fueron instituciones, otros y redes sociales, que no mostraron asociaciones significativas con variables clínicas ni con CVRS. Por último, ni el S-BIS modificado ni la escala Ad Hoc sobre neurofibromas se correlacionaron significativamente con el apoyo social ni con ninguna de sus fuentes, lo que sugiere que la percepción del cuerpo o de las lesiones visibles en la piel no influye directamente en la percepción de apoyo, al menos desde una perspectiva cuantitativa (Tabla 8 y 9-10)

Tabla 8: Correlaciones con Apoyo Social y la Variables del Estudio

Variable	Categorías	Total (n=205)	
		Spearman (ρ)	Pr ($> \rho $)
Género (<i>Hombre</i>)	Mujer	0.062	0.374
Edad	-	-0.179	0.010*
Grupos de edad (<i>Adolescente</i>)	Joven adulto	0.144	0.039*
	Adulto	-0.031	0.663
	Mediana edad	-0.139	0.047*
	Mayor	-0.089	0.204
Estado civil (<i>Soltero</i>)	Casado	-0.115	0.101
	Divorciado	-0.010	0.888
	Viudo	0.038	0.587
Nivel educativo (<i>Sin estudios</i>)	Primaria	0.075	0.284
	Secundaria	-0.068	0.330
	Bachillerato	0.021	0.764
	Universidad	0.008	0.913
Situación laboral (<i>Desempleado</i>)	Empleado	-0.150	0.032*
	Baja laboral	0.136	0.052
	Jubilado	-0.127	0.070
Severidad cutánea (<i>Baja</i>)	-	-0.094	0.180
	Media	-0.155	0.026*
	Alta	0.015	0.836
Apoyo social (<i>No tiene apoyo social</i>)	Sí	0.208	0.003**
Fuente de apoyo (<i>No presenta ese apoyo</i>)	Redes sociales	0.066	0.344
	Instituciones	0.117	0.095
	Otros	0.117	0.095
	Familia	0.848	<0.001***
	Amigos	0.432	<0.001***
	Pareja	0.264	<0.001***
EQ-5D	-	-0.210	0.002**
EQ-VAS	-	-0.086	0.223
S-BIS mod.	-	0.119	0.089
Neurofibromas (Ad Hoc)	-	0.004	0.953

ρ , coeficiente de Spearman; Pr ($>|\rho|$), nivel de significación: <0.05 (*), <0.01 (**), <0.001 (***). S-BIS mod, Spanish Body Image Scale versión modificada; EQ-5D/ EQ-VAS, Escala EuroQol 5D/ Escala EuroQoL Visual.

Tabla 9: Correlaciones con Fuentes de Apoyo Social y Variables Estudio (I)

Variable	Categoría	Fuentes de Apoyo Social					
		Redes Sociales		Instituciones		Otros	
		ρ	$\Pr(> \rho)$	ρ	$\Pr(> \rho)$	ρ	$\Pr(> \rho)$
Género (Hombre)	Mujer	-0.052	0.458	0.004	0.955	0.004	0.955
Edad	-	-0.065	0.352	0.093	0.186	0.045	0.526
Grupos de edad (Adolescente)	Joven adulto	-0.007	0.921	-0.062	0.378	-0.012	0.861
	Adulto	0.079	0.260	0.089	0.203	-0.010	0.885
	Mediana edad	-0.064	0.364	-0.054	0.442	0.062	0.378
	Mayor	-0.023	0.744	0.091	0.195	-0.040	0.566
Estado civil (Soltero)	Casado	-0.074	0.293	0.085	0.225	0.031	0.654
	Divorciado	-0.025	0.727	-0.043	0.539	-0.043	0.539
	Viudo	-0.009	0.903	-0.015	0.831	-0.015	0.831
Nivel educativo (Sin estudios)	Primaria	-0.047	0.499	0.198	0.004**	-0.013	0.853
	Secundaria	-0.058	0.408	-0.102	0.145	-0.041	0.560
	Bachillerato	0.072	0.306	0.028	0.688	0.028	0.688
	Universidad	0.014	0.846	-0.082	0.244	0.024	0.733
Situación laboral (Desempleado)	Empleado	-0.046	0.512	-0.081	0.249	0.014	0.838
	Baja laboral	-0.030	0.665	0.048	0.494	-0.053	0.447
	Jubilado	-0.015	0.833	-0.026	0.710	-0.026	0.710
Severidad cutánea (Baja)	-	-0.104	0.139	0.047	0.501	0.009	0.893
	Media	-0.072	0.305	0.037	0.602	-0.018	0.800
	Alta	-0.057	0.415	0.023	0.741	0.023	0.741
Asistencia Psicológica (No asiste al psicólogo)	Sí	0.097	0.168	0.066	0.345	0.170	0.015*
Fuente de apoyo (No presenta ese apoyo)	Redes sociales	-	-	-0.026	0.710	0.117	0.095
	Instituciones	-0.026	0.710	-	-	-0.026	0.710
	Otros	-0.026	0.710	-0.046	0.513	-	-
	Familia	0.078	0.264	-0.019	0.785	0.086	0.223
	Amigos	0.070	0.316	0.075	0.286	-0.023	0.744
	Pareja	-0.059	0.400	0.017	0.804	-0.043	0.539
EQ-5D	-	0.026	0.708	-0.086	0.222	-0.058	0.411
EQ-VAS	-	0.021	0.769	-0.090	0.198	-0.069	0.325
S-BIS mod.	-	-0.046	0.517	0.118	0.093	0.058	0.412
Neurofibromas (Ad Hoc)	-	-0.013	0.858	0.057	0.419	-0.002	0.973

ρ , coeficiente de Spearman; $\Pr(>|\rho|)$, nivel de significación: <0.05 (*), <0.01 (**), <0.001 (***). S-BIS mod, Spanish Body Image Scale versión modificada; EQ-5D/ EQ-VAS, Escala EuroQol 5D/ Escala EuroQoL Visual.

Tabla 10: Correlaciones con Fuentes de Apoyo Social y Variables Estudio (II)

Variable	Categoría	Fuentes de Apoyo Social					
		Familia		Amigos		Pareja	
		ρ	$\text{Pr}(> \rho)$	ρ	$\text{Pr}(> \rho)$	ρ	$\text{Pr}(> \rho)$
Género (Hombre)	Mujer	0.124	0.075	0.057	0.416	-0.008	0.913
Edad	-	-0.239	0.001**	-0.238	0.001**	0.199	0.004**
Grupos de edad (Adolescente)	Joven adulto	0.193	0.005**	0.177	0.011*	-0.183	0.009**
	Adulto	-0.059	0.401	0.018	0.796	0.107	0.128
	Mediana edad	-0.186	0.008**	-0.219	0.002**	0.110	0.117
	Mayor	-0.056	0.424	-0.094	0.182	-0.023	0.747
Estado civil (Soltero)	Casado	-0.143	0.041*	-0.253	<0.001***	0.239	<0.001***
	Divorciado	0.019	0.788	0.047	0.499	0.031	0.662
	Viudo	-0.109	0.120	-0.055	0.430	-0.034	0.629
Nivel educativo (Sin estudios)	Primaria	0.060	0.390	-0.012	0.864	0.105	0.133
	Secundaria	-0.052	0.461	-0.068	0.331	0.025	0.726
	Bachillerato	-0.004	0.957	0.019	0.782	-0.098	0.161
	Universidad	0.047	0.503	0.081	0.247	-0.001	0.989
Situación laboral (Desempleado)	Empleado	-0.165	0.018*	-0.025	0.725	0.116	0.099
	Baja laboral	0.069	0.325	0.016	0.820	0.091	0.195
	Jubilado	-0.100	0.153	-0.096	0.169	0.044	0.527
Severidad cutánea (Baja)	—	-0.115	0.101	-0.084	0.231	-0.044	0.534
	Media	-0.159	0.023*	-0.147	0.035*	0.026	0.711
	Alta	-0.005	0.946	0.019	0.783	-0.066	0.348
Asistencia Psicológica (No asiste al psicólogo)	Sí	0.190	0.006**	0.155	0.026*	-0.022	0.760
Fuente de apoyo (No presenta ese apoyo)	Redes sociales	0.078	0.264	0.070	0.316	-0.059	0.400
	Instituciones	-0.019	0.785	0.075	0.286	0.017	0.804
	Otros	0.086	0.223	-0.023	0.744	-0.043	0.539
	Familia	-	-	0.465	<0.001***	0.175	0.012*
	Amigos	0.465	<0.001***	-	-	0.255	<0.001***
	Pareja	0.175	0.012*	0.255	<0.001***	-	-
EQ-5D	—	-0.169	0.015*	0.003	0.965	-0.063	0.370
EQ-VAS	—	-0.078	0.267	-0.001	0.991	-0.102	0.145
S-BIS mod.	—	0.080	0.252	0.074	0.291	0.069	0.326
Neurofibromas (Ad Hoc)	—	-0.002	0.979	0.017	0.808	0.065	0.356

ρ , coeficiente de Spearman; $\text{Pr}(>|\rho|)$, nivel de significación: <0.05 (*), <0.01 (**), <0.001 (***). S-BIS mod, Spanish Body Image Scale versión modificada; EQ-5D/ EQ-VAS, Escala EuroQol 5D/ Escala EuroQoL Visual.

5. Resumen de Aportaciones del Estudio

El presente estudio tuvo como objetivo principal evaluar la imagen corporal, la asistencia psicológica y el soporte social percibidos en relación con la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en personas adultas con neurofibromatosis tipo 1 (NF1). Asimismo, se analizó la validez y fiabilidad de la escala S-BIS modificada para evaluar la imagen corporal en esta población. A partir de los resultados obtenidos, se pueden extraer según sus objetivos específicos:

- a) La escala S-BIS modificada demostró ser un instrumento válido y fiable para la evaluación de la imagen corporal en adultos con NF1. Su estructura permitió captar dimensiones subjetivas relevantes como la inseguridad corporal, la baja autoconfianza y la percepción de falta de atractivo, sin necesidad de puntos de corte clínicos, lo que favorece su uso como herramienta de seguimiento en contextos clínicos.
- b) Las alteraciones en la imagen corporal se asociaron significativamente con una menor CVRS, mostrando una mayor capacidad predictiva que la gravedad de las manifestaciones cutáneas. Este hallazgo destaca la importancia de incluir la evaluación de la imagen corporal como parte central en la atención de personas con NF1.
- c) La asistencia psicológica fue más frecuente en pacientes con mayor alteración de la imagen corporal, lo que indica que estos pacientes tienden a buscar o requerir más apoyo profesional. Sin embargo, no todos los que experimentaban malestar contaban con atención especializada, lo que subraya la necesidad de mejorar el acceso y la derivación a recursos psicológicos específicos para esta población. De igual manera, El soporte social percibido mostró una relación relevante con la CVRS. Los pacientes que consideraban contar con una red de apoyo sólida tendieron a valorar más positivamente su calidad de vida. En cambio, aquellos con una imagen corporal más alterada a menudo no contaban con redes de apoyo sólidas, a pesar de haber recibido atención psicológica.

Estudio 2: Evaluación cognitiva en pacientes adultos con NF1 sin otros trastornos cognitivos y el papel de las variables clínicas.

Antecedentes: La NF1 es un trastorno genético caracterizado por déficits cognitivos, incluyendo alteraciones en la atención, la memoria, la función ejecutiva y la velocidad de procesamiento, que afectan el funcionamiento cotidiano. No obstante, la función cognitiva en adultos con NF1 sigue siendo poco clara. Esta investigación tiene como objetivo describir la función cognitiva en pacientes adultos con NF1 sin discapacidades cognitivas previas, y evaluar los resultados psicológicos y clínicos asociados.

Resultados: Ochenta y siete pacientes con NF1 participaron en el estudio para evaluar la función cognitiva en la edad adulta. Completaron cuestionarios sobre datos sociodemográficos, variables psicológicas y siete dominios cognitivos previamente identificados como afectados en la NF1, principalmente en población pediátrica. Los dominios evaluados fueron: memoria visual, memoria verbal, función ejecutiva, atención, habilidad visuoespacial, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento visomotor. De los siete dominios evaluados, solo la función ejecutiva mostró una afectación clínica ($z = -2.428$). Los demás dominios, aunque dentro del rango normal, obtuvieron puntuaciones por debajo de los datos normativos poblacionales. La atención ($z = -1.157$) se situó notablemente por debajo del rango esperado. Curiosamente, la atención presentó correlaciones significativas con el índice de severidad cutánea ($p < .05^*$) y la habilidad visuoespacial se correlacionó con síntomas de depresión ($p < .05^*$). Por el contrario, no se observaron correlaciones significativas entre los otros dominios y el índice cognitivo general.

Conclusión: Los pacientes con NF1 presentan un rendimiento inferior en los siete dominios cognitivos evaluados, con afectación clínica en la función ejecutiva y deterioro destacado en la atención. Si bien algunos factores clínicos influyen en dominios específicos como la habilidad visuoespacial y la atención, no impactan significativamente en el rendimiento cognitivo global. Estos déficits son inherentes a la NF1 y afectan la vida diaria, aunque ciertos dominios pueden agravarse en condiciones de salud específicas. Las intervenciones cognitivas deben dirigirse a estas alteraciones e incorporar estrategias personalizadas en el asesoramiento genético para mejorar el apoyo al paciente, la adherencia y el bienestar.

1. Diseño y Participantes

El estudio presenta un diseño transversal. Se incluyó en el estudio una muestra de 87 pacientes con NF1 que acudieron a la unidad del CSUR de facomatosis del Hospital Germans Trias i Pujol. El estudio fue aprobado por el CEIC y se llevó a cabo de acuerdo con la versión más reciente de los principios éticos de la Declaración de Helsinki. Todos los participantes acudieron a su seguimiento programado. Antes de la evaluación, firmaron el consentimiento informado y un/a psicólogo/a especializado/a administró todos los cuestionarios y pruebas cognitivas. Los criterios de inclusión para participar en el estudio consideraron a pacientes diagnosticados con NF1 confirmado según los criterios revisados de Legius et al. (2021) [43]. Para el análisis de las capacidades cognitivas, se tuvo en cuenta exclusivamente a aquellos participantes que no presentaban antecedentes de discapacidad intelectual (coeficiente intelectual global < 70) ni enfermedades neurológicas (epilepsia, hidrocefalia, síndrome de Arnold-Chiari o síndrome de Moya-Moya) o psiquiátricas graves, incluyendo niveles clínicos de ansiedad o depresión, ya que estas condiciones podrían interferir en la validez de las medidas cognitivas [243,260–263]. En cuanto al control de calidad de los datos, se excluyeron del análisis aquellos casos que presentaban datos incompletos en las variables clínicas de interés [429,430].

La función cognitiva de los pacientes con NF1 fue evaluada mediante puntuaciones Z, puntuaciones estandarizadas con una media de 0 y una desviación estándar (DE) de 1. Se considera un rendimiento normal aquel que se sitúa dentro de dos desviaciones estándar por encima o por debajo de la media (± 2). Estas puntuaciones, derivadas de puntuaciones tipificadas basadas en normas de población española por edad, garantizan comparaciones ajustadas a la edad. Dado que las puntuaciones tipificadas varían según la prueba, se convirtieron a una media y desviación estándar común utilizando la fórmula $[(x-10)/3]$, lo que permitió su integración en un índice cognitivo general [440].

2. Instrumentos

Datos sociodemográficos: Las variables sociodemográficas se recogieron mediante un cuestionario ad hoc diseñado para este estudio.

Grado de severidad cutánea: Evaluado por el equipo médico de la Unidad de Facomatosis a través de un índice clínico interno [43] (Véase Estudio 1 apartado 2).

2.1. Calidad de vida relacionada con la salud

EuroQoL: La CVRS se evaluó mediante el cuestionario EuroQoL (EQ-5D). Este permite al propio individuo valorar su estado de salud a través de un sistema descriptivo y una escala visual analógica (EQ-VAS) [432–434] (Véase Estudio 1 apartado 2).

2.2. Imagen corporal

S-BIS modificada : La imagen corporal fue evaluada mediante la versión modificada de la S-BIS, adaptada específicamente para personas con neurofibromatosis tipo 1 (NF1) [331] (Véase Estudio 1 apartado 2).

2.3. Ansiedad y depresión

La Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) es una herramienta de cribado diseñada específicamente para detectar síntomas de ansiedad y depresión en pacientes ambulatorios de entornos hospitalarios no psiquiátricos, minimizando la interferencia de los síntomas físicos propios de enfermedades médicas. Consta de 14 ítems distribuidos en dos subescalas de 7 ítems cada una: una subescala para ansiedad (centrada en síntomas psíquicos como tensión o preocupación excesiva) y otra para depresión (con especial énfasis en la anhedonia). Cada ítem se puntúa en una escala tipo Likert de 0 a 3, con un rango total de puntuación de 0 a 21 por subescala. La referencia temporal del cuestionario es la semana anterior a la evaluación. Según los puntos de corte más comúnmente aceptados, puntuaciones entre 0 y 7 se consideran dentro de la normalidad, entre 8 y 10 indican la posibilidad de un caso y sugieren evaluación clínica adicional, y puntuaciones iguales o superiores a 11 señalan un caso probable de ansiedad o depresión. Estudios comparativos han mostrado que el rendimiento diagnóstico del HADS es superior al de la mayoría de los profesionales médicos no psiquiatras a la hora de detectar morbilidad psiquiátrica en pacientes con enfermedades físicas. La versión española validada por Herrero et al. (2003) ha demostrado excelentes propiedades psicométricas [441,442].

2.4. Dolor

Pain Numerical Rating Scale (PNRS) – Intensidad del dolor: La intensidad del dolor se evaluó mediante la PNRS, una escala de autoinforme ampliamente utilizada en el ámbito clínico y de investigación para cuantificar la percepción subjetiva del dolor. En este estudio, los pacientes valoraron la intensidad media del dolor experimentado durante la última semana en una escala numérica de 0 (sin dolor) a 10 (dolor extremo). Esta medida ofrece una forma sencilla, rápida y

accesible de registrar el malestar físico asociado a la NF1, y es especialmente útil en poblaciones clínicas debido a su alta aceptabilidad y baja carga cognitiva. Aunque en la literatura se han propuesto formatos compuestos de esta escala, como la media de varias puntuaciones referidas al peor, el menor, el actual y el promedio de dolor durante un periodo determinado, estudios como el de Jensen et al. (1999) han demostrado que una única puntuación de intensidad también puede ser adecuada y suficientemente sensible, especialmente en investigaciones con muestras amplias o cuando el objetivo principal es la comparación entre grupos [443,444].

2.5. Soporte social y asistencia psicológica

Apoyo social: El apoyo social se recogió mediante una pregunta dicotómica (sí/no) en la que se preguntaba si el participante percibía contar con apoyo social en el momento de la evaluación (Véase Estudio 1 apartado 2).

Asistencia psicológica (ad hoc): La asistencia psicológica se evaluó mediante una pregunta dicotómica que indagaba si el paciente estaba recibiendo apoyo psicológico profesional en el momento de la evaluación (sí/no) (Véase Estudio 1 apartado 2).

2.6. Evaluación cognitiva

Test de Acento de Palabras (TAP): El Word Accentuation Test (WAT), o Test de Acento de Palabras (TAP), es una prueba desarrollada específicamente para estimar el nivel intelectual premórbido en hablantes de español. A diferencia de otras lenguas como el inglés, en español las reglas de pronunciación son generalmente regulares, lo que ha dificultado la adaptación de herramientas. El TAP supera esta limitación utilizando 30 palabras infrecuentes escritas en mayúsculas y sin tilde, que los participantes deben leer en voz alta, aplicando correctamente la acentuación prosódica. Las palabras se distribuyen según la posición esperada del acento: agudas (9), llanas (9) y esdrújulas (12). La puntuación final corresponde al número de palabras correctamente acentuadas. Esta tarea pone a prueba un mecanismo fonológico automatizado basado en la asociación escritura-sonido, sin requerir acceso al significado léxico. Por esta razón, se ha demostrado que el TAP es resistente al deterioro cognitivo temprano asociado a procesos neurodegenerativos, como la demencia leve, lo que lo convierte en un estimador fiable del nivel intelectual previo [445]. Se empleó en el estudio para cribar aquellos pacientes con discapacidades intelectuales.

Wechsler Memory Scale – IV (WMS-IV): La Escala de Memoria de Wechsler-IV (WMS-IV) es un instrumento neuropsicológico estandarizado diseñado para evaluar múltiples aspectos del

funcionamiento mnésico en población adulta, abarcando un rango de edad entre los 16 años y los 89 años y 11 meses. La batería se compone de seis pruebas principales y una opcional, aplicables de forma individual en un tiempo estimado de entre 45 y 60 minutos. En este estudio se utilizaron específicamente dos subpruebas: Memoria Lógica (Logical Memory I y II) y Reproducción Visual (Visual Reproduction I y II). Ambas se encuentran en las dos versiones de la batería (Adultos: 16–69 años, Mayores: 65–89 años), y están destinadas a valorar las dimensiones verbal y visual de la memoria, respectivamente, en condiciones tanto inmediatas como diferidas.

- **Memoria Lógica I y II** evalúa la memoria narrativa a través de la presentación oral de dos historias. En la fase I (recuerdo inmediato), se mide la capacidad del individuo para reproducir la información inmediatamente después de escucharla. En la fase II (recuerdo diferido), se evalúa el recuerdo libre a los 30 minutos y, posteriormente, la capacidad de reconocimiento con claves. Las baterías para adultos y mayores difieren en el tipo de historia y número de ítems por historia. La puntuación se basa en criterios detallados que permiten identificar tanto el contenido exacto como la estructura de la información recordada.
- **Reproducción Visual I y II** valora la memoria visual no verbal. En la fase I, se presentan cinco figuras geométricas que deben reproducirse de memoria inmediatamente. En la fase II, se solicita la reproducción de las mismas figuras tras un intervalo de 30 minutos (recuerdo diferido), seguida por una tarea de reconocimiento visual con opciones. Esta prueba permite estimar tanto la codificación visual inmediata como la retención y recuperación diferida de estímulos no verbales.

Las puntuaciones brutas obtenidas en ambas subpruebas se transforman en puntuaciones estandarizadas (media 10, DE 3) o puntuaciones escalares (media 100, DE 15), según el dominio evaluado. En conjunto, el uso de la WMS-IV en este estudio permitió una evaluación estructurada y validada de la memoria verbal y visual, proporcionando indicadores fiables sobre el rendimiento mnésico inmediato y a largo plazo en pacientes adultos con NF1 [446].

Wechsler Adult Intelligence Scale – IV (WAIS-IV): La Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos – Cuarta Edición (WAIS-IV) es una de las herramientas más reconocidas y utilizadas a nivel internacional para la evaluación del cociente intelectual (CI) en población adulta, con un rango de aplicación de entre 16 años y 89 años y 11 meses. Su diseño permite valorar de manera integral el funcionamiento cognitivo a través de múltiples dominios, incluyendo comprensión verbal, razonamiento perceptivo, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento. El WAIS-IV proporciona tanto puntuaciones compuestas por índice como un CI total (media = 100, DE = 15), y ha sido adaptado y baremado para la población española, con excelentes propiedades

psicométricas. En el presente estudio se utilizaron dos subtests del WAIS-IV: Dígitos, para valorar atención y memoria de trabajo, y Claves, para evaluar la velocidad visomotora.

- **Subtest Dígitos:** Este subtest evalúa la memoria de trabajo auditiva, la atención sostenida y la capacidad de manipulación mental de la información verbal. Se compone de tres tareas diferenciadas: repetición de dígitos en orden directo, en orden inverso y en orden creciente. En este estudio, se emplearon únicamente las dos primeras: el orden directo, que evalúa la capacidad atencional, y el orden inverso, que implica la manipulación activa de la información retenida, memoria de trabajo. Las puntuaciones brutas se transforman en escalares ajustadas por edad (media = 10; DE = 3), lo que permite su comparación con los baremos normativos.
- **Subtest Claves (Symbol Coding):** El subtest Claves mide la velocidad de la coordinación visomotora. El sujeto dispone de un tiempo limitado para emparejar una serie de números con sus respectivos símbolos siguiendo un código presentado al inicio. La tarea requiere rapidez y precisión, y es particularmente útil para detectar enlentecimiento cognitivo, dificultades de automatización o alteraciones psicomotoras. Al igual que otros subtests, sus puntuaciones son transformadas en escalares normalizadas para su interpretación dentro del perfil cognitivo general [447].

Trail Making Test (TMT): El Trail Making Test (TMT) es una prueba neuropsicológica ampliamente utilizada para evaluar funciones ejecutivas, planificación y organización y flexibilidad cognitiva. Consta de dos partes: en la Parte A (TMT-A), el sujeto debe conectar números consecutivos (1–2–3...) distribuidos aleatoriamente en la hoja, lo que permite medir la velocidad psicomotora, el rastreo visual y la atención sostenida. En la Parte B (TMT-B), la tarea consiste en alternar secuencialmente entre números y letras (1–A–2–B...), lo que implica una mayor demanda cognitiva, ya que requiere flexibilidad mental, control atencional alternante y capacidad de cambio de criterio. La prueba se administra según los procedimientos estandarizados descritos por Reitan, sin límite de tiempo. La puntuación registrada es el tiempo total, en segundos, que tarda el participante en completar cada parte. Para obtener una medida más independiente de la función ejecutiva frente a la velocidad de procesamiento, se calcula la razón B/A (tiempo de TMT-B dividido entre el de TMT-A). Esta razón permite controlar el componente motor y visomotor común a ambas tareas, resaltando las exigencias específicas del cambio atencional y la inhibición de la respuesta previa en la parte B. Se ha demostrado que una razón B/A superior a 3 puede indicar una alteración significativa en el funcionamiento ejecutivo. Se han empleado los resultados baremados para población española [448] [449,450] [448,451].

Color Trail Making Test (CTT): El Color Trail Making Test (CTT) es una adaptación del Trail Making Test (TMT) diseñada específicamente para reducir el sesgo educativo y lingüístico en la evaluación de funciones ejecutivas. Se trata de una prueba libre de lenguaje, adecuada para contextos interculturales, que valora principalmente la atención sostenida, la atención dividida, la velocidad de procesamiento y la flexibilidad cognitiva. La versión utilizada en este estudio está compuesta por dos partes: el CTT-1, que requiere conectar números del 1 al 25 en orden ascendente lo más rápidamente posible; y el CTT-2, en el que el participante debe seguir la misma secuencia numérica, pero alternando entre dos colores (círculos rosas y amarillos), lo que introduce una mayor carga atencional y de control inhibitorio. Ambas tareas comienzan con una fase de práctica no cronometrada para asegurar la comprensión de la consigna. El tiempo de ejecución (en segundos) para cada parte constituye la variable principal de análisis. En el presente estudio se utilizó la versión estandarizada del CTT con baremos normativos validados en población española. Se registraron los tiempos de ejecución para ambas partes y la diferencia entre ellos fue utilizada como medida indirecta de la eficiencia cognitiva y la velocidad de procesamiento bajo condiciones de doble demanda atencional [449,450,452,453].

Judgment of Line Orientation (JLO): El Judgment of Line Orientation (JLO) es una prueba neuropsicológica clásica diseñada por Benton para evaluar la habilidad visuoespacial. Su objetivo principal es medir la capacidad para estimar y comparar la orientación angular de líneas en el espacio, una función cognitiva frecuentemente comprometida en diferentes trastornos neurológicos. El formato estándar del JLO consta de 30 ítems, presentados en un cuaderno de estímulos con dos segmentos lineales en la parte superior, que el participante debe emparejar con una de las 11 opciones disponibles en la parte inferior, basándose en la inclinación de las líneas. Antes del inicio de la prueba se administran cinco ítems de práctica. Las respuestas se contabilizan solo cuando ambas líneas son correctamente emparejadas. No se proporciona retroalimentación durante la prueba, aunque se aceptan correcciones espontáneas del propio participante. La puntuación máxima posible en la versión completa es de 30. Para el presente estudio, se ha utilizado la versión completa del JLO, con análisis basados en datos normativos de población española adulta [454,455].

3. Procedimiento y Análisis Estadístico

La recogida de datos comenzó en 2023 y se extendió hasta 2024, desarrollándose en la Unidad de Facomatosis del Hospital Germans Trias i Pujol. A todos los participantes se les administró los cuestionarios autoadministrados (Véase Estudio 1 apartado 3). Después de la consulta médica se les llevaba a una sala aparte donde se les administraba la batería cognitiva, para administrar estas, se tenía en cuenta la edad, habilidad lectora y conocimiento del abecedario. Según estos tres

parámetros se decidía se le administraba TAP, CTT o TMT y Memoria Visual y Reproducción Visual en su forma para mayores de 60 años o no [445–448,451–456].

Para el análisis estadístico, realizado con software R (versión 4.2.2). El análisis estadístico incluyó pruebas descriptivas, análisis de normalidad mediante la prueba de Shapiro–Wilk, se realizaron comparaciones de medias por género mediante pruebas U de Mann-Whitney para variables cuantitativas y chi-cuadrado para cualitativas, correlaciones bivariadas (Spearman) y representación gráfica de los resultados en dominios cognitivos mediante diagramas de barras. Se exploró la relación entre el Índice Cognitivo Global y otras variables clínica de interés como el HADS, el cuestionario de imagen corporal (S-BIS modificado), el grado de afectación cutánea, el EuroQoL y el PNRs.

4. Resultados

4.1. Descripción de la muestra

La muestra estuvo compuesta por 87 pacientes con diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1 (NF1), con edades comprendidas entre 16 y 74 años. Del total, 36 eran hombres (41.38%) y 51 mujeres (58.62%), con una edad media de 34.89 años (DE = 14.85). La mayoría de los participantes eran solteros (72.09%), empleados (56.32%), no recibían asistencia psicológica (79.31%), y contaban con apoyo social (70.11%). Desde el punto de vista educativo, los pacientes tenían en promedio 12.28 años de escolaridad (DE = 2.85), mostrando una asociación significativa con el Índice Cognitivo Global ($\rho = 0.314$; $p = 0.003$), lo que indica que un mayor nivel educativo se relaciona con un mejor rendimiento cognitivo general. El resto de las variables sociodemográficas (género, edad, estado civil, situación laboral) no mostraron correlaciones significativas con el índice cognitivo, aunque se observó una tendencia no significativa entre edad y menor puntuación cognitiva ($\rho = 0.141$; $p = 0.194$).

En cuanto a las variables clínicas, los participantes presentaron en general baja afectación emocional, con puntuaciones medias de 2.92 (DE = 2.34) en depresión y 6.48 (DE = 3.89) en ansiedad, evaluadas mediante la escala HADS. Aunque la depresión mostró una tendencia negativa con el índice cognitivo ($\rho = -0.184$; $p = 0.088$), esta no alcanzó significación estadística. La ansiedad, en cambio, no se asoció con el funcionamiento cognitivo ($\rho = 0.018$; $p = 0.872$). La media del índice de severidad cutánea fue 1.84 (DE = 0.89), indicativo de una afectación leve a moderada. Esta variable no mostró correlación significativa con el desempeño cognitivo ($\rho = -0.071$; $p = 0.515$). De igual forma, no se encontraron asociaciones significativas entre el índice

cognitivo y otras variables clínicas como el dolor percibido (EVA: 2.55; $\rho = 0.007$), la CVRS percibida (EQ-5D: 0.77; $\rho = 0.015$ y EQ-VAS: 75.26; $\rho = 0.083$), ni con la imagen corporal medida mediante el S-BIS modificado (5.07 puntos; $\rho = 0.024$) (Tabla 11).

Tabla 11: Asociación entre el Índice Cognitivo Global y variables sociodemográficas

Variable	Categorías / Rango	Índice Global Cognitivo (n= 87)		
		N (%) / M (DE)	Spearman (ρ)	Pr ($> \rho $)
Género	Hombre	36 (41.38)	0.080	0.462
	Mujer	51 (58.62)	—	—
Edad	16 – 74	34.89 (14.85)	0.141	0.194
Estado civil	Casado	23 (26.74)	0.067	0.535
	Soltero	62 (72.09)	—	—
	Divorciado	1 (1.16)	-0.137	0.204
	Viudo	0 (0)	—	—
Nivel educativo	0 – 17	12.28 (2.85)	0.314	0.003 **
Situación laboral	Empleado	49 (56.32)	0.014	0.899
	Desempleado	28 (32.18)	—	—
	Baja Laboral	4 (4.60)	-0.037	0.733
	Jubilado	6 (6.90)	-0.038	0.727
Asistencia psicológica	Sí	18 (20.69)	0.054	0.618
	No	69 (79.31)	—	—
Apoyo social	Sí	61 (70.11)	0.090	0.407
	No	26 (29.88)	—	—
Severidad cutánea	1 – 3	1.84 (0.89)	-0.071	0.515
HADS	DEP (0 – 21)	2.92 (2.34)	-0.184	0.088
	ANS (0 – 21)	6.48 (3.89)	0.018	0.872
EQ-5D	0.00 – 1.00	0.77 (0.26)	0.015	0.888
EQ-VAS	0 – 100	75.26 (19.75)	0.083	0.448
S-BIS mod.	0 – 24	5.07 (6.27)	0.024	0.827
Dolor (EVA)	0 – 10	2.55 (3.04)	0.007	0.951

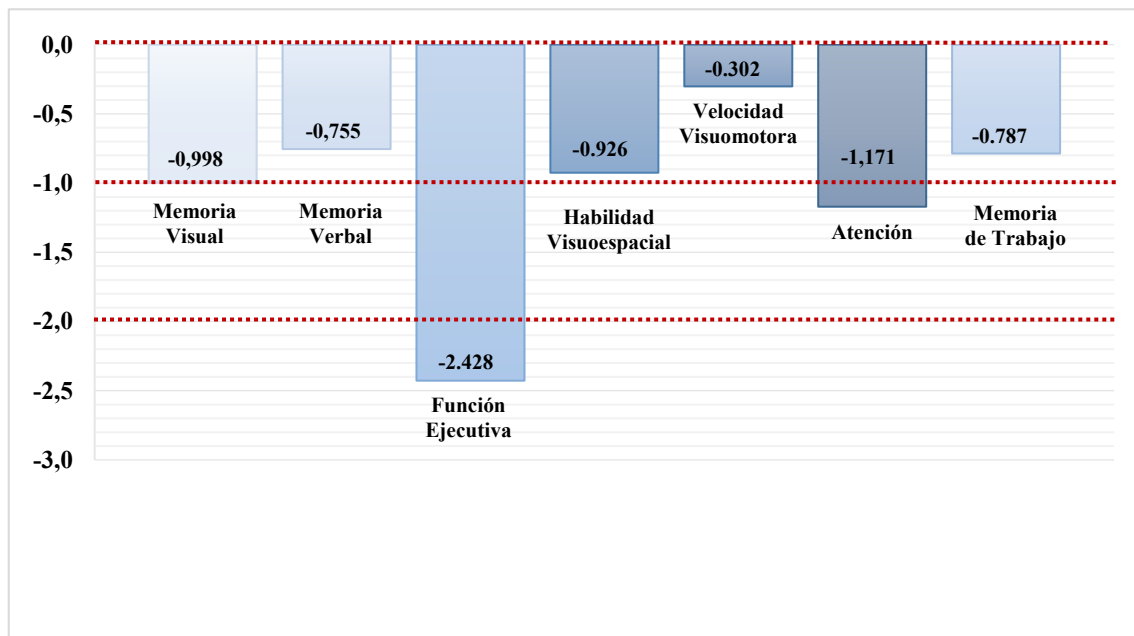
N, número de sujetos; %, porcentajes; M, medias; DE, desviaciones estándar; ρ , coeficiente de Spearman; p, nivel de significación: < 0.05 (*), < 0.01 (**), < 0.001 (***); HADS; Hospital Anxiety Depression Scale; EQ-5D/ EQ-VAS, Escala EuroQol 5D/ Escala EuroQoL Visual; S-BIS mod, Spanish Body Image Scale versión modificada.

4.2. Función cognitiva en pacientes NF1

La función cognitiva de los pacientes con NF1 fue evaluada mediante puntuaciones Z, que son puntuaciones estandarizadas con una media de 0 y una desviación estándar (DE) de 1. Se considera un rendimiento normal aquel que se encuentra dentro de las dos desviaciones estándar por encima o por debajo de la media (± 2). Estas puntuaciones, derivadas de puntuaciones tipificadas basadas en normas poblacionales españolas por edad, permiten comparaciones ajustadas según la edad. Dado que las puntuaciones tipificadas varían entre pruebas, se transformaron a una media y desviación estándar común mediante la fórmula $[(x - 10) / 3]$, lo que permitió integrarlas en un índice cognitivo general.

Se evaluaron siete dimensiones cognitivas: memoria visual, memoria verbal, atención, velocidad visomotora, habilidad visuoespacial, memoria de trabajo y función ejecutiva. De estas, la única función clínicamente afectada fue la función ejecutiva, con una puntuación Z de -2.428, que se sitúa fuera del rango normal, indicando una alteración significativa. La atención también mostró un rendimiento considerablemente reducido, con un valor de -1.171, muy cercano al límite inferior del rango normal, lo que sugiere dificultades notables en esta área. Las demás funciones cognitivas evaluadas, aunque se mantuvieron dentro de los límites normales, presentaron puntuaciones inferiores al promedio poblacional: memoria visual (-0.998), memoria verbal (-0.755), habilidad visuoespacial (-0.926), memoria de trabajo (-0.787) y velocidad visomotora (-0.302) (Figura 2).

Figura 2: Rendimiento cognitivo en pacientes con neurofibromatosis tipo 1: Resultados de las seis dimensiones cognitivas evaluadas.

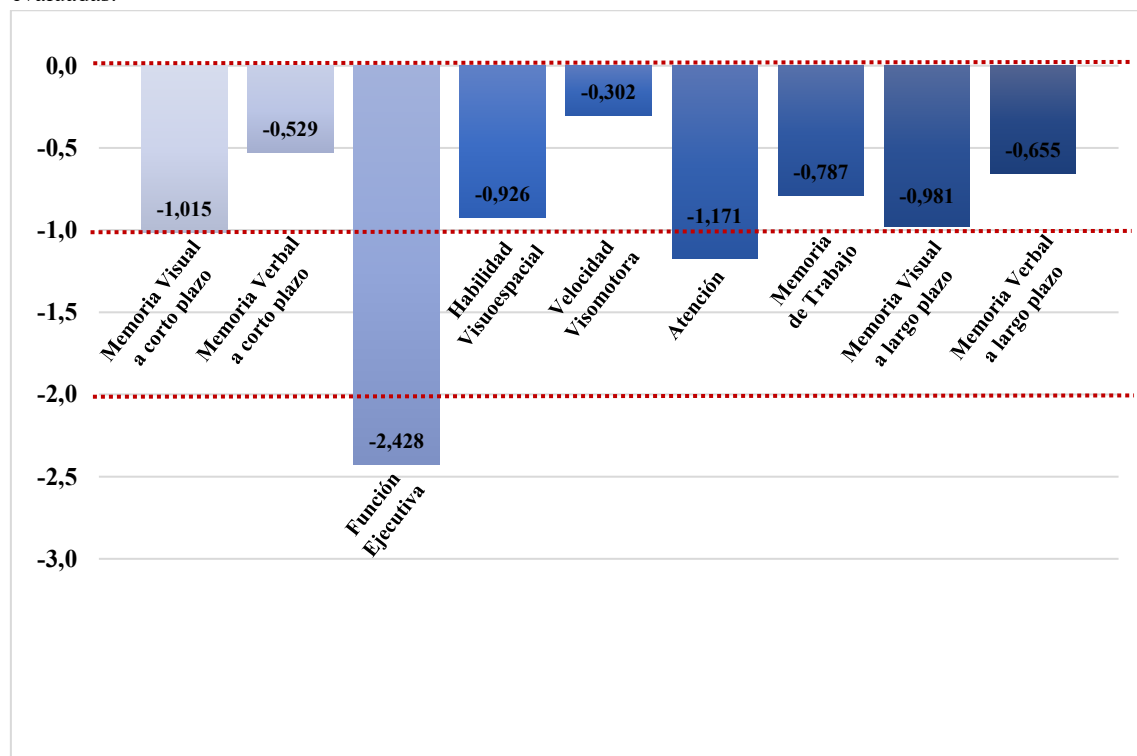


El gráfico de barras que representa el rendimiento en cada una de las pruebas individuales y permite observar con mayor precisión las áreas cognitivas afectadas en los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 (NF1). Si bien la mayoría de las puntuaciones se encuentran dentro del rango normal (entre ± 2 desviaciones estándar), muchas de ellas se sitúan por debajo de la media poblacional, revelando un patrón de funcionamiento cognitivo bajo normal, aunque no clínicamente patológico en todos los casos.

En el dominio de la memoria visual, se observa que la memoria visual a corto plazo (WMS-IV: Reproducción Visual I) presentó un rendimiento inferior a una desviación estándar ($z = -1.015$), lo que sugiere dificultades específicas en la retención inmediata de información visual. Por otro lado, la memoria visual a largo plazo (WMS-IV: Reproducción Visual II) también mostró un

desempeño comprometido ($z = -0.981$), aunque menos pronunciado. La memoria verbal, tanto a corto como a largo plazo, también presentó puntuaciones disminuidas ($z = -0.529$ y $z = -0.655$, respectivamente), lo que podría reflejar dificultades en la codificación o recuperación verbal. La atención (evaluada mediante la diferencia TMT2/CTT2 - TMT1/CTT1) fue una de las áreas más afectadas con una puntuación Z de -1.171 , confirmando las observaciones anteriores sobre alteraciones en esta función. La función ejecutiva se destacó como la más deteriorada, con un valor de -2.428 , claramente fuera del rango de normalidad. Esta alteración tiene implicaciones funcionales importantes, dado su papel en la regulación del comportamiento, la planificación y la toma de decisiones. En cuanto a la memoria de trabajo (WAIS-IV: Secuenciación de Dígitos Inversos), también se observó un rendimiento disminuido ($z = -0.787$), lo que sugiere limitaciones en la manipulación activa de información. Otras áreas como la velocidad visomotora (WAIS-IV: Símbolos, $z = -0.302$) y la habilidad visuoespacial (Test de Orientación de Líneas, $z = -0.926$) mostraron déficits más leves, aunque consistentes con el patrón general de bajo rendimiento cognitivo (Figura 3).

Figura 3: Rendimiento cognitivo en pacientes con NF1: Resultados de cada una de las tareas cognitivas evaluadas.



4.3. Correlación con los dominios cognitivos

El análisis de las correlaciones entre el índice cognitivo global de los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y diversas variables del estudio no mostró asociaciones

significativas con ninguna de las variables clínicas evaluadas. Sin embargo, a nivel sociodemográfico, tal como se anticipaba, únicamente los años de escolarización mostraron una correlación positiva significativa con el índice cognitivo global, con un coeficiente de correlación de 0.314 ($p < 0.01^{**}$), lo cual sugiere que una mayor educación formal se asocia con un mejor rendimiento cognitivo general (Tabla 11).

Al analizar los dominios cognitivos específicos, surgieron relaciones diferenciadas con factores clínicos y sociodemográficos en cada uno de los siete dominios estudiados. En cuanto a la memoria visual, no se observaron correlaciones clínicas estadísticamente significativas. No obstante, los años de educación se correlacionaron positivamente de forma significativa ($\rho = 0.342$, $p < 0.001^{***}$) con esta función, destacando el papel de la escolarización en el desarrollo de habilidades visuales relacionadas con tareas como la reproducción y organización de estímulos visuales. Otras variables como género, edad, estado civil o situación laboral no mostraron asociaciones significativas. Tampoco se encontraron asociaciones relevantes entre la memoria visual y variables clínicas como asistencia psicológica, apoyo social, gravedad cutánea, síntomas emocionales (HADS), CVRS (EQ-5D, EQ-VAS), imagen corporal (S-BIS) o dolor (Tabla 12).

Respecto a la memoria verbal, ningún factor clínico ni sociodemográfico mostró una correlación estadísticamente significativa. Aunque los años de educación presentaron una correlación positiva moderada ($\rho = 0.167$), esta no alcanzó significación estadística ($p = 0.122$). Tampoco lo hicieron otras variables sociodemográficas como edad, género, estado civil o situación laboral. A nivel clínico, la memoria verbal tampoco mostró asociaciones significativas con apoyo psicológico, apoyo social, estado emocional ni percepción del dolor. Esto sugiere que la memoria verbal puede ser menos sensible al impacto directo de estas variables, a diferencia de la memoria visual y la función ejecutiva (Tabla 13).

En cuanto a la función ejecutiva, nuevamente se destaca la influencia de los años de educación, con una correlación significativa ($\rho = 0.277$, $p = 0.01^{*}$), reforzando la idea de que habilidades como planificación, inhibición de respuestas y toma de decisiones están estrechamente ligadas a la estimulación cognitiva proporcionada por el entorno educativo. Además, se identificó una correlación significativa con la situación de baja laboral ($\rho = 0.268$, $p = 0.013^{*}$), posiblemente indicando que quienes se encuentran en esta condición presentan mayores dificultades ejecutivas. Sin embargo, al igual que en los otros dominios, no se hallaron asociaciones estadísticamente significativas con ninguna variable clínica (Tabla 14).

Tabla 12: Asociación entre la memoria visual y variables del estudio

Variable	Categorías / Rango	Memoria Visual	
		Spearman (ρ)	Pr ($> \rho $)
Género (<i>Hombre</i>)	Mujer	-0.042	0.700
Edad	16 – 74	0.058	0.596
Estado civil (<i>Soltero</i>)	Casado/a	-0.110	0.313
	Divorciado/a	-0.177	0.103
Nivel educativo	0 – 17	0.342	<0.001 ***
Situación laboral (<i>Desempleado</i>)	Empleado/a	0.051	0.640
	Baja Laboral	-0.130	0.229
	Jubilado/a	-0.066	0.544
Asistencia Psicológica (<i>No asiste al psicólogo</i>)	Sí	0.037	0.735
Apoyo social (<i>No tiene apoyo social</i>)	Sí	0.035	0.751
Severidad cutánea	1 – 3	0.088	0.416
HADS	DEP (0 - 21)	-0.207	0.055
	ANS (0 - 21)	-0.003	0.977
EQ-5D	0.00 – 1.00	0.112	0.301
EQ-VAS	0 – 100	-0.062	0.572
S-BIS mod.	0 – 24	-0.027	0.804
Dolor (EVA)	0 – 10	-0.055	0.615

ρ , coeficiente de Spearman; p, nivel de significación: < 0.05 (*), < 0.01 (**), < 0.001 (***); HADS; Hospital Anxiety Depression Scale; EQ-5D/ EQ-VAS, Escala EuroQol 5D/ Escala EuroQoL Visual; S-BIS mod, Spanish Body Image Scale versión modificada.

Tabla 13: Asociación entre la memoria verbal y variables del estudio

Variable	Categorías / Rango	Memoria Verbal	
		Spearman (ρ)	Pr ($> \rho $)
Género (<i>Hombre</i>)	Mujer	-0,053	0,629
Edad	16 – 74	0,095	0,380
Estado civil (<i>Soltero</i>)	Casado/a	-0,116	0,287
	Divorciado/a	-0,182	0,094
Nivel educativo	0 – 17	0,167	0,122
Situación laboral (<i>Desempleado</i>)	Empleado/a	0,110	0,311
	Baja Laboral	-0,199	0,064
	Jubilado/a	-0,077	0,479
Asistencia Psicológica (<i>No asiste al psicólogo</i>)	Sí	0,092	0,396
Apoyo social (<i>No tiene apoyo social</i>)	Sí	0,173	0,110
Severidad cutánea	1 – 3	0,030	0,781
HADS	DEP (0 - 21)	-0,153	0,157
	ANS (0 - 21)	0,055	0,611
EQ-5D	0.00 – 1.00	0,084	0,439
EQ-VAS	0 – 100	0,055	0,615
S-BIS mod.	0 – 24	0,187	0,084
Dolor (EVA)	0 – 10	-0,051	0,640

ρ , coeficiente de Spearman; p, nivel de significación: < 0.05 (*), < 0.01 (**), < 0.001 (***); HADS; Hospital Anxiety Depression Scale; EQ-5D/ EQ-VAS, Escala EuroQol 5D/ Escala EuroQoL Visual; S-BIS mod, Spanish Body Image Scale versión modificada.

Tabla 14: Asociación entre la función ejecutiva y variables del estudio

Variable	Categorías / Rango	Función Ejecutiva	
		Spearman (ρ)	Pr ($> \rho $)
Género (<i>Hombre</i>)	Mujer	0,101	0,358
Edad	16 – 74	-0,033	0,763
Estado civil (<i>Soltero</i>)	Casado/a	-0,214	0,050
	Divorciado/a	-0,093	0,395
Nivel educativo	0 – 17	0,277	0,010*
Situación laboral (<i>Desempleado</i>)	Empleado/a	-0,118	0,282
	Baja Laboral	0,268	0,013*
	Jubilado/a	-0,122	0,267
Asistencia Psicológica (No asiste al psicólogo)	Sí	0,145	0,184
Apoyo social (No tiene apoyo social)	Sí	0,167	0,127
Severidad cutánea	1 – 3	0,120	0,274
HADS	DEP (0 - 21)	-0,160	0,143
	ANS (0 - 21)	-0,099	0,367
EQ-5D	0.00 – 1.00	-0,177	0,106
EQ-VAS	0 – 100	-0,086	0,440
S-BIS mod.	0 – 24	-0,051	0,643
Dolor (EVA)	0 – 10	0,136	0,219

ρ , coeficiente de Spearman; p, nivel de significación: < 0.05 (*), < 0.01 (**), < 0.001 (***); HADS; Hospital Anxiety Depression Scale; EQ-5D/ EQ-VAS, Escala EuroQol 5D/ Escala EuroQoL Visual; S-BIS mod, Spanish Body Image Scale versión modificada.

El análisis de las correlaciones entre diversas variables clínicas y sociodemográficas y los dominios cognitivos de habilidad visoespacial, velocidad visomotora, atención y memoria de trabajo en pacientes con neurofibromatosis tipo 1 (NF1) reveló hallazgos relevantes.

En cuanto a la habilidad visoespacial, se observó una correlación negativa significativa con los síntomas depresivos medidos mediante la subescala de depresión del HADS ($\rho = -0.251$, $p = 0.020$), indicando que mayores niveles de síntomas depresivos se asocian con un peor desempeño visoespacial. Es importante señalar que la muestra no incluía pacientes con diagnósticos clínicos de depresión o ansiedad, y las puntuaciones medias del HADS se mantuvieron dentro del rango no depresivo. En cuanto a variables sociodemográficas, se encontró una asociación negativa significativa entre esta función y la condición de baja laboral ($\rho = -0.230$, $p = 0.034$), lo que sugiere un vínculo entre dificultades funcionales y desempeño visoespacial (Tabla 15).

La velocidad visomotora mostró correlaciones significativas tanto con la edad ($\rho = 0.235$, $p = 0.030$) como con el nivel educativo ($\rho = 0.263$, $p = 0.015$), lo que indica que, a mayor edad y escolaridad, mejor rendimiento en tareas que implican velocidad y coordinación visual y motora. Esto es notable considerando que las pruebas están ajustadas por edad, por lo que el efecto positivo de la edad podría reflejar una mayor familiaridad con actividades estructuradas o test psicológicos. Ninguna variable clínica mostró correlaciones significativas con este dominio (Tabla 16).

En relación con la atención, esta función cognitiva mostró una correlación negativa significativa con la severidad del índice de afectación cutánea ($\rho = -0.276$, $p = 0.048$), lo cual sugiere que un mayor número de neurofibromas visibles se relaciona con menor rendimiento atencional. Esta relación parece estar mediada por un impacto funcional más que emocional, ya que la percepción corporal medida por el S-BIS modificado no presentó correlaciones significativas ($\rho = -0.101$, $p > 0.10$). Asimismo, se encontró una relación negativa significativa con la situación de baja laboral ($\rho = -0.274$, $p = 0.011$), lo cual refuerza la hipótesis de que las dificultades atencionales pueden tener implicancias directas en la funcionalidad diaria de los pacientes (Tabla 17).

En cuanto a la memoria de trabajo, se confirmó una correlación positiva significativa con los años de escolarización ($\rho = 0.212$, $p = 0.049$), coherente con los resultados observados en memoria visual y función ejecutiva, lo que destaca la importancia de la estimulación cognitiva formal en esta población. Además, los pacientes en situación de baja laboral también presentaron un rendimiento superior en esta función ($\rho = 0.220$, $p = 0.041$), lo cual podría estar relacionado con una mayor concienciación sobre sus dificultades y, en algunos casos, con la búsqueda de atención médica o psicológica más temprana. Como en los dominios anteriores, no se encontraron correlaciones significativas entre la memoria de trabajo y variables clínicas como dolor, CVRS, síntomas emocionales o asistencia psicológica (Tabla 18).

Finalmente, ninguna de las variables clínicas evaluadas, incluyendo dolor (EVA), CVRS (EQ-5D y EQ-VAS), ni imagen corporal (S-BIS), mostró una asociación significativa con alguno de los dominios cognitivos evaluados, lo que refuerza la idea de que los déficits cognitivos en NF1 están más influenciados por factores neurobiológicos y sociodemográficos que por variables clínicas subjetivas o emocionales (Tablas 13-18)

Tabla 15: Asociación entre la habilidad visoespacial y variables del estudio

Variable	Categorías / Rango	Habilidad Visoespacial	
		Spearman (ρ)	Pr ($> \rho $)
Género (Hombre)	Mujer	-0,139	0,205
Edad	16 – 74	-0,025	0,818
Estado civil (Soltero)	Casado/a	-0,014	0,896
	Divorciado/a	-0,096	0,380
Nivel educativo	0 – 17	0,186	0,089
Situación laboral (Desempleado)	Empleado/a	0,035	0,749
	Baja Laboral	-0,230	0,034
	Jubilado/a	-0,136	0,216
Asistencia Psicológica (No asiste al psicólogo)	Sí	-0,233	0,069
Apoyo social (No tiene apoyo social)	Sí	-0,009	0,932
Severidad cutánea	1 – 3	<0,001	0,997
HADS	DEP (0 - 21)	-0,251	0,020*
	ANS (0 - 21)	-0,195	0,074
EQ-5D	0.00 – 1.00	0,155	0,157
EQ-VAS	0 – 100	0,099	0,372
S-BIS mod.	0 – 24	-0,141	0,198
Dolor (EVA)	0 – 10	-0,171	0,119

ρ , coeficiente de Spearman; p, nivel de significación: < 0.05 (*), < 0.01 (**), < 0.001 (***); HADS; Hospital Anxiety Depression Scale; EQ-5D/ EQ-VAS, Escala EuroQol 5D/ Escala EuroQoL Visual; S-BIS mod, Spanish Body Image Scale versión modificada.

Tabla 16: Asociación entre la velocidad visomotora y variables del estudio

Variable	Categorías / Rango	Velocidad Visomotora	
		Spearman (ρ)	Pr ($> \rho $)
Género (Hombre)	Mujer	0,058	0,596
Edad	16 – 74	0,235	0,030*
Estado civil (Soltero)	Casado/a	0,208	0,056
	Divorciado/a	-0,096	0,381
Nivel educativo	0 – 17	0,263	0,015*
Situación laboral (Desempleado)	Empleado/a	0,137	0,210
	Baja Laboral	-0,030	0,788
	Jubilado/a	0,009	0,932
Asistencia Psicológica (No asiste al psicólogo)	Sí	-0,038	0,731
Apoyo social (No tiene apoyo social)	Sí	-0,123	0,263
Severidad cutánea	1 – 3	0,006	0,955
HADS	DEP (0 - 21)	-0,021	0,850
	ANS (0 - 21)	0,041	0,711
EQ-5D	0.00 – 1.00	0,041	0,706
EQ-VAS	0 – 100	-0,053	0,636
S-BIS mod.	0 – 24	0,035	0,754
Dolor (EVA)	0 – 10	0,092	0,406

ρ , coeficiente de Spearman; p, nivel de significación: < 0.05 (*), < 0.01 (**), < 0.001 (***); HADS; Hospital Anxiety Depression Scale; EQ-5D/ EQ-VAS, Escala EuroQol 5D/ Escala EuroQoL Visual; S-BIS mod, Spanish Body Image Scale versión modificada.

Tabla 17: Asociación entre la atención y variables del estudio

Variable	Categorías / Rango	Atención	
		Spearman (ρ)	Pr ($> \rho $)
Género (Hombre)	Mujer	-0,107	0,325
Edad	16 – 74	0,045	0,678
Estado civil (Soltero)	Casado/a	0,071	0,516
	Divorciado/a	0,150	0,168
Nivel educativo	0 – 17	0,206	0,058
Situación laboral (Desempleado)	Empleado/a	0,141	0,194
	Baja Laboral	-0,274	0,011*
	Jubilado/a	0,100	0,359
Asistencia Psicológica (No asiste al psicólogo)	Sí	-0,010	0,927
Apoyo social (No tiene apoyo social)	Sí	0,005	0,966
Severidad cutánea	1 – 3	-0,276	0,048*
HADS	DEP (0 - 21)	0,017	0,876
	ANS (0 - 21)	0,012	0,910
EQ-5D	0.00 – 1.00	-0,002	0,987
EQ-VAS	0 – 100	0,008	0,941
S-BIS mod.	0 – 24	-0,101	0,355
Dolor (EVA)	0 – 10	-0,124	0,259

ρ , coeficiente de Spearman; p, nivel de significación: < 0.05 (*), < 0.01 (**), < 0.001 (***); HADS; Hospital Anxiety Depression Scale; EQ-5D/ EQ-VAS, Escala EuroQol 5D/ Escala EuroQoL Visual; S-BIS mod, Spanish Body Image Scale versión modificada.

Tabla 18: Asociación entre la memoria de trabajo y variables del estudio

Variable	Categorías / Rango	Memoria de Trabajo	
		Spearman (ρ)	Pr ($> \rho $)
Género (Hombre)	Mujer	0,136	0,210
Edad	16 – 74	0,004	0,973
Estado civil (Soltero)	Casado/a	-0,026	0,809
	Divorciado/a	0,083	0,446
Nivel educativo	0 – 17	0,212	0,049*
Situación laboral (Desempleado)	Empleado/a	-0,140	0,194
	Baja Laboral	0,220	0,041*
	Jubilado/a	-0,017	0,873
Asistencia Psicológica (No asiste al psicólogo)	Sí	0,030	0,780
Apoyo social (No tiene apoyo social)	Sí	0,006	0,959
Severidad cutánea	1 – 3	0,074	0,494
HADS	DEP (0 - 21)	-0,007	0,951
	ANS (0 - 21)	0,133	0,220
EQ-5D	0.00 – 1.00	0,038	0,723
EQ-VAS	0 – 100	-0,160	0,144
S-BIS mod.	0 – 24	-0,021	0,849
Dolor (EVA)	0 – 10	0,045	0,680

ρ , coeficiente de Spearman; p, nivel de significación: < 0.05 (*), < 0.01 (**), < 0.001 (***); HADS; Hospital Anxiety Depression Scale; EQ-5D/ EQ-VAS, Escala EuroQol 5D/ Escala EuroQoL Visual; S-BIS mod, Spanish Body Image Scale versión modificada.

5. Resumen de Aportaciones del Estudio

Este estudio se centró en evaluar el perfil cognitivo de pacientes adultos con Neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y analizar la influencia de distintos factores clínicos y psicosociales en dicho funcionamiento. Los resultados obtenidos en relación con los objetivos específicos planteados indican:

- a) Los pacientes con NF1 presentan un rendimiento cognitivo inferior al promedio de la población general, especialmente en funciones ejecutivas y atención. Este perfil se mantiene incluso en ausencia de discapacidad intelectual o diagnósticos neurológicos adicionales, lo que respalda la idea de que los déficits cognitivos observados son inherentes a la condición genética de la NF1.
- b) No se encontró una asociación significativa entre la CVRS y el rendimiento cognitivo. Esto podría explicarse, en parte, por el hecho de que déficits en la atención o la función ejecutiva, por sus características, pueden implicar que los pacientes no sean plenamente conscientes de su afectación ni de la implicación que tienen en su CVRS.
- c) A pesar de que el dolor fue reportado con cierta frecuencia, su intensidad no mostró relación con el rendimiento cognitivo. Esto podría deberse a la baja prevalencia de dolor severo en la muestra o a que su efecto sobre la cognición podría depender más de la frecuencia que de la intensidad percibida.
- d) La imagen corporal no mostró relación con el rendimiento cognitivo. En cambio, la severidad cutánea sí se asoció a un menor desempeño atencional. Planteamos que la mayor presencia de clínica cutánea correlaciona a mayor afectación de la NF1 lo cual podría conllevar afectación atencional.
- e) A pesar de haber excluido a pacientes con clínica depresiva, se observaron asociaciones entre síntomas depresivos y dificultades en la habilidad visuoespacial. Lo que sugiere que la depresión afecta a la capacidad visuoespacial del paciente. No obstante, estos resultados no se mantienen al valorar el rendimiento cognitivo general.
- f) Ni la percepción de apoyo social ni la recepción de atención psicológica se asociaron de forma significativa con el perfil cognitivo. Sin embargo, dado que estas variables son reconocidas por su valor protector en otros contextos clínicos, su posible efecto indirecto sobre la cognición debería ser explorado más a fondo, especialmente mediante estudios longitudinales o con un enfoque de mediación

Estudio 3: Adaptación transcultural de cuestionario INF1-QoL en población adulta española (Es-INF1-QoL)

Antecedentes: Tradicionalmente, la CVRS en NF1 se ha evaluado con instrumentos genéricos, poco sensibles a las manifestaciones específicas de la enfermedad. Posteriormente, se desarrollaron herramientas más precisas, aunque centradas en niños o en síntomas concretos. En adultos sigue siendo necesaria una escala adaptada culturalmente. Partiendo de esta idea, la INF1-QoL fue creada para adultos con NF1 y permite evaluar el impacto emocional, funcional y social de la enfermedad en la CVRS del individuo. Ha mostrado buenas propiedades psicométricas y se ha adaptado con éxito a otros países como Brasil y China. Ante la falta de una versión en español, se propone su adaptación y validación para contar con una herramienta adecuada que permita evaluar la calidad de vida en adultos con NF1 en España.

Resultados: Se realizó una adaptación transcultural del cuestionario INF1-QoL siguiendo el método de retro traducción. Participaron 117 pacientes adultos con NF1, quienes completaron cuestionarios sobre CVRS, dolor, estado emocional, imagen corporal y apoyo social. La Es-INF1-QoL mostró buena fiabilidad ($\alpha = 0,83$) y una estructura de tres factores: síntomas físicos, función cognitivo-social y movilidad.

Conclusiones: La adaptación al español de la escala Es-INF1-QoL demostró ser válida y fiable para evaluar la calidad de vida en adultos con NF1. Estos hallazgos apoyan el uso de la Es-INF1-QoL y en contexto de pacientes con NF1 y marcan a la necesidad de un abordaje integral y centrado en la NF1 que considere tanto los aspectos físicos como los emocionales y sociales de la enfermedad.

1. Diseño y Participantes

Este estudio, de carácter descriptivo y transversal. La investigación se desarrolló desde una perspectiva cuantitativa. El diseño contempló una dimensión metodológica aplicada en el proceso de traducción y adaptación cultural del instrumento INF1-QoL mediante la técnica de retro traducción [457]. La muestra del presente estudio está compuesta por pacientes adultos con diagnóstico de NF1, atendidos en la Unidad de Facomatosis del CSUR del Hospital Germans Trias i Pujol. Considerando la prevalencia de la enfermedad, el volumen asistencial, un nivel de confianza del 95% y teniendo en cuenta que la versión original del INF1-QoL consta de un n=100 pacientes con NF1, se estima inicialmente tamaño muestral necesario de 110 participantes con NF1, contemplando un 20% de posible pérdida muestral. Finalmente, nuestra muestra consta de una n= 117 pacientes con NF1. Los criterios de inclusión para participar en el estudio consideraron a pacientes diagnosticados con NF1 confirmado según los criterios revisados de Legius et al. (2021) [43]. Este estudio fue aprobado por el CEIC del hospital y sigue las ultimas actualizaciones de la declaración de Helsinki.

2. Instrumentos

2.1 Calidad de vida relacionada con la salud

EuroQoL: La CVRS se evaluó mediante el cuestionario EuroQoL (EQ-5D) que cuenta con el EQ-5D y la EQ-VAS [431] [432–434] (Véase Estudio 1 apartado 2)

INF1-QoL: Se utilizó el cuestionario INF1-QoL, específicamente diseñado para valorar la CVRS en pacientes adultos con NF1. Este instrumento surge como respuesta a la necesidad de contar con una herramienta sensible a la amplia variabilidad fenotípica y a las manifestaciones específicas de esta enfermedad genética. El INF1-QoL aborda una serie de dominios clínicamente relevantes para esta población, incluyendo visión, apariencia cosmética, dolor (tanto intensidad como calidad), dificultades de aprendizaje, comportamiento y personalidad, movilidad y marcha, función de la mano, habla, salud ósea, respiración, sueño, papel social y perspectiva de vida, así como síntomas de ansiedad y depresión. El cuestionario consta de 14 ítems cerrados, puntuables en una escala ordinal, y una sección de texto libre que permite a los pacientes aportar aclaraciones o expresar preocupaciones que no se recogen explícitamente en los ítems, lo que favorece una comprensión más cualitativa de su experiencia [372]. Dado que no existía una versión oficial en español, hemos llevado a cabo una adaptación transcultural del INF1-QoL siguiendo las recomendaciones metodológicas internacionales para instrumentos de evaluación en salud.

3. Procedimiento y Análisis Estadístico

Se realizó a adaptación transcultural del INF1-QOL [372], se siguieron las directrices metodológicas internacionales. Esta incluye una prueba piloto para evaluar la comprensión, aplicabilidad y tiempo de administración del instrumento en la población objetivo. El proceso de traducción y adaptación cultural consta de diez fases secuenciales que garantizan la equivalencia conceptual, lingüística y cultural de los instrumentos de evaluación utilizados en distintas poblaciones. Estas fases son: (1) preparación, que incluye la obtención de permisos y la definición conceptual del instrumento; (2) traducción directa o *forward translation*, una traducción directa que realizamos con dos traductores oficiales nativos españoles; (3) reconciliación, en la que generamos un comité de expertos compuesto por profesionales del ámbito genético, neurológico y de enfermería y nos reunimos para integrar las versiones traducidas en una sola versión; (4) retro traducción (*back translation*), donde la versión traducida se traduce de nuevo al idioma original por una traductora y una paciente bilingüe, ambas nativas inglesas (5) revisión de la retro traducción, volvimos a reunirnos con el comité de expertos para identificar discrepancias con el texto original; (6) armonización, donde comparamos la versión original con las dos retro traducciones para valorar la consistencia entre las dos versiones lingüísticas y modificamos la versión española; (7) cognitive *debriefing*, en esta fase la versión española fue sometida a prueba piloto en una muestra de 10 expertos en NF1 externos al proceso de validación, se cronometra el tiempo para contestar la escala y se les preguntó si la habían entendido y qué cambiarían (8) revisión y finalización, basada en los resultados del *debriefing*; (9) corrección de estilo (*proofreading*), para eliminar errores tipográficos o gramaticales, para estos dos últimos apartados volvimos a reunirnos con el comité de expertos: y finalmente (10) informe final, con la elaboración de la escala. Este enfoque sistemático busca maximizar la validez intercultural y la comparabilidad de los datos recogidos en estudios internacionales (Figura 4 y Tabla 19) [457].

Una vez realizada la adaptación transcultural de la escala, la recogida de datos comenzó a finales del 2023 y se extendió hasta finales del 2024. A los pacientes se le pasaba la EQ-5D y EQ-VAS junto a la Es-INF1-QoL. Se llevó a cabo un análisis factorial exploratorio (AFE) con el software R (versión 4.2.2) para examinar las propiedades psicométricas de la Es-INF1-QoL. La estimación factorial se planteó mediante máxima verosimilitud (MV), siempre que la muestra cumpliera con los supuestos de normalidad. Se han incluido índices de adecuación muestral, bondad de ajuste e indicadores de fiabilidad [435–437]. Posteriormente se realizaron correlaciones de Spearman con las diferentes escalas del estudio para evaluar la validez convergentes de esta. Además, se generó un gráfico de distribución de puntuaciones de la escala.

Figura 4: Diagrama ilustrativo del proceso de Retro traducción de la Escala Es-INF1-QoL

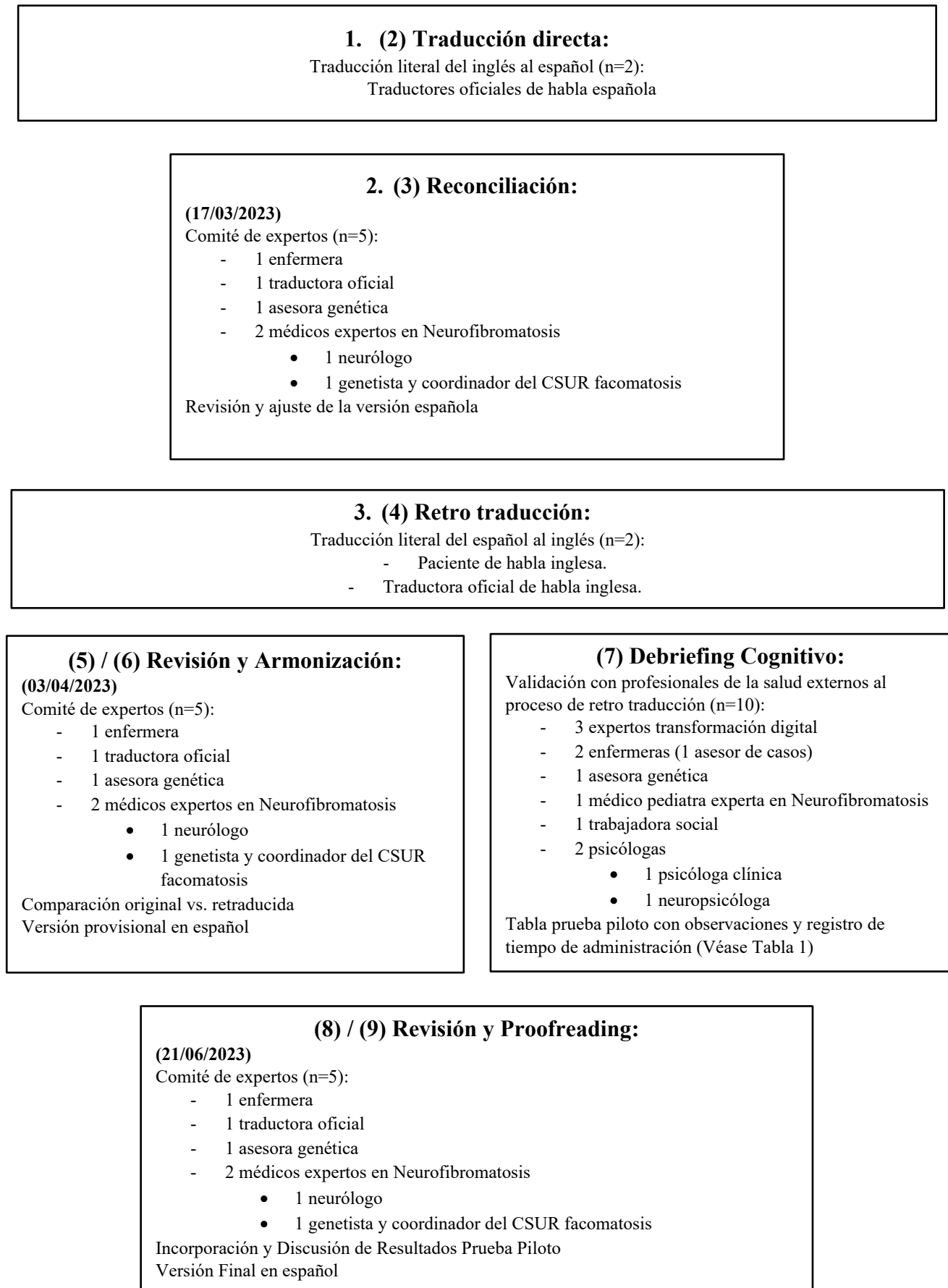


Tabla 19: Prueba piloto para la Escala Es-INF1-QoL

Ocupación	Tiempo	Observaciones
Experto en Transformación Digital	0:01:39	-
Enfermera con formación en NF	0:05:52	<p>*P4*: Cambiar el formato de números en la respuesta por una escala visual.</p> <p>*P13*: Descartar en las respuestas la parte de pequeño, moderado y gran efecto negativo y dejar efecto pequeño, moderado o gran efecto.</p> <p>*General*: El formato de respuesta es muy repetitivo y ayuda a no pensar</p>
Asesora Genética con formación en NF1	0:06:10	<p>*P2*: Aspecto Estético modificar</p> <p>*P10*: Problemas en los huesos lo cambiaria por problema de esqueleto</p> <p>*General*: El formato de respuesta varia en cada pregunta y es difícil de contestar</p>
Medica con formación en NF	0:02:30	-
Trabajadora Social	0:02:04	-
Experta en Transformación Digital	0:03:12	<p>*P2*: Aspecto estético de Neurofibromas. Comenta si los pacientes conocerán este concepto.</p> <p>*P3*: Comenta que el dolor no se "Padece" se "Tiene".</p> <p>*P4*: Indica mejor una formato de respuesta tipo EVA.</p> <p>*P13*: Indicar a que refiere el termino NF1 para que los pacientes lo entiendan</p> <p>*General*: Dónde se indica si quiere hacer algún comentario adicional poner líneas de párrafo para escribir, para que los participantes no piensen que se ha acabado.</p>
Enfermera en Transformación Digital	0:04:22	-
Experto en Transformación Digital	0:04:20	-
Neuropsicóloga	0:02:15	<p>*P3*: Poner esta pregunta después de la P4 y reformularía las respuestas condicionadas a la anterior: Con relación a su dolor: No me causa problema/ Me causa problema, pero me permite hacer mis actividades/Me crea bastantes dificultades en mis actividades/ Me impide realizar mis actividades</p> <p>*P5*: No pondría problemas de aprendizaje. Los trastornos del aprendizaje siempre se refieren a los niños. Yo pondría directamente: tiene dificultades de concentración, con el cálculo, de memoria.....: no tengo dificultades/ tengo leves dificultades, pero puedo realizar.../etc.</p> <p>*P8*: Poner "tiene problemas de falta de fuerza, adormecimiento o torpeza en las manos que interfiera..."</p> <p>*P12*: en lugar de problemas con el sueño, pondría alteración del sueño "tiene alguna alteración del sueño que influya en...."</p>
Psicóloga Clínica	0:04:40	<p>*P6*: En dificultades de comportamiento, entre paréntesis, has puesto autismo, lo quitaría porque es un trastorno. El resto de las cosas que pones entre paréntesis si son comportamientos y dificultades.</p> <p>*P14*: Se pregunta por depresión y ansiedad, iría mejor separarlas para poder obtener unos resultados más concretos de personas que tendrán ansiedad, pero no depresión y viceversa.</p>
MEDIA	0:03:42	<p>*P2*: Aspecto estético (2/10)</p> <p>*P3*: Padecer o tener (1/10)</p> <p>*P5*: Problemas de aprendizaje</p> <p>*P8*: En las manos</p> <p>*P12*: Alteración del sueño</p> <p>*P13*: Poner Neurofibromatosis tipo 1 y quitar negativo</p>

4. Resultados

4.1 Adaptación transcultural de la escala Es-INF1-QOL

La adaptación transcultural de la escala Es-INF1-QoL se realizó siguiendo los pasos estandarizados del proceso de retrotraducción (Figura 4). Para evaluar la estructura interna del cuestionario, se llevó a cabo un Análisis Factorial Exploratorio (AFE) utilizando el método de extracción de mínimos residuos (*minres*), debido a que los datos no cumplían con los supuestos de normalidad necesarios para aplicar el método de máxima verosimilitud (ML). Antes de proceder con el análisis factorial, se verificó la adecuación de la muestra mediante la prueba de esfericidad de Bartlett ($\chi^2 = 589.43$, $p < 0.001$) y el índice Kaiser-Meyer-Olkin (KMO), que arrojó un valor de 0.78. Este valor indica una adecuación muestral aceptable, aunque no excelente, considerando que los valores óptimos no se sitúan por encima de 0.90 (Tabla 20).

Para determinar el número óptimo de factores a extraer, se aplicaron 14 criterios (análisis paralelo, criterio de Kaiser, *scree plot*, entre otros). De ellos, cinco (35,71%) coincidieron en recomendar la extracción de tres factores, siendo esta la opción con mayor respaldo metodológico. Tras esta decisión, se probaron distintas rotaciones factoriales. La primera fue *Varimax* (rotación ortogonal), ofreció una estructura clara, pero con presencia de cargas cruzadas y comunalidades bajas en algunos ítems. Luego se aplicó *Promax* (rotación oblicua), que, si bien aumentó algunas cargas factoriales, introdujo valores negativos y complejidades en la interpretación. Finalmente, la rotación *Oblimin*, también oblicua, resultó la más adecuada, permitiendo una interpretación coherente con la interrelación entre los factores. Con esta solución, las cargas principales superaban 0.40 y las comunalidades eran aceptables, aunque algunos ítems mostraron saturación en más de un factor y otros en ninguno.

El AFE permitió identificar tres factores diferenciados: Síntomas Físicos, Función Cognitivo-Social y Movilidad Física, lo que sugiere que la escala Es-INF1-QoL evalúa la CVRS desde una perspectiva multidimensional. Sin embargo, el ítem 11 (problemas respiratorios) no se asoció significativamente con ningún factor. Esta falta de saturación podría deberse a su baja prevalencia en la población con NF1, especialmente en adultos. Aun así, conceptualmente, podría relacionarse con el factor de síntomas físicos. En cuanto a las comunalidades, que indican la proporción de varianza compartida entre el ítem y su factor, los ítems 3 y 4 (relacionados con el dolor) presentaron los valores más altos. Esto sugiere que son los ítems que mejor representan el factor síntomas físicos evaluado por la escala, lo cual tiene sentido dado que el dolor es una manifestación clínica común en la NF1. Por el contrario, el ítem 11 y el ítem 1 (problemas visuales) presentaron mayores valores de unicidad, lo que indica que aportan información más

específica y menos compartida con el resto del factor. La varianza total explicada por los tres factores fue del 44%. Entre los tres factores, el de Síntomas Físicos fue el que más contribuyó a esta varianza, explicando el 23%.

Respecto a la fiabilidad del cuestionario, el alfa de Cronbach global fue de 0,83, lo que indica una buena consistencia interna del instrumento. El análisis reveló que la eliminación de cualquier ítem reduciría esta fiabilidad, con la única excepción del ítem 11, cuya exclusión aumentaría ligeramente el alfa a 0,84. Este hallazgo sugiere que dicho ítem podría no estar contribuyendo de manera significativa a la coherencia interna del cuestionario en esta muestra. En concreto, 104 participantes (88,89%) indicaron no presentar problemas respiratorios, por lo que su puntuación en ese ítem fue 0. Aunque las complicaciones respiratorias no son habituales en la NF1, es relevante señalar que esta condición sí puede asociarse a comorbilidades como escoliosis u otras alteraciones musculoesqueléticas que afecten la función pulmonar. Por tanto, este resultado podría reflejar un sesgo de muestreo y no necesariamente la falta de relevancia clínica del ítem. De manera coherente con los síntomas más prevalentes en NF1, los ítems 3 y 4 (relacionados con el dolor) mostraron las correlaciones más altas en los análisis ítem-total, inter-ítem e ítem-resto, lo que subraya su pertinencia dentro de la escala. Estas métricas evalúan, respectivamente, cuánto aporta cada ítem al conjunto de la escala, su coherencia con el resto de los ítems, y el grado en que se relaciona con el total de la puntuación excluyéndose a sí mismo (Tabla 20). En conjunto, estos resultados respaldan tanto la validez como la fiabilidad del Es-INF1-QoL, confirmando su utilidad como instrumento para evaluar la CVRS en personas hispanohablantes con Neurofibromatosis tipo 1

Tabla 20: Análisis Factorial Exploratorio de Es-INF1-QoL, Criterios de Fiabilidad y Validez

AFE (3 Factor)					
Ítem	Factor 1	Factor 2	Factor 3	Comunalidades	Unicidad
	Síntomas Físicos	Función cognitivo-social	Movilidad Física		
INF1-QoL 1	-	0,53	-	0,280	0,72
INF1-QoL 2	0,60	-	-	0,378	0,62
INF1-QoL 3	0,88	-	-	0,854	0,15
INF1-QoL 4	0,82	-	-	0,712	0,29
INF1-QoL 5	-	0,48	-	0,378	0,62
INF1-QoL 6	-	0,59	-	0,359	0,64
INF1-QoL 7	-	-	0,73	0,671	0,33
INF1-QoL 8	0,43	-	-	0,282	0,72
INF1-QoL 9	-	0,58	0,37	0,448	0,55
INF1-QoL 10	0,38	-	0,48	0,524	0,48
INF1-QoL 11	-	-	-	0,043	0,96
INF1-QoL 12	0,47	-	-	0,327	0,67
INF1-QoL 13	0,51	0,32	-	0,416	0,58
INF1-QoL 14	0,46	0,41	-	0,452	0,55
Varianza explicada por factor	0,23	0,12	0,08		
Proporción de varianza explicada (0,44)					
Alfa de Cronbach total ($\alpha=0,83$)					
Ítem	Ítem-total	Inter-ítem	Ítem-resto	α de Cronbach	
INF1-QoL 1	0,41	0,42	0,30	0,83	
INF1-QoL 2	0,61	0,59	0,52	0,82	
INF1-QoL 3	0,75	0,71	0,67	0,80	
INF1-QoL 4	0,77	0,73	0,69	0,80	
INF1-QoL 5	0,61	0,60	0,51	0,82	
INF1-QoL 6	0,45	0,46	0,34	0,83	
INF1-QoL 7	0,50	0,53	0,41	0,82	
INF1-QoL 8	0,54	0,57	0,47	0,82	
INF1-QoL 9	0,34	0,39	0,26	0,83	
INF1-QoL 10	0,63	0,65	0,54	0,82	
INF1-QoL 11	0,19	0,26	0,13	0,84	
INF1-QoL 12	0,58	0,59	0,50	0,82	
INF1-QoL 13	0,67	0,62	0,54	0,82	
INF1-QoL 14	0,60	0,60	0,52	0,82	
Índice		Valor		Límite establecido	
TLI		0,83		> 0,90	
RMSEA		0,087		< 0,08	
RMSR		0,05*		< 0,06	
KMO		0,78		0,90 – 1,00 (Excelente)	
Test de Bartlett		< 0,001***		< 0,05	

α , alfa de Cronbach; AFE, análisis factorial exploratorio; TLI, índice de Tucker-Lewis; RMSEA, raíz del error cuadrático medio de aproximación; RMSR, raíz del residuo cuadrático medio; KMO, prueba de adecuación muestral de Kaiser-Meyer-Olkin; prueba de esfericidad de Bartlett. Es-INF1-QoL, Impact of Neurofibromatosis type 1 Quality of life Española.

Para valorar con mayor precisión las características de la adaptación transcultural de esta escala en nuestra muestra, se analizaron las distribuciones de las puntuaciones totales en la escala Es-INF1-QoL (Figura 5). La mayoría de los participantes obtuvieron puntuaciones bajas en relación con las problemáticas derivadas de la NF1 que afectan a su CVRS, lo cual guarda coherencia con la distribución observada en la escala EQ-5D. La distribución de las puntuaciones se muestra claramente asimétrica y desplazada hacia la izquierda, lo que indica una mayor concentración de

pacientes con escasa sintomatología o afectación. En concreto, 71 pacientes (60,68%) situaron sus puntuaciones entre 2 y 9, siendo la puntuación más frecuente el valor 9, con 11 pacientes en este rango. Esta tendencia sugiere que, en esta muestra, la afectación percibida por la enfermedad es, en general, moderada o baja, lo que refuerza la sensibilidad del cuestionario Es-INF1-QoL para captar variaciones especialmente en niveles leves o intermedios de impacto sobre la CVRS.

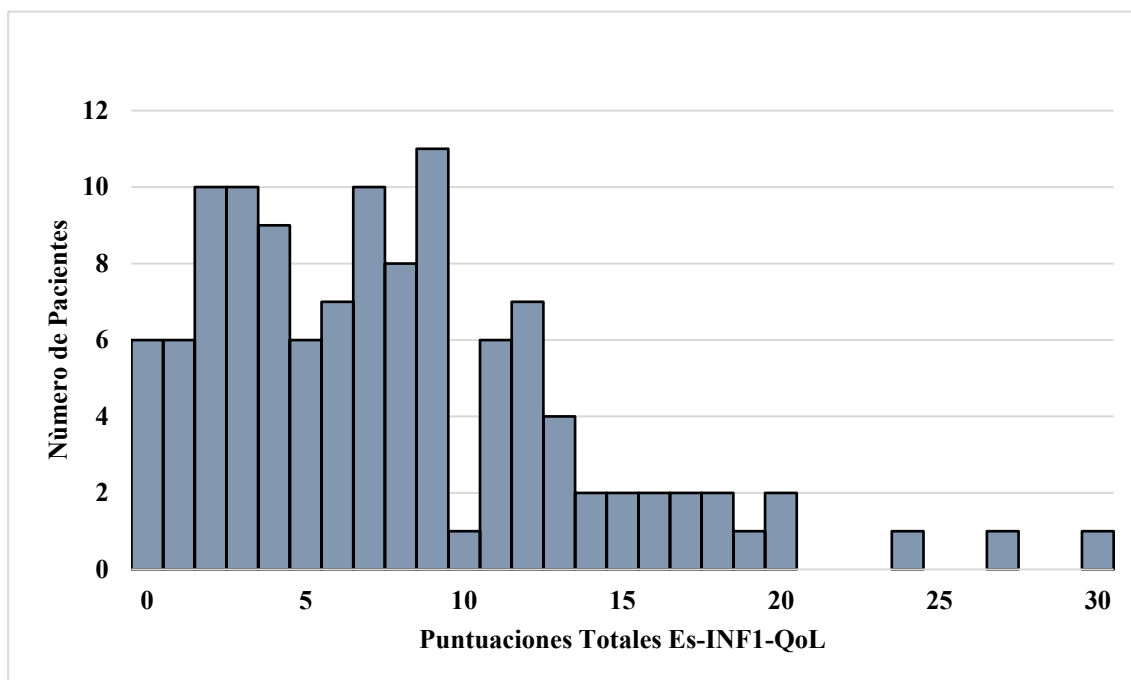


Figura 5: Distribución de Puntuaciones de la Escala Es-INF1-QoL

Para valorar la validez externa de la escala INF1-QoL, se analizaron las correlaciones entre sus puntuaciones totales y las puntuaciones del EQ-5D y EQ-VAS. En este sentido, la escala INF1-QoL mostró correlaciones negativas moderadas a altas con la EQ-5D y la EQ-VAS (-0,63 y -0,50, respectivamente), lo que indica que una mayor afectación percibida por la Es-INF1-QoL se asocia a una menor CVRS general. Estos resultados respaldan la validez externa del instrumento, evidenciando que es capaz de discriminar adecuadamente entre distintos niveles de CVRS (Tabla 21).

Además, se observaron correlaciones específicas entre los ítems de la Es-INF1-QoL y los subdominios de la escala EuroQol-5D. Las correlaciones más elevadas se encontraron con los ítems que evalúan Dolor/Malestar, Movilidad y Ansiedad/Depresión, lo que refuerza la capacidad del instrumento para detectar aspectos clínicos que impactan significativamente en la CVRS de los pacientes con NF1, especialmente el dolor.

Es relevante destacar que no todas las correlaciones fueron negativas, como sería esperable ya que las escalas evalúan la CVRS de forma inversa. Este matiz puede atribuirse a diferencias en el

nivel de especificidad: mientras los ítems de la Es-INF1-QoL están diseñados específicamente para captar las manifestaciones clínicas y psicosociales propias de la NF1, los del EQ-5D evalúan aspectos más generales de la CVRS aplicables a la población en su conjunto. Esta diferencia en la especificidad puede generar ciertas discrepancias en las correlaciones ítem a ítem. No obstante, el patrón global de asociaciones respalda la solidez de la Es-INF1-QoL como herramienta válida y específica para evaluar la CVRS en esta población (Tabla 22)

Tabla 21: Correlaciones del Es-INF1-QoL con las demás escalas

Variable	Rango	Media (DE)	1	2	3	4	5	6	7	8
Es-INF1-QoL	0 – 42	7,77 (5,85)	1,00							
EQ-5D	0,00 – 1,00	0,75 (0,23)	-0,63	1,00						
EQ-VAS	0 - 100	74,18 (19,38)	-0,50	0,42	1,00					

M, medias; DE, desviaciones estándar; INF1-QoL, Impact of Neurofibromatosis type 1 Quality of life española; EQ-5D/ EQ-VAS, Escala EuroQol 5D/ Escala EuroQoL Visual.

Tabla 22: Tabla de correlaciones por ítem de la Es-INF1-QoL y subescalas del EQ-5D

EuroQoL / Es-INF1-QoL ^b	Movilidad	Cuidado personal	Actividades cotidianas	Dolor/Malestar	Ansiedad/Depresión
INF1-QoL 1	-0,05	-0,02	-0,01	0,09	(0,17)
INF1-QoL 2	0,21	0,02	0,29	(0,45)	0,26
INF1-QoL 3	0,51	0,32	0,47	(0,78)^a	0,30
INF1-QoL 4	0,45	0,23	0,48	(0,79)^a	0,37
INF1-QoL 5	0,09	0,03	0,31	(0,37)	0,29
INF1-QoL 6	0,07	0,01	0,22	0,18	(0,41)
INF1-QoL 7	(0,80)^a	0,49	0,50	0,44	0,03
INF1-QoL 8	0,29	(0,39)	0,32	0,39	0,31
INF1-QoL 9	(0,20)	0,16	0,13	0,07	0,06
INF1-QoL 10	0,52	0,33	0,49	(0,57)	0,21
INF1-QoL 11	0,21	-0,07	(0,29)	0,21	0,03
INF1-QoL 12	0,16	0,09	0,33	0,36	(0,39)
INF1-QoL 13	0,24	0,08	0,18	(0,39)	0,31
INF1-QoL 14	0,09	0,06	0,24	0,37	(0,78)^a

Es-INF1-QoL, Impact of Neurofibromatosis type 1 Quality of life española; EQ-5D/ EQ-VAS, Escala EuroQol 5D/ Escala EuroQoL Visual. ^a **Correlaciones por encima de 0.70 se consideraron altas.** ^b Se marca entre paréntesis la correlación más elevada por cada ítem.

5. Resumen de Aportaciones del Estudio

El presente estudio tuvo como objetivo principal validar la escala específica Es-INF1-QoL adaptada al contexto español. A partir de los resultados obtenidos, los objetivos específicos indican:

- a) El análisis psicométrico de la escala adaptada evidenció propiedades psicométricas sólidas. El modelo factorial reveló una estructura tridimensional clara y coherente con estudios previos, lo que indica que los ítems agrupan constructos significativos de la experiencia subjetiva del paciente con NF1. Con excepción del ítem Q11 que no se asocia a los demás. Posiblemente por hacer referencia a una clínica poco representada en nuestra muestra. La consistencia interna fue alta ($\alpha > 0.80$), lo que demuestra una buena homogeneidad interna de los ítems y, además, se observaron adecuados niveles de validez convergente, al correlacionarse positivamente con medidas de salud general. Estos hallazgos respaldan la fiabilidad y validez de la Es-INF1-QoL

Estudio 4: Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes NF1 adultos: Aplicación de la escala Es-INF1-QoL en muestra española.

Antecedentes: La NF1 es una enfermedad genética con impacto potencial en la CVRS, debido a síntomas físicos, dolor, alteraciones emocionales, problemas de imagen corporal y factores sociales. Este estudio tuvo como objetivo evaluar el impacto de estos factores en la CVRS en adultos con NF1, empleando la escala Es-INF1-QoL adaptada al español y específica para esta enfermedad.

Resultados: El estudio contó con 117 pacientes adultos con NF1, quienes completaron cuestionarios sobre CVRS, dolor, estado emocional, imagen corporal, apoyo social y asistencia psicológica. Se identificaron asociaciones significativas entre una peor CVRS valorada en NF1 y mayores niveles de dolor, ansiedad, depresión e imagen corporal negativa. La percepción subjetiva del apoyo social también se relacionó con la CVRS, mientras que la asistencia psicológica no mostró asociación directa.

Conclusiones: Los resultados muestran que una peor imagen corporal, mayores niveles de ansiedad y depresión, así como una mayor intensidad y frecuencia del dolor, se asocian con una menor calidad de vida. Aunque la asistencia psicológica no se relacionó directamente con la CVRS, posiblemente por limitaciones en su medición, la percepción del apoyo social sí tuvo un peso importante. Estos hallazgos evidencian la afectación de CVRS y como esta se ve afectada por factores clínicos, psicológicos y sociales en los adultos con NF1 y respalda la utilidad clínica de la Es-INF1-QoL.

1. Diseño y Participantes

Este estudio, de carácter descriptivo y transversal, tuvo como propósito principal examinar la influencia del dolor, las alteraciones emocionales y el apoyo social percibido sobre la CVRS. La investigación se desarrolló desde una perspectiva cuantitativa. La muestra del presente estudio está compuesta por 117 pacientes adultos con diagnóstico de NF1, atendidos en la Unidad de Facomatosis del CSUR del Hospital Germans Trias i Pujol. Los criterios de inclusión para participar en el estudio consideraron a pacientes diagnosticados con NF1 confirmado según los criterios revisados de Legius et al. (2021) [43]. Este estudio fue aprobado por el CEIC del hospital y sigue las últimas actualizaciones de la declaración de Helsinki.

2. Instrumentos

Datos sociodemográficos: Las variables sociodemográficas se recogieron mediante un cuestionario ad hoc diseñado para este estudio (Véase Estudio 1 apartado 2).

2.1. Variables médicas

Otros diagnósticos clínicos o psicológicos: Se recogió información sobre la presencia de diagnósticos médicos y psicológicos adicionales relevantes, auto informados por los participantes, incluyendo condiciones neurológicas, psiquiátricas y enfermedades comórbidas. Para ello, se formularon dos preguntas diferenciadas: una referida a la existencia de otros diagnósticos médicos y otra específica para diagnósticos psiquiátricos, en ambos casos con una respuesta dicotómica (“sí” o “no”).

Grado de afectación cutánea: Evaluado por el equipo médico de la Unidad de Facomatosis a través de un índice clínico interno [43] (Véase Estudio 1 apartado 2).

2.2. Calidad de vida relacionada con la salud

EuroQoL: La CVRS se evaluó mediante el cuestionario EuroQoL (EQ-5D) que cuenta con el EQ-5D y la EQ-VAS [431] [432–434] (Véase Estudio 1 apartado 2)

Es-INF1-QoL: Se utilizó el cuestionario Es-INF1-QoL, específicamente diseñado para valorar la CVRS en pacientes adultos con NF1 en su adaptación al español [372] (Véase Estudio 3 apartado 2).

2.3. Imagen corporal

S-BIS modificada: La imagen corporal fue evaluada mediante la versión modificada de la S-BIS, adaptada específicamente para personas con neurofibromatosis tipo 1 (NF1) [331] (Véase Estudio 1 apartado 2).

2.4. Ansiedad y depresión

HADS: es una herramienta de cribado diseñada específicamente para detectar síntomas de ansiedad y depresión en pacientes ambulatorios de entornos hospitalarios no psiquiátricos [441,442] (Véase Estudio 2 apartado 2).

2.5. Dolor

PNRS – Intensidad del dolor: La intensidad del dolor se evaluó mediante la PNRS [443,444] (Véase Estudio 2 apartado 2).

Frecuencia del dolor: Además de la intensidad, se evaluó la frecuencia con la que los pacientes experimentaban dolor en la última semana. Para ello, se utilizó una pregunta categórica con cinco opciones de respuesta: “no dolor”, “una vez”, “dos o tres veces”, “cuatro o cinco veces” y “seis o más veces”. Esta variable complementa la puntuación de intensidad obtenida mediante la escala PNRS, proporcionando una visión más detallada del impacto del dolor en la vida cotidiana del paciente, y permitiendo diferenciar entre molestias puntuales y dolor persistente o recurrente.

2.6. Soporte social y Asistencia Psicológica

Apoyo social: El apoyo social se recogió mediante una pregunta dicotómica (sí/no) en la que se preguntaba si el participante percibía contar con apoyo social en el momento de la evaluación (Véase Estudio 1 apartado 2).

Fuentes de apoyo social: En caso de que el participante respondiera afirmativamente a la presencia de apoyo social, se le solicitó que especificara sus fuentes principales (Véase Estudio 1 apartado 2).

MOS – Medical Outcomes Study Social Support Survey: Se utilizó el cuestionario *Medical Outcomes Study* (MOS), una herramienta breve, multidimensional y validada en población española para evaluar el apoyo social percibido. Este instrumento fue desarrollado originalmente

en Estados Unidos por Sherbourne y Stewart, y adaptado para su uso en Atención Primaria en España por Revilla et al. (2005). Su objetivo es ofrecer una visión amplia y estructurada de los distintos tipos de apoyo social, considerando tanto su dimensión cuantitativa como cualitativa. El cuestionario está compuesto por 20 ítems. El primero evalúa el tamaño de la red social del individuo (apoyo estructural), mientras que los 19 ítems restantes valoran el apoyo funcional o cualitativo mediante una escala Likert de 5 puntos (de 1 = nunca a 5 = siempre). Estas preguntas se agrupan en cuatro dimensiones principales: apoyo emocional/informacional (consideradas conjuntamente como expresión de afecto y preocupación), apoyo afectivo (percepción de sentimientos de cariño y estima), apoyo instrumental (ayuda material o tangible) e interacción social positiva (disponibilidad de personas con quienes compartir actividades recreativas). El instrumento también proporciona un índice global de apoyo social, útil para comparar niveles entre individuos o grupos. La posibilidad de autoadministración y su carácter conciso lo hacen especialmente adecuado para estudios con población general o con condiciones crónicas como la NF1 [458–460].

Asistencia psicológica (ad hoc): La asistencia psicológica se evaluó mediante una pregunta dicotómica que indagaba si el paciente estaba recibiendo apoyo psicológico profesional en el momento de la evaluación (sí/no) (Véase Estudio 1 apartado 2).

3. Procedimiento y Análisis Estadístico

La recogida de datos se inició a finales del 2024 hasta mediados del 2025. Todos los participantes fueron citados a sus revisiones clínicas habituales y antes de entrar a consulta, firmaron el consentimiento informado y se les administró los cuestionarios autoadministrados.

El análisis de estos datos se hizo mediante el software R (versión 4.2.2), que incluyó análisis descriptivos, bivariados y multivariados. Se realizó el análisis estadístico que incluyó pruebas descriptivas, análisis de normalidad mediante la prueba de Shapiro–Wilk, comparaciones por género mediante pruebas U de Mann-Whitney para variables cuantitativas y chi-cuadrado para cualitativas. Se buscó generar correlaciones Spearman con todas las variables del estudio para valorar cómo la CVRS evaluada por la Es-INF1-QoL se asocia a otros ámbitos psicológicos, médicos y/o sociodemográficos.

4. Resultados

4.1. Descripción de la muestra

La muestra está compuesta por 117 pacientes, de los cuales 47 son hombres (40,17 %) y 70 mujeres (59,83 %). La edad media de la muestra es de 33 años (DE = 13,81), con un rango de edad comprendido entre 17 y 78 años. Al desglosar por sexo, se observa que la edad media de los hombres es de 30,56 años (DE = 12,14), mientras que la de las mujeres es de 34,66 años (DE = 14,30), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. En cuanto al estado civil, la mayoría de los participantes son solteros (81,89 %), con una baja proporción de personas divorciadas o viudas (1,72 %). Cabe señalar que esta clasificación no contempla a quienes tienen pareja sin haber contraído matrimonio, lo cual podría estar relacionado con la edad relativamente joven de los participantes. Respecto al nivel educativo, la mayoría de los pacientes presenta una formación de tercer nivel, correspondiente a bachillerato o ciclo formativo de grado medio (41,03 %).

La situación laboral muestra una distribución equilibrada entre personas empleadas (44,74 %) y desempleadas (43,86 %). Llama la atención la baja proporción de pacientes en situación de baja laboral (6,14 %), lo que podría reflejar diversos factores, como una buena adaptación funcional, menor afectación clínica o una escasa disponibilidad de recursos y medidas de apoyo en el ámbito laboral. Generalmente vemos bastante incidencia de comorbilidades médicas o psiquiátricas retribuidas por nuestra muestra, siendo las médicas ligeramente más prevalentes que las psiquiátricas (28% y 22% respectivamente). A pesar de esto, la mayoría de la muestra no muestra comorbilidades, ni otros trastornos o enfermedades asociadas.

La severidad cutánea media en la muestra fue de 2,03 puntos sobre 3 (DE = 0,91), lo que indica una afectación cutánea moderada. Las mujeres presentaron una media ligeramente superior (2,05) que los hombres (2,00), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Esta puntuación sugiere la presencia de manchas café con leche y un número moderado de neurofibromas cutáneos y/o subcutáneos, sin un compromiso clínico severo y sin PN. Únicamente el 24,79 % de la muestra (n = 29) presentó PN, de los cuales el 62 % correspondía a mujeres. Estos tumores pueden ser dolorosos, deformantes y tener un impacto notable en la imagen corporal y, por consiguiente, en la CVRS. La escala S-BIS modificada, que evalúa la imagen corporal en pacientes con NF1, arrojó una puntuación media baja [6,79 (DE = 7,95)], con valores más altos en mujeres [7,80 (DE = 8,51)] que en hombres [5,28 (DE = 6,84)], siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Esto refleja una afectación leve de la imagen corporal en la muestra, con una mayor incidencia entre las mujeres. Asimismo, la CVRS, evaluada mediante las escalas EQ-5D, EQ-VAS e Es-INF1-QoL, mostró puntuaciones que indican una percepción general favorable: 0,75 (DE = 0,23)

en EQ-5D, 74,18 (DE = 19,38) en EQ-VAS y pocas problemáticas que afecten a esta CVRS en pacientes con NF1, 7,77 (DE = 5,85) en Es-INF1-QoL. A pesar de los valores globalmente positivos, todas estas escalas mostraron diferencias significativas por sexo, con puntuaciones que sugieren una peor CVRS en mujeres con NF1. Este patrón es coherente con la mayor afectación en imagen corporal previamente descrita.

En cuanto al dolor, evaluado con la escala visual analógica (EVA), la media fue baja [2,84 (DE = 3,18)]. La mayoría de los pacientes refirió no haber experimentado dolor durante la última semana (47,86 %). No obstante, los siguientes rangos más frecuentemente reportados fueron dolor de 2 a 3 veces por semana (24,79 %) y dolor 6 o más veces por semana (11,97 %), lo cual sugiere que, en quienes experimentan dolor, este tiende a ser frecuente. Las mujeres reportaron niveles de dolor más elevados que los hombres [2,87 vs. 2,79], siendo esta diferencia significativa. En el ámbito emocional, la sintomatología evaluada mediante la escala HADS reveló puntuaciones medias de 7,86 (DE = 4,51) en ansiedad y 4,42 (DE = 3,73) en depresión. Aunque ambas se encuentran por debajo del umbral clínico, la puntuación en ansiedad fue superior, lo que indica una ligera tendencia a la presencia de síntomas ansiosos frente a los depresivos.

Respecto a la atención psicológica, el 21,37 % de los participantes indicó haber recibido apoyo en salud mental. Asimismo, el 70,94 % manifestó contar con apoyo social. Ambos ámbitos son factores protectores y se deben fomentar en aquellos pacientes con NF1 y sobre todo en afectaciones en la CVRS. Las fuentes de apoyo más frecuentes fueron la familia (65,81 %) y los amigos (40,17 %). En menor proporción, los pacientes mencionaron como fuentes de apoyo a la pareja (19,66 %), instituciones (6,84 %), redes sociales (2,56 %) y otras (2,56 %). El entorno familiar se posiciona como la principal fuente de soporte. Finalmente, el análisis del cuestionario MOS evidenció una percepción globalmente positiva respecto a la cantidad y calidad del apoyo social [media = 81,74 (DE = 15,01)], siendo significativamente más alta en mujeres [83,70 (DE = 13,08)] que en hombres [78,83 (DE = 17,24)]. Esta diferencia se mantuvo en todas las subescalas (instrumental, afectiva, interacción social positiva y emocional), siendo más pronunciada en la dimensión afectiva. Estos resultados sugieren que las mujeres con NF1 perciben un mayor nivel de apoyo afectivo, de gente de la que puede recibir consuelo (Tabla 23).

Tabla 23: Variables de la muestra según sexo

Variable	Categorías / Rango	Total (n=117)	Hombres (n=47 / % = 40,17)	Mujeres (n=70 / % = 59,83)	W (p) / X ² (p)
		n (%) / M (DE)			
Edad	17 - 78	33,01 (13,57)	30,56 (12,14)	34,66 (14,30)	1128 (< 0.001) ***
Estado civil	Casado/a	21 (18,10)	4 (8,51)	17 (24,64)	6,641 (0.084)
	Soltero/a	93 (80,17)	43 (91,49)	50 (72,46)	
	Divorciado/a	1 (0,86)	0 (0)	1 (1,45)	
	Viudo/a	1 (0,86)	0 (0)	1 (1,45)	
	No contesta	1 (0,86)	-	1(1,45)	
Nivel educativo	Sin estudios	1 (0,85)	1 (2,13)	0 (0)	2,881 (0.578)
	Primaria	18 (15,38)	9 (19,15)	9 (12,86)	
	Secundaria	22 (18,80)	8 (17,02)	14 (20,00)	
	Bachillerato	48 (41,03)	17 (36,17)	31 (44,29)	
	Universidad	28 (23,93)	12 (25,53)	16 (22,86)	
Situación laboral	Empleado/a	51 (44,74)	21 (44,68)	30 (44,78)	5,618 (0.132)
	Desempleado/a	50 (43,86)	24 (51,06)	26 (38,81)	
	Baja Laboral	7 (6,14)	2 (4,26)	5 (7,46)	
	Jubilado/a	6 (5,26)	0 (0)	6 (8,96)	
	No contesta	3 (2,56)	-	3 (4,29)	
Otros Médicos	Sí	33 (28,21)	12 (25,53)	21 (30,00)	0,100 (0.751)
	No	84 (71,79)	35 (74,47)	49 (70,00)	
Otros Psiquiátrico	Sí	26 (22,22)	12 (25,53)	14 (20,00)	0,229 (0.632)
	No	91 (77,78)	35 (74,47)	56 (80,00)	
Severidad cutánea	1 - 3	2,03 (0,91)	2,00 (0,87)	2,05 (0,96)	465 (< 0,001) ***
Psicólogo	Sí	25 (21,37)	11 (23,40)	14 (20,00)	0,044 (0,833)
	No	92 (78,63)	36 (76,60)	56 (80,00)	
Apoyo social	Sí	83 (70,94)	34 (72,34)	49 (70,00)	0,004 (0,948)
	No	34 (29,06)	13 (27,66)	21 (30,00)	
Fuentes de apoyo	Redes sociales	3 (2,56)	3 (6,38)	0 (0)	2,387 (0,122)
	Instituciones	8 (6,84)	4 (8,51)	4 (5,71)	0,046 (0,831)
	Otros	3 (2,56)	1 (2,13)	2 (2,86)	<0,001 (1)
	Familia	77 (65,81)	32 (68,09)	45 (64,29)	0.051 (0,821)
	Amigos	47 (40,17)	21 (44,68)	26 (37,14)	0.388 (0,533)
	Pareja	23 (19,66)	12 (25,53)	11 (15,71)	1.151 (0,283)
Escala MOS	0 – 95	81,74 (15,01)	78,83 (17,24)	83,70 (13,08)	1128 (< 0,001) ***
	Instrumental (0 – 20)	16,2 (3,70)	15,40 (4,31)	16,73 (3,16)	1128 (< 0,001) ***
	Afectivo (0 – 15)	14,03 (5,35)	12,91 (3,11)	14,77 (3,71)	1128 (< 0,001) ***
	Inter. Social (0 – 20)	17,38 (3,15)	17,15 (3,66)	17,53 (2,76)	1128 (< 0,001) ***
	Emocional (0 – 40)	34,15 (6,54)	33,36 (7,88)	34,67 (6,34)	1128 (< 0,001) ***
HADS	DEP (0 - 21)	4,42 (3,73)	4,38 (3,80)	4,44 (3,71)	946 (< 0,001) ***
	ANS (0 - 21)	7,86 (4,51)	7,32 (4,73)	8,21 (4,35)	1081 (< 0,001) ***
EQ-5D	0.00 - 1.00	0,75 (0,23)	0,75 (0,26)	0,75 (0,22)	1035 (< 0,001) ***
EQ-VAS	0 - 100	74,18 (19,38)	78,30 (15,69)	71,41 (21,17)	1128 (< 0,001) ***
Es-INF1-QoL	0 – 42	7,77 (5,85)	7,85 (6,64)	7,71 (5,31)	946 (< 0,001) ***
S-BIS mod.	0 - 24	6,79 (7,95)	5,28 (6,84)	7,80 (8,51)	465 (< 0,001) ***
Dolor (EVA)	0 – 10	2,84 (3,18)	2,79 (3,13)	2,87 (3,24)	351 (< 0,001) ***
Experimentar dolor semana	No dolor	56 (47,86)	22 (46,81)	34 (48,57)	2,523 (0,641)
	1 vez	10 (8,55)	6 (12,77)	4 (5,71)	
	2–3 veces	29 (24,79)	11 (23,40)	18 (25,71)	
	4–5 veces	8 (6,84)	2 (4,26)	6 (8,57)	
	6 o más veces	14 (11,97)	6 (12,77)	8 (11,43)	

N, número de sujetos; %, porcentajes; M, medias; DE, desviaciones estándar; W, pruebas de Wilcoxon; X², prueba chi-cuadrado para variables no paramétricas; p, nivel de significación: < 0.05 (*), < 0.01 (**), < 0.001 (***); MOS, Medical Outcome Study; HADS, Hospital Anxiety Depression Scale; INF1-QoL, Impact of Neurofibromatosis type 1 Quality of life; S-BIS mod, Spanish Body Image Scale versión modificada; EQ-5D/ EQ-VAS, Escala EuroQol 5D/ Escala EuroQoL Visual.

4.2. Factores que se asocian a la CVRS en NF1

Finalmente, se ha explorado con qué aspectos clínicos, sociodemográficos y psicológicos se correlaciona la CVRS, tal como es valorada por esta escala específica para pacientes con NF1. Estas correlaciones no solo aportan información sobre el funcionamiento de la escala, sino que también permiten describir los factores que influyen en la CVRS de esta población.

En cuanto a los factores sociodemográficos, como el género, estado civil o la presencia de otras comorbilidades médicas, no se hallaron asociaciones significativas con las puntuaciones de la Es-INF1-QoL. Este hallazgo sugiere que el instrumento evalúa la CVRS en NF1 de forma independiente a factores contextuales generales, lo cual resulta coherente con la naturaleza específica de los ítems, centrados principalmente en la clínica y sintomatología propia de la enfermedad. No obstante, es importante matizar que algunas variables sociodemográficas, como el género o la edad, sí muestran asociación con dimensiones relacionadas, como la imagen corporal, por lo que se recomienda controlarlas en futuros análisis.

En contraste, las variables clínicas sí muestran una asociación significativa con la CVRS percibida por los pacientes. Aspectos como el dolor, la sintomatología ansiosa y depresiva, así como la percepción de imagen corporal, se relacionan estrechamente con peores puntuaciones en la escala Es-INF1-QoL. De forma particular, destaca la frecuencia del dolor: a partir de una ocurrencia mayor a una vez por semana, se observa una correlación significativa con una menor CVRS. Por otro lado, variables como la severidad cutánea, la asistencia psicológica o el tipo de apoyo social no mostraron asociaciones relevantes cuando se midieron de forma aislada o dicotómica. Esta ausencia de correlación puede explicarse por el nivel de especificidad de la Es-INF1-QoL. Cuando se evalúan estas mismas dimensiones mediante instrumentos cualitativos y estandarizados, como el cuestionario MOS o el S-BIS modificado, sí emergen asociaciones significativas ($\rho = -0,36$ y $\rho = 0,59$ respectivamente; $p < 0,001$) (Tabla 24)

Tabla 24: Asociación entre la Escala Es-INF1-QoL y Variables del estudio

Variable	Categorías / Rango	Escala INF1-QoL	
		Spearman (ρ)	Pr ($> p $)
Edad	17 - 78	0,14	0,131
Género (<i>Hombre</i>)	Mujer	0,03	0,721
Estado civil (<i>Soltero</i>)	Casado/a	0,04	0,650
	Divorciado/a	0,13	0,160
	Viudo	0,00	0,976
Nivel educativo (<i>Sin estudios</i>)	Primaria	0,07	0,447
	Secundaria	0,12	0,203
	Bachillerato	0,04	0,675
	Universidad	-0,18	0,051
Situación laboral (<i>Desempleado</i>)	Empleado/a	-0,12	0,200
	Baja Laboral	0,15	0,116
	Jubilado/a	0,13	0,167
Otros diagnósticos médicos (<i>No</i>)	Sí	0,15	0,101
Diagnóstico psiquiátrico (<i>No</i>)	Sí	0,15	0,104
Severidad cutánea	1 - 3	0,09	0,447
Asistencia Psicológica (<i>No asiste al psicólogo</i>)	Sí	0,18	0,052
Apoyo social (<i>No tiene apoyo social</i>)	Sí	0,11	0,257
Fuente de apoyo (<i>No presenta ese apoyo</i>)	Redes sociales	0,06	0,547
	Instituciones	0,03	0,731
	Otros	-0,11	0,242
	Familia	0,06	0,521
	Amigos	-0,04	0,656
	Pareja	0,04	0,637
Escala MOS	0 - 95	-0,36	<0,001 ***
	Instrumental (0 - 20)	-0,22	0,016 *
	Afectivo (0 - 15)	-0,28	0,002 **
	Inter. Social (0 - 20)	-0,35	<0,001 ***
	Emocional (0 - 40)	-0,30	0,001 **
HADS	DEP (0 - 21)	0,43	<0,001 ***
	ANS (0 - 21)	0,53	<0,001 ***
EQ-5D	0.00 - 1.00	-0,70	<0,001 ***
EQ-VAS	0 - 100	-0,48	<0,001 ***
S-BIS mod.	0 - 24	0,59	<0,001 ***
Dolor (EVA)	0 - 10	0,68	<0,001 ***
Experimentar dolor semana (<i>No dolor</i>)	1 vez	-0,03	0,760
	2-3 veces	0,21	0,020 *
	4-5 veces	0,26	0,004 **
	6 o más veces	0,44	<0,001 ***

ρ , coeficiente de Spearman; p, nivel de significación: < 0.05 (*), < 0.01 (**), < 0.001 (***); MOS, Medical Outcome Study; HADS; Hospital Anxiety Depression Scale; INF1-QoL Impact of Neurofibromatosis type 1 Quality of life; S-BIS mod, Spanish Body Image Scale versión modificada; EQ-5D/ EQ-VAS, Escala EuroQol 5D/ Escala EuroQoL Visual.

5. Resumen de Aportaciones del Estudio

El presente estudio tuvo como objetivo principal la evaluación integral de los factores relacionados con la CVRS determinada con la escala validada Es-INF1-QoL. En concreto, se evaluó el impacto de la imagen corporal, la sintomatología emocional, el dolor percibido, el apoyo social y la asistencia psicológica sobre la CVRS. A partir de los resultados obtenidos, los objetivos específicos indican:

- a) La percepción negativa de la imagen corporal se asoció significativamente con una menor CVRS valorada con la escala INF1-QoL.
- b) Se evidenció una asociación significativa entre la presencia de síntomas emocionales (ansiedad y depresión) y una disminución de la CVRS valorada con INF1-QoL. En especial, la ansiedad fue más prevalente en nuestra muestra, lo que sugiere un perfil más marcado por esta.
- c) La frecuencia del dolor y su intensidad mostró una relación clara con una peor CVRS. Los pacientes que experimentaban dolor más de una vez por semana reportaron una percepción más baja de CVRS.
- d) El nivel de CVRS no se relacionó directamente con la presencia objetiva de apoyo social, sino con la percepción cualitativa de este. Los pacientes que percibían su red de apoyo como más sólida y disponible tendían a valorar su CVRS de manera más positiva, lo que refuerza la necesidad de evaluar este componente desde una perspectiva subjetiva. Sin embargo, la proporción de pacientes que recibía atención psicológica en nuestra muestra fue baja, no se observaron asociaciones significativas con la CVRS, posiblemente debido a limitaciones en la forma de medición. Aun así, por su reconocido efecto protector en la NF1, consideramos su incorporación en la atención integral de la enfermedad para mejorar el afrontamiento y el bienestar psicológico.

DISCUSIÓN

Los objetivos principales de esta tesis fueron estudiar la calidad de vida con relación a la salud en pacientes con NF1, así como el impacto que sobre ella tienen la imagen corporal, el dolor, la carga emocional y el soporte social. Al mismo tiempo, se evaluó el rendimiento cognitivo en esta población y su relación con estas mismas variables clínicas y con la calidad de vida relacionada con la salud. Además, para llevar a cabo parte de este estudio, se realizó una adaptación transcultural de la escala INF1-QoL.

Los estudios realizados han mostrado que: La calidad de vida con relación a la salud se ve afectada por la imagen corporal más que por la manifestaciones cutáneas, por la carga emocional, por la intensidad y frecuencia del dolor y por la falta de soporte social. Asimismo, el perfil cognitivo de estos pacientes muestra que aun dentro de los límites de la normalidad su rendimiento es inferior a la media poblacional, y una alteración en función ejecutiva. El bajo rendimiento en la atención y las habilidades visoespaciales ha resultado estar relacionado con la gravedad de las manifestaciones cutáneas y los síntomas depresivos. Sin embargo, la función cognitiva no resultó ser predictiva de una peor calidad de vida con relación a la salud.

Finalmente, la escala Es-INF1-QoL nos resultó idónea para la valoración de la calidad de vida con relación a la salud en esta muestra.

1. Asociación de la imagen corporal con la calidad de vida, la asistencia psicológica y el apoyo social en pacientes con neurofibromatosis tipo 1: un estudio transversal

Esta investigación analizó el papel de la IC, la percepción negativa sobre el aspecto de los neurofibromas y la gravedad de las manifestaciones cutáneas en personas con NF1, así como su relación con la CVRS. También se exploró la influencia del apoyo social y la atención psicológica en aquellos pacientes que mostraban preocupaciones asociadas a su IC.

Para valorar la imagen corporal en NF1, dado que no hay cuestionario específico en NF1 [315,328,351–353], buscamos validar el cuestionario S-BIS modificado y este demostró ser una herramienta válida y fiable, mostrando correlaciones tanto con los instrumentos de evaluación de la calidad de vida como con la percepción del aspecto de los neurofibromas. Por ello, este instrumento se revela como un medio eficaz para valorar la imagen corporal en pacientes con NF1, ya que capta de manera más completa las distintas dimensiones de este constructo, que en el contexto de la NF1 trasciende la mera insatisfacción con el aspecto físico de los neurofibromas.

En nuestra muestra de pacientes con NF1, la mayoría presentaba una afectación cutánea leve, y únicamente un 18 % mostró una gravedad elevada. Esta baja severidad se reflejó en una percepción generalmente positiva de su apariencia física, así como en niveles adecuados de imagen corporal y calidad de vida. En contraste, aquellos individuos que reportaron una mayor gravedad cutánea también mostraron signos de alteración en la imagen corporal y una valoración negativa del aspecto de sus neurofibromas. Nuestros resultados respaldan la hipótesis inicial: la percepción desfavorable sobre la apariencia de los neurofibromas constituye un factor relevante en el deterioro de la imagen corporal en pacientes con NF1. Este hallazgo cobra aún más importancia si se considera que más del 50 % de los participantes expresó insatisfacción con el aspecto de sus lesiones. Así, cuando la afectación cutánea se intensifica, también lo hacen las preocupaciones estéticas y la distorsión de la imagen corporal asociada a la enfermedad [326].

En nuestra unidad de referencia (CSUR), los pacientes con NF1 mostraron una CVRS significativamente más baja únicamente cuando presentaban una alteración severa en su IC, y no como resultado directo de una percepción negativa sobre la apariencia de sus neurofibromas. Si bien investigaciones anteriores han indicado que una mayor cantidad de neurofibromas visibles en la piel, especialmente cuando ocupan amplias zonas del cuerpo, se asocia con un mayor deterioro de la calidad de vida [328], nuestros hallazgos sugieren una interpretación más matizada. La mera visibilidad de la enfermedad no basta para predecir con precisión la CVRS. En este sentido, la IC parece desempeñar un papel modulador clave, mediando entre el impacto visual de la enfermedad y el bienestar percibido del paciente [315]. La percepción negativa sobre la apariencia de los neurofibromas no influye en la CVRS con la misma intensidad que lo hacen las alteraciones en la imagen corporal. Si bien el malestar respecto al aspecto físico de los neurofibromas incide en la imagen corporal, este no es el único factor que la determina. Por tanto, apoyarse únicamente en la gravedad de las manifestaciones cutáneas para valorar la calidad de vida (CV) puede ser insuficiente. Una aproximación más adecuada consiste en contemplar la imagen corporal como un indicador integral y más representativo del estado general de la CV. De hecho, las alteraciones en la imagen corporal tienen un impacto transversal en todos los dominios evaluados por los instrumentos EQ-5D y EQ-VAS [349]. En nuestra muestra, aquellos pacientes con NF1 que presentaban una afectación cutánea más severa manifestaron también mayores niveles de preocupación respecto a su imagen corporal y una percepción más negativa del aspecto de sus neurofibromas. Estudios previos han demostrado que intervenciones psicológicas bien orientadas pueden contribuir a mejorar la imagen corporal en este tipo de pacientes [319,380,398].

En línea con estos hallazgos, no sorprende que muchos de los participantes en el estudio indicaran estar recibiendo, o haber recibido, apoyo psicológico para afrontar estas dificultades. De igual forma, los pacientes con NF1 que presentan una calidad de vida reducida suelen reportar que han

recibido o están recibiendo atención psicológica, así como que disponen de redes de apoyo social, en particular dentro del ámbito familiar [310,327]. No obstante, es importante distinguir entre ambos recursos: mientras que las alteraciones en la imagen corporal no parecen incidir directamente en la percepción del apoyo social, sí se observa que quienes acceden a atención psicológica tienden a referir mayores niveles de soporte social. Esto podría deberse a que, a través de la intervención terapéutica, los pacientes adquieren herramientas para fortalecer o mantener sus vínculos. Así, la asistencia psicológica se presenta como una vía eficaz no solo para abordar los problemas relacionados con la imagen corporal, sino también para potenciar el entorno de apoyo que rodea a los pacientes con NF1.

2. Evaluación cognitiva en pacientes adultos con NF1 sin otros trastornos cognitivos y el papel de las variables clínicas.

Esta investigación exploró la función cognitiva en adultos y personas mayores con NF1 (entre 16 y 74 años), sin diagnóstico previo de discapacidad intelectual, sin trastornos cognitivos asociados y con un cociente intelectual global alto (>70), y evaluó su asociación con variables clínicas como los síntomas depresivos y el índice de afectación cutánea. Nuestros participantes no presentaban otros problemas psicológicos o clínicos relevantes. Los resultados muestran que tenían un bajo índice de afectación cutánea, buena calidad de vida, escasa afectación de la imagen corporal, sin síntomas de depresión ni ansiedad, y niveles bajos de dolor. A pesar de esto, mostraron un rendimiento cognitivo por debajo del promedio, siendo que los pacientes con NF1 en nuestro estudio se sitúan consistentemente por debajo de la media poblacional, en un nivel esperado solo en el 34 % de la población general. Este bajo rendimiento es especialmente pronunciado en la atención, donde los puntajes se alinean con solo el 13 % de la población general. De los siete dominios evaluados, la función ejecutiva es el único que se encuentra dentro del 2 % más bajo de la población, lo que indica una afectación clínica significativa [461].

Cabe destacar que tanto la atención como las funciones ejecutivas, junto con alteraciones en la velocidad de procesamiento, están vinculadas a disfunciones en los circuitos fronto-subcorticales del cerebro [462,463]. Estos hallazgos apoyan la idea de que los déficits cognitivos en la NF1 son intrínsecos a la enfermedad, probablemente debido a factores genéticos y/o vías neuronales disfuncionales [229,464]. Nuestros resultados se alinean con estudios previos que informan una activación reducida en componentes clave de los circuitos de atención y memoria de trabajo espacial en personas con NF1, incluidos el córtex prefrontal dorsolateral izquierdo (DLPFC) y el surco intraparietal derecho (IPS), en comparación con controles sanos. Además, los pacientes con NF1 presentan alteraciones en la conectividad funcional, especialmente entre la corteza cingulada posterior (PCC) y regiones visuales, cerebelosas y temporales. Estas alteraciones afectan a la red

de modo por defecto (DMN) y su interacción con la red de memoria de trabajo (WMN). Los pacientes con NF1 no logran desactivar adecuadamente la DMN durante la ejecución de tareas, lo que podría interferir con los procesos de memoria de trabajo. Las ineficiencias cognitivas en la NF1 podrían derivarse de una capacidad reducida para suprimir la actividad neuronal irrelevante para la tarea, lo que contribuiría a sus déficits cognitivos [465,466]. Las alteraciones en estas áreas pueden impactar negativamente en el bienestar de los pacientes y dificultar su vida cotidiana. Los déficits en la función ejecutiva en pacientes con NF1 incluyen un menor control inhibitorio y una mayor dependencia de estímulos externos para mantener la atención [238]. Además, las dificultades atencionales, independientemente de los síntomas del TDAH, están relacionadas con trastornos del aprendizaje y desafíos en salud mental. Estos pacientes requieren un esfuerzo mayor para mantener la atención sostenida, lo que incrementa la fatiga y la dificultad para afrontar las tareas diarias [467]. Con base en estos resultados, es probable que los pacientes con NF1 que presentaban estas dificultades en la infancia serían hoy diagnosticados con alteraciones cognitivas. Sin embargo, al llegar a la adultez, deben enfrentarse a estos desafíos y adaptarse a su entorno.

Para determinar cómo los déficits cognitivos en pacientes con NF1 pueden estar influenciados por la salud psicológica y/o el estado físico, examinamos los resultados clínicos medidos en el estudio. El índice cognitivo global, que evalúa el rendimiento general, no mostró relación con las variables clínicas. Sin embargo, al analizar dominios cognitivos individuales, se encontraron correlaciones con dos variables clínicas. La habilidad visuoespacial parece particularmente sensible a los síntomas depresivos en esta población. es posible que la presencia de ansiedad o depresión, aunque leve, actúe como un factor que intensifica ese deterioro funcional ya que se asocia directamente con un peor rendimiento en dominios cognitivos fundamentales como la memoria, la atención, las funciones ejecutivas y habilidades visuoespaciales [235,261][468,469]. En nuestra muestra, los pacientes no presentan depresión, pero sí dificultades en este dominio. De forma similar, el dominio atencional mostró correlación con el índice de severidad cutánea. Si bien las alteraciones atencionales están presentes en pacientes con NF1 independientemente de la severidad de la enfermedad, nuestros resultados sugieren que manifestaciones cutáneas más pronunciadas podrían intensificar estas dificultades cognitivas [49,306]. Los neurofibromas plexiformes representan una de las formas más graves y visibles de afectación en la NF1, generan síntomas físicos y malestar psicológico que impacta negativamente en la CVRS y puede agravar las dificultades cognitivas, especialmente en funciones como la atención y la concentración [307,308]. Además, la visibilidad de la enfermedad puede actuar como desencadenante de trastornos psiquiátricos y problemas afectivos, lo cual repercute también en el funcionamiento cognitivo [166] [306].

No se encontraron relaciones estadísticamente significativas entre la capacidad cognitiva y la intensidad del dolor. Esto podría deberse a la forma en que se midió el dolor en nuestra muestra, ya que la literatura sugiere que es la frecuencia del dolor, más que su intensidad puntual, la que puede incidir sobre el rendimiento cognitivo. Por ejemplo, se ha observado que el número de días con dolor predice de manera significativa la discapacidad funcional en población pediátrica [241,242]. Otro factor posible es la baja prevalencia de dolor elevado en nuestra muestra, lo cual limita la representatividad de los casos con mayor afectación y podría explicar la ausencia de correlaciones significativas en los dominios cognitivos evaluados. Tampoco se hallaron relaciones significativas entre las capacidades cognitivas y CVRS, lo que contrasta con hallazgos de investigaciones previas. Algunos estudios han identificado que déficits en funciones visoespaciales y ejecutivas, especialmente en niños, pueden afectar la CVRS [317,318] [320,321]. Sin embargo, dichos estudios suelen destacar que este deterioro en la calidad de vida aparece en contextos donde los déficits cognitivos coexisten con trastornos emocionales (como ansiedad o depresión), complicaciones médicas o un entorno social adverso [306,319]. En nuestro caso, los pacientes evaluados no presentaban comorbilidades médicas relevantes que pudieran afectar su rendimiento cognitivo, ni mostraban síntomas clínicos de ansiedad o depresión. Por ello, es posible que, a pesar de los déficits observados, principalmente en funciones ejecutivas y atención, su calidad de vida se mantenga preservada. Estos dos dominios, pueden alterar la percepción del paciente y hacer que no sean conscientes de sus dificultades y, por tanto, no identifiquen afectación en su CVRS. Tampoco se identificaron efectos directos de la asistencia psicológica o el apoyo social sobre el rendimiento cognitivo. No obstante, es bien sabido que estos recursos impactan positivamente en el bienestar general de los pacientes. Por otro lado, estudios previos han señalado que la cognición social se encuentra frecuentemente alterada en personas con NF1, especialmente en niños, afectando la interacción interpersonal, la calidad de vida y el desarrollo emocional. Estas dificultades abarcan desde el reconocimiento emocional básico hasta procesos complejos como la empatía, la interpretación del NLL y el uso adecuado de habilidades sociales adaptativas [231,234,235,298]. En nuestro estudio, sin embargo, no se evaluaron ni la cognición social ni estas funciones empáticas o pragmáticas, lo que constituye una limitación importante y una línea futura de investigación relevante.

3. Adaptación transcultural de cuestionario INF1-QoL en población adulta española (Es-INF1-QoL)

El presente estudio se propuso realizar la adaptación transcultural de una escala validada específica de calidad de vida en pacientes con NF1, Es-INF1-QOL, ya que vimos no había otros instrumentos para valorar la CVRS específicos de NF1 para castellano parlantes. En este sentido,

la versión española de la escala demostró alta consistencia interna ($\alpha = 0.83$), comparable con la versión original desarrollada en el Reino Unido ($\alpha = 0.87$) y superior a la adaptación brasileña ($\alpha = 0.801$), lo que respalda su fiabilidad como instrumento específico para muestra castellana. Su varianza explicada es del 44%, otras escalas no indican este dato, pero resulta una cifra aceptable dado que se trata de una escala que evalúa un constructo psicológico complejo como la CVRS, y no una condición clínica concreta.

El AFE de la versión española reveló una estructura tridimensional compuesta por síntomas físicos, función cognitivo-social y movilidad física. Si bien se identificaron algunas cargas cruzadas, los factores obtenidos fueron conceptualmente coherentes con la naturaleza multidimensional del constructo. En comparación con otros estudios que emplearon versiones de esta misma escala, la versión brasileña presentó una estructura bifactorial (aspectos físicos y emocionales), también con cargas cruzadas que dificultaron una delimitación clara de los dominios. La versión original británica, así como el estudio en población china no aplicaron un AFE. Los ítems que mostraron mayor contribución a la puntuación global de nuestra escala Es-INF1-QoL fueron Q3 y Q4, los cuales también presentaron las correlaciones más altas con la puntuación total. Esto sugiere que son los ítems que mejor representan el factor síntomas físicos evaluado por la escala, lo cual tiene sentido dado que el dolor es una manifestación clínica común en la NF1. Este patrón difiere con hallazgos previos reportados por Ferner et al. (2017) y también con los observados en la versión china del cuestionario que hablan de Q13 y Q14 sobre factores emocionales por lo que reafirman la importancia del componente emocional y funcional en la experiencia de la NF1. En especial el ítem Q2 (apariencia cosmética) también destacó en la muestra de la población china. Los participantes expresaron preocupaciones relacionadas con la progresión de la enfermedad, el riesgo de transmisión genética y el impacto psicológico a lo largo de la vida. Por contraparte, en nuestra muestra, los ítems Q1 y Q11 aportan información más específica y menos compartida con el resto del factor, esto no se ha dado en otras escalas y tiene sentido conceptual dado que hace referencia a los problemas oftalmológicos y respiratorios, que son clínicas no tan comunes en la NF1 sobre todo en adultos [63,64,93]. Las manifestaciones respiratorias además solo suelen darse en presencia de problemas óseos como la escoliosis [59]. En cuanto a la validez convergente, se encontraron correlaciones significativas entre la Es-INF1-QoL y escalas como el EQ-5D, EQ-VAS. Estas asociaciones son consistentes con las observadas en adaptaciones internacionales previas. En Reino Unido, por ejemplo, se observó una alta correlación con salud global, captando de manera adecuada tanto dimensiones físicas como emocionales. En Brasil, se identificaron asociaciones con el nivel educativo, la visibilidad de los neurofibromas y la historia familiar de NF1. Sin embargo, en nuestra muestra no se hallaron correlaciones relevantes con variables sociodemográficas o de contexto, lo cual sugiere que la percepción de CVRS en muestra castellana es relativamente independiente de factores

contextuales como el nivel educativo o del grado de visibilidad de la enfermedad [372,377,395,427,428].

4. Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes NF1 adultos: Aplicación de la escala Es-INF1-QoL en muestra española.

El presente estudio se propuso evaluar el impacto del dolor, problemas de imagen corporal, las alteraciones emocionales, el soporte social percibido y la asistencia psicológica en la CVRS. Vemos que la CVRS valorada con esta la escala Es-INF1-QoL impacta sobre diferentes variables clínicas en la NF1.

Según lo planteado por estudios previos [326,328], cabría esperar que la presencia de una severidad cutánea media se tradujera en niveles bajos o moderados de CVRS. Sin embargo, los resultados obtenidos en el presente estudio, mediante el uso de la escala específica Es-INF1-QoL, muestran que la CVRS se mantiene ampliamente preservada en nuestra muestra. Además, los análisis realizados no evidencian una asociación significativa entre la severidad cutánea y la CVRS, lo que indica que los pacientes no perciben una disminución relevante de su bienestar como consecuencia directa de la visibilidad de los neurofibromas. En cambio, la imagen corporal sí presenta una asociación significativa con la CVRS, lo que sugiere que las dificultades en la percepción de la propia imagen, más que la severidad objetiva de las manifestaciones cutáneas, ejercen un mayor impacto negativo en la CVRS con NF1 [315,349]. Esto refuerza los hallazgos de nuestro estudio anterior sobre IC puesto que llega a las mismas conclusiones, pero empleando una escala de CVRS específica para esta población (Véase Estudio 1 apartado 5).

La evaluación de la sintomatología depresiva y ansiosa en los pacientes con NF1 reveló una afectación emocional generalmente baja, sin indicios de afectación clínica relevante. Sin embargo, incluso en ausencia de trastornos emocionales graves, se observó una relación clara entre la presencia de malestar emocional y una disminución de la CVRS. Los pacientes que presentaban mayores niveles de ansiedad o depresión tendían a experimentar un menor CVRS, lo que sugiere que estas variables emocionales influyen de forma significativa en la percepción subjetiva del estado general. Entre ambas, la ansiedad fue la que mostró una mayor presencia, lo que podría indicar un perfil emocional más reactivo y ansioso frente a las implicaciones físicas y sociales de la enfermedad. Para reforzar estos hallazgos, la presencia de síntomas depresivos y ansiosos en personas con NF1 se ha demostrado que tiene un impacto significativo en CVRS. La depresión, en particular, explica una proporción considerable de la variabilidad en la CVRS general, especialmente en adultos, donde se ha observado que afecta hasta un 32 % de su varianza

[366,367]. Además estudios nos indican la sintomatología emocional podría empeorar la experiencia de otras variables con el dolor [361]. Nuestros resultados parecen seguir esta idea puesto que los pacientes indican un media baja tanto en afectación emocional como baja en intensidad de dolor, aunque no en frecuencia.

Estudios en poblaciones pediátricas y adultas han reportado que hasta un 55 % de los pacientes experimenta dolor, y más de un tercio lo padece de forma crónica, con un impacto significativo en su CVRS [95,358,359]. Aunque su intensidad y presencia pueden variar ampliamente entre pacientes. En este estudio, la intensidad de dolor es baja pero un 43% de los participantes indicó episodios frecuentes a lo largo de la semana. En este sentido, se debe tener en cuenta que algunas investigaciones proponen que el número de días con dolor puede afectar la CVRS el pacientes [241,242]. Las asociaciones que hemos realizado muestran que ambas, la frecuencia e intensidad del dolor, se relacionan de manera clara con una menor percepción de CVRS. De hecho, los pacientes que indican experimentar dolor únicamente más de 1 vez por semana ven su CVRS disminuida. Esto sugiere que, aunque el dolor no es intenso ni generalizado en nuestra muestra, quienes lo experimentan con cierta frecuencia, aunque sea de baja intensidad, tienden a percibirlo como una experiencia significativa. Sin embargo, algunos estudios han señalado que el dolor no es únicamente una experiencia sensorial, sino también una carga emocional significativa que influye en la autoimagen, el bienestar psicológico y la percepción global de la CVRS [340]. En esta línea, podría entenderse el dolor como una experiencia generalizada y modulada por factores emocionales, lo que obliga a matizar hasta qué punto este dolor afecta, o es afectado, por la CVRS y otras variables clínicas. En nuestra muestra, se observa en general una preservación tanto del dolor como de la imagen corporal, así como de los aspectos emocionales y sociales. Por tanto, podríamos estar ante un posible efecto mediador ambivalente: la presencia de experiencias de dolor de intensidad y frecuencia moderadas impacta directamente sobre la CVRS, pero dicho impacto se ve especialmente intensificado en presencia de sintomatología adicional, como depresión, ansiedad o una imagen corporal deteriorada. A su vez, estas mismas condiciones clínicas parecen amplificar la percepción del dolor, cerrando un círculo que contribuye a una mayor afectación de la CVRS.

Por otra parte, el apoyo social es un elemento central en la CVRS de las personas con NF1. La mayoría de los participantes refirió contar con algún tipo de red de apoyo, principalmente de origen familiar. Esto contradice, los resultados que reflejan que las personas con NF1 enfrentan dificultades significativas en su integración comunitaria, participación ocupacional y relaciones interpersonales, especialmente en contextos marcados por visibilidad clínica, estigmatización o alteraciones emocionales [316,340,428,470] dado que el 65% de la muestra indica soporte familiar, el 40% soporte de amigos y un 19% indica pareja sentimental. Podríamos discutir que

el ámbito familiar no depende tanto de una buena integración social y habilidades ya que, la vinculación con padres suele darse desde la infancia y se ve marcada por el rol de cuidadores que hace que no penda tanto de las habilidades del individuo para generar o mantener el vínculo con ellos. Sin embargo, como vemos más de la mitad de la muestra indica fuentes de apoyo que si penden del mantenimiento del vínculo afectivo como son las amistades o pareja. En este sentido, la edad puede jugar un rol importante ya que estos estudios se basan en población pediátrica y en contextos de acoso escolar, lo puede estar muy ligado a la etapa vital del individuo. A pesar de esto, como vemos ni la tipología ni presencia auto percibida de apoyo social parece asociarse a peor CVRS. En particular, el cuestionario MOS, que valora el ámbito más cualitativo del soporte social, mostró una correlación negativa significativa con la CVRS, lo que indica que aspectos como la percepción, calidad y disponibilidad del soporte social tienen un papel determinante en la experiencia subjetiva de los pacientes y en su nivel CVRS. Es decir, el paciente de NF1 no ve disminuida su calidad de vida en función a si cuenta o no con soporte social. Depende principalmente de su apreciación subjetiva de la calidad de este soporte social. Estos hallazgos encajan con la idea de que las relaciones sociales en NF1 muestran ambivalencia, aunque muchas personas cuentan con vínculos positivos, también enfrentan experiencias de rechazo, auto estigmatización, discriminación en el ámbito íntimo y laboral, y estereotipos que subestiman sus capacidades [310]. De esta forma, necesitan condiciones de apoyo emocional que refuercen su percepción de aceptación y bienestar, como podrían ser ambiente más adaptados a ellos como la pertenencia a grupos de apoyo, la interacción con otros pacientes y la atención en centros especializados [206]. Estos tienen la experiencia y conocimiento sobre la NF1 necesaria para dar el soporte necesario a estos pacientes. Aun así, en nuestra muestra vemos que los pacientes no puntúan bajo en soporte social, por lo que entendemos, que, si bien estos ambientes podrían ser positivos para ellos, la mayoría podrían haber adquirido la resiliencia necesaria para valorar el soporte social que ellos necesitan y, además, los mismos entornos familiares o de amigos también podrían haber incorporado conocimientos y experiencias necesarias para su trato.

Finalmente, el acceso a atención psicológica profesional fue considerablemente menor, solo un 20% de los pacientes indicaron ir al psicólogo, lo que puede reflejar desigualdades en la percepción de necesidad, la demanda o la disponibilidad de servicios especializados. Por otra parte, la asistencia psicológica se asocia con mayores niveles de malestar emocional, afectación clínica e imagen corporal deteriorada [339,377] y nuestros pacientes no puntúan alto en estas problemáticas, por lo que puede ser que por esta razón no asistan al psicólogo. En nuestro estudio el soporte psicológico no se asoció a la CRVS, esto contradice a lo expuesto por los estudios, donde las terapias actúan como factor protector de la CRVS [392–394]. Aunque consideramos que probablemente esto se debe a la forma en la medición de la variable, que no contempla el valor cualitativo y temporalidad de la asistencia [471]. Prevalece el hecho de que la asistencia

psicológica, fomenta resiliencia y habilidades y sirve como factor protector de muchas problemáticas que tienen estos pacientes, por lo que recibir terapia puede fomentar estrategias positivas para estos [184,472] El soporte psicológico no debe considerarse como un recurso complementario, sino como un componente estructural del abordaje clínico, con impacto tanto en el bienestar subjetivo como en la adaptación funcional y social del paciente.

5. Fortalezas y Limitaciones

En comparación con estudios anteriores, este trabajo ha sido realizado con una muestra muy amplia de pacientes. Considerando que se trata de una enfermedad minoritaria, todos los estudios que conforman la tesis han partido de un número de pacientes alto e inhabitual en la investigación de la NF1. Además, se han validado dos escalas específicas para trabajar aspectos psicológicos como la imagen corporal y la calidad de vida relacionada con la salud, lo que confiere un valor especial al trabajo puesto que es el primer estudio con muestra española que ha utilizado unas escalas que son específicas para la valoración de adultos con esta enfermedad.

Aunque existen diversos trabajos previos que han estudiado la función cognitiva en la NF1, pocos se han centrado en la edad adulta. Un punto fuerte de este trabajo es el haber estudiado la función cognitiva, habiendo descartado las variables neurológicas y patología psicológica relacionada habitualmente con la cognición en estos pacientes.

Finalmente, este estudio ha integrado diferentes dimensiones de la NF1 en población adulta, hecho que contribuye de forma significativa a ampliar el conocimiento general de una enfermedad minoritaria como es la NF1.

Entre las principales limitaciones de esta tesis, destacamos el hecho de que se ha valorado la asistencia psicológica y el soporte social como aspectos cuantitativos. Sin embargo, para comprender adecuadamente el impacto de la intervención terapéutica, sería interesante considerar otros factores implicados como la calidad de la alianza terapéutica, las expectativas del paciente o el efecto del terapeuta [471]. Incorporar evaluaciones longitudinales ayudaría a analizar la evolución de la intervención psicológica a lo largo del tiempo. Asimismo, la evaluación del apoyo social no debería limitarse a identificar sus fuentes, sino también examinar de qué manera estas redes proporcionan beneficios concretos a los pacientes [327].

La exploración neuropsicológica utilizada en este estudio ha permitido confeccionar un perfil general sobre el rendimiento cognitivo en adultos NF1. Pero, utilizar una batería de pruebas cognitivas más amplia ayudaría a profundizar y comprender mejor la alteración neuropsicológica en la NF1. Evaluar dominios clave como la atención, la habilidad visuoespacial, la velocidad visomotora y la memoria de trabajo mediante múltiples medidas mejoraría la fiabilidad de los

resultados. De manera similar, la incorporación de medidas longitudinales permitiría realizar un seguimiento de los cambios cognitivos y su relación con futuras intervenciones en pacientes con NF1.

Otra de las principales limitaciones de esta es la estructura factorial de la escala utilizada para evaluar la calidad de vida. Algunos ítems presentaron cargas cruzadas, lo que dificulta su interpretación, y en particular, el ítem sobre problemas respiratorios no se asoció al resto de la escala en ningún factor, mientras que el de problemas oftalmológicos, se asoció, pero muy débilmente. Esto podría indicar la necesidad de una muestra más diversa en términos de manifestaciones clínicas, con mayor variabilidad sintomática, para reflejar mejor la distribución clínica de la enfermedad y asegurar que todos los ítems de la escala sean pertinentes.

Finalmente, en este estudio se ha utilizado una escala y un cuestionario ad hoc orientados a valorar la intensidad y la frecuencia del dolor. Sin embargo, éstas no permiten aislar el componente emocional del dolor, y por tanto se hace difícil diferenciar el dolor físico real del dolor relacionado con la carga emocional como se indica en diversos estudios [243,340].

6. Perspectivas de futuro e implicaciones clínicas

Los hallazgos del presente estudio respaldan la necesidad de incorporar la evaluación de la imagen corporal en la práctica clínica con adultos con NF1. Asimismo, se destaca la importancia de promover intervenciones integradoras, que no solo aborden el malestar psicológico individual, sino que incluyan componentes orientados al desarrollo de habilidades sociales, la intervención cognitiva, y a la psicoeducación de familias y entornos cercanos. Este enfoque integral puede favorecer un mayor soporte emocional y contribuir significativamente a la mejora del bienestar general de los pacientes. En esta línea, futuras investigaciones deberían profundizar en los efectos combinados de la atención psicológica y del apoyo social en aquellos pacientes con NF1 que presentan alteraciones en la imagen corporal.

De los resultados de este estudio se deriva la necesidad de que se incorpore la evaluación de las funciones cognitivas en el marco de las intervenciones dirigidas a pacientes con NF1, así como, el estudio de cómo estos déficits afectan su vida diaria con el fin de ofrecer el tratamiento adecuado. Las intervenciones deberían abordar las dificultades de aprendizaje, la fatiga, y promover la mejora del control inhibitorio, la atención y la función ejecutiva, teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad. Además, el apoyo psicológico para la depresión y los seguimientos regulares de la calidad de vida son esenciales para mejorar los resultados y la adherencia al tratamiento.

Se necesitan más investigaciones para explorar en mayor profundidad estos dominios, en particular para comprender el papel de los circuitos cerebrales fronto-subcorticales en el funcionamiento cognitivo de las personas con NF1. Además, explorar las conexiones entre los resultados clínicos y el rendimiento cognitivo podría aportar información valiosa. Los estudios futuros deberían evaluar el efecto del rendimiento cognitivo en adultos con NF1 para determinar si determinados fenotipos y/o niveles de afectación clínica se asocian con un mayor deterioro cognitivo. Esto ayudaría a mejorar las intervenciones y optimizar la atención que se brinda a esta población.

Finalmente, las escalas que han sido adaptadas a la población española permitirán a otros investigadores, disponer de una nueva herramienta específica para la valoración de la calidad de vida relacionada con la salud, en investigaciones futuras.

CONCLUSIÓN

— La Imagen Corporal se presenta como un mejor predictor de la CVRS en pacientes adultos con NF1 más que la severidad cutánea. Su evaluación mediante la escala S-BIS modificada, válida y fiable para esta población, permitió ver que las alteraciones en este ámbito se asociaron de forma significativa con una menor CVRS. En este contexto, contar con asistencia psicológica adecuada y percibir un buen nivel de apoyo social resultan factores clave para el bienestar de estos pacientes.

— La evaluación cognitiva de adultos con NF1 sin diagnóstico previo reveló un rendimiento por debajo del promedio, especialmente en funciones ejecutivas y atención, incluso en ausencia de discapacidad intelectual. Estos hallazgos refuerzan que las dificultades cognitivas son propias de la condición genética de la NF1 y, en algunos casos, se vinculan a otras variables clínicas, como la depresión y la severidad cutánea, subrayando la importancia de su detección temprana.

— La adaptación transcultural de la INF1-QoL al contexto español resultó adecuada para adultos con NF1. El análisis psicométrico confirmó su validez y fiabilidad, con una estructura tridimensional clara, alta consistencia interna ($\alpha > 0.80$) y buena validez convergente. Solo el ítem Q11 mostró menor ajuste, posiblemente por referirse a una clínica poco frecuente en la muestra.

— La evaluación con la escala Es-INF1-QoL permitió identificar factores clave asociados a una menor calidad de vida en pacientes con NF1. La imagen corporal negativa y los síntomas emocionales, especialmente la ansiedad, mostraron fuertes asociaciones con una peor CVRS. Asimismo, el dolor frecuente e intenso también se relacionó con una menor percepción de bienestar. La calidad del apoyo social percibido, más que su presencia objetiva, influyó positivamente en la CVRS. Finalmente, aunque la atención psicológica no mostró asociaciones significativas, se destaca su valor clínico como recurso protector en la atención integral de estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Korf BR. The phakomatoses. Clin Dermatol [Internet]. 2005 [cited 2022 Oct 21];23:78–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/are.uab.cat/15708292/>
2. Hussain MS, Sharma S, Kumari A, Kamran A, Bahl G, Bisht AS, et al. Role of long non-coding RNAs in neurofibromatosis and Schwannomatosis: pathogenesis and therapeutic potential. Epigenomics [Internet]. 2024;16:1453–64. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17501911.2024.2430170>
3. Tamura R. Current Understanding of Neurofibromatosis Type 1, 2, and Schwannomatosis. Int J Mol Sci [Internet]. 2021;22:5850. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/11/5850>
4. Karwacki MW, Woźniak W. [Neurofibromatosis--an inborn genetic disorder with susceptibility to neoplasia]. Med Wieku Rozwoj. 2006;10:923–48.
5. Bettgowda C, Upadhyaya M, Evans DG, Kim A, Mathios D, Hanemann CO. Genotype-Phenotype Correlations in Neurofibromatosis and Their Potential Clinical Use. Neurology [Internet]. 2021;97:S91–8. Available from: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.00000000000012436>
6. Jordan JT, Plotkin SR. Neurofibromatosis. Hematol Oncol Clin North Am [Internet]. 2022;36:253–67. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889858821001131>
7. Kotch C, Brosius SN, De Raedt T, Fisher MJ. Updates in the Management of Central and Peripheral Nervous System Tumors among Patients with Neurofibromatosis Type 1 and Neurofibromatosis Type 2. Pediatr Neurosurg [Internet]. 2023;58:267–80. Available from: <https://karger.com/PNE/article/doi/10.1159/000529507>
8. Matthies C, Rampeltshammer E, Breun M. Neurofibromatose. Fortschritte der Neurol · Psychiatr [Internet]. 2023;91:213–32. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/a-2000-3713>
9. Perez-Becerril C, Evans DG, Smith MJ. Pathogenic noncoding variants in the neurofibromatosis and schwannomatosis predisposition genes. Hum Mutat [Internet]. 2021;42:1187–207. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/humu.24261>
10. Lee T-SJ, Chopra M, Kim RH, Parkin PC, Barnett-Tapia C. Incidence and prevalence of neurofibromatosis type 1 and 2: a systematic review and meta-analysis. Orphanet J Rare Dis. 2023;18:292.
11. Vasudevan HN, Payne E, Delley CL, John Liu S, Mirchia K, Sale MJ, et al. Functional interactions between neurofibromatosis tumor suppressors underlie Schwann cell tumor de-differentiation and treatment resistance. Nat Commun [Internet]. 2024;15:477. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-024-44755-9>
12. Goetsch Weisman A, Weiss McQuaid S, Radtke HB, Stoll J, Brown B, Gomes A. Neurofibromatosis- and schwannomatosis-associated tumors: Approaches to genetic testing and counseling considerations. Am J Med Genet Part A [Internet]. 2023;191:2467–81. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.63346>
13. Brown R. Management of Central and Peripheral Nervous System Tumors in Patients with Neurofibromatosis. Curr Oncol Rep [Internet]. 2023;25:1409–17. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11912-023-01451-z>
14. Yoo SJ, Hwang Y-S. Somatic Mosaicism of NF2 Gene Mutation with Constitutional NF1 Gene Mutation in Neurofibromatosis Type 2: a Case Report. Clin Lab. 2020;66.
15. Wei G, Farooq J, Kumar A. Impact of mind-body treatment interventions on quality of life in neurofibromatosis patients: A systematic review and meta-analysis. Dermatol Ther [Internet]. 2021 [cited 2022 Oct 7];34:e14613. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33258517/>
16. Staedtke V, Anstett K, Bedwell D, Giovannini M, Keeling K, Kesterson R, et al. Gene-targeted therapy for neurofibromatosis and schwannomatosis: The path to clinical trials. Clin Trials [Internet]. 2024;21:51–66. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/17407745231207970>
17. Lauffer MC, van Roon-Mom W, Aartsma-Rus A, Collaborative N= 1. Possibilities and limitations of antisense oligonucleotide therapies for the treatment of monogenic disorders. Commun Med [Internet]. 2024;4:6. Available from: <https://doi.org/10.1038/s43856-023-00419-1>
18. Li T, Yang Y, Qi H, Cui W, Zhang L, Fu X, et al. CRISPR/Cas9 therapeutics: progress and prospects.

- Signal Transduct Target Ther [Internet]. 2023;8:36. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01309-7>
19. Brar KS, Trivedi C, Kaur N, Adnan M, Patel H, Beg U, et al. Prevalence of Psychiatric Comorbidities in Patients With Neurofibromatosis. *Prim Care Companion CNS Disord* [Internet]. 2023;25. Available from: <https://www.psychiatrist.com/pcc/prevalence-psychiatric-comorbidities-patients-neurofibromatosis>
 20. Farschtschi S, Mautner V-F, Lawson McLean AC, Schulz A, Friedrich RE, Rosahl SK, et al. The Neurofibromatoses. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2020;117:354–60. Available from: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2020.0354>
 21. Merker VL, Knight P, Radtke HB, Yohay K, Ullrich NJ, Plotkin SR, et al. Awareness and agreement with neurofibromatosis care guidelines among U.S. neurofibromatosis specialists. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2022;17:44. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-022-02196-x>
 22. Tritz R, Benson T, Harris V, Hudson FZ, Mintz J, Zhang H, et al. Nf1 heterozygous mice recapitulate the anthropometric and metabolic features of human neurofibromatosis type 1. *Transl Res*. 2021;228:52–63.
 23. Wilson BN, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Neurofibromatosis type 1: New developments in genetics and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84:1667–76.
 24. Peduto C, Zanobio M, Nigro V, Perrotta S, Piluso G, Santoro C. Neurofibromatosis Type 1: Pediatric Aspects and Review of Genotype-Phenotype Correlations. *Cancers (Basel)*. 2023;15.
 25. Anastasaki C, Orozco P, Gutmann DH. RAS and beyond: the many faces of the neurofibromatosis type 1 protein. *Dis Model Mech*. 2022;15.
 26. Scheer M, Leisz S, Sorge E, Storozhuk O, Prell J, Ho I, et al. Neurofibromatosis Type 1 Gene Alterations Define Specific Features of a Subset of Glioblastomas. *Int J Mol Sci*. 2021;23.
 27. Raut NG, Maile LA, Oswalt LM, Mitxelena I, Adlakha A, Sprague KL, et al. Schwann cells modulate nociception in neurofibromatosis 1. *JCI insight*. 2024;9.
 28. Zhu B, Zheng T, Wang W, Gu Y, Wei C, Li Q, et al. Genotype-phenotype correlations of neurofibromatosis type 1: a cross-sectional study from a large Chinese cohort. *J Neurol*. 2024;271:1893–900.
 29. Du Q, Chen H, Zhou H. Deletion of the whole NF1 gene in a three-generation family with neurofibromatosis type 1. *Neurol Sci* [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 17];43:1295–301. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s10072-021-05353-5>
 30. Alesi V, Lepri FR, Dentici ML, Genovese S, Sallicandro E, Bejo K, et al. Intragenic inversions in NF1 gene as pathogenic mechanism in neurofibromatosis type 1. *Eur J Hum Genet*. 2022;30:1239–43.
 31. Ge L, Zhang Y, Liu L, Zheng X, Chen C, Kong J. [Analysis of NF1 gene variants among thirteen patients with neurofibromatosis type 1]. *Zhonghua yi xue yi chuan xue za zhi = Zhonghua yixue yichuanxue zazhi = Chinese J Med Genet*. 2021;38:829–32.
 32. Chen Y, Fu Y, Koczkowska M, Callens T, Gomes A, Liu J, et al. Genotype-Phenotype Correlation in Neurofibromatosis Type 1: Evidence for a Mild Phenotype Associated with Splicing Variants Leading to In-Frame Skipping of NF1 Exon 24 [19a]. *Cancers (Basel)*. 2024;16.
 33. Ronellenfitsch MW, Harter PN, Kirchner M, Heining C, Hutter B, Gieldon L, et al. Targetable ERBB2 mutations identified in neurofibroma/schwannoma hybrid nerve sheath tumors. *J Clin Invest*. 2020;130:2488–95.
 34. Scala M, Schiavetti I, Madia F, Chelleri C, Piccolo G, Accogli A, et al. Genotype-Phenotype Correlations in Neurofibromatosis Type 1: A Single-Center Cohort Study. *Cancers (Basel)*. 2021;13.
 35. Bewley AF, Akinwe TM, Turner TN, Gutmann DH. Neurofibromatosis-1 Gene Mutational Profiles Differ Between Syndromic Disease and Sporadic Cancers. *Neurol Genet*. 2022;8:e200003.
 36. Riva M, Martorana D, Uliana V, Caleffi E, Boschi E, Garavelli L, et al. Recurrent NF1 gene variants and their genotype/phenotype correlations in patients with Neurofibromatosis type I. *Genes Chromosomes Cancer*. 2022;61:10–21.

37. Wang W, Wei C-J, Cui X-W, Li Y-H, Gu Y-H, Gu B, et al. Impacts of NF1 Gene Mutations and Genetic Modifiers in Neurofibromatosis Type 1. *Front Neurol.* 2021;12:704639.
38. Kehrer-Sawatzki H, Cooper DN. Mosaicism in sporadic neurofibromatosis type 1: variations on a theme common to other hereditary cancer syndromes? *J Med Genet.* 2008;45:622–31.
39. N Abdel-Aziz N, Y El-Kamah G, A Khairat R, R Mohamed H, Z Gad Y, El-Ghor AM, et al. Mutational spectrum of NF1 gene in 24 unrelated Egyptian families with neurofibromatosis type 1. *Mol Genet genomic Med.* 2021;9:e1631.
40. Garcia B, Catusus N, Ros A, Rosas I, Negro A, Guerrero-Murillo M, et al. Neurofibromatosis type 1 families with first-degree relatives harbouring distinct NF1 pathogenic variants. Genetic counselling and familial diagnosis: what should be offered? *J Med Genet.* 2022;59:1017–23.
41. Tong S, Devine WP, Shieh JT. Tumor and Constitutional Sequencing for Neurofibromatosis Type 1. *JCO Precis Oncol.* 2022;6:e2100540.
42. Khosravi T, Oladnabi M. The role of miRNAs and lncRNAs in neurofibromatosis type 1. *J Cell Biochem.* 2023;124:17–30.
43. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery RA, Berman Y, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med [Internet].* 2021 [cited 2022 Nov 3];23:1506–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/are.uab.cat/34012067/>
44. Dombi E, Solomon J, Gillespie AJ, Fox E, Balis FM, Patronas N, et al. NF1 plexiform neurofibroma growth rate by volumetric MRI: Relationship to age and body weight. *Neurology.* 2007;68:643–7.
45. Castrillón N, Blanco I. Conviviendo con la neurofibromatosis tipo 1: Revisión de la literatura. *Psicooncología.* 2018;15:37–48.
46. Gottfried ON, Viskochil DH, Couldwell WT. Neurofibromatosis Type 1 and tumorigenesis: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Neurosurg Focus.* 2010;28:E8.
47. Duong TA, Bastuji-Garin S, Valeyrie-Allanore L, Sbidian E, Ferkal S, Wolkenstein P. Evolving pattern with age of cutaneous signs in neurofibromatosis type 1: a cross-sectional study of 728 patients. *Dermatology [Internet].* 2011 [cited 2023 Apr 20];222:269–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21540571/>
48. Leidger A, Vosschulte M, Nieder TO, Mautner V-F. Sexual Self-Esteem and Psychological Burden of Adults With Neurofibromatosis Type 1. *Front Psychol [Internet].* 2022;13. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2022.883019/full>
49. Granström S, Langenbruch A, Augustin M, Mautner V-FF, Granström S, Langenbruch A, et al. Psychological burden in adult neurofibromatosis type 1 patients: Impact of disease visibility on body image. *Dermatology [Internet].* 2012 [cited 2022 Oct 31];224:160–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/are.uab.cat/22508340/>
50. Albaghdadi M, Thibodeau ML, Lara-Corrales I. Updated Approach to Patients with Multiple Café au Lait Macules. *Dermatol Clin.* 2022;40:9–23.
51. Miraglia E, Moliterni E, Iacovino C, Roberti V, Laghi A, Moramarco A, et al. Cutaneous manifestations in neurofibromatosis type 1. *Clin Ter.* 2020;171:e371–7.
52. Jiang C, McKay RM, Lee SY, Romo CG, Blakeley JO, Haniffa M, et al. Cutaneous Neurofibroma Heterogeneity: Factors that Influence Tumor Burden in Neurofibromatosis Type 1. *J Invest Dermatol.* 2023;143:1369–77.
53. Jiang C, McKay RM, Le LQ. Tumorigenesis in neurofibromatosis type 1: role of the microenvironment. *Oncogene.* 2021;40:5781–7.
54. Friedrich RE, Löhmann DM. Neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas of the neck: topography of lesions and surgical treatment data of 69 patients. *Oral Maxillofac Surg.* 2024;28:393–404.
55. Fisher MJ, Blakeley JO, Weiss BD, Dombi E, Ahlawat S, Akshintala S, et al. Management of neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol.* 2022;24:1827–44.

56. Gurler G, Altunbuker H, Cankaya O, Esen-Aydinli F, Incebay O, Sel SA, et al. Clinical evaluation of muscle functions in neurofibromatosis type 1. *J Paediatr Child Health*. 2022;58:1997–2002.
57. Chinoy A, Vassallo GR, Burkitt Wright E, Eelloo J, West S, Hupton E, et al. The skeletal muscle phenotype of children with Neurofibromatosis Type 1 - A clinical perspective. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2022;22:70–8.
58. Chauvel-Picard J, Lion-Francois L, Beuriat P-A, Paulus C, Szathmari A, Mottolese C, et al. Craniofacial bone alterations in patients with neurofibromatosis type 1. *Child's Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. 2020;36:2391–9.
59. Neifert SN, Khan HA, Kurland DB, Kim NC, Yohay K, Segal D, et al. Management and surgical outcomes of dystrophic scoliosis in neurofibromatosis type 1: a systematic review. *Neurosurg Focus*. 2022;52:E7.
60. Tekin E. Bone deformities in patients with neurofibromatosis type 1: Single-center experience. *Arch Pediatr*. 2022;29:434–8.
61. Gross AM, Plotkin SR, Watts NB, Fisher MJ, Klesse LJ, Lessing AJ, et al. Potential endpoints for assessment of bone health in persons with neurofibromatosis type 1. *Clin Trials*. 2024;21:29–39.
62. Rijken BFM, van Veelen-Vincent MLC, Mathijssen IMJ. Sphenoid dysplasia in patients with neurofibromatosis type 1: Clinical features and imaging findings including cerebrospinal fluid alterations. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc*. 2023;42:28–33.
63. Edward DP, Morales J, Bouhenni RA, Patil J, Edward PR, Cummings TJ, et al. Congenital ectropion uvea and mechanisms of glaucoma in neurofibromatosis type 1: new insights. *Ophthalmology*. 2012;119:1485–94.
64. Colás-Tomás T, Gutiérrez-Díaz E, Tejada-Palacios P, Barceló-Mendiguchía A, Mencía-Gutiérrez E. Management of congenital glaucoma in neurofibromatosis type 1: a report of two cases. *Int Ophthalmol*. 2010;30:211–4.
65. Marrache M, Suresh K V, Miller DJ, Hwang S, Schorry EK, Rios JJ, et al. Early-Onset Spinal Deformity in Neurofibromatosis Type 1: Natural History, Treatment, and Imaging Surveillance. *JBJS Rev*. 2021;9.
66. Hirbe AC, Dehner CA, Dombi E, Eulo V, Gross AM, Sundby T, et al. Contemporary Approach to Neurofibromatosis Type 1-Associated Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. *Am Soc Clin Oncol Educ book Am Soc Clin Oncol Annu Meet*. 2024;44:e432242.
67. Somatilaka BN, Sadek A, McKay RM, Le LQ. Malignant peripheral nerve sheath tumor: models, biology, and translation. *Oncogene*. 2022;41:2405–21.
68. Gao B, DeCotiis K, Bobrowski A, Koyle M, O'Kelly F. The association of Neurofibromatosis Type 1 and lower urinary tract dysfunction in the paediatric population - A critical review of literature. *J Pediatr Urol*. 2020;16:357–65.
69. Currao P, Balzarini M, Pruna D, Marica M, Soddu C, Marras M, et al. Vascular Abnormalities and Neurofibromatosis Type 1: A Paediatric Case Series. *J Child Neurol*. 2025;40:49–60.
70. Sheerin U-M, Holmes P, Childs L, Roy A, Ferner RE. Neurovascular complications in adults with Neurofibromatosis type 1: A national referral center experience. *Am J Med Genet A*. 2022;188:3009–15.
71. Ashworth J, Sousa Abreu V, Couto Guerra I, Almeida S, Cunha C, Moreira Silva H, et al. Portal cavernoma in type 1 neurofibromatosis: A fortuitous or causal association? *Am J Med Genet A*. 2023;191:1963–7.
72. Speth US, König D, Burg S, Gosau M, Friedrich RE. Evaluation of the sense of taste and smell in patients with Neurofibromatosis Type 1. *J Stomatol oral Maxillofac Surg*. 2023;124:101271.
73. Bayat M, Bayat A. Neurological manifestations of neurofibromatosis: a review. *Neurol Sci [Internet]*. 2020;41:2685–90. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s10072-020-04400-x>
74. Patniyot I, Qubty W. Managing Headache Disorders Associated with Tuberous Sclerosis and Neurofibromatosis. *Curr Pain Headache Rep [Internet]*. 2022;26:281–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11916-022-01032-y>
75. D'Amico A, Di Stasi M, Ugga L, Perillo T, Santoro C, Melis D. Olfactory bulb enlargement in

- neurofibromatosis type 1: report of a novel finding. *Child's Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. 2021;37:2927–30.
76. Rance G, Zanin J, Maier A, Chisari D, Haebich KM, North KN, et al. Auditory Dysfunction Among Individuals With Neurofibromatosis Type 1. *JAMA Netw open*. 2021;4:e2136842.
 77. Lucas C-HG, Sloan EA, Gupta R, Wu J, Pratt D, Vasudevan HN, et al. Multiplatform molecular analyses refine classification of gliomas arising in patients with neurofibromatosis type 1. *Acta Neuropathol*. 2022;144:747–65.
 78. Willmann J, Leiser D, Weber DC. Oncological Outcomes, Long-Term Toxicities, Quality of Life and Sexual Health after Pencil-Beam Scanning Proton Therapy in Patients with Low-Grade Glioma. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023;15:5287. Available from: <https://www.proquest.com/scholarly-journals/oncological-outcomes-long-term-toxicities-quality/docview/2888043011/se-2?accountid=15292>
 79. Florent C, Beylerian M, Mairot K, Dambricourt L, André N, David T, et al. [Prognostic factors of neurofibromatosis type 1-associated optic pathway gliomas in children]. *J Fr Ophtalmol*. 2022;45:173–84.
 80. Cimino PJ, Ketchum C, Turakulov R, Singh O, Abdullaev Z, Giannini C, et al. Expanded analysis of high-grade astrocytoma with piloid features identifies an epigenetically and clinically distinct subtype associated with neurofibromatosis type 1. *Acta Neuropathol*. 2023;145:71–82.
 81. Evans DGR, Lunt L. Are neurofibromatosis type 1 (NF1) patients at increased risk of meningioma and in particular malignant meningioma? *AME case reports* [Internet]. 2022;6:31. Available from: <https://acr.amegroups.com/article/view/7231/html>
 82. Santana-González A, Pérez-Ramírez M, Ramírez-Reyes G, Sánchez-Rodríguez G, Ferman-Cano F, López-Aguilar E, et al. Management experience of pediatric meningioma in a Mexican reference center. *Ann Diagn Pathol*. 2021;55:151811.
 83. Aydin H, Bucak IH. Neurofibromatosis Type 1 and Vitamin B12. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2021;31:353–5.
 84. Rosenberg AGW, Mochel K, Hähner LM, Ruules L, Davidse K, Bos-Roubos AG, et al. Endocrine and non-endocrine causes of fatigue in adults with Neurofibromatosis type 1. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1119159.
 85. Cambiaso P, Galassi S, Palmiero M, Mastronuzzi A, Del Bufalo F, Capolino R, et al. Growth hormone excess in children with neurofibromatosis type-1 and optic glioma. *Am J Med Genet A*. 2017;173:2353–8.
 86. Checa Garrido A, Del Pozo Picó C. Acromegalia y neurofibromatosis tipo 1. ¿Es casual la asociación entre ambas entidades? *Endocrinol. y Nutr. Elsevier Doyma*; 2013. p. 144–5.
 87. George MM, Eugster EA, Chernausek SD. Pituitary Gigantism. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, et al., editors. *South Dartmouth (MA)*; 2000.
 88. Marini F, Giusti F, Brandi ML. Genetic disorders and insulinoma/glucagonoma. *Endocr Relat Cancer*. 2024;31.
 89. Favere AMF de, Tsukumo DM, Matos PS de, Santos SLM dos, Lalli CA. Association between atypical parathyroid adenoma and neurofibromatosis. *Arch Endocrinol Metab*. 2015;59:460–6.
 90. Chevalier B, Dupuis H, Jannin A, Lemaitre M, Do Cao C, Cardot-Bauters C, et al. Phakomatoses and Endocrine Gland Tumors: Noteworthy and (Not so) Rare Associations. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:678869.
 91. Cinamon U, Avinoach I, Harell M. Neurofibromatosis type 1, hyperparathyroidism, and osteosarcoma: interplay? *Eur Arch oto-rhino-laryngology Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngological Soc Affil with Ger Soc Oto-Rhino-Laryngology - Head Neck Surg*. 2002;259:540–2.
 92. Mallone F, Alisi L, Lucchino L, Di Martino V, Nebbioso M, Armentano M, et al. Insights into Novel Choroidal and Retinal Clinical Signs in Neurofibromatosis Type 1. *Int J Mol Sci*. 2023;24.
 93. Morales J, Chaudhry IA, Bosley TM. Glaucoma and globe enlargement associated with neurofibromatosis type 1. *Ophthalmology*. 2009;116:1725–30.

94. Dotan G, Keren S, Stolovitch C, Toledano-Alhadeef H, Kesler A. Increased prevalence of ametropia in children with neurofibromatosis type 1 disease. *J Child Neurol*. 2015;30:113–6.
95. Buono FD, Larkin K, Zempsky WT, Grau LE, Martin S. Understanding chronic pain in Neurofibromatosis Type 1 using the Neurofibromatosis Pain Module (NFBPM). *Am J Med Genet A*. 2024;194:e63541.
96. Morales F B, Soriano B H. [Concomitant Ulcerative Colitis and Neurofibromatosis type 1: possible common origin?]. *Andes Pediatr Rev Chil Pediatr*. 2022;93:727–31.
97. Relles D, Baek J, Witkiewicz A, Yeo CJ. Periapillary and duodenal neoplasms in neurofibromatosis type 1: two cases and an updated 20-year review of the literature yielding 76 cases. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2010;14:1052–61.
98. Griffiths DF, Williams GT, Williams ED. Duodenal carcinoid tumours, phaeochromocytoma and neurofibromatosis: islet cell tumour, phaeochromocytoma and the von Hippel-Lindau complex: two distinctive neuroendocrine syndromes. *Q J Med*. 1987;64:769–82.
99. Fuller CE, Williams GT. Gastrointestinal manifestations of type 1 neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease). *Histopathology*. 1991;19:1–11.
100. Njei B, Sanchez H. Neurofibromatosis type 1, recurrent pulmonary embolism, and a periampullary carcinoid tumor: is there a link? *Conn Med*. 2013;77:77–80.
101. Sandru F, Carsote M, Valea A, Albu SE, Petca R-C, Dumitrascu MC. Somatostatinoma: Beyond neurofibromatosis type 1 (Review). *Exp Ther Med*. 2020;20:3383–8.
102. Ghidirim G, Rojnovanu G, Mişin I, Cernîi A, Gurghiş R. [Carcinoid of the minor duodenal papilla associated with multiple jejunal leiomyomas in type 1 neurofibromatosis]. *Chirurgia (Bucur)*. 2009;104:491–4.
103. Jutant E-M, Jaïs X, Girerd B, Savale L, Ghigna M-R, Perros F, et al. Phenotype and Outcomes of Pulmonary Hypertension Associated with Neurofibromatosis Type 1. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202:843–52.
104. Fareez F, Wang BH, Brain I, Lu J-Q. Lymphomas in patients with neurofibromatosis type 1 (NF1): another malignancy in the NF1 syndrome? *Pathology*. 2023;55:302–14.
105. Saleh M, Dib A, Beaini S, Saad C, Faraj S, El Joueid Y, et al. Neurofibromatosis type 1 system-based manifestations and treatments: a review. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2023;44:1931–47.
106. Barreto-Duarte B, Andrade-Gomes FH, Arriaga MB, Araújo-Pereira M, Cubillos-Angulo JM, Andrade BB. Association between neurofibromatosis type 1 and cerebrovascular diseases in children: A systematic review. *PLoS One*. 2021;16:e0241096.
107. Evlice A, Bişgin A, Koç F. Neurological comorbidities and novel mutations in Turkish cases with neurofibromatosis type 1. *Idegyogy Sz*. 2023;76:270–4.
108. Pinho RS, Fusão EF, Paschoal JKSF, Caran EMM, Minett TSC, Vilanova LCP, et al. Migraine is frequent in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Pediatr Int*. 2014;56:865–7.
109. Heuschkel R, Kim S, Korf B, Schneider G, Bousvaros A. Abdominal migraine in children with neurofibromatosis type 1: a case series and review of gastrointestinal involvement in NF1. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;33:149–54.
110. Kodali N, Terrany A, Kumar KD, Chambers S, Amara S, Schwartz RA. Neurofibromatosis Type 1 Patients With Epilepsy: A Comprehensive Analysis of Demographics, Comorbidities and Healthcare Outcomes. *Exp Dermatol*. 2024;33:e70011.
111. Hébert J, De Santis RJ, Daniyal L, Mannan S, Ng E, Thain E, et al. Epilepsy in neurofibromatosis type 1: Prevalence, phenotype, and genotype in adults. *Epilepsy Res*. 2024;202:107336.
112. Wu F, Ji X, Shen M, Cheng P, Gao Y, Liu W, et al. Prevalence, clinical characteristics and outcomes of seizures in neurofibromatosis type 1: A systematic review and single arm meta-analysis. *Epilepsy Res*. 2024;208:107476.

113. Sorrentino U, Bellonzi S, Mozzato C, Brasson V, Toldo I, Parrozzani R, et al. Epilepsy in NF1: Epidemiologic, Genetic, and Clinical Features. A Monocentric Retrospective Study in a Cohort of 784 Patients. *Cancers (Basel)*. 2021;13.
114. Khair AM, Falchek S, Nikam R, Kaur G. Epilepsy and Electroencephalogram Characteristics in Children with Neurofibromatosis Type 1, What We Have Learned from a Tertiary Center Five Years' Experience. *Child Neurol open*. 2022;9:2329048X221131445.
115. Roth J, Constantini S. Neurofibromatosis Type 1 Related Hydrocephalus. *Neurol India*. 2021;69:S372–5.
116. Miraglia E, Fabbrini G, Di Biasi C, Iacovino C, Ferrazzano G, Gualdi G, et al. Chiari type 1 malformation in Neurofibromatosis type 1: experience of a center and review of the literature. *Clin Ter*. 2016;167:e6-10.
117. Dooley J, Vaughan D, Riding M, Camfield P. The association of Chiari type I malformation and neurofibromatosis type 1. *Clin. Pediatr. (Phila)*. United States; 1993. p. 189–90.
118. Hara H, Arakawa H. Coexistence of neurofibromatosis 1 and chiari type I malformation: an unusual association. *J Dermatol*. 2005;32:34–7.
119. Tubbs RS, Rutledge SL, Kosentka A, Bartolucci AA, Oakes WJ. Chiari I malformation and neurofibromatosis type 1. *Pediatr Neurol*. 2004;30:278–80.
120. Ognibene M, Scala M, Iacomino M, Schiavetti I, Madia F, Traverso M, et al. Moyamoya Vasculopathy in Neurofibromatosis Type 1 Pediatric Patients: The Role of Rare Variants of RNF213. *Cancers (Basel)*. 2023;15.
121. Brosius SN, Vossough A, Fisher MJ, Lang S-S, Beslow LA, George BJ, et al. Characteristics of Moyamoya Syndrome in Pediatric Patients With Neurofibromatosis Type 1. *Pediatr Neurol*. 2022;134:85–92.
122. Lehman LL, Ullrich NJ. Cerebral Vasculopathy in Children with Neurofibromatosis Type 1. *Cancers (Basel)*. 2023;15.
123. Bergqvist C, Hemery F, Ferkal S, Wolkenstein P. Neurofibromatosis I and multiple sclerosis. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2020;15:186. Available from: <https://orjrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-020-01463-z>
124. Perini P. The range of multiple sclerosis associated with neurofibromatosis type 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2001;71:679–81. Available from: <https://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp.71.5.679>
125. Etemadifar M, Fatehi F, Sahraian MA, Borhanihaghighi A, Ardestani PM, Kaji-Esfahani M, et al. Multiple sclerosis and neurofibromatosis type 1: report of seven patients from Iran. *Mult Scler*. 2009;15:1126–30.
126. Silvia Ciotti, Antonella Cometa, Claudia De Carlo, Giancarlo Martini, Andrea Marona, Laura Filippetti, et al. Neurofibromatosis Type 1 with Highly Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS). *Eur J Case Reports Intern Med* [Internet]. 2021;8:2190. Available from: <https://www.ejcrim.com/index.php/EJCRIM/article/view/2190>
127. Iwanowski P, Kowalska M, Prendecki M, Dorszewska J, Kozubski W, Rydzanicz M, et al. Primary progressive multiple sclerosis and neurofibromatosis type 1. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;32:66–9.
128. Kallionpää RA, Valtanen M, Auranen K, Uusitalo E, Rinne JO, Peltonen S, et al. Increased risk for dementia in neurofibromatosis type 1. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2021;23:2219–22.
129. Cervi F, Saletti V, Turner K, Peron A, Bulgheroni S, Taddei M, et al. The TAND checklist: a useful screening tool in children with tuberous sclerosis and neurofibromatosis type 1. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15:237.
130. Kenborg L, Andersen EW, Duun-Henriksen AK, Jepsen JRM, Doser K, Dalton SO, et al. Psychiatric disorders in individuals with neurofibromatosis 1 in Denmark: A nationwide register-based cohort study. *Am J Med Genet A*. 2021;185:3706–16.
131. Sánchez Marco SBB, López Pisón J, Calvo Escribano C, González Viejo I, Miramar Gallart MDD,

- Samper Villagrasa P. Neurological manifestations of neurofibromatosis type 1: our experience. *Neurol (English Ed [Internet])*. 2022 [cited 2022 Oct 17];37:325–33. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2173580821000687>
132. Chisholm AK, Lami F, Haebich KM, Ure A, Brignell A, Maloof T, et al. Sex- and age-related differences in autistic behaviours in children with neurofibromatosis type 1. *J Autism Dev Disord*. 2023;53:2835–50.
 133. Lubbers K, Stijl EM, Dierckx B, Hagenaar DA, Ten Hoopen LW, Legerstee JS, et al. Autism Symptoms in Children and Young Adults With Fragile X Syndrome, Angelman Syndrome, Tuberous Sclerosis Complex, and Neurofibromatosis Type 1: A Cross-Syndrome Comparison. *Front psychiatry*. 2022;13:852208.
 134. Foy AMH, Hudock RL, Shanley R, Pierpont EI. Social behavior in RASopathies and idiopathic autism. *J Neurodev Disord*. 2022;14:5.
 135. Klein-Tasman BP. Are the autism symptoms in neurofibromatosis type 1 actually autism? *Dev Med Child Neurol*. 2021;63:132.
 136. Morotti H, Mastel S, Keller K, Barnard RA, Hall T, O’Roak BJ, et al. Autism and attention-deficit/hyperactivity disorders and symptoms in children with neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol*. 2021;63:226–32.
 137. Payne JM, Walsh KS, Pride NA, Haebich KM, 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.
 138. Cohen R, Halevi A, Aharoni S, Aronson B, Diamond G. Impairments in communication and social interaction in children with neurofibromatosis type 1: Characteristics and role of ADHD and language delay. *Appl Neuropsychol Child*. 2022;11:220–5.
 139. Dance B, Dardare A, Fleming J, Siow S-F, Schlub TE, Crawford H, et al. The impact of cutaneous neurofibromas on quality of life and mental health in neurofibromatosis type 1. *J Dermatol*. 2024;51:1050–9.
 140. 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.
 141. Yapijakis C, Pachis N, Natsis S, Voumvourakis C. Is Neurofibromatosis Type 1-Noonan Syndrome a Phenotypic Result of Combined Genetic and Epigenetic Factors? *In Vivo*. 2016;30:315–20.
 142. Trimeche O, Sakka R, Hajji E, Missaoui A, Ben Amor B, Bayar I, et al. Portraying the full picture of Neurofibromatosis-Noonan syndrome: a systematic review of literature. *J Med Genet*. 2025;62:109–16.
 143. Vieira I, Lopes S, Bastos M, Ruas L, Rodrigues D, Paiva I. Turner syndrome and neurofibromatosis type 1: the unusual combination of two common genetic disorders. *Endocrinol diabetes Metab case reports*. 2022;2022.
 144. Schorry EK, Lovell AM, Milatovich A, Saal HM. Ullrich-Turner syndrome and neurofibromatosis-1. *Am J Med Genet*. 1996;66:423–5.
 145. Kawakami I, Katsuse O, Aoki N, Togo T, Suzuki K, Isojima D, et al. Autopsy case of concurrent Huntington’s disease and neurofibromatosis type 1. *Psychogeriatrics*. 2014;14:81–6.
 146. Gupta A, Kushwaha S. Maternally Inherited Huntington Disease and Paternally Inherited Neurofibromatosis Type-1 In an Individual- A Rare Co-Occurrence. *J Neurol Neuromedicine*. 2019;4:1–4.
 147. PEARSON JS, PETERSEN MC. Coincidence of Huntington’s Chorea and Multiple neurofibromatosis in two generations. *Am J Hum Genet*. 1954;6:344–5.
 148. Dörselmann D, Kerschensteiner M, Markus E, Sturm KW. [Huntington’s chorea and neurofibromatosis (von Recklinghausen’s disease). Concurrence of two generations of a family with inherited Huntington’s chorea]. *Z Neurol*. 1971;199:39–45.
 149. Martin F, Kana V, Mori AC, Fischer D, Parkin N, Boltshauser E, et al. Neurofibromatosis type 1 (NF1) with an unusually severe phenotype due to digeny for NF1 and ryanodine receptor 1 associated myopathy.

- Eur J Pediatr. 2014;173:1691–4.
150. Yan K, Gao Y, Heller SL. Breast Cancer Screening Utilization and Outcomes in Women With Neurofibromatosis Type 1. *Clin Breast Cancer*. 2023;23:e200–5.
 151. Frayling IM, Mautner V-F, van Minkelen R, Kallionpää RA, Aktaş S, Baralle D, et al. Breast cancer risk in neurofibromatosis type 1 is a function of the type of NF1 gene mutation: a new genotype-phenotype correlation. *J Med Genet*. 2019;56:209–19.
 152. Jeon YW, Kim RM, Lim ST, Choi HJ, Suh YJ. Early-Onset Breast Cancer in a Family with Neurofibromatosis Type 1 Associated with a Germline Mutation in BRCA1. *J Breast Cancer*. 2015;18:97–100.
 153. Campos B, Balmaña J, Gardenyes J, Valenzuela I, Abad O, Fàbregas P, et al. Germline mutations in NF1 and BRCA1 in a family with neurofibromatosis type 1 and early-onset breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;139:597–602.
 154. Ceccaroni M, Genuardi M, Legge F, Lucci-Cordisco E, Carrara S, D’Amico F, et al. BRCA1-related malignancies in a family presenting with von Recklinghausen’s disease. *Gynecol Oncol*. 2002;86:375–8.
 155. Ryabchenko E V, Dremlyuga N V, Mezinskaya EM, Polyansky EA. [Pheochromocytoma associated with primary hyperparathyroidism and type 1 neurofibromatosis]. *Khirurgiia (Sofia)*. 2023;120–7.
 156. Opocher G, Conton P, Schiavi F, Macino B, Mantero F. Pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and neurofibromatosis type 1. *Fam Cancer*. 2005;4:13–6.
 157. Lugovskaya AY, Britvin TA, Gurevich LE, Rog IS, Nefedova LN, Ilovayskaya IA. [Neurofibromatosis type 1 associated with pheochromocytoma: a case report with a brief review of the literature]. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2023;70:53–64.
 158. Armstrong R, Sridhar M, Greenhalgh KL, Howell L, Jones C, Landes C, et al. Pheochromocytoma in children. *Arch Dis Child*. 2008;93:899–904.
 159. Stachowicz-Stencel T, Pasikowska N, Synakiewicz A. Pheochromocytoma and paraganglioma in children and adolescents. *Acta Biochim Pol*. 2023;70:487–93.
 160. von Dobschütz E, Neumann HPH. [Genetics of pheochromocytoma and the relevance in surgery]. *Chirurg*. 2019;90:15–22.
 161. Boedeker CC, Hensen EF, Neumann HPH, Maier W, van Nederveen FH, Suárez C, et al. Genetics of hereditary head and neck paragangliomas. *Head Neck*. 2014;36:907–16.
 162. Martins R, Bugalho MJ. Paragangliomas/Pheochromocytomas: clinically oriented genetic testing. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:794187.
 163. Zobor D, Kaufmann DH, Weckerle P, Sauer A, Wissinger B, Wilhelm H, et al. Cone-rod dystrophy associated with amelogenesis imperfecta in a child with neurofibromatosis type 1. *Ophthalmic Genet*. 2012;33:34–8.
 164. Schaffer R, Goss L, Romer MM, Kalamchi S. Down syndrome and neurofibromatosis: a case report. *Spec care Dent Off Publ Am Assoc Hosp Dent Acad Dent Handicap Am Soc Geriatr Dent*. 2014;34:313–8.
 165. Chiavarino F, Pruccoli J, Cecconi I, Vancini N, Cordelli DM, Parmeggiani A. Eating disorders in young patients with neurofibromatosis type 1. *J Paediatr Child Health*. 2023;59:723–8.
 166. Tucker MG, Haddad PM. Neurofibromatosis associated with anorexia nervosa and attention-deficit hyperactivity disorder. *BMJ Case Rep*. 2025;18.
 167. Carotenuto M, Messina G, Esposito M, Santoro C, Iacono D, Spruyt K. Polysomnographic study in pediatric neurofibromatosis type 1. *Front Neurol*. 2023;14:1213430.
 168. Alessia M, Lo BM, Leonardi R, Stefania S, Claudia DN, Martino R, et al. Sleep Disorders in Pediatric Patients Affected by Neurofibromatosis Type 1: Reports of a Questionnaire and an Apple Watch Sleep Assessment. *Biomedicines* [Internet]. 2025;13:907. Available from: <https://www.proquest.com/scholarly-journals/sleep-disorders-pediatric-patients-affected/docview/3194498535/se-2?accountid=15292>

169. Bulian A, Couloigner V, Belhous K, Luscan R, Khirani S, Fauroux B. Sleep-disordered breathing in pediatric neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet A*. 2022;188:1964–71.
170. Gatti S, Gelzoni G, Catassi GN, Catassi C. The Clinical Spectrum of Inflammatory Bowel Disease Associated With Specific Genetic Syndromes: Two Novel Pediatric Cases and a Systematic Review. *Front Pediatr*. 2021;9:742830.
171. Copley-Merriman C, Yang X, Juniper M, Amin S, Yoo HK, Sen SS. Natural History and Disease Burden of Neurofibromatosis Type 1 with Plexiform Neurofibromas: A Systematic Literature Review. *Adolesc Health Med Ther*. 2021;12:55–66.
172. Nasto LA, De Prisco F, Pola E, Perrotta S, Miele G, Piatelli G, et al. Severe cervical kyphosis in a complex child with NF1, case report and literature review. *Child's Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. 2025;41:175.
173. Han Y, Li B, Yu X, Liu J, Zhao W, Zhang D, et al. Efficacy and safety of selumetinib in patients with neurofibromatosis type 1 and inoperable plexiform neurofibromas: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2024;271:2379–89.
174. Hwang J, Yoon HM, Lee BH, Kim PH, Kim KW. Efficacy and Safety of Selumetinib in Pediatric Patients With Neurofibromatosis Type 1: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology*. 2022;98:e938–46.
175. Dinikina Y, Dorofeeva M, Nakhushcheva F. Selumetinib for children with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas that can't be removed by surgery, and impact on how the condition affects caregivers: a plain language summary. *J Comp Eff Res*. 2025;14:e240184.
176. Passos J, Soares MP, Salgado D, Nunes S, Cavaco D, Garrido PM, et al. A single-center case study series assessing the effect of selumetinib use in patients with neurofibromatosis-related plexiform neurofibromas. *Neuro-oncology Adv*. 2024;6:vdae177.
177. Gross AM, O'Sullivan Coyne G, Dombi E, Tibery C, Herrick WG, Martin S, et al. Selumetinib in adults with NF1 and inoperable plexiform neurofibroma: a phase 2 trial. *Nat Med*. 2025;31:105–15.
178. Kim H, Yoon HM, Kim EK, Ra YS, Kim H-W, Yum M-S, et al. Safety and efficacy of selumetinib in pediatric and adult patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibroma. *Neuro Oncol*. 2024;26:2352–63.
179. Li L. Disproportionate adverse event signals of selumetinib in neurofibromatosis type I: insights from FAERS. *Front Pharmacol*. 2024;15:1454418.
180. Azizi AA, Hargrave D, Passos J, Wolkenstein P, Rosenbaum T, Santoro C, et al. Consensus recommendations on management of selumetinib-associated adverse events in pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas. *Neuro-oncology Pract*. 2024;11:515–31.
181. Nishida Y, Nonobe N, Kidokoro H, Kato T, Takeichi T, Ikuta K, et al. Selumetinib for symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas in pediatric patients with neurofibromatosis type 1: the first single-center real-world case series in Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2025;55:372–6.
182. Khalaf TM, Alqadhi AA. Challenges of Selumetinib Therapy for Neurofibromatosis in a Resource-Limited Setting. *Cureus*. 2025;17:e81071.
183. Bhandarkar AR, Bhandarkar S, Babovic-Vuksanovic D, Raghunathan A, Schwartz J, Spinner RJ. Precision oncology in neurofibromatosis type 1: quantification of differential sensitivity to selumetinib in plexiform neurofibromas using single-cell RNA sequencing. *J Neurooncol*. 2024;169:147–53.
184. Curlee MS, Toledo-Tamula MA, Baker M, Wikstrom D, Harrison C, Rhodes A, et al. A Mixed Methods Study of Medication Adherence in Adults with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) on a Clinical Trial of Selumetinib. *Cancers (Basel)*. 2025;17.
185. Zuo P, Arefayene M, Pan W-J, Freshwater T, Monteleone J. A Population Pharmacokinetic Assessment of the Effect of Food on Selumetinib in Patients with Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas and Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol drug Dev*. 2024;13:770–81.
186. Alotaibi HA, Yuen HK, Alshaibani AK, Alibrahim EA. Selumetinib use as targeted therapy for plexiform neurofibroma: a comprehensive review of the literature. *Orbit*. 2025;1–8.

187. Lozouet M, Paul L, Kallel M, Braux G, Leclerc A, Emery E. Trigeminal malignant peripheral nerve-sheath tumor: Systematic review, and case report treated by proton-beam therapy. *Neurochirurgie*. 2025;71:101621.
188. Suresh K V, Xu AL, Groves ML, Sponseller PD. Spinal screening, malignancy, medical therapy, and surgical correction of deformity in pediatric patients with neurofibromatosis type 1: a systematic review. *J Pediatr Orthop B*. 2022;31:572–82.
189. Iheanacho I, Yoo HK, Yang X, Dodman S, Hughes R, Amin S. Epidemiological and clinical burden associated with plexiform neurofibromas in pediatric neurofibromatosis type-1 (NF-1): a systematic literature review. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2022;43:1281–93.
190. Ibrahim IA, Abdelkader RE, Nada AH, Younes S, Hanen G, Shahwan G, et al. Effect of Everolimus on Prognosis of Neurofibromatosis Type 1 Lesions: A Systematic Review and Meta Analysis. *Clin Ther*. 2024;46:865–9.
191. Agouridis AP, Palli N, Karagiorga V-E, Konsoula A, Markaki L, Spornovasilis N, et al. Statins in Children with Neurofibromatosis Type 1: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Child (Basel, Switzerland)*. 2023;10.
192. Schuch LF, Kirschnick LB, de Arruda JAA, Klein IP, Silveira FM, Vasconcelos ACU, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumour of the oral and maxillofacial region-A systematic review. *Oral Dis*. 2022;28:2072–82.
193. Cai Z, Tang X, Liang H, Yang R, Yan T, Guo W. Prognosis and risk factors for malignant peripheral nerve sheath tumor: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2020;18:257.
194. Tora MS, Xenos D, Texakalidis P, Boulis NM. Treatment of neurofibromatosis 1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors: a systematic review. *Neurosurg Rev*. 2020;43:1039–46.
195. Curry BP, Alvarez R, Widemann BC, Johnson M, Agarwal PK, Lehky T, et al. Robotic Nerve Sheath Tumor Resection With Intraoperative Neuromonitoring: Case Series and Systematic Review. *Oper Neurosurg (Hagerstown, Md)*. 2022;22:44–50.
196. Terzi YK, Oguzkan-Balci S, Anlar B, Aysun S, Guran S, Ayter S. Reproductive decisions after prenatal diagnosis in neurofibromatosis type 1: importance of genetic counseling. *Genet Couns*. 2009;20:195–202.
197. Aalfs CM, Smets EMA, Leschot NJ. Genetic Counselling for Familial Conditions during Pregnancy: A Review of the Literature Published during the Years 1989-2004. *Community Genet [Internet]*. 2007;10:159–68. Available from: <https://www.proquest.com/scholarly-journals/genetic-counselling-familial-conditions-during/docview/223132653/se-2?accountid=15292>
198. Ponder M, Murton F, Hallowell N, Statham H, Green J, Richards M. Genetic Counseling, Reproductive Behavior and Future Reproductive Intentions of People with Neurofibromatosis Type 1 (NF1). *J Genet Couns*. 1998;7:331–44.
199. Ciarleglio LJ, Bennett RL, Williamson J, Mandell JB, Marks JH. Genetic counseling throughout the life cycle. *J Clin Invest [Internet]*. 2003;112:1280–6. Available from: <https://www.proquest.com/scholarly-journals/genetic-counseling-throughout-life-cycle/docview/200521507/se-2?accountid=15292>
200. Bhat M. Social and cultural issues in genetic counselling. *J Biosci [Internet]*. 2015;40:217–20. Available from: <https://www.proquest.com/scholarly-journals/social-cultural-issues-genetic-counselling/docview/1685689646/se-2?accountid=15292>
201. Ferrigan AT. Parents' Experiences of Genetic Counseling and Testing for Their Child With Autism Spectrum Disorder [Internet]. ProQuest Diss. Theses. [United States -- Wisconsin]: The Medical College of Wisconsin PP - United States -- Wisconsin; 2023. Available from: <https://www.proquest.com/dissertations-theses/parents-experiences-genetic-counseling-testing/docview/3160166785/se-2?accountid=15292>
202. Puttur N, Kapoor A, Lakhey K, Reddy A, Malik N, Deokar S. Investigating the Prevalence, Gender Predilection, and Inheritance Patterns of Genodermatoses: A Tertiary Hospital Study. *Cureus*. 2024;16:e62455.
203. Kang E, Yoon HM, Lee BH. Neurofibromatosis type I: points to be considered by general pediatricians.

- Clin Exp Pediatr [Internet]. 2021;64:149–56. Available from: <https://www.proquest.com/scholarly-journals/neurofibromatosis-type-i-points-be-considered/docview/2578100626/se-2?accountid=15292>
204. Pichini A, Shuman C, Sappleton K, Kaufman M, Chitayat D, Babul-Hirji R. Experience with genetic counseling: the adolescent perspective. J Genet Couns [Internet]. 2016;25:583–95. Available from: <https://www.proquest.com/scholarly-journals/experience-with-genetic-counseling-adolescent/docview/1789139801/se-2?accountid=15292>
 205. Davidson LA. Transition of health care for adolescent patients with neurofibromatosis type I: Parent perspectives [Internet]. ProQuest Diss. Theses. [United States -- South Carolina]: University of South Carolina PP - United States -- South Carolina; 2010. Available from: <https://www.proquest.com/dissertations-theses/transition-health-care-adolescent-patients-with/docview/305239801/se-2?accountid=15292>
 206. Rosnau K, Hashmi SS, Northrup H, Slopis J, Noblin S, Ashfaq M. Knowledge and Self-Esteem of Individuals with Neurofibromatosis Type 1 (NF1). J Genet Couns [Internet]. 2017;26:620–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1007/s10897-016-0036-9>
 207. Schneider KA, Chittenden A, Mahoney Shannon K. Counseling About Cancer: Strategies for Genetic Counseling [Internet]. Couns. about Cancer. John Wiley & Sons, Incorporated, John Wiley & Sons, Incorporated; 2023. Available from: <https://www.proquest.com/books/counseling-about-cancer/docview/2784392246/se-2?accountid=15292>
 208. Truesdell SE. The impact of genetic counseling on clients [Internet]. ProQuest Diss. Theses. [United States -- Minnesota]: University of Minnesota PP - United States -- Minnesota; 1998. Available from: <https://www.proquest.com/dissertations-theses/impact-genetic-counseling-on-clients/docview/304467602/se-2?accountid=15292>
 209. Solem EP, Primiano M, McQuillen MP, Zak Goelz M. Factors associated with parental knowledge of neurofibromatosis type 1 (NF1): Parental affected status and genetic counseling. J Genet Couns. 2020;29:1151–8.
 210. Bradley M, Cannon A, Brown B, Taylor K, Moots P, McQuillen E. Family history does not influence stress or major coping styles in adults with neurofibromatosis type 1. J Genet Couns. 2025;34:e70052.
 211. Heid CA. Genetic Counselor Experiences and Responses to Gender-Norms Within a Clinical Setting [Internet]. ProQuest Diss. Theses. [United States -- Oklahoma]: The University of Oklahoma Health Sciences Center PP - United States -- Oklahoma; 2018. Available from: <https://www.proquest.com/dissertations-theses/genetic-counselor-experiences-responses-gender/docview/2054279239/se-2?accountid=15292>
 212. Liede A, Kerzin-Storarr L, Craufurd D. A Method for Analyzing Videotaped Genetic Counseling Sessions. J Genet Couns [Internet]. 2000;9:117. Available from: <https://www.proquest.com/scholarly-journals/method-analyzing-videotaped-genetic-counseling/docview/218647718/se-2?accountid=15292>
 213. Shiloh S. Genetic counseling: A developing area of interest for psychologists. Prof Psychol Res Pract [Internet]. 1996;27:475–86. Available from: <https://www.proquest.com/scholarly-journals/genetic-counseling-developing-area-interest/docview/614317845/se-2?accountid=15292>
 214. Moore JEM. Moral Distress in Genetic Counseling Imposed by Colleagues and Patients [Internet]. ProQuest Diss. Theses. [United States -- Oklahoma]: The University of Oklahoma Health Sciences Center PP - United States -- Oklahoma; 2024. Available from: <https://www.proquest.com/dissertations-theses/moral-distress-genetic-counseling-imposed/docview/3076545125/se-2?accountid=15292>
 215. LeRoy BS, Veach PM, Callanan NP. Genetic Counseling Practice : Advanced Concepts and Skills [Internet]. LeRoy BS, Veach PM, Callanan NP, editors. Genet. Couns. Pract. John Wiley & Sons, Incorporated, John Wiley & Sons, Incorporated; 2020. Available from: <https://www.proquest.com/books/genetic-counseling-practice/docview/2442016344/se-2?accountid=15292>
 216. Radtke HB, Sebold CD, Allison C, Haidle JL, Schneider G. Neurofibromatosis type 1 in genetic counseling practice: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. J Genet Couns. 2007;16:387–407.
 217. Savad S, Modarressi M-H, Younesi S, Seifi-Alan M, Samadaian N, Masoomy M, et al. A Comprehensive

218. Futagawa M, Okazaki T, Nakata E, Fukano C, Osumi R, Kato F, et al. Genotypes and phenotypes of neurofibromatosis type 1 patients in Japan: A Hereditary Tumor Cohort Study. *Hum genome Var.* 2024;11:42.
219. Spiewak JE. Predictors of Patient Attendance for Follow-Up Cancer Genetic Counseling Appointments [Internet]. ProQuest Diss. Theses. [United States -- California]: University of California, Irvine PP - United States -- California; 2019. Available from: <https://www.proquest.com/dissertations-theses/predictors-patient-attendance-follow-up-cancer/docview/2281272386/se-2?accountid=15292>
220. Banerjee E, Bhattacharjee K. Genetic Counselling: the biomedical bridge between molecular diagnosis and precision treatment. *Egypt J Med Hum Genet* [Internet]. 2022;23:85. Available from: <https://www.proquest.com/scholarly-journals/genetic-counselling-biomedical-bridge-between/docview/2670525201/se-2?accountid=15292>
221. Ginsburg GS, Willard HF. Genomic and Personalized Medicine [Internet]. Elsevier Science & Technology, editor. Genomic Pers. Med. Chantilly, Chantilly: Elsevier Science & Technology, Elsevier Science & Technology PP - Chantilly, Chantilly; 2012. Available from: <https://www.proquest.com/books/genomic-personalized-medicine/docview/2131951953/se-2?accountid=15292>
222. Buckle N, Doyle O, Kodate N, Kinch M, Somanadhan S. Caregiver-Reported Economic Impacts of Pediatric Rare Diseases—A Scoping Review. *Healthcare* [Internet]. 2024;12:2578. Available from: <https://www.proquest.com/scholarly-journals/caregiver-reported-economic-impacts-pediatric/docview/3149635170/se-2?accountid=15292>
223. Wilson IG. Relations Between Household- and Neighborhood-Level Socioeconomic Factors and Parent-Reported Behavior in Children with Neurofibromatosis Type 1 [Internet]. ProQuest Diss. Theses. [United States -- Wisconsin]: The University of Wisconsin - Milwaukee PP - United States -- Wisconsin; 2024. Available from: <https://www.proquest.com/dissertations-theses/relations-between-household-neighborhood-level/docview/3156317502/se-2?accountid=15292>
224. Velvin G, Dammann B, Haagensen T, Johansen H, Strømme H, Geirdal AØ, et al. Work participation in adults with rare genetic diseases - a scoping review. *BMC Public Health* [Internet]. 2023;23:1–17. Available from: <https://www.proquest.com/scholarly-journals/work-participation-adults-with-rare-genetic/docview/2815594094/se-2?accountid=15292>
225. Biotteau M, Déjean S, Lelong S, Iannuzzi S, Faure-Marie N, Castelnau P, et al. Sporadic and Familial Variants in NF1: An Explanation of the Wide Variability in Neurocognitive Phenotype? *Front Neurol* [Internet]. 2020;11:368. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2020.00368/full>
226. Descheemaeker M -J., Plasschaert E, Frijns J -P., Legius E. Neuropsychological profile in adults with neurofibromatosis type 1 compared to a control group. *J Intellect Disabil Res* [Internet]. 2013 [cited 2022 Oct 21];57:874–86. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2788.2012.01648.x>
227. Doser K, Jepsen JRM, Kenborg L, Miskowiak KW, Albieri V, Dalton SO, et al. Neurocognitive functioning in adults with neurofibromatosis type 1- a nationwide population-based study. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2024;19:441. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-024-03454-w>
228. Costa RM, Silva AJ. Review Article : Molecular and Cellular Mechanisms Underlying the Cognitive Deficits Associated With Neurofibromatosis 1. *J Child Neurol* [Internet]. 2002;17:622–6. Available from: <https://doi.org/10.1177/088307380201700813>
229. Crow AJDD, Janssen JM, Marshall C, Moffit A, Brennan L, Kohler CG, et al. A systematic review and meta-analysis of intellectual, neuropsychological, and psychoeducational functioning in neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet Part A* [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 18];188:2277–92. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.62773>
230. Bos-Roubos A, van Leeuwen H, Wingbermühle E, van den Bosch L, Ossewaarde L, Taal W, et al. Cognition and behavior in adults with neurofibromatosis type 1. *Front Neurol* [Internet]. 2024;15:1476472. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2024.1476472/full>

231. Haebich KM, Pride NA, Collins A, Porter M, Anderson V, Maier A, et al. Understanding nonliteral language abilities in children with neurofibromatosis type 1. *Neuropsychology* [Internet]. 2023 [cited 2024 Mar 6];37:872–82. Available from: <https://doi.apa.org/doi/10.1037/neu0000916>
232. Coutinho V, Kemlin I, Dorison N, Billette de Villemeur T, Rodriguez D, Dellatolas G. Neuropsychological evaluation and parental assessment of behavioral and motor difficulties in children with neurofibromatosis type 1. *Res Dev Disabil* [Internet]. 2016 [cited 2024 Mar 6];48:220–30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891422215300044>
233. 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* [Internet]. 2013 [cited 2024 Mar 12];55:111–25. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1469-8749.2012.04399.x>
234. Payne JM, Porter M, Pride NA, North KN. Theory of mind in children with Neurofibromatosis Type 1. *Neuropsychology* [Internet]. 2016 [cited 2024 Mar 6];30:439–48. Available from: <https://doi.apa.org/doi/10.1037/neu0000262>
235. Roy A, Roulin J-L, Gras-Le Guen C, Corbat M-L, Barbarot S. Executive functions and quality of life in children with neurofibromatosis type 1. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16:420.
236. Siegel A, Lockridge R, Struempf KL, Toledo-Tamula MA, Little P, Wolters PL, et al. Perceived transition readiness among adolescents and young adults with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas: a cross-sectional descriptive study. *J Pediatr Psychol*. 2024;49:383–91.
237. Farschtschi S, Vaassen P, Kluwe L, Hartung T, Salamon J, Rosenbaum T. Age-Adapted Diagnostic Evaluation and Treatment of Patients With Type 1 Neurofibromatosis in Germany. *Dtsch Arztebl Int*. 2025;122:71–6.
238. Castricum J, Tulen JHM, Taal W, Rietman AB, Elgersma Y. Attention and Motor Learning in Adult Patients with Neurofibromatosis Type 1. *J Atten Disord*. 2022;26:563–72.
239. Remaud J, Besnard J, Barbarot S, Roy A. Social cognition in adults with neurofibromatosis type 1. *J Int Neuropsychol Soc* [Internet]. 2024;30:1–9. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1355617724000560/type/journal_article
240. Xue H, Wu Q, Yang Z, Wang B, Wang X, Liu P. Dissociated Deficits between Explicit and Implicit Empathetic Pain Perception in Neurofibromatosis Type 1. *Brain Sci* [Internet]. 2021 [cited 2024 Mar 7];11:1591. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3425/11/12/1591>
241. Garwood MM, Bernacki JM, Fine KM, Hainsworth KR, Davies WH, Klein-Tasman BP. Physical, cognitive, and psychosocial predictors of functional disability and health-related quality of life in adolescents with neurofibromatosis-1. *Pain Res Treat* [Internet]. 2012 [cited 2024 Mar 7];2012:975364. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23056937>
242. Varni JW, Nutakki K, Swigonski NL. Cognitive functioning and pain interference mediate pain predictive effects on health-related quality of life in pediatric patients with Neurofibromatosis Type 1. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020;28:64–9.
243. Doorley JD, Greenberg J, Bakhshaie J, Fishbein NS, Vranceanu AM. Depression explains the association between pain intensity and pain interference among adults with neurofibromatosis. *J Neurooncol* [Internet]. 2021 [cited 2022 Oct 13];154:257–63. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.are.uab.cat/34409538/>
244. Johansson E, Kallionpää RA, Böckerman P, Peltonen J, Peltonen S. A rare disease and education: Neurofibromatosis type 1 decreases educational attainment. *Clin Genet*. 2021;99:529–39.
245. Sawyer C, Green J, Lim B, Pobric G, Jung J, Vassallo G, et al. Neuroanatomical correlates of working memory performance in Neurofibromatosis 1. *Cereb Cortex Commun*. 2022;3:tgac021.
246. Pardej SK, Casnar CL, Yund BD, Klein-Tasman BP. An evaluation of computerized attention and executive function measures for use with school age children with neurofibromatosis type 1. *Child Neuropsychol a J Norm Abnorm Dev Child Adolesc*. 2024;30:938–53.
247. Swier VJ, White KA, Negrão de Assis PL, Johnson TB, Leppert HG, Rechtzigel MJ, et al. NF1 +/ex42del

- miniswine model the cellular disruptions and behavioral presentations of NF1 -associated cognitive and motor impairment. *Clin Transl Sci* [Internet]. 2024;17:e13858. Available from: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cts.13858>
248. Maier A, Pride NA, Hearps SJC, Shah N, Porter M, North KN, et al. Neuropsychological factors associated with performance on the rey-osterrieth complex figure test in children with neurofibromatosis type 1. *Child Neuropsychol a J Norm Abnorm Dev Child Adolesc*. 2024;30:348–59.
 249. Rietman AB, van der Vaart T, Plasschaert E, Nicholson BA, Oostenbrink R, Krab LC, et al. Emotional and behavioral problems in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 2018;177:319–28.
 250. Pacot L, Vidaud D, Sabbagh A, Laurendeau I, Briand-Suleau A, Coustier A, et al. Severe Phenotype in Patients with Large Deletions of NF1. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021;13:2963. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/12/2963>
 251. Pendergrass C, Peraza J. A comparison of neuropsychological function between monozygotic twins with neurofibromatosis, type 1: A case report. *Clin Neuropsychol* [Internet]. 2020 [cited 2022 Oct 17];34:1049–64. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13854046.2019.1621381>
 252. Pardej SK, Glad DM, Lee KM, Casnar CL, Klein-Tasman BP. Patterns of performance of children with neurofibromatosis type 1 on the K-CPT and K-CPT 2. *Child Neuropsychol a J Norm Abnorm Dev Child Adolesc*. 2022;28:701–8.
 253. Garzon JP, Patete A, Aschbacher-Smith L, Qu'd D, Kelly-Mancuso G, Raski CR, et al. Expanding the phenotype of neurofibromatosis type 1 microdeletion syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2024;196:e32095.
 254. Napolitano F, Dell'Aquila M, Terracciano C, Franzese G, Gentile MT, Piluso G, et al. Genotype-Phenotype Correlations in Neurofibromatosis Type 1: Identification of Novel and Recurrent NF1 Gene Variants and Correlations with Neurocognitive Phenotype. *Genes (Basel)* [Internet]. 2022;13:1130. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4425/13/7/1130>
 255. Lausdahl S, Handrup MM, Rubak SL, Jensen MD, Ejerskov C. Transition to adult care of young patients with neurofibromatosis type 1 and cognitive deficits: a single-centre study. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2022;17:208. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-022-02356-z>
 256. Krenik D, Weiss JB, Raber J. Role of the parental NF1 carrier in effects of pharmacological inhibition of anaplastic lymphoma kinase in Neurofibromatosis 1 mutant mice. *Brain Res*. 2021;1769:147594.
 257. Lalancette E, Cantin É, Routhier M-È, Mailloux C, Bertrand M-C, Kiaei DS, et al. Impact of trametinib on the neuropsychological profile of NF1 patients. *J Neurooncol* [Internet]. 2024 [cited 2024 Mar 6];167:447–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38443693>
 258. Remaud J, Guerra A, Beaussart-Corbat M-L, Charbonnier V, Dubrey M-C, Proteau J, et al. Comprehensive approach of executive functions in children with neurofibromatosis type 1. *Neuropsychology*. 2025;39:332–46.
 259. Doucet E, Grychowska K, Zajdel P, Bockaert J, Marin P, Bécamel C. Blockade of Serotonin 5-HT6 Receptor Constitutive Activity Alleviates Cognitive Deficits in a Preclinical Model of Neurofibromatosis Type 1. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021;22:10178. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/18/10178>
 260. Kronenburg A, van den Berg E, van Schooneveld MM, Braun KPJ, Calviere L, van der Zwan A, et al. Cognitive Functions in Children and Adults with Moyamoya Vasculopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J stroke*. 2018;20:332–41.
 261. García M, Amayra I, Pérez M, Salgueiro M, Martínez O, López-Paz JF, et al. Cognition in Chiari Malformation Type I: an Update of a Systematic Review. *Neuropsychol Rev* [Internet]. 2023; Available from: <https://doi.org/10.1007/s11065-023-09622-2>
 262. Bernardo P, Cinalli G, Santoro C. Epilepsy in NF1: a systematic review of the literature. *Childs Nerv Syst*. 2020;36:2333–50.
 263. Zaksaitė T, Loveday C, Edginton T, Spiers HJ, Smith AD. Hydrocephalus: A neuropsychological and

- theoretical primer. *Cortex* [Internet]. 2023;160:67–99. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010945223000102>
264. de Blank P, Nishiyama A, López-Juárez A. A new era for myelin research in Neurofibromatosis type 1. *Glia*. 2023;71:2701–19.
265. Eby NS, Griffith JL, Gutmann DH, Morris SM. Adaptive functioning in children with neurofibromatosis type 1: relationship to cognition, behavior, and magnetic resonance imaging. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61:972–8.
266. Ottenhoff MJ, Mous SE, Castricum J, Rietman AB, Oostenbrink R, van der Vaart T, et al. Lamotrigine for cognitive deficits associated with neurofibromatosis type 1: A phase II randomized placebo-controlled trial. *Dev Med Child Neurol*. 2025;67:537–49.
267. Hou Y, Allen T, Wolters PL, Toledo-Tamula MA, Martin S, Baldwin A, et al. Predictors of cognitive development in children with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas. *Dev Med Child Neurol*. 2020;62:977–84.
268. Semerjian CH. Comparing Executive Symptom Profiles and Social Functioning in Pediatric Neurofibromatosis Type 1 (NFI) Patients with and Without Comorbid Attention-deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) [Internet]. ProQuest Diss. Theses. [United States -- Illinois]: Roosevelt University PP - United States -- Illinois; 2018. Available from: <https://www.proquest.com/dissertations-theses/comparing-executive-symptom-profiles-social/docview/2032638726/se-2?accountid=15292>
269. Glad DM, Casnar CL, Yund BD, Enderle MJ, Siegel DH, Basel DG, et al. Adaptive Behavior and Executive Functioning in Children with Neurofibromatosis Type 1 Using a Mixed Design. *J Dev Behav Pediatr*. 2020;41:637–43.
270. Hou Y, Zong X, Wu X, Liu D, Wolters PL, Janusz J, et al. Academic Achievement of Children With Neurofibromatosis Type 1. *Pediatrics*. 2025;155.
271. Klein-Tasman BP, Lee K, Thompson HL, Janusz J, Payne JM, Pardej S, et al. Recommendations for Measurement of Attention Outcomes in Preschoolers With Neurofibromatosis. *Neurology* [Internet]. 2021;97:S81–90. Available from: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000001243>
272. Di Stasi M, Cocozza S, Buccino S, Paoletta C, Di Napoli L, D’Amico A, et al. The role of unidentified bright objects in the neurocognitive profile of neurofibromatosis type 1 children: a volumetric MRI analysis. *Acta Neurol Belg* [Internet]. 2024;124:223–30. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s13760-023-02381-0>
273. Booth SJ, Garg S, Brown LJE, Green J, Pobric G, Taylor JR. Aberrant oscillatory activity in neurofibromatosis type 1: an EEG study of resting state and working memory. *J Neurodev Disord* [Internet]. 2023;15:27. Available from: <https://jneurodevdisorders.biomedcentral.com/articles/10.1186/s11689-023-09492-y>
274. Maresca G, Bonanno C, Veneziani I, Buono V Lo, Latella D, Quartarone A, et al. The Lack of Ad Hoc Neuropsychological Assessment in Adults with Neurofibromatosis: A Systematic Review. *J Clin Med* [Internet]. 2024;13:1432. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/13/5/1432>
275. Chong S. Lifelong Management of Neurofibromatosis 1 Patients. *J Korean Neurosurg Soc*. 2025;
276. Maziero S, Jucla M, Blais M, Albaret J-M, Tallet J, Chaix Y. A preliminary study of the different memory systems in neurofibromatosis type 1: What is impaired and what is spared? *Brain Dev*. 2023;45:220–30.
277. 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.
278. Weiss JB, Raber J. Inhibition of Anaplastic Lymphoma Kinase (Alk) as Therapeutic Target to Improve Brain Function in Neurofibromatosis Type 1 (Nf1). *Cancers (Basel)*. 2023;15.
279. Garg S, Williams S, Jung J, Pobric G, Nandi T, Lim B, et al. Non-invasive brain stimulation modulates GABAergic activity in neurofibromatosis 1. *Sci Rep*. 2022;12:18297.
280. Prochnow A, Bluschke A, Novotna B, von der Hagen M, Beste C. Feedback-Based Learning of Timing in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Neurofibromatosis Type 1. *J Int Neuropsychol Soc*.

281. Zimmerman M, Wessel MJ, Timmermann JE, Granström S, Gerloff C, Mautner VF, et al. Impairment of Procedural Learning and Motor Intracortical Inhibition in Neurofibromatosis Type 1 Patients. *eBioMedicine* [Internet]. 2015;2:1430–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.08.036>
282. Hou Y, Wu X, Allen T, Toledo-Tamula MA, Martin S, Gillespie A, et al. Longitudinal association between executive function and academic achievement in children with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas. *J Int Neuropsychol Soc*. 2023;29:839–49.
283. Kehrner-Sawatzki H, Bätzner U, Krämer J, Lewerenz J, Pfeiffer C. The NF1 microdeletion syndrome: early genetic diagnosis facilitates the management of a clinically defined disease. *J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft = J Ger Soc Dermatology JDDG*. 2022;20:273–7.
284. Lalancette E, Charlebois-Poirier A-R, Agbogba K, Knoth IS, Côté V, Perreault S, et al. Time-frequency analyses of repetition suppression and change detection in children with neurofibromatosis type 1. *Brain Res*. 2023;1818:148512.
285. Remaud J, Besnard J, Barbarot S, Roy A. Social cognition in children with neurofibromatosis type 1. *J Clin Exp Neuropsychol* [Internet]. 2024;46:374–81. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13803395.2024.2348214>
286. Kaczorowski JA, Smith TF, Shrewsbury AM, Thomas LR, Knopik VS, Acosta MT. Neurofibromatosis Type 1 Implicates Ras Pathways in the Genetic Architecture of Neurodevelopmental Disorders. *Behav Genet*. 2020;50:191–202.
287. Arnold SS, Payne JM, McArthur G, North KN, Barton B. Profiling the Word Reading Abilities of School-Age Children with Neurofibromatosis Type 1. *J Int Neuropsychol Soc*. 2021;27:484–96.
288. Siegel A, Toledo-Tamula MA, Martin S, Gillespie A, Goodwin A, Widemann B, et al. Written language achievement in children and adolescents with neurofibromatosis type 1 and Plexiform Neurofibromas. *Child Neuropsychol a J Norm Abnorm Dev Child Adolesc*. 2024;30:1095–115.
289. Hernandez DP, Cruz DM, Martinez CS, Garcia LM, Figueroa A, Villarreal M, et al. Gender-Specific Fine Motor Skill Learning Is Impaired by Myelin-Targeted Neurofibromatosis Type 1 Gene Mutation. *Cancers (Basel)*. 2024;16.
290. Hou Y, Yu L, Liu D, Wilson-Lemoine E, Wu X, Moreira JP, et al. Systematic Review and Meta-Analysis: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Children With Neurofibromatosis Type 1. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2025;64:447–62.
291. Baudou E, Nemmi F, Biotteau M, Maziero S, Assaïante C, Cignetti F, et al. Are morphological and structural MRI characteristics related to specific cognitive impairments in neurofibromatosis type 1 (NF1) children? *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2020;28:89–100. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1090379820301446>
292. Galasso C, Casarelli L, El Malhany N, Spiridigliozzi S, Pitzianti MB, Curatolo P, et al. Presence of neurologic signs in children with neurofibromatosis type 1. *Minerva Pediatr*. 2023;75:1–7.
293. Cesme DH, Aydin S, Alkan A, Gultekin MA, Peker AA, Toprak MF, et al. Importance of Thalamostriatal Pathway Associated With Neurocognitive Dysfunctions in Children With Neurofibromatosis Type 1: Diffusion Tensor Imaging Findings. *J Comput Assist Tomogr* [Internet]. 2021;45:294–9. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/RCT.0000000000001134>
294. Routier L, Querné L, Fontaine C, Berquin P, Le Moing A-G. Distinct attentional and executive profiles in neurofibromatosis type 1: Is there difference with primary attention deficit-hyperactivity disorder? *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc*. 2024;51:93–9.
295. Beaussart-Corbat M-L, 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.
296. 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 ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. 2020;36:2321–32.

297. Bruckert L, Travis KE, Tam LT, Yeom KW, Campen CJ. Age-related white matter alterations in children with neurofibromatosis type 1: a diffusion MRI tractography study. *Front Neurosci*. 2025;19:1542957.
298. Lewis AK, Porter MA, Williams TA, Bzishvili S, North KN, Payne JM. Facial emotion recognition, face scan paths, and face perception in children with neurofibromatosis type 1. *Neuropsychology* [Internet]. 2017 [cited 2024 Mar 6];31:361–70. Available from: <https://doi.apa.org/doi/10.1037/neu0000340>
299. Glad DM, Casnar CL, Yund BD, Lee K, Klein-Tasman BP. Parent-Reported Social Skills in Children with Neurofibromatosis Type 1: Longitudinal Patterns and Relations with Attention and Cognitive Functioning. *J Dev Behav Pediatr* [Internet]. 2021 [cited 2024 Mar 6];42:656–65. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/DBP.0000000000000939>
300. Hardy KK, Berger C, Griffin D, Walsh KS, Sharkey CM, Weisman H, et al. Computerized Working Memory Training for Children With Neurofibromatosis Type 1 (NF1): A Pilot Study. *J Child Neurol*. 2021;36:1078–85.
301. Al-Farsi FAH, Al-Alyani OBS, Al-Kumzari A, Al-Saadi T. Systemic Review and Meta-analysis of the Intellectual Integrity of Children with Neurofibromatosis Type 1. *World Neurosurg* [Internet]. 2022;157:69–74. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878875021015783>
302. Van de Steen K, Riedl R, Strypstein S, Boerma E-J. Appendiceal neurofibroma and diverticula in a neurofibromatosis type 1 patient with chronic right lower quadrant pain. *BMJ Case Rep*. 2020;13.
303. Bellampalli SS, Khanna R. Towards a neurobiological understanding of pain in neurofibromatosis type 1: Mechanisms and implications for treatment. *Pain*. 2019;160:1007–18.
304. Stech K, Habibi B. Pain Related Quality of Life in Neurofibromatosis Type 1: A Narrative Review. *Curr Pain Headache Rep*. 2024;28:1177–83.
305. Grau LE, Larkin K, Lalloo C, Stinson JN, Zempsky WT, Ball SA, et al. Perspectives on adapting a mobile application for pain self-management in neurofibromatosis type 1: results of online focus group discussions with individuals living with neurofibromatosis type 1 and pain management experts. *BMJ Open*. 2022;12.
306. Huijbregts SCJ, De Sonnevle LMJ. Does cognitive impairment explain behavioral and social problems of children with neurofibromatosis type 1? *Behav Genet*. 2011;41:430–6.
307. Lester EG, Wang KE, Blakeley JO, Vranceanu A-M. Occurrence and Severity of Suicidal Ideation in Adults With Neurofibromatosis Participating in a Mind-Body RCT. *Cogn Behav Neurol Off J Soc Behav Cogn Neurol*. 2023;36:19–27.
308. Pride NA, Haebich KM, Walsh KS, Lami F, Rouel M, Maier A, et al. Sensory Processing in Children and Adolescents with Neurofibromatosis Type 1. *Cancers (Basel)*. 2023;15.
309. Ydedahl-Jensen E, Jensen SL, Vilmar JW. [Autism spectrum disorders in neurofibromatosis type 1]. *Ugeskr Laeger*. 2021;183.
310. Aghaei A, Herran K, Fanaei SA, Khalili M, Jayadev P. Lived experiences of neurofibromatosis type 1 patients: Social life, stigma, and intervention strategies. *J Health Psychol* [Internet]. 2024;29:811–24. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/13591053231208619>
311. Karimi M, Brazier J. Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference? *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2016;34:645–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40273-016-0389-9>
312. Goetsch Weisman A, Haws T, Lee J, Lewis AM, Srdanovic N, Radtke HB. Transition Readiness Assessment in Adolescents and Young Adults with Neurofibromatosis Type 1 (NF1). *Compr Child Adolesc Nurs*. 2023;46:223–39.
313. Hamoy-Jimenez G, Kim R, Suppiah S, Zadeh G, Bril V, Barnett C. Quality of life in patients with neurofibromatosis type 1 and 2 in Canada. *Neuro-oncology Adv* [Internet]. 2020 [cited 2022 Oct 7];2:i141–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32642740/>
314. Yang X, Yoo HK, Amin S, Cheng WY, Sundaresan S, Zhang L, et al. Clinical and humanistic burden among pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibroma in the USA. *Child's Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. 2022;38:1513–22.

315. Vranceanu AM, Merker VL, Park ER, Plotkin SR. Quality of life among adult patients with neurofibromatosis 1, neurofibromatosis 2 and schwannomatosis: a systematic review of the literature. *J Neurooncol* [Internet]. 2013 [cited 2022 Oct 7];114:257–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23817811/>
316. Crawford HA, Barton B, Wilson MJ, Berman Y, McKelvey-Martin VJ, Morrison PJ, et al. The Impact of Neurofibromatosis Type 1 on the Health and Wellbeing of Australian Adults. *J Genet Couns* [Internet]. 2015 [cited 2022 Oct 17];24:931–44. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1007/s10897-015-9829-5>
317. Hofmann S, Winkler S, Baumann M, Zellner H. Quality of Life in Children and Adolescents with Neurofibromatosis Type 1: A Single-Center Observational Study. *Neuropediatrics*. 2023;54:430–2.
318. Van Der Vaart T, Rietman AB, Plasschaert E, Legius E, Elgersma Y, Moll HA. Behavioral and cognitive outcomes for clinical trials in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology* [Internet]. 2016;86:154–60. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01164344/full>
319. Varni JW, Nutakki K, Swigonski NL. Pain, skin sensations symptoms, and cognitive functioning predictors of health-related quality of life in pediatric patients with Neurofibromatosis Type 1. *Qual Life Res*. 2019;28:1047–52.
320. Wolkenstein P, Rodriguez D, Ferkal S, Gravier H, Buret V, Algans N, et al. Impact of neurofibromatosis 1 upon quality of life in childhood: a cross-sectional study of 79 cases. *Br J Dermatol*. 2009;160:844–8.
321. Krab LC, Oostenbrink R, de Goede-Bolder A, Aarsen FK, Elgersma Y, Moll HA. Health-related quality of life in children with neurofibromatosis type 1: contribution of demographic factors, disease-related factors, and behavior. *J Pediatr*. 2009;154:420–5, 425.e1.
322. Barton B, North K. The self-concept of children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Child Care Health Dev*. 2007;33:401–8.
323. Mautner VF, Granström S, Lark RA. Impact of ADHD in Adults With Neurofibromatosis Type 1: Associated Psychological and Social Problems. *J Atten Disord*. 2015;19:35–43.
324. Saltık S, Başgöl ŞS. [Quality of life in children with neurofibromatosis type 1, based on their mothers' reports]. *Türk Psikiyatri Derg*. 2013;24:25–34.
325. Smith KB, Wang DL, Plotkin SR, Park ER. Appearance concerns among women with neurofibromatosis: examining sexual/bodily and social self-consciousness. *Psychooncology* [Internet]. 2013 [cited 2022 Oct 17];22:2711–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pon.3350>
326. Fournier H, Calcagni N, Morice-Picard F, Quintard B. Psychosocial implications of rare genetic skin diseases affecting appearance on daily life experiences, emotional state, self-perception and quality of life in adults: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18:39.
327. Hummelvoll G, Antonsen KM. Young adults' experience of living with neurofibromatosis type 1. *J Genet Couns*. 2013;22:188–99.
328. Bottesi G, Spoto A, Trevisson E, Zuccarello D, Vidotto G, Cassina M, et al. Dysfunctional coping is related to impaired skin-related quality of life and psychological distress in patients with neurofibromatosis type 1 with major skin involvement. *Br J Dermatol*. 2020;182:1449–57.
329. Thompson JK, Burke NL, Krawczyk R. Measurement of Body Image in Adolescence and Adulthood. *Encycl Body Image Hum Appear* [Internet]. Elsevier; 2012. p. 512–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-384925-0.00081-X>
330. Lin MJ, Yao H, Vera K, Patel E, Johnson M, Caroline P, et al. Cutaneous Neurofibromas and Quality of Life in Adults With Neurofibromatosis Type 1. *JAMA dermatology*. 2024;160:1091–8.
331. Gómez-Campelo P, Bragado-Álvarez C, Hernández-Lloreda MJ, Sánchez-Bernardos ML. The Spanish version of the Body Image Scale (S-BIS): psychometric properties in a sample of breast and gynaecological cancer patients. *Support Care Cancer* [Internet]. 2015 [cited 2023 Jan 11];23:473–81. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.are.uab.cat/25135839/>
332. World health organization (WHO) [Internet]. 2023 [cited 2023 May 2]. Available from: <https://www.who.int/>

333. Kodra Y, Giustini S, Divona L, Porciello R, Calvieri S, Wolkenstein P, et al. Health-related quality of life in patients with neurofibromatosis type 1: A survey of 129 Italian patients. *Dermatology*. 2009;218:215–20.
334. Fleming J, Morgan O, Wong C, Schlub TE, Berman Y. Characterization of health concerns in people with neurofibromatosis type 1. *Mol Genet genomic Med*. 2023;11:e2077.
335. Mahajan A, Patvekar M, Lote S, Deora MS, Poulouse D, Gogineni JM, et al. A Clinico-Epidemiological Study of Neurofibromatosis Type 1 and Its Relation to Quality of Life: A Cross-Sectional Study From India. *Cureus*. 2022;14:e22376.
336. Cannon A, Sarin KY, Petersen AK, Pichard DC, Wolters PL, Erickson G, et al. Perspectives of adolescents with neurofibromatosis 1 and cutaneous neurofibromas: Implications for clinical trials. *Clin Trials* [Internet]. 2024;21:67–72. Available from: <https://www.proquest.com/scholarly-journals/perspectives-adolescents-with-neurofibromatosis-1/docview/2822374918/se-2?accountid=15292>
337. Cavallo ND, Maggi G, Ferraiuolo F, Sorrentino A, Perrotta S, Carotenuto M, et al. Neuropsychiatric Manifestations, Reduced Self-Esteem and Poor Quality of Life in Children and Adolescents with Neurofibromatosis Type 1 (NF1): The Impact of Symptom Visibility and Bullying Behavior. *Children* [Internet]. 2023 [cited 2024 Mar 11];10:330. Available from: <https://www.proquest.com/scholarly-journals/neuropsychiatric-manifestations-reduced-self/docview/2779444776/se-2?accountid=15292>
338. Guiraud M, Bouroubi A, Beauchamp R, Bocquet A, Grégoire J-MM, Rauly-Lestienne I, et al. Cutaneous neurofibromas: patients' medical burden, current management and therapeutic expectations: results from an online European patient community survey. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2019 [cited 2022 Oct 13];14:286. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6894276/>
339. Bicudo NP, de Menezes Neto BF, da Silva de Avó LR, Germano CMR, Melo DG. Quality of Life in Adults with Neurofibromatosis 1 in Brazil. *J Genet Couns* [Internet]. 2016 [cited 2022 Oct 13];25:1063–74. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1007/s10897-016-9939-8>
340. Lai JS, Jensen SE, Patel ZS, Listernick R, Charrow J. Using a qualitative approach to conceptualize concerns of patients with neurofibromatosis type 1 associated plexiform neurofibromas (pNF) across the lifespan. *Am J Med Genet Part A*. 2017;173:79–87.
341. Walz B, Pfeifferle V, Häfner H-M, Kofler L. [Cosmetic and functional results after resection of cutaneous neurofibroma in neurofibromatosis type 1 : Operation of neurofibroma improves quality of life while having moderate complications]. *Dermatologie (Heidelberg, Ger.* 2022;74:961–8.
342. Tudzarova-Gjorgova S, Gjorgova-Gjeorgjievski S, Ilievski B. “Transforming the Beast to A Beauty”- Fifteen Years into the Making - Case Report of Congenital Neurofibromatosis. *Open access Maced J Med Sci*. 2019;7:388–91.
343. Fijałkowska M, Antoszewski B. Clinical picture and treatment of cutaneous lesions in patients with neurofibromatosis type 1. *Postępy dermatologii i Alergol*. 2020;37:781–4.
344. Lantieri L, Meningaud J-P, Grimbert P, Bellivier F, Lefaucheur J-P, Ortonne N, et al. Repair of the lower and middle parts of the face by composite tissue allotransplantation in a patient with massive plexiform neurofibroma: a 1-year follow-up study. *Lancet* [Internet]. 2008;372:639–45. Available from: <https://www.proquest.com/scholarly-journals/repair-lower-middle-parts-face-composite-tissue/docview/199004547/se-2?accountid=15292>
345. Halvorsen JA, Stern RS, Dalgard F, Thoresen M, Bjertness E, Lien L. Suicidal Ideation, Mental Health Problems, and Social Impairment Are Increased in Adolescents with Acne: A Population-Based Study. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2011;131:363–70. Available from: <https://www.proquest.com/scholarly-journals/suicidal-ideation-mental-health-problems-social/docview/837538748/se-2?accountid=15292>
346. Feragen ClinPsychol, PhD KB, Stock BSc, MSc NM. When There Is More than a Cleft: Psychological Adjustment When a Cleft Is Associated with an Additional Condition. *Cleft Palate - Craniofacial J* [Internet]. 2014;51:5–14. Available from: <https://www.proquest.com/scholarly-journals/when-there-is-more-than-cleft-psychological/docview/1492201095/se-2?accountid=15292>
347. Page PZ, Page GP, Ecosse E, Korf BR, Lepage A, Wolkenstein P. Impact of neurofibromatosis 1 on Quality of Life: a cross-sectional study of 176 American cases. *Am J Med Genet A*. 2006;140:1893–8.

348. Wolkenstein P, Zeller J, Revuz J, Ecosse E, Leplège A. Quality-of-life impairment in neurofibromatosis type 1: a cross-sectional study of 128 cases. *Arch Dermatol*. 2001;137:1421–5.
349. Nayir T, Uskun E, Yürekli MV, Devran H, Çelik A, Okyay RA. Does Body Image Affect Quality of Life?: A Population Based Study. Ciccozzi M, editor. *PLoS One* [Internet]. 2016;11:e0163290. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0163290>
350. Hamoy-Jimenez G, Elahmar HA, Mendoza M, Kim RH, Bril V, Barnett C. A cross-sectional study of gender differences in quality of life domains in patients with neurofibromatosis type 1. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17.
351. Merker VL, Thompson HL, Wolters PL, Buono FD, Hingtgen CM, Rosser T, et al. Recommendations for assessing appearance concerns related to plexiform and cutaneous neurofibromas in neurofibromatosis 1 clinical trials. *Clin Trials*. 2024;21:6–17.
352. Dhaenens BAE, van Dijk SA, Taal W, Noordhoek DC, Coffey A, McKenna SP, et al. The PlexiQoL, a patient-reported outcome measure on quality of life in neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibroma: translation, cultural adaptation and validation into the Dutch language for the Netherlands. *J patient-reported outcomes*. 2024;8:33.
353. Dhaenens BAE, van Dijk SA, Fertitta L, Taal W, Wolkenstein P, Oostenbrink R. Quality of life in individuals with neurofibromatosis type 1 associated cutaneous neurofibromas: validation of the Dutch cNF-Skindex. *J patient-reported outcomes*. 2024;8:52.
354. Hopwood P, Fletcher I, Lee A, Al Ghazal S. A body image scale for use with cancer patients. *Eur J Cancer* [Internet]. 2001 [cited 2023 Jan 12];37:189–97. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804900003531>
355. Melissant HC, Neijenhuijs KI, Jansen F, Aaronson NK, Groenvold M, Holzner B, et al. A systematic review of the measurement properties of the Body Image Scale (BIS) in cancer patients. *Support Care Cancer* [Internet]. 2018;26:1715–26. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-018-4145-x>
356. Bänzner U, Stauss L, Kapapa T, Wirtz CR, Pala A. Quality of life of patients with neurofibromatosis 1- Physical disability does not necessarily result in poor mental health. *Front Neurol*. 2024;15:1432196.
357. Mace RA, Doorley J, Bakhshaie J, Cohen JEE, Vranceanu A-MM. Psychological resiliency explains the relationship between emotional distress and quality of life in neurofibromatosis. *J Neurooncol*. 2021;155:125–32.
358. Kongkriangkai AM, King C, Martin LJ, Wakefield E, Prada CE, Kelly-Mancuso G, et al. Substantial pain burden in frequency, intensity, interference and chronicity among children and adults with neurofibromatosis Type 1. *Am J Med Genet Part A*. 2019;179:602–7.
359. Khanna R, Moutal A, White KA, Chefdeville A, Negrao de Assis P, Cai S, et al. Assessment of nociception and related quality-of-life measures in a porcine model of neurofibromatosis type 1. *Pain*. 2019;160:2473–86.
360. Lai JS, Jensen SE, Charrow J, Listernick R. Patient Reported Outcomes Measurement Information System and Quality of Life in Neurological Disorders Measurement System to Evaluate Quality of Life for Children and Adolescents with Neurofibromatosis Type 1 Associated Plexiform Neurofibroma. *J Pediatr*. 2019;206:190–6.
361. Wolters PL, Burns KM, Martin S, Baldwin A, Dombi E, Toledo-Tamula MA, et al. Pain interference in youth with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas and relation to disease severity, social-emotional functioning, and quality of life. *Am J Med Genet A*. 2015;167A:2103–13.
362. Merker VL, Bredella MA, Cai W, Kassarian A, Harris GJ, Muzikansky A, et al. Relationship between whole-body tumor burden, clinical phenotype, and quality of life in patients with neurofibromatosis. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2014 [cited 2022 Oct 7];164A:1431–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24664633/>
363. Fjermestad KW. Health complaints and work experiences among adults with neurofibromatosis 1. *Occup Med (Chic Ill)*. 2019;69:504–10.
364. Doser K, Andersen EW, Kenborg L, Dalton SO, Jepsen JRM, Krøyer A, et al. Clinical characteristics

- and quality of life, depression, and anxiety in adults with neurofibromatosis type 1: A nationwide study. *Am J Med Genet Part A* [Internet]. 2020 [cited 2022 Oct 13];182:1704–15. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajmg.a.61627>
365. Buono FD, Sprong ME, Paul E, Staci M, and Larkin K, Garakani A. The mediating effects of quality of life, depression, and generalized anxiety on perceived barriers to employment success for people diagnosed with Neurofibromatosis Type 1. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16.
 366. Cohen JS, Levy HP, Sloan J, Dariotis J, Biesecker BB. Depression among adults with neurofibromatosis type 1: Prevalence and impact on quality of life. *Clin Genet*. 2015;88:425–30.
 367. Liu D, Yu L, Wu X, Moreira J, Mujica BF, Mukhopadhyay ES, et al. Internalizing and externalizing symptoms in individuals with neurofibromatosis type 1: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2025;14:20.
 368. Geoffray M-M, Robinson L, Ramamurthy K, Manderson L, O’Flaherty J, Lehtonen A, et al. Predictors of cognitive, behavioural and academic difficulties in NF1. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2021 [cited 2024 Mar 12];140:545–50. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.are.uab.cat/34182240/>
 369. Bogadi M, Bakija I, Kaštelan S, Kasun B. Transdisciplinary Approach in Type I Neurofibromatosis - Review of Psychiatric Disorders. *Psychiatr Danub*. 2021;33:1254–60.
 370. Houpt AC, Schwartz SE, Coover RA. Assessing Psychiatric Comorbidity and Pharmacologic Treatment Patterns Among Patients With Neurofibromatosis Type 1. *Cureus*. 2021;13:16–8.
 371. Afridi SK, Leschziner GD, Ferner RE. Prevalence and clinical presentation of headache in a National Neurofibromatosis 1 Service and impact on quality of life. *Am J Med Genet Part A*. 2015;167:2282–5.
 372. Ferner RE, Thomas M, Mercer G, Williams V, Leschziner GD, Afridi SK, et al. Evaluation of quality of life in adults with neurofibromatosis 1 (NF1) using the Impact of NF1 on Quality Of Life (INF1-QOL) questionnaire. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15.
 373. Belzeaux R, Lançon C. [Neurofibromatosis type 1: psychiatric disorders and quality of life impairment]. *Presse Med*. 2006;35:277–80.
 374. Dylis AM. Effects of personal and environmental factors, uncertainty stress, and coping on family functioning in parents of children with neurofibromatosis 1: A nursing path analytic study [Internet]. ProQuest Diss. Theses. [United States -- Massachusetts]: Boston College PP - United States -- Massachusetts; 2003. Available from: <https://www.proquest.com/dissertations-theses/effects-personal-environmental-factors/docview/305343012/se-2?accountid=15292>
 375. Presciutti AM, Lester EG, Woodworth EC, Greenberg J, Bakhshaie J, Hooker JE, et al. The impact of a virtual mind-body program on resilience factors among international English-speaking adults with neurofibromatosis: secondary analysis of a randomized clinical trial. *J Neurooncol*. 2023;163:707–16.
 376. Cnossen MH, Smit FJ, de Goede-Bolder A, Frets PG, Duivenvoorden HJ, Niermeijer MF. Diagnostic delay in neurofibromatosis type 1. *Eur J Pediatr* [Internet]. 1997;156:482–7. Available from: <https://www.proquest.com/scholarly-journals/diagnostic-delay-neurofibromatosis-type-1/docview/221913636/se-2?accountid=15292>
 377. de Moraes RT, Bicudo NP, Germano CMR, de Avó LR da S, Melo DG. A qualitative approach to life with neurofibromatosis type 1 based on Mishel’s Uncertainty in Illness Theory: “My body is a ticking time bomb”. *J Genet Couns*. 2025;34:e70006.
 378. Tyldesley-Marshall N, Greenfield S, Neilson S, English M, Adamski J, Peet A. Qualitative study: patients’ and parents’ views on brain tumour MRIs. *Arch Dis Child* [Internet]. 2020;105:166–72. Available from: <https://www.proquest.com/scholarly-journals/qualitative-study-patients-parents-views-on-brain/docview/2348160051/se-2?accountid=15292>
 379. Lukoševičiūtė J, Argustaitė-Zailskienė G, Šmigelskas K. Measuring Happiness in Adolescent Samples: A Systematic Review. *Children* [Internet]. 2022;9:227. Available from: <https://www.proquest.com/scholarly-journals/measuring-happiness-adolescent-samples-systematic/docview/2632622782/se-2?accountid=15292>
 380. Crawford H, North K, Wilson MJ, Berman Y, McKelvey-Martin V, Morrison PJ, et al. Development and

- preliminary evaluation of the Neurofibromatosis Type 1 Adult Quality of Life (NF1-AdQoL) questionnaire. *Clin Exp Dermatol* [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 13];47:271–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/are.uab.cat/34342021/>
381. Vranceanu A-M, Manghani HR, Choukas NR, Kanaya MR, Lester E, Zale EL, et al. Effect of Mind-Body Skills Training on Quality of Life for Geographically Diverse Adults With Neurofibromatosis: A Fully Remote Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw open* [Internet]. 2023;6:e2320599. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37378983%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC10308247>
 382. Depping MK, Uhlenbusch N, Härter M, Schramm C, Löwe B. Efficacy of a Brief, Peer-Delivered Self-management Intervention for Patients With Rare Chronic Diseases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA psychiatry* [Internet]. 2021 [cited 2022 Oct 18];78:607–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33625502>
 383. Holland AA, Stavinoha PL, Swearer SM, Solesbee C, Patel S, Klesse LJ. Rate and frequency of bullying victimization in school-age children with neurofibromatosis type 1 (NF1). *Sch Psychol* [Internet]. 2019;34:687–94. Available from: <https://www.proquest.com/scholarly-journals/rate-frequency-bullying-victimization-school-age/docview/2312620325/se-2?accountid=15292>
 384. Solesbee C. Bullying Victimization and Neurofibromatosis Type 1: Examining the Association of Self-Perception on Internalizing Symptomatology [Internet]. ProQuest Diss. Theses. [United States -- Nebraska]: The University of Nebraska - Lincoln PP - United States -- Nebraska; 2022. Available from: <https://www.proquest.com/dissertations-theses/bullying-victimization-neurofibromatosis-type-1/docview/2703041186/se-2?accountid=15292>
 385. Kowal K, Skrzypek M. Altered body as a source of interactional problems in the family of individuals with neurofibromatosis type 1 – A polish study. *PLoS One* [Internet]. 2024;19. Available from: <https://www.proquest.com/scholarly-journals/altered-body-as-source-interactional-problems/docview/3128165884/se-2?accountid=15292>
 386. Harriott EM, Nguyen TQ, Landman BA, Barquero LA, Cutting LE. Using a semi-automated approach to quantify Unidentified Bright Objects in Neurofibromatosis type 1 and linkages to cognitive and academic outcomes. *Magn Reson Imaging* [Internet]. 2023;98:17–25. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0730725X22002387>
 387. Glad DM. A Pilot Study of the Effectiveness of a Telehealth Group for Improving Peer Relationships for Adolescents With Neurofibromatosis Type 1 [Internet]. ProQuest Diss. Theses. [United States -- Wisconsin]: The University of Wisconsin - Milwaukee PP - United States -- Wisconsin; 2023. Available from: <https://www.proquest.com/dissertations-theses/pilot-study-effectiveness-telehealth-group/docview/2832698659/se-2?accountid=15292>
 388. Hou Y, Wu X, Liu D, Martin S, Toledo-Tamula MA, Allen T, et al. Demographic and Disease-Related Predictors of Socioemotional Development in Children with Neurofibromatosis Type 1 and Plexiform Neurofibromas: An Exploratory Study. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022;14:5956. Available from: <https://www.proquest.com/scholarly-journals/demographic-disease-related-predictors/docview/2748513995/se-2?accountid=15292>
 389. Bicudo NP, Germano CMR, de Moraes RT, de Avó LR da S, Ferner RE, Melo DG. Association of sociodemographic and clinical factors with the quality of life of Brazilian individuals with Neurofibromatosis type 1: a cross-sectional study. *An Bras Dermatol*. 2024;99:520–6.
 390. Sanagoo A, Jouybari L, Koohi F, Sayehmiri F. Evaluation of QoL in neurofibromatosis patients: a systematic review and meta-analysis study. *BMC Neurol* [Internet]. 2019 [cited 2022 Oct 7];19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31189476/>
 391. Cipolletta S, Spina G, Spoto A. Psychosocial functioning, self-image, and quality of life in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Child Care Health Dev* [Internet]. 2018 [cited 2024 Mar 12];44:260–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cch.12496>
 392. Wiener L, Battles H, Bedoya SZ, Baldwin A, Widemann BC, Pao M. Identifying Symptoms of Distress in Youth Living with Neurofibromatosis Type 1 (NF1). *J Genet Couns*. 2018;27:115–23.
 393. Draucker CB, Nutakki K, Varni JW, Swigonski NL. The health-related quality of life of children,

- adolescents, and young adults with neurofibromatosis type 1 and their families: Analysis of narratives. *J Spec Pediatr Nurs.* 2017;22.
394. Nutakki K, Varni JW, Steinbrenner S, Draucker CB, Swigonski NL. Development of the pediatric quality of life inventory neurofibromatosis type 1 module items for children, adolescents and young adults: qualitative methods. *J Neurooncol.* 2017;132:135–43.
 395. Yoo HK, Porteous A, Ng A, Haria K, Griffiths A, Lloyd A, et al. Impact of neurofibromatosis type 1 with plexiform neurofibromas on the health-related quality of life and work productivity of adult patients and caregivers in the UK: a cross-sectional survey. *BMC Neurol.* 2023;23:419.
 396. Graf A, Landolt MA, Mori AC, Boltshauser E. Quality of life and psychological adjustment in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr.* 2006;149:348–53.
 397. Strachan Jr. JW. Fathers of children with educational disabilities: The role of stress in life satisfaction [Internet]. ProQuest Diss. Theses. [United States -- Florida]: The Florida State University PP - United States -- Florida; 2005. Available from: <https://www.proquest.com/dissertations-theses/fathers-children-with-educational-disabilities/docview/304997024/se-2?accountid=15292>
 398. Barke J, Coad J, Harcourt D. The Role of Appearance in Adolescents' Experiences of Neurofibromatosis Type 1: A Survey of Young People and Parents. *J Genet Couns.* 2016;25:1054–62.
 399. Barke J, Coad J, Harcourt D. Parents' experiences of caring for a young person with neurofibromatosis type 1 (NF1): a qualitative study. *J Community Genet.* 2016;7:33–9.
 400. Lester EG, Macklin EA, Plotkin S, Vranceanu A-M. Improvement in resiliency factors among adolescents with neurofibromatosis who participate in a virtual mind-body group program. *J Neurooncol.* 2020;147:451–7.
 401. Vranceanu AM, Merker VL, Plotkin SR, Park ER. The relaxation response resiliency program (3RP) in patients with neurofibromatosis 1, neurofibromatosis 2, and schwannomatosis: results from a pilot study. *J Neurooncol* [Internet]. 2014 [cited 2022 Oct 7];120:103–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25022450/>
 402. Palit A, Inamadhar AC. RASopathies: Dermatologists' viewpoints. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2022;88:452–63.
 403. Bannon SM, Hopkins SW, Grunberg VA, Vranceanu AM, Ana-Maria V, Vranceanu AM, et al. Psychosocial profiles of risk and resiliency in neurofibromatoses: a person-centered analysis of illness adaptation. *J Neurooncol* [Internet]. 2022;156:519–27. Available from: <https://www.proquest.com/scholarly-journals/psychosocial-profiles-risk-resiliency/docview/2631381812/se-2?accountid=15292>
 404. Fishbein NS, Vranceanu A-MM, Mace RA. Baseline characteristics of adults with neurofibromatosis enrolled on a psychosocial randomized controlled trial. *J Neurooncol.* 2022;159:637–46.
 405. Struempff KL, Watts ATM, Wolters PL, Tamula MA, Baldwin A, Widemann B, et al. Adolescents and young adults with neurofibromatosis type 1: A descriptive study of adaptive functioning. *Am J Med Genet Part A.* 2022;188:488–97.
 406. Teh WL, Liu J, Satghare P, Samari E, Mok YM, Subramaniam M. Depressive symptoms and health-related quality of life in a heterogeneous psychiatric sample: conditional indirect effects of pain severity and interference. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2021;21:1–9. Available from: <https://www.proquest.com/scholarly-journals/depressive-symptoms-health-related-quality-life/docview/2583201328/se-2?accountid=15292>
 407. Oostenbrink R, Spong K, de Goede-Bolder A, Landgraf JM, Raat H, Moll HA. Parental reports of health-related quality of life in young children with neurofibromatosis type 1: influence of condition specific determinants. *J Pediatr.* 2007;151:182–6, 186.e1-2.
 408. Furlong W, Barr RD, Feeny D, Yandow S. Patient-focused measures of functional health status and health-related quality of life in pediatric orthopedics: a case study in measurement selection. *Health Qual Life Outcomes.* 2005;3:3.
 409. Nutakki K, Varni JW, Swigonski NL. PedsQL Neurofibromatosis Type 1 Module for children,

- adolescents and young adults: feasibility, reliability, and validity. *J Neurooncol.* 2018;137:337–47.
410. Nutakki K, Hingtgen CM, Monahan P, Varni JW, Swigonski NL. Development of the Adult PedsQL™ Neurofibromatosis Type 1 Module: Initial Feasibility, Reliability and Validity. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2013 [cited 2022 Oct 18];11:21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23432799>
 411. Armand ML, Taieb C, Bourgeois A, Bourlier M, Bennani M, Bodemer C, et al. Burden of adult neurofibromatosis 1: Development and validation of a burden assessment tool. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14.
 412. Heaney A, Wilburn J, Rouse M, Langmead S, Blakeley JO, Huson S, et al. The development of the PlexiQoL: A patient-reported outcome measure for adults with neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas. *Mol Genet Genomic Med.* 2020;8.
 413. Maguiness S, Berman Y, Rubin N, Dodds M, Plotkin SR, Wong C, et al. Measuring the Effect of Cutaneous Neurofibromas on Quality of Life in Neurofibromatosis Type 1. *Neurology.* 2021;97:S25–31.
 414. Wolters PL, Vranceanu AM, Thompson HL, Martin S, Merker VL, Baldwin A, et al. Current Recommendations for Patient-Reported Outcome Measures Assessing Domains of Quality of Life in Neurofibromatosis Clinical Trials. *Neurology.* 2021;97:S50–63.
 415. Dhaenens BAE, Rietman A, Husson O, Oostenbrink R. Health-related quality of life of children with neurofibromatosis type 1: Analysis of proxy-rated PedsQL and CHQ questionnaires. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* 2023;45:36–46.
 416. Liang W, Cao S, Suo Y, Zhang L, Yang L, Wang H, et al. How does a preference-based generic health-related quality of life measure perform in patients with a rare disease? Measurement properties of the EQ-5D-Y proxy version among underage patients with neurofibromatosis type 1. *Orphanet J Rare Dis.* 2025;20:71.
 417. Yamauchi T, Suka M. Quality of life in patients with neurofibromatosis type 1: a nationwide database study in Japan from 2015 to 2019. *Environ Health Prev Med.* 2023;28:77.
 418. Fertitta L, Bergqvist C, Armand ML, Moryousef S, Ferkal S, Jannic A, et al. Quality of life in neurofibromatosis 1: development and validation of a tool dedicated to cutaneous neurofibromas in adults. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2022;36:1359–66.
 419. Fjermestad KW, Nyhus L, Kanavin ØJ, Heiberg A, Hoxmark LB. Health Survey of Adults with Neurofibromatosis 1 Compared to Population Study Controls. *J Genet Couns.* 2018;27:1102–10.
 420. Overton PG, Powell PA, Simpson J. *The Revolting Self: Perspectives on the Psychological, Social, and Clinical Implications of Self-Directed Disgust* [Internet]. Overton PG, Powell PA, Simpson J, editors. *Revolt. Self.* Oxford, Oxford: Taylor & Francis Group, Taylor & Francis Group PP - Oxford, Oxford; 2015. Available from: <https://www.proquest.com/books/revolting-self/docview/2131837510/se-2?accountid=15292>
 421. Han Y, Sears GJ, Darr WA, Wang Y. Facilitating Cross-Cultural Adaptation: A Meta-Analytic Review of Dispositional Predictors of Expatriate Adjustment. *J Cross Cult Psychol* [Internet]. 2022;53:1054–96. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/00220221221109559>
 422. Domon-Archambault V, Gagnon L, Benoît A, Perreault S. Psychosocial Features of Neurofibromatosis Type 1 in Children and Adolescents. *J Child Neurol.* 2018;33:225–32.
 423. Spuijbroek AT, Oostenbrink R, Landgraf JM, Rietveld E, de Goede-Bolder A, van Beeck EF, et al. Health-related quality of life in preschool children in five health conditions. *Qual life Res an Int J Qual life Asp Treat care Rehabil.* 2011;20:779–86.
 424. Kim YY. Cross-Cultural Adaptation. *Encycl Hum Behav* [Internet]. Elsevier; 2012. p. 623–30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123750006001154>
 425. Sousa VD, Rojjanasrirat W. Translation, adaptation and validation of instruments or scales for use in cross-cultural health care research: a clear and user-friendly guideline. *J Eval Clin Pract.* 2011;17:268–74.
 426. Leplège A, Ecosse E, Zeller J, Revuz J, Wolkenstein P. [The French version of Skindex (Skindex-France). Adaptation and assessment of psychometric properties]. *Ann Dermatol Venereol.* 2003;130:177–83.

427. Bicudo NP, Germano CMR, de Avó LRS, Ferner RE, Melo DG. Cross-cultural adaptation and psychometric properties of the Brazilian Portuguese version of the Impact of Neurofibromatosis type 1 on Quality of Life (INF1-QoL) questionnaire. *Br J Dermatol* [Internet]. 2023;188:689–90. Available from: <https://academic.oup.com/bjd/article/188/5/689/7036641>
428. Ren JY, Gu YH, Wei CJ, Huang X, Xu XW, Gu B, et al. Evaluation and Factors of Quality of Life Among Patients With Neurofibromatosis Type 1-Associated Craniofacial Plexiform Neurofibromas. *J Craniofac Surg*. 2020;31:347–50.
429. Loftus SC. Data collection: methods and concerns. In: Loftus SC, editor. *Basic Stat with R* [Internet]. Elsevier; 2022. p. 17–25. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128207888000134>
430. Riffenburgh RH. Planning Studies. In: Riffenburgh RH, editor. *Stat Med* [Internet]. Third Edit. San Diego: Elsevier; 2012. p. 1–26. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123848642000019>
431. Oppe M, Rand-Hendriksen K, Shah K, Ramos-Goñi JM, Luo N. EuroQol Protocols for Time Trade-Off Valuation of Health Outcomes. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2016;34:993–1004. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40273-016-0404-1>
432. Badia X, Roset M, Montserrat S, Herdman M, Segura A. [The Spanish version of EuroQol: a description and its applications. *European Quality of Life scale*]. *Med Clin (Barc)*. 1999;112 Suppl:79–85.
433. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* [Internet]. 1990;16:199–208. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0168851090904219>
434. Herdman M, Badia X, Berra S. El EuroQol-5D: una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria. *Atención Primaria* [Internet]. 2001;28:425–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0212656701704064>
435. De Muth JE. Overview of biostatistics used in clinical research [Internet]. *Am. J. Heal. Pharm. Am J Health Syst Pharm*; 2009 [cited 2022 Nov 2]. p. 70–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19106347/>
436. Lloret-Segura S, Ferreres-Traver A, Hernández-Baeza A, Tomás-Marco I. El análisis factorial exploratorio de los ítems: Una guía práctica, revisada y actualizada. *An Psicol* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jan 11];30:1151–69. Available from: <https://revistas.um.es/analesps/article/view/analesps.30.3.199361>
437. Lloret-Segura S, Ferreres A, Tomás AH e. I. El análisis factorial exploratorio de los ítems: Análisis guiado según los datos empíricos y el software. *An Psicol*. 2017;33:417–32.
438. Bishop YMM, Holland P, Fienberg SE. *Discrete Multivariate Analysis: Theory and Practice*. 1975.
439. Kleinbaum DG, Küpper LL, Muller KE, Nizam A. *Applied regression analysis and other multivariable methods*. Pacific Groove: Duxbury Applied Press.; 2013.
440. Andrade C. Z Scores, Standard Scores, and Composite Test Scores Explained. *Indian J Psychol Med*. 2021;43:555–7.
441. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 1983;67:361–70. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>
442. Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, De Pablo J, Pintor L, Bulbena A. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *Gen Hosp Psychiatry*. 2003;25:277–83.
443. Jensen MP, Turner JA, Romano JM, Fisher LD. Comparative reliability and validity of chronic pain intensity measures. *Pain* [Internet]. 1999;83:157–62. Available from: <http://journals.lww.com/00006396-199911010-00005>
444. Ruiz-Párraga GT, López-Martínez AE. The contribution of posttraumatic stress symptoms to chronic pain adjustment. *Heal Psychol*. 2014;33:958–67.
445. Ser T Del, González-Montalvo J-II, Martínez-Espinosa S, Delgado-Villapalos C, Bermejo F, Del Ser T,

- et al. Estimation of premorbid intelligence in Spanish people with the Word Accentuation Test and its application to the diagnosis of dementia. *Brain Cogn* [Internet]. 1997;33:343–56. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278262697908770>
446. Wechsler D. WMS-IV. Escala de memoria de Wechsler-IV Manual técnico y de interpretación. Ed. Origin. NCS Pearson I, editor. NCS Pearson. 2013.
 447. Wechsler D. WAIS-IV. Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-IV. Manual de aplicación y corrección. Inc. Edici. Pearson N, editor. Madrid; 2012.
 448. Tamayo F, Casals-Coll M, Sánchez-Benavides G, Quintana M, Manero RM, Rognoni T, et al. Estudios normativos españoles en población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes): normas para las pruebas span verbal, span visuoespacial, Letter-Number Sequencing, Trail Making Test y Symbol Digit Modalities Test. *Neurología* [Internet]. 2012 [cited 2023 Jan 23];27:319–29. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213485312000217>
 449. McMorris T. History of Research into the Acute Exercise–Cognition Interaction. In: McMorris TBT-ECI, editor. *Exerc Interact* [Internet]. San Diego: Elsevier; 2016. p. 1–28. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128007785000013>
 450. Arbuthnott K, Frank J. Trail Making Test, Part B as a Measure of Executive Control: Validation Using a Set-Switching Paradigm. *J Clin Exp Neuropsychol* [Internet]. 2000;22:518–28. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1076/1380-3395%28200008%2922%3A4%3B1-0%3BFT518>
 451. REITAN RM. The relation of the trail making test to organic brain damage. *J Consult Psychol* [Internet]. 1955 [cited 2023 Jan 24];19:393–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13263471/>
 452. D’Elia L, Satz P, Uchiyama CL, White T. Color trails test. PAR Odessa, FL; 1996.
 453. García-Escobar G, Pérez-Enríquez C, Arrondo-Elizarán C, Pereira-Cuitiño B, Grau-Guinea L, Florido-Santiago M, et al. Estudios normativos españoles (Proyecto NEURONORMA Plus): normas para las pruebas Delis Kaplan-Design Fluency Test (DK-DFT), Color Trails Tests (CTT) y Dual Task (DT). *Neurología* [Internet]. 2021; Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-avance-resumen-estudios-normativos-espanoles-proyecto-neuronorma-S0213485321001134>
 454. Benton AL, Varney NR, Hamsher K Des. Visuospatial Judgment A Clinical Test [Internet]. *Arch Neurol*. 1978. Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/>
 455. Calvo L, Casals-Coll M, Sánchez-Benavides G, Quintana M, Manero RM, Rognoni T, et al. Estudios normativos españoles en población adulta joven (proyecto NEURONORMA jóvenes): Normas para las pruebas Visual Object and Space Perception Battery y Judgment of Line Orientation. *Neurologia*. 2013;28:153–9.
 456. Peña-Casanova J, Quintana-Aparicio M, Quiñones-Úbeda S, Aguilar M, Molinuevo JL, Serradell M, et al. Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project): Norms for the visual object and space perception battery-abbreviated, and judgment of line orientation. *Arch Clin Neuropsychol*. 2009;24:355–70.
 457. Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, McElroy S, Verjee-Lorenz A, et al. Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2005;8:94–104.
 458. Sherbourne CD, Stewart AL. The MOS social support survey. *Soc Sci Med*. 1991;32:705–14.
 459. de la Revilla Ahumada L, Bailón Muñoz E, Luna J, Delgado A, Prados M, Fleitas L. Validación de una escala de apoyo social funcional para uso en la consulta del médico de familia. *Atención primaria Publicación Of la Soc Española Fam y Comunitaria*. 1991;8:688–92.
 460. Bailón Muñoz E, de la Revilla Ahumada L. El cuestionario Medical Outcomes Study (MOS), un instrumento para evaluar el apoyo social. *Comunidad*. 2014;16.
 461. Sturm W. Neuropsychological assessment. *J Neurol* [Internet]. 2007;254:II12–4. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-007-2004-7>
 462. Cubillo A, Halari R, Smith A, Taylor E, Rubia K. A review of fronto-striatal and fronto-cortical brain

- abnormalities in children and adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and new evidence for dysfunction in adults with ADHD during motivation and attention. *Cortex*. 2012;48:194–215.
463. Wood RL, Worthington A. Neurobehavioral Abnormalities Associated with Executive Dysfunction after Traumatic Brain Injury. *Front Behav Neurosci*. 2017;11:195.
 464. Violante IR, Ribeiro MJ, Edden RAE, Guimarães P, Bernardino I, Rebola J, et al. GABA deficit in the visual cortex of patients with neurofibromatosis type 1: genotype–phenotype correlations and functional impact. *Brain [Internet]*. 2013;136:918–25. Available from: <https://doi.org/10.1093/brain/aws368>
 465. Ibrahim AFA, Montojo CA, Haut KM, Karlsgodt KH, Hansen L, Congdon E, et al. Spatial working memory in neurofibromatosis 1: Altered neural activity and functional connectivity. *NeuroImage Clin*. 2017;15:801–11.
 466. Koshino H, Minamoto T, Yaoi K, Osaka M, Osaka N. Coactivation of the Default Mode Network regions and Working Memory Network regions during task preparation. *Sci Rep*. 2014;4:5954.
 467. Baudou E, Nemmi F, Biotteau M, Maziero S, Peran P, Chaix Y. Can the Cognitive Phenotype in Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Be Explained by Neuroimaging? A Review. *Front Neurol*. 2019;10:1373.
 468. Doorley JD, Greenberg J, Bakhshaie J, Fishbein NS, Vranceanu AM. Depression explains the association between pain intensity and pain interference among adults with neurofibromatosis. *J Neurooncol [Internet]*. 2021 [cited 2022 Oct 13];154:257–63. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.are.uab.cat/34409538/>
 469. Acosta MT, Gioia GA, Silva AJ. Neurofibromatosis type 1: new insights into neurocognitive issues. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2006;6:136–43.
 470. Foji S, Mohammadi E, Sanagoo A, Jouybari L. The patients' experiences of burden of neurofibromatosis: A qualitative study. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2021;26:342–8.
 471. Wampold BE. How important are the common factors in psychotherapy? An update. *World Psychiatry*. 2015;14:270–7.
 472. Tsukamoto A, Uno K, Suzuki T, Ito M, Nakashima K, Kakutani K, et al. Adulthood consequences of spinal deformity surgeries in neurofibromatosis type 1 patients. *BMC Musculoskelet Disord*. 2025;26:113.
 473. Wang X, Cheng Z. Cross-Sectional Studies. *Chest [Internet]*. 2020;158:S65–71. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369220304621>

ANEXOS DE LA TESIS

Anexos 1: Association of Body Image with Quality of Life, Psychological Support, and Social Support in Patients with Neurofibromatosis Type 1: A Cross-Sectional Study – Publicación Orphanet Journal of Rare Diseases.

Muñoz et al.
Orphanet Journal of Rare Diseases (2025) 20:284
<https://doi.org/10.1186/s13023-025-03729-w>

Orphanet Journal of
Rare Diseases

RESEARCH

Open Access

The association of body image with quality of life, psychological assistance and social support in neurofibromatosis type 1 patients: a cross-sectional study



Daniel Muñoz^{1,2,3} , Mercè Jodar^{1,4,5} , Laia Valls^{2,3} , Albert Fornieles-Deu⁶ , Elisabeth Castellanos^{2,3} and Ignacio Blanco^{2,3,7*}

Abstract

Background Neurofibromatosis type 1 is a genetic disease with an autosomal dominant pattern. One of its clinical features is the presence of disfiguring neurofibromas. Most adults with Neurofibromatosis type 1 have visible neurofibromas depending on the severity of their skin related clinic that can affect their body image, and body image influencing psychological assistance and social support. This research explored Body image, the negative perception of the appearance of neurofibromas and skin severity in Neurofibromatosis type 1 patients; assessed its association with quality of life; and the role of social support and psychological assistance.

Results Two hundred five patients with Neurofibromatosis type 1 (16–74 years) were included in the study. They responded to questionnaires about their quality of life, body image and other sociodemographic data. Correlations and simple and multiple regressions were used to assess the relationships between variables. The results showed that body image problems increased if Neurofibromatosis type 1 patients were concerned about the aspects of their neurofibromas ($B = 4.544$; $p < 0.001$) and if they had severe skin conditions ($B = 4.262$; $p < .001$). Despite this, statistical analysis showed that only body image impairments reduced quality of life by 0.605 ($p < 0.001$), while skin severity and the negative perception of the appearance of neurofibromas were not clearly related. Patients with body image impairments are more likely to seek psychological assistance ($p = 0.218$; $p < 0.01$), but they are less likely to report having social support. The results also showed that when patients with Neurofibromatosis type 1 retrieved they have social support ($p = -0.210$, $p < 0.01$) or they inform doing psychological assistance ($p = -0.238$; $p < 0.001$), they have lower quality of life.

Conclusion Body image concerns, rather than skin severity, are a key feature for detecting quality of life impairments in these patients. When healthcare professionals detect body image impairments, it is crucial for them to collaborate with patients and either provide or refer them to psychological interventions. This approach helps improve social support, enabling patients to benefit from both their professional and personal environments.

Keywords Rare disease, Body image, Quality of life, Skin severity, Psychological assistance, Social support, Sources of support

*Correspondence:
Ignacio Blanco
iblanco.germanstria@gencat.cat
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2025. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Muñoz D, Jodar M, Valls L, Fornieles-Deu A, Castellanos E, Blanco I. The association of body image with quality of life, psychological assistance and social support in neurofibromatosis type 1 patients: a cross-sectional study. *Orphanet J Rare Dis*. 2025 Jun 6;20(1):284. doi: 10.1186/s13023-025-03729-w. PMID: 40481533; PMCID: PMC12143036.

Anexos 2: Escala S-BIS modificada

CUESTIONARIO DE IMAGEN CORPORAL En este cuestionario se le preguntará cómo se siente con relación a su apariencia. Por favor, lea cuidadosamente cada ítem y marque con una X aquella respuesta que más se aproxime a la forma cómo se ha sentido durante **la semana pasada.**

Pregunta	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
¿Se ha sentido avergonzada(o) o cohibida(o) por su aspecto físico?				
¿Se ha sentido físicamente menos atractiva(o) a consecuencia de la enfermedad o de su tratamiento?				
¿Se ha sentido descontenta(o) con su aspecto cuando está vestida(o)?				
¿Se ha sentido menos femenina/masculino como consecuencia de su enfermedad o tratamiento?				
¿Le resulta difícil mirarse cuando está desnuda(o)?				
¿Se ha sentido menos atractiva(o) sexualmente a consecuencia de su enfermedad o tratamiento?				
¿Ha evitado a alguien debido al modo en que se sentía en relación a su aspecto?				
¿Se ha sentido insatisfecha(o) con su cuerpo?				

Anexos 3: Escala Es-INF1-QoL

CUESTIONARIO SOBRE EL IMPACTO DE LA NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1 EN LA CALIDAD DE VIDA (INF1-QOL)

Complete la siguiente información:

Nombre:

Apellidos:

NHC:

Fecha de nacimiento:

Edad (en años):

Marque una de las dos casillas:

Sexo: ☐ Hombre ☐ Mujer

Fecha en que se ha completado el cuestionario:

Para CADA UNA de las preguntas marque SOLO UNA casilla, la que mejor describa cómo se ha encontrado el último mes.

Actividades cotidianas, como asearse, vestirse, cocinar o hacer tareas domésticas

Actividades sociales, como quedar con la familia o los amigos; ir al cine, a un bar, a una cafetería; practicar deporte.

P1. ¿Tiene problemas de visión que interfieran en sus estudios, trabajo o actividades cotidianas o sociales?

No tengo problemas de visión

☐ 0

Tengo problemas leves de visión, pero puedo realizar mis actividades

☐ 1

Tengo problemas moderados de visión que me dificultan realizar mis actividades

☐ 2

Tengo problemas graves de visión que me impiden realizar mis actividades

☐ 3

P2. ¿El aspecto estético de sus neurofibromas (la apariencia que tienen) interfiere en sus estudios, trabajo, actividades cotidianas o actividades sociales?

No tengo problemas con el aspecto de mis neurofibromas

☐ 0

Tengo problemas leves con el aspecto de mis neurofibromas, pero puedo realizar mis actividades

☐ 1

El aspecto de mis neurofibromas me crea dificultades moderadas para realizar mis actividades

☐ 2

El aspecto estético de mis neurofibromas me impide realizar mis actividades

☐ 3

P3. Dolor: ¿Padece algún dolor que interfiera en sus estudios, trabajo o actividades cotidianas o sociales?

No tengo problemas con el dolor

☐ 0

Tengo problemas leves, pero puedo hacer mis actividades

☐ 1

El dolor me crea moderadas dificultades en mis actividades

☐ 2

El dolor intenso me impide realizar mis actividades

☐ 3

P4. ¿Cómo de intenso es habitualmente el dolor que sufre?

0 = No tengo dolor

☐ 0

1-4 = Dolor leve

☐ 1

5-7 = Dolor moderado

☐ 2

8-10 = Dolor intenso

☐ 3

P5. ¿Tiene algún problema de aprendizaje (por ejemplo, relacionado con la lectura, escritura, ortografía, matemáticas, concentración, coordinación u organización) que interfiera en sus estudios, trabajo o actividades cotidianas o sociales?

- No tengo problemas de aprendizaje ☐ 0
- Tengo problemas de aprendizaje leves, pero puedo realizar mis actividades ☐ 1
- Los problemas de aprendizaje me crean dificultades moderadas para realizar mis actividades ☐ 2
- Los problemas de aprendizaje graves me impiden realizar mis actividades ☐ 3

P6. ¿Tiene problemas de comportamiento o personalidad que interfieran en sus estudios, trabajo, actividades cotidianas o sociales (por ejemplo, dificultad para hacer amigos, autismo, dificultad para entender bromas, gestos y lenguaje corporal)?

- No tengo problemas de comportamiento o personalidad ☐ 0
- Tengo problemas leves de comportamiento o personalidad, pero puedo realizar mis actividades ☐ 1
- Mis problemas de comportamiento o personalidad me crean dificultades moderadas para realizar mis actividades ☐ 2
- Mis problemas graves de comportamiento o personalidad me impiden realizar mis actividades ☐ 3

P7. ¿Tiene problemas de movilidad o para caminar?

- No tengo problemas de movilidad ni para caminar ☐ 0
- Tengo problemas leves de movilidad o para caminar, pero no necesito ayuda ☐ 1
- Tengo problemas moderados para caminar, necesito ayuda ☐ 2
- Tengo problemas graves para caminar, no puedo caminar de ninguna manera ☐ 3

P8. ¿Tiene problemas de falta de fuerza, adormecimiento o torpeza en las manos que interfieran en sus estudios, trabajo, actividades cotidianas o sociales (por ejemplo, utilizar el cuchillo y el tenedor, escribir, abrocharse los botones, cocinar o peinarse)?

- No tengo problemas para utilizar las manos ☐ 0
- Tengo problemas leves para utilizar las manos, pero no necesito ayuda ☐ 1
- Tengo problemas moderados para utilizar las manos, necesito ayuda con mis actividades cotidianas ☐ 2
- Tengo problemas graves para utilizar las manos, no puedo realizar mis actividades cotidianas ☐ 3

P9. ¿Tiene algún problema del habla que interfiera en sus estudios, trabajo o actividades cotidianas o sociales?

- No tengo problemas del habla ☐ 0
- Tengo problemas leves, pero puedo hacer mis actividades ☐ 1
- Tengo problemas moderados del habla que me provocan algunas dificultades en mis actividades ☐ 2
- Tengo problemas del habla graves que me impiden hacer mis actividades ☐ 3

P10. ¿Tiene algún problema en los huesos que interfiera en sus estudios, trabajo o actividades cotidianas o sociales (por ejemplo, escoliosis [curvatura de la columna]; pseudoartrosis [curvatura y fractura de algún hueso de las piernas o brazos]; osteoporosis)?

- No tengo problemas en los huesos ☐ 0

- Tengo problemas leves en los huesos, pero puedo realizar mis actividades ☐ 1
- Tengo problemas moderados en los huesos, necesito ayuda para realizar mis actividades ☐ 2
- Tengo problemas graves en los huesos que me impiden realizar mis actividades ☐ 3

P11. ¿Tiene algún problema respiratorio que interfiera en sus estudios, trabajo o actividades cotidianas o sociales?

- No tengo problemas para respirar ☐ 0
- Tengo problemas respiratorios leves, pero puedo realizar mis actividades ☐ 1
- Tengo problemas respiratorios moderados, necesito ayuda para realizar mis actividades ☐ 2
- Tengo problemas respiratorios graves que me impiden realizar mis actividades ☐ 3

P12. ¿Tiene problemas del sueño que interfieran en sus estudios, trabajo o actividades cotidianas o sociales (por ejemplo, dificultades para dormirse, se despierta demasiado pronto o durante la noche, sueño agitado, pesadillas, excesiva somnolencia)?

- No tengo problemas del sueño ☐ 0
- Tengo problemas leves, pero puedo hacer mis actividades ☐ 1
- Tengo problemas moderados que me provocan algunas dificultades en mis actividades ☐ 2
- Tengo problemas graves que me impiden hacer mis actividades ☐ 3

P13. ¿Ha afectado la Neurofibromatosis tipo 1 (NF1) a su perspectiva de la vida (por ejemplo, carrera profesional, seguridad en sí mismo/a, relaciones, cuidado de la familia, tener hijos, miedo a transmitir la NF1 a sus hijos)?

- No ha tenido ningún efecto o el efecto ha sido positivo ☐ 0
- Ha tenido un pequeño efecto negativo ☐ 1
- Ha tenido un moderado efecto negativo ☐ 2
- Ha tenido un gran efecto negativo ☐ 3

P14. ¿Padece actualmente depresión o ansiedad?

- No tengo problemas de ansiedad ni depresión ☐ 0
- Padezco ansiedad o depresión leve, pero puedo realizar mis actividades ☐ 1
- Padezco ansiedad o depresión moderada que interfiere en mis actividades ☐ 2
- Padezco ansiedad o depresión grave que me impide realizar mis actividades ☐ 3

Si quiere hacer algún comentario adicional sobre el impacto de la Neurofibromatosis tipo 1 en su calidad de vida, por favor, escríbalo a continuación:

Anexos 4: Estudio Adicional: Análisis de datos EQ-5D

1. Objetivo Generales y Específicos

—Emplear los datos de la escala EQ-5D administrada a los pacientes con NF1 para valorar la CVRS.

- a) Evaluar el perfil de pacientes por años de visita
- b) Valorar el impacto de la CVRS en presencia de las variables clínicas.

2. Diseño, Participantes

Este diseño incorpora datos transversales de los pacientes que asistieron al CSUR de facomatosis y participaron en los distintos estudios realizados entre los años 2018 y 2025. La muestra total está compuesta por 314 participantes, quienes completaron los diferentes instrumentos descritos en los apartados previos de esta tesis.

3. Instrumentos

Datos sociodemográficos: Las variables sociodemográficas se recogieron mediante un cuestionario ad hoc diseñado para este estudio (Véase Estudio 1 apartado 2).

a) Variables médicas

Otros diagnósticos clínicos o psicológicos: Se recogió información sobre la presencia de diagnósticos médicos y psicológicos adicionales relevantes, auto informados por los participantes, incluyendo condiciones neurológicas, psiquiátricas y enfermedades comórbidas. Para ello, se formularon dos preguntas diferenciadas: una referida a la existencia de otros diagnósticos médicos y otra específica para diagnósticos psiquiátricos, en ambos casos con una respuesta dicotómica (“sí” o “no”).

Grado de afectación cutánea: Evaluado por el equipo médico de la Unidad de Facomatosis a través de un índice clínico interno [43] (Véase Estudio 1 apartado 2).

b) Calidad de vida relacionada con la salud

EuroQoL: La CVRS se evaluó mediante el cuestionario EuroQoL (EQ-5D) que cuenta con el EQ-5D y la EQ-VAS [431] [432–434] (Véase Estudio 1 apartado 2)

INF1-QoL: Se utilizó el cuestionario INF1-QoL, específicamente diseñado para valorar la CVRS en pacientes adultos con NF1 en su adaptación al español [372] (Véase Estudio 3 apartado 2).

c) Imagen corporal

S-BIS modificada: La imagen corporal fue evaluada mediante la versión modificada de la S-BIS, adaptada específicamente para personas con neurofibromatosis tipo 1 (NF1) [331] (Véase Estudio 1 apartado 2).

d) Ansiedad y depresión

HADS: es una herramienta de cribado diseñada específicamente para detectar síntomas de ansiedad y depresión en pacientes ambulatorios de entornos hospitalarios no psiquiátricos [441,442] (Véase Estudio 2 apartado 2).

e) Dolor

PNRS – Intensidad del dolor: La intensidad del dolor se evaluó mediante la PNRS [443,444] (Véase Estudio 2 apartado 2).

Frecuencia del dolor: Además de la intensidad, se evaluó la frecuencia con la que los pacientes experimentaban dolor en la última semana. Para ello, se utilizó una pregunta categórica con cinco opciones de respuesta: “no dolor”, “una vez”, “dos o tres veces”, “cuatro o cinco veces” y “seis o más veces”. Esta variable complementa la puntuación de intensidad obtenida mediante la escala PNRS, proporcionando una visión más detallada del impacto del dolor en la vida cotidiana del paciente, y permitiendo diferenciar entre molestias puntuales y dolor persistente o recurrente.

f) Soporte social y Asistencia Psicológica

Apoyo social: El apoyo social se recogió mediante una pregunta dicotómica (sí/no) en la que se preguntaba si el participante percibía contar con apoyo social en el momento de la evaluación (Véase Estudio 1 apartado 2).

Fuentes de apoyo social: En caso de que el participante respondiera afirmativamente a la presencia de apoyo social, se le solicitó que especificara sus fuentes principales (Véase Estudio 1 apartado 2).

MOS – Medical Outcomes Study Social Support Survey: Se utilizó el cuestionario *Medical Outcomes Study* (MOS), una herramienta breve, multidimensional y validada en población española para evaluar el apoyo social percibido [458–460] (Véase Estudio 3 apartado 2).

Asistencia psicológica (ad hoc): La asistencia psicológica se evaluó mediante una pregunta dicotómica que indagaba si el paciente estaba recibiendo apoyo psicológico profesional en el momento de la evaluación (sí/no) (Véase Estudio 1 apartado 2).

4. Procedimiento y Análisis Estadístico

Para el análisis estadístico, se utilizó la versión 4.2 del software R. Se obtuvieron estadísticas descriptivas de la muestra por año de participación, incluyendo el número de sujetos y su porcentaje correspondiente. Asimismo, se calcularon las medias y desviaciones estándar de las puntuaciones del cuestionario EQ-5D, instrumento de evaluación de la CVRS que fue administrado a todos los participantes a lo largo del periodo de estudio. Posteriormente, se llevaron a cabo análisis de correlación de Spearman para examinar la asociación entre las distintas variables del estudio, los años de participación y la CVRS medida a través del EQ-5D.

5. Resultados

Estos resultados presentan las puntuaciones medias del índice EQ-5D según el año del estudio, así como su desviación estándar. Se observó una variación en las puntuaciones a lo largo de los años analizados. En 2018, la media de EQ-5D fue la más alta (0.8824 ± 0.1715), seguida por 2021 (0.8788 ± 0.1347). En contraste, las puntuaciones más bajas se registraron en los años más recientes: 2023 (0.6991 ± 0.2770) y 2025 (0.7101 ± 0.1902). En términos de dispersión, se evidenció una mayor variabilidad en los años 2023 y 2022, con desviaciones estándar de 0.2770 y 0.2642 respectivamente, lo que sugiere una mayor heterogeneidad en la percepción de calidad de vida durante esos años.

Adicionalmente, se exploró la asociación entre las puntuaciones de EQ-5D y los años en el seguimiento de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) mediante el coeficiente de correlación de Spearman (ρ). Se encontró una correlación negativa débil pero estadísticamente significativa ($\rho = -0.147$, $p = 0.009$), lo que indica que, a medida que aumentan los años de CVRS, existe una tendencia a obtener puntuaciones ligeramente más bajas en el EQ-5D (Tabla 25).

Tabla 25: Puntuaciones de EQ-5D por año de estudio y Asociación con Años CVRS

Año	2018 (n=39 / 12.4%)	2019 (n=46 / 14.6%)	2020 (n=16 / 5.1%)	2021 (n=6 / 1.9%)	2022 (n=24 / 7.6%)	2023 (n=94 / 29.9%)	2024 (n=62 / 19.7%)	2025 (n=27 / 8.6%)
EQ-5D (M)	0.8824	0.7936	0.7599	0.8788	0.7424	0.6991	0.7989	0.7101
EQ-5D (DE)	0.1715	0.1841	0.2412	0.1347	0.2642	0.2770	0.1963	0.1902
EQ-5D ~ Años CVRS (Spearman (ρ))					-0.147			
EQ-5D ~ Años CVRS (Pr ($> \rho $))					0.009 **			

N, número de sujetos; %, porcentajes. EQ-5D/ EQ-VAS, Escala EuroQol 5D/ Escala EuroQoL Visual.

Se observó una correlación negativa y significativa entre la edad y la CVRS ($\rho = -0.118$, $p = 0.040$). No se encontraron asociaciones significativas con el género ($\rho = -0.087$, $p = 0.127$), ni con el estado civil en ninguna de sus categorías. En cuanto al nivel educativo, ninguna categoría alcanzó significancia estadística. Dentro del ámbito laboral, estar empleado/a se asoció de forma positiva con la CVRS ($\rho = 0.216$, $p < 0.001$), mientras que estar de baja laboral ($\rho = -0.166$, $p = 0.004$) y jubilado/a ($\rho = -0.116$, $p = 0.043$) se asociaron negativamente. contar con un diagnóstico psiquiátrico se relacionó con menor CVRS ($\rho = -0.222$, $p = 0.003$), al igual que presentar mayor severidad cutánea ($\rho = -0.172$, $p = 0.004$) y recibir asistencia psicológica ($\rho = -0.244$, $p = 0.001$). No se hallaron asociaciones significativas con la presencia de otros diagnósticos médicos ($\rho = -0.110$, $p = 0.142$).

Respecto a las variables clínicas, la percepción de apoyo social mostró una asociación significativa con la CVRS ($\rho = -0.149$, $p = 0.009$). Entre las fuentes específicas de apoyo, solo el apoyo familiar fue estadísticamente significativo ($\rho = -0.126$, $p = 0.026$). Otras fuentes, como redes sociales, instituciones, amigos o pareja, no alcanzaron significancia. Las subescalas del cuestionario MOS de apoyo social mostraron asociaciones positivas y significativas: total ($\rho = 0.339$, $p = 0.001$), instrumental ($\rho = 0.246$, $p = 0.009$), afectivo ($\rho = 0.294$, $p = 0.002$), interacción social ($\rho = 0.326$, $p = 0.001$) y emocional ($\rho = 0.231$, $p = 0.014$). Tanto los síntomas depresivos como ansiosos presentaron asociaciones negativas con la CVRS: DEP ($\rho = -0.526$, $p = 0.001$) y ANS ($\rho = -0.530$, $p = 0.001$). También se observó una fuerte asociación negativa con la puntuación total del INF1-QoL ($\rho = -0.665$, $p = 0.001$) y con la imagen corporal medida mediante la escala S-BIS modificada ($\rho = -0.439$, $p < 0.001$). El dolor medido mediante escala numérica mostró una correlación negativa ($\rho = -0.567$, $p = 0.001$). Según la frecuencia de dolor en la última semana, se observaron asociaciones significativas en los grupos de mayor frecuencia: 4–5 veces ($\rho = -0.180$, $p = 0.017$) y 6 o más veces ($\rho = -0.429$, $p = 0.001$), mientras que los grupos de menor frecuencia no mostraron asociaciones relevantes.

Finalmente, entre las variables cognitivas, únicamente las funciones ejecutivas se correlacionaron significativamente con la CVRS ($\rho = -0.206$, $p = 0.036$). No se hallaron asociaciones significativas en memoria visual, verbal, atención, memoria de trabajo, habilidades visoespaciales, velocidad visomotora ni en el índice total de capacidades cognitivas (Tabla 26)

Tabla 26: Asociaciones de la CVRS medida con EQ-5D y todas las variables del estudio

Variable	Categorías / Rango	Escala EQ-5D (n=314)	
		Spearman (ρ)	Pr ($> \rho $)
Edad	17 - 78	-0.118	0.040 *
Género (<i>Hombre</i>)	Mujer	-0.087	0.127
Estado civil (<i>Soltero</i>)	Casado/a	0.055	0.340
	Divorciado/a	-0.088	0.124
	Viudo	-0.044	0.443
Nivel educativo (<i>Sin estudios</i>)	Primaria	-0.075	0.191
	Secundaria	-0.029	0.613
	Bachillerato	0.002	0.967
	Universidad	0.103	0.070
Situación laboral (<i>Desempleado</i>)	Empleado/a	0.216	<0.001 ***
	Baja Laboral	-0.166	0.004 **
	Jubilado/a	-0.116	0.043 *
Otros diagnósticos médicos (<i>No</i>)	Sí	-0.110	0.142
Diagnóstico psiquiátrico (<i>No</i>)	Sí	-0.222	0.003 **
Severidad cutánea	1 - 3	-0.172	0.004 **
Asistencia Psicológica (<i>No asiste al psicólogo</i>)	Sí	-0.244	0.001 **
Apoyo social (<i>No tiene apoyo social</i>)	Sí	-0.149	0.009 **
Fuente de apoyo (<i>No presenta ese apoyo</i>)	Redes sociales	0.023	0.685
	Instituciones	-0.073	0.199
	Otros	-0.034	0.546
	Familia	-0.126	0.026 *
	Amigos	0.036	0.525
	Pareja	0.006	0.917
Escala MOS	0 – 95	0.339	0.001 **
	Instrumental (0 – 20)	0.246	0.009 **
	Afectivo (0 – 15)	0.294	0.002 **
	Inter. Social (0 – 20)	0.326	0.001 **
	Emocional (0 – 40)	0.231	0.014 *
HADS	DEP (0 - 21)	-0.526	0.001 **
	ANS (0 - 21)	-0.530	0.001 **
INF1-QoL	0 – 42	-0.665	0.001 **
S-BIS mod.	0 - 24	-0.439	<0.001 ***
Dolor (EVA)	0 – 10	-0.567	0.001 **
Experimentar dolor semana (<i>No dolor</i>)	1 vez	0.002	0.979
	2–3 veces	-0.135	0.074
	4–5 veces	-0.180	0.017 *
	6 o más veces	-0.429	0.001 **
Memoria Visual	-3 – 3	0.065	0.514
Memoria Verbal	-3 – 3	0.040	0.687
Funciones Ejecutivas	-3 – 3	-0.206	0.036 *
Memoria de Trabajo	-3 – 3	0.044	0.663
Habilidades Visoespaciales	-3 – 3	0.142	0.151
Velocidad Visomotora	-3 – 3	0.060	0.546
Atención	-3 – 3	-0.020	0.837
Índice total de capacidades Cognitivas	-3 – 3	-0.046	0.643

N, número de sujetos; %, porcentajes; M, medias; DE, desviaciones estándar; W, pruebas de Wilcoxon; χ^2 , prueba chi-cuadrado para variables no paramétricas; p, nivel de significación: < 0.05 (*), < 0.01 (**), < 0.001 (***); MOS, Medical Outcome Study; HADS; Hospital Anxiety Depression Scale; INF1-QoL, Impact of Neurofibromatosis type 1 Quality of life; S-BIS mod, Spanish Body Image Scale versión modificada; EQ-5D/ EQ-VAS, Escala EuroQol 5D/ Escala EuroQoL Visual.

6. Discusión

A partir de los hallazgos del estudio, se observa una tendencia preocupante hacia una disminución en la CVRS en los años más recientes. Aunque no puede establecerse una relación causal debido al diseño transversal, esta evolución podría interpretarse como un indicio de que los pacientes con NF1 tienden a sentirse progresivamente peor con el paso del tiempo. No obstante, esta percepción también podría estar influida por factores contextuales de carácter social que hayan afectado de manera generalizada a la población, y particularmente a colectivos más vulnerables como el de pacientes con enfermedades crónicas [171,222].

Uno de los hallazgos más consistentes ha sido la asociación entre mayor edad y menor CVRS. Este dato es coherente con la naturaleza progresiva y variable de la NF1, ya que la enfermedad no se estabiliza con el tiempo y puede presentar nuevas manifestaciones clínicas o agravar las existentes. A medida que las personas envejecen, las afectaciones pueden volverse más visibles y funcionalmente limitantes, lo que repercute tanto en su autonomía como en su bienestar emocional [8]. Además, no debe olvidarse el impacto psicológico derivado del carácter crónico y de por vida de la NF1, que conlleva una carga emocional sostenida difícil de aliviar [364–367]. También se ha observado una relación clara entre el ámbito laboral y la CVRS. Estar laboralmente activo parece tener un efecto protector sobre la percepción de calidad de vida, mientras que situaciones como la baja laboral o la jubilación se asocian con puntuaciones más bajas. Esto podría reflejar cómo las limitaciones físicas y cognitivas que impone la enfermedad afectan negativamente a la funcionalidad diaria y a la integración social, reforzando así una percepción más negativa del estado general de salud. Aunque estas interpretaciones ofrecen una hipótesis coherente, es importante señalar que no pueden confirmarse sin datos longitudinales [473].

Se encontró una asociación significativa entre el apoyo social percibido y la CVRS, siendo el apoyo total y sus distintas dimensiones (instrumental, afectivo, emocional e interacción social) factores positivamente relacionados. De las fuentes específicas de apoyo, solo el apoyo familiar mostró una relación significativa. Estos resultados refuerzan la idea de que no es tanto la cantidad de apoyo recibido, sino su disponibilidad, calidad y adecuación lo que realmente influye en la percepción de calidad de vida de los pacientes con NF1. En este sentido, el apoyo social funciona como un factor protector relevante, capaz de atenuar el impacto de la enfermedad en diferentes esferas de la vida cotidiana. Asimismo, pese a que en algunos entornos familiares pueden generarse dinámicas estigmatizantes, en parte debido al desconocimiento o la falta de experiencia con la NF1, los datos indican que las personas afectadas siguen valorando positivamente el entorno familiar como fuente de apoyo. Esto sugiere que, incluso en contextos imperfectos, el vínculo familiar puede generar efectos beneficiosos sobre el bienestar emocional y funcional de los pacientes [206,310]

Los síntomas depresivos, ansiosos y la imagen corporal mostraron asociaciones negativas significativas con la CVRS, destacando el impacto de los factores psicológicos en el bienestar de los pacientes con NF1. En cuanto al dolor, parece indicar asociaciones más sutiles respecto a su frecuencia, ahora solo se asocia a CVRS en frecuencias más elevada. Asociación debe interpretarse con cautela, ya que factores como la carga emocional, la ansiedad o el estado de ánimo pueden influir en la percepción del dolor y amplificar su efecto sobre la CVRS [243,340].

Las funciones ejecutivas muestran una correlación significativa con la CVRS. No se hallaron asociaciones relevantes con otras áreas cognitivas. Este hallazgo contrasta con nuestros resultados previos, donde no se habían identificado asociaciones significativas entre funciones ejecutivas y CVRS. En esta ocasión, sí parece evidenciarse una relación clara, lo cual resulta coherente ya que diversos estudios han evidenciado que las alteraciones cognitivas tienen un impacto directo e indirecto sobre la CVRS, en población pediátrica [317,318] y encaja con nuestros propios datos: pacientes adultos con NF1 sin otras alteraciones cognitivas, presentan rendimientos bajos en funciones ejecutivas que pueden alcanzar niveles clínicamente significativos. No obstante, es importante considerar que la muestra analizada incluye casos con comorbilidades cognitivas, lo que podría influir en la magnitud de la asociación observada. En pacientes con NF1, que ya presentan bajas capacidades ejecutivas de base, la presencia de otras alteraciones cognitivas podría agravar el deterioro funcional hasta el punto de interferir significativamente en el desempeño cotidiano y, por ende, afectar negativamente su calidad de vida.

7. Limitaciones y Futuras Líneas de Investigación

El diseño transversal empleado en este estudio presenta ciertas limitaciones metodológicas que deben interpretarse en el contexto específico de la población NF1 y las particularidades inherentes a esta condición. Al tratarse de un diseño basado en la recolección de datos en un único momento temporal, no es posible establecer relaciones de causalidad ni analizar la evolución de las variables a lo largo del tiempo. Por ejemplo, si bien pueden identificarse asociaciones entre determinadas características clínicas y aspectos como la CVRS o el funcionamiento cognitivo, este tipo de diseño no permite determinar con certeza si una variable precede o influye directamente sobre otra.

En enfermedades poco prevalentes como la NF1, la heterogeneidad clínica y la limitada representación de algunos subgrupos también pueden restringir la generalización de los resultados y limitar la potencia estadística de ciertos análisis. A estas limitaciones se añaden los posibles sesgos derivados del uso de autoinformes, especialmente en aquellos participantes que presentan

alteraciones cognitivas sutiles, las cuales podrían afectar la precisión de sus respuestas. No obstante, el enfoque transversal ofrece también ventajas prácticas y científicas relevantes para este estudio. Su implementación permite una recogida de datos más eficiente, concentrada en una única sesión, lo cual es especialmente beneficioso en una enfermedad que exige un seguimiento médico continuo y puede generar fatiga física o cognitiva en los pacientes. Además, la evaluación simultánea de múltiples dimensiones, incluyendo variables clínicas, sociodemográficas, cognitivas y de CVRS, proporciona una visión amplia e integradora del impacto de la NF1 en la etapa adulta. En este sentido, el diseño transversal resulta útil para identificar patrones y asociaciones significativas [473].

Futuros estudios podrían implementar medidas longitudinales en los mismos pacientes con el objetivo de valorar la evolución tanto de la CVRS como de las capacidades cognitivas a lo largo del tiempo. Este enfoque permitiría no solo observar cambios y trayectorias individuales, sino también establecer relaciones de causalidad y analizar posibles efectos de mediación entre variables clínicas, funcionales y psicológicas.

8. Conclusiones

El uso de la escala EQ-5D permitió estimar CVRS en la muestra de pacientes adultos con NF1. Los resultados revelaron niveles de CVRS moderados, pero con variabilidad relevante entre individuos, lo que refleja la diversidad clínica y psicosocial de esta población.

- a) Se identificó una tendencia descendente en las puntuaciones de CVRS en los años más recientes, especialmente a partir de 2023. Aunque el diseño transversal impide establecer relaciones causales, este hallazgo podría indicar un progresivo deterioro en la percepción de bienestar o estar influido por factores externos de carácter social que afectan con mayor intensidad a colectivos con enfermedades crónicas.
- b) El apoyo social percibido, especialmente el apoyo familiar, se asocia de forma positiva con la CVRS, destacando la importancia de la calidad del soporte más que su cantidad. Por otro lado, factores como los síntomas depresivos, ansiosos, una imagen corporal deteriorada y el dolor frecuente muestran asociaciones negativas, confirmando el impacto del malestar emocional en el bienestar general. En el ámbito cognitivo, únicamente las funciones ejecutivas se relacionan significativamente con la CVRS, en pacientes con comorbilidades cognitivas, lo que sugiere que el deterioro en esta área puede comprometer el funcionamiento diario y la percepción de salud.