

TRASTORNOS DEL LENGUAJE EN SÍNDROME DE NOONAN (texto, año 2020)

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mgg3.1069#.Xk6wDpLNe4o.facebook>

Definición de trastornos del lenguaje en niños y adolescentes con síndrome de Noonan

RESUMEN

Antecedentes

El Síndrome de Noonan es un trastorno del desarrollo caracterizado por un fenotipo distintivo que incluye dismorfismo facial, cuello palmeado, baja estatura, defectos cardíacos y déficits cognitivos variables como características principales. Con los años, los estudios neuropsicológicos y conductuales exploraron la alteración del funcionamiento cognitivo y los dominios relacionados, como el aprendizaje, la memoria y la atención. Sin embargo, hasta donde sabemos, los datos sobre el perfil del lenguaje en este trastorno son escasos. El objetivo del presente estudio fue detectar el funcionamiento específico del lenguaje combinando el cociente de inteligencia no verbal y las habilidades del lenguaje y determinar las fortalezas y debilidades en los dominios del lenguaje.

Métodos

El perfil lingüístico de 37 participantes italianos con diagnóstico molecularmente confirmado de Síndrome de Noonan se evaluó utilizando herramientas específicas para evaluar la comprensión y producción de vocabulario y gramática, así como el desarrollo fonológico.

Resultados

Observamos que el 78% de las personas afectadas presentaban problemas de lenguaje. Dentro de los dominios del lenguaje, el área fuerte era la producción léxica y la producción de gramática era el área débil. Casi la mitad de los participantes manifestaron una tendencia similar de discapacidad específica del lenguaje. El cociente de inteligencia no verbal solo se correlacionó con la comprensión gramatical.

Conclusión

Nuestro estudio amplía el conocimiento actual sobre el perfil del lenguaje en NS y proporciona datos que podrían permitir un manejo más eficaz del paciente y una intervención adecuada.

1. INTRODUCCIÓN

El síndrome de Noonan (NS) es uno de los trastornos no cromosómicos más comunes que afectan el desarrollo (Noonan y Ehmke, 1963) con una incidencia estimada de 1: 1,000 a 1: 2,500 nacimientos vivos (Méndez y Opitz, 1985). Las características principales incluyen características faciales distintivas (es decir, hipertelorismo, ptosis, orejas bajas y con rotación posterior), baja estatura, un espectro variable de defectos cardíacos, problemas de sangrado, disfunción linfática, malformaciones esqueléticas y déficits cognitivos variables (Tartaglia, Gelb & Zenker, 2011) NS pertenece a una familia de afecciones clínicamente relacionadas conocidas colectivamente como RASopathies, causadas por mutaciones que afectan a los transductores de señal y a las proteínas moduladoras que juegan un papel en la vía de la proteína quinasa activada por Ras-mitógeno (RAS-MAPK). Las mutaciones que afectan a PTPN11 , SOS1 , RAF1 , RIT1 y LZTR1 representan la mayoría de los casos de NS (Aoki et al., 2013 ; Pandit et al., 2007 ; Roberts et al., 2007 ; Tartaglia et al., 2001 , 2007) .

La vía RAS-MAPK es una cascada de transducción de señales que controla una amplia variedad de procesos celulares, así como procesos de desarrollo temprano y tardío, incluido el desarrollo y la función del cerebro (Tartaglia y Gelb, 2010). Consistentemente, los estudios que evalúan el perfil cognitivo y conductual de niños con NS y otras RASopatías han documentado un funcionamiento cognitivo alterado (Wingbermuehle et al., 2012), aprendizaje y memoria defectuosos (Alfieri, Cesarini, Mallardi, et al., 2011 ; Pierpont, Tworog -Dube y Roberts, 2013), atención (Pierpont, Tworog - Dube y Roberts, 2015) y procesamiento visual (Alfieri, Cesarini, De Rose, et al., 2011 ; Alfieri et al., 2008) Además, también se ha informado la alteración de la percepción sensorial-motora (Alfieri et al., 2008) y el perfil psicopatológico (Alfieri et al., 2014 ; Perrino et al., 2018).

A pesar de los esfuerzos recientes para caracterizar el perfil cognitivo y conductual en NS y explorar las correlaciones genotipo-fenotipo, el perfil del habla y el lenguaje en este trastorno han recibido poca atención, y este campo sigue siendo un desafío con respecto a la caracterización neuropsicológica de este trastorno. Hopkins-Acos y Bunker (1979) fueron los primeros en describir las características del habla y el lenguaje de un solo niño con NS. El niño de tres años exhibió un funcionamiento del lenguaje significativamente inferior al de los niños de edad comparable, tanto en lenguaje receptivo como expresivo. Sin embargo, a pesar de la discapacidad intelectual del niño, los autores consideraron que el desarrollo tardío del lenguaje es el resultado de una experiencia sensorial-motora limitada asociada con un desarrollo motor

reducido causado por un defecto cardíaco congénito concomitante. Posteriormente, Wilson y Dyson (1982) describieron un estudio de caso único de una mujer de siete años. El perfil del lenguaje se evaluó tanto en el dominio de expresión como en el de recepción (morfológico, semántico, pragmático y fonológico). Los autores informaron una comunicación bien desarrollada a pesar de un sistema fonológico desviado, una comprensión por debajo del promedio de palabras sueltas y conceptos espaciales y temporales, y habilidades morfológicas y sintácticas expresivas por debajo del nivel esperado para su edad cronológica. Estudios posteriores (Cornish, 1996 ; Money y Kalus, 1979) han producido evidencia que indica posibles patrones de fortalezas y debilidades en NS con un perfil cognitivo distintivo de buena fluidez verbal y vocabulario en contraste con habilidades no verbales pobres (por ejemplo, habilidad de construcción visual). Estos estudios sugirieron que NS se caracteriza por fortalezas en habilidades no verbales pero debilidad en habilidades verbales, incluidas aquellas que requieren comprensión y retención de información verbal. Más recientemente, Wingbermühle y colegas (2009) investigaron el perfil neuropsicológico de NS para comprender mejor cómo los dominios cognitivos y de comportamiento están influenciados por la composición genética y neural. Los autores subrayaron el rango normal del nivel de cociente intelectual (IQ) durante la infancia a pesar de las funciones lingüísticas deterioradas. Pierpont y col. (2010) examinaron el perfil del lenguaje y su asociación con otros factores cognitivos, motores y perceptivos en una gran cohorte de niños y adolescentes con NS (66 individuos, incluidos 41 sujetos con diagnóstico confirmado molecularmente). El estudio confirmó deficiencias significativas en el lenguaje expresivo y receptivo y dificultad severa con la articulación. Además, los autores documentaron una asociación significativa entre el funcionamiento lingüístico y cognitivo.

Sobre la base de estas consideraciones, el objetivo de nuestro estudio fue caracterizar el perfil del lenguaje en una cohorte de niños italianos con diagnóstico molecular confirmado de NS. Específicamente, el objetivo del estudio fue detectar tendencias específicas que combinan el IQ no verbal (nVIQ) y las habilidades del lenguaje, y determinar las fortalezas y debilidades en los dominios del lenguaje. Según la experiencia clínica de nuestro grupo, podríamos plantear la hipótesis de que el perfil del lenguaje en NS está deteriorado a pesar del nivel de funcionamiento cognitivo no verbal.

2 MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 Cumplimiento ético

Se obtuvo el consentimiento informado de todos los padres antes de la participación y después de recibir una descripción exhaustiva del estudio. El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki (1964) y fue aprobado por el comité ético local del Hospital de Niños Bambino Gesù.

2.2 Participantes

Treinta y siete participantes italianos (13 mujeres, 24 hombres) con diagnóstico molecular confirmado de NS (NS LAH en solo uno): 24 con mutación PTPN11 , cuatro con mutación RAF1 , siete con mutación SOS1 , uno con mutación LZTR1 y uno con SHOC2 La mutación (ver Tabla 1) fue reclutada de la Unidad de Psiquiatría de Niños y Adolescentes y la Unidad de Genética Clínica del Hospital Clínico y de Investigación Bambino Gesù en Roma. La edad varió de 3 a 13 años (edad media: 5,72; desviación estándar [DE]: 2,25). El coeficiente de inteligencia no verbal (nvlQ) varió de 49 a 115 (nvlQ promedio: 89.9; SD: 15). Los historiales audiológicos revelaron que seis participantes de 37 tenían antecedentes clínicos de pérdida auditiva, pero solo uno necesitaba un audífono para la actividad diaria normal (ver Tabla 1). Como parte de este estudio, todos los individuos se sometieron a una evaluación neuropsicológica detallada para investigar el perfil cognitivo y del lenguaje.

Tabla 1. Caracterización de nuestra cohorte italiana con diagnóstico molecularmente confirmado de NS / NS LAH

2.3 Materiales

2.3.1 Evaluación cognitiva no verbal

El perfil cognitivo no verbal se evaluó mediante la Escala de rendimiento internacional de Leiter (Leiter - Revised o Leiter - 3) (Cornoldi, Giofrè y Belacchi, 2016 ; Roid & Miller, 1997) para la mayoría de los participantes, y la escala de inteligencia de Wechsler (razonamiento perceptual Índice de Wechsler Intelligence Scale for Children Cuarta edición, WISC - IV y Performance IQ de Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence Third Edition, WPPSI - III) (Orsini, Pezzuti y Picone, 2012 ; Sannio Fancello & Cianchetti, 2008) en seis Participantes.

2.3.2 Evaluación del lenguaje

La comprensión léxica se evaluó mediante la Prueba de vocabulario fono (TFL, Test Fono - Lessicale) (Marotta, Vicari y Luci, 2007) para la mayoría de los participantes. TFL se usa normalmente para evaluar el lenguaje receptivo y expresivo en niños en edad preescolar. La subprueba receptiva contiene cuatro imágenes (un objetivo de imagen; un distractor semántico; un distractor fonológico; y un distractor no relacionado) para cada tabla (45 en total). El examinador pronuncia una palabra que ilustra una de las cuatro imágenes en la mesa y le pide al participante que elija las imágenes que describe la palabra. La puntuación total se convierte en percentiles (pc). Prueba de vocabulario de imágenes de Peabody - PPVT (Dunn & Dunn, 1997) se aplicó a ocho participantes para evaluar su comprensión léxica. Aquí, el examinador

pronuncia una palabra que describe una de las cuatro imágenes que se muestran y le pide al participante que señale o diga el número de las imágenes que describe la palabra. La puntuación total se convierte en cociente léxico (LQ) y se calcula la PC.

TFL (Marotta et al., 2007) se utilizó para evaluar la producción léxica en la mayoría de los participantes. La subprueba de expresión contiene las mismas imágenes que la subprueba receptiva. El examinador señala una imagen en la mesa y le pide al participante que nombre la imagen objetivo. La prueba de nomenclatura de Boston (Kaplan, Goodglass y Weintraub, 1983) se administró para evaluar la producción léxica a siete participantes. Se le pide al niño que le diga al examinador el nombre de cada imagen y se le dan unos 20 segundos para responder a cada pregunta. La puntuación total se convirtió en SD y se calculó la PC.

La comprensión de la gramática se investigó utilizando la Prueba de evaluación de gramática (PVCL, Prove di Valutazione della Comprensione Linguistica) (Rustioni Metz Lancaster, 2007) Cada estímulo de prueba se presenta en un formato de elección forzada de cuatro imágenes. El examinador pronuncia una oración que describe una de las cuatro imágenes y pide a los participantes que elijan las imágenes de destino. La puntuación total se convirtió en siete niveles de rendimiento (no suficiente; bajo; medio-bajo; medio; medio-alto; alto; muy alto) y se calculó la edad equivalente (EA). Para calcular la EA, se atribuyó arbitrariamente una puntuación que oscilaba entre -1 y 1, según el nivel de rendimiento obtenido por los participantes. Se atribuyeron puntajes que iban de -1 a 0 cuando el rango de rendimiento obtenido era, respectivamente, igual o inferior a 1 año por debajo de su edad cronológica (CA). Por el contrario, se atribuyó un puntaje de 0.1 a 1 cuando el rango de rendimiento obtenido fue de hasta 1 año por encima de su CA, puntajes de -1, -0.66, -0.33, 0, 0.33, 0.66, y 1 se atribuyeron a rendimiento insuficiente, bajo, medio-bajo, medio, medio-alto, alto, muy alto, respectivamente. Por ejemplo, si un niño de 5.9 años obtuvo un puntaje medio bajo, el EA se calculó de la siguiente manera: $5.9 + (-0.33) = 5.57$. Además, se calculó un índice de desviación restando CA de EA (Δ desviación gramatical) .

La repetición de oraciones podría considerarse como una medida del desarrollo gramatical temprano en niños italianos (Devescovi y Caselli, 2007). Una prueba de repetición de oraciones es una medida confiable de la duración media del enunciado que discrimina entre diferentes edades e identifica a los niños con problemas de lenguaje (Devescovi y Caselli, 2007). Por lo tanto, la Prueba de repetición de oraciones (TSR) , una subprueba de la Prueba de evaluación lingüística (TVL, Test di Valutazione Linguistica) (Cianchetti y Sannio Fancello, 2003), se administró para investigar las habilidades de producción gramatical. El examinador pronuncia una oración y pide a los participantes que la repitan. La puntuación bruta se convirtió en SD y se calculó la PC.

2.3.3 Evaluación del habla

Desarrollo fonológico

Un terapeuta del habla evaluó los aspectos fonológicos a través de una colección de enunciados espontáneos. Nos referimos al desarrollo fonológico en el idioma italiano informado por Bortolini (2004) para determinar la presencia de retraso, trastorno o fonología apropiada para la edad.

2.4 Análisis

Primero, se calculó la media (DE), la mediana (min-max) y el intervalo de confianza al 95% para la edad, nvlQ, comprensión del lenguaje y medidas de producción.

En segundo lugar, se calculó el porcentaje de participantes que obtuvieron un puntaje por debajo del promedio (≤ 5 pc o Δ desviación gramatical ≤ -1) en al menos una medida del idioma y / o mostraron evidencia de un trastorno fonológico para estimar la proporción de discapacidad del lenguaje en nuestra muestra. Además, para examinar las fortalezas y debilidades de las habilidades lingüísticas en nuestra cohorte, se clasificaron los puntajes de producción léxica / gramatical y comprensión léxica (considerada como PC) y comprensión gramatical (considerada como desviación gramatical Δ) utilizando un "sistema de semáforo" con el siguiente límite (Croucher y Williamson, 2013; Holdnack et al., 2017): "zona roja" (≤ 5 pc o desviación gramatical $\Delta \leq -1$), "zona ámbar" (entre 6ta y 15ta pc o $-0,99 < \Delta$ desviación gramatical $\leq -0,66$) y "zona verde" (> 15 ta pc o desviación gramatical $\Delta > -0,66$).

En tercer lugar, para determinar la proporción de participantes que exhibieron un comportamiento específico similar al de la discapacidad del lenguaje (SLI), nuestra cohorte se dividió en tres subgrupos basados en el nvlQ y las medidas del lenguaje: 1. Grupo similar al SLI - nvlQ ≥ 85 ; al menos una medida de idioma ≤ 5 PC o Δ desviación gramatical ≤ -1 ; 2. Grupo similar al retraso del desarrollo (tipo DD) - nvlQ < 85 ; al menos una medida de idioma ≤ 5 ª pc o Δ desviación gramatical ≤ -1 ; 3. Grupo típico de desarrollo (tipo TD) - nvlQ ≥ 85 ; todas las medidas del lenguaje > 5 ta o Δ desviación gramatical > -1 .

Finalmente, se ejecutaron las correlaciones de Pearson entre nvlQ y las medidas del lenguaje. Para garantizar la estabilidad de los resultados, se ejecutaron bootstraps (bootstrapping a 5.000 ciclos). Para controlar las comparaciones múltiples, se aplicó la corrección de Bonferroni

(medidas del lenguaje $.05 / 4$; valor p crítico de $.01$).

3 RESULTADOS

El análisis descriptivo para nvlQ y las medidas del lenguaje (comprensión y producción léxica, comprensión gramatical y producción) de nuestra cohorte se muestran en la Tabla 2 .

Tabla 2. Estadísticas descriptivas de edad, nvlQ y medidas del lenguaje

De acuerdo con los criterios, en nuestra muestra 29 personas de 37 (78%) fueron calificadas como con discapacidad del lenguaje. Específicamente, el 70% de nuestra cohorte mostró un trastorno fonológico independiente o un déficit en todos los dominios del lenguaje.

La Figura 1 muestra, para diferentes dominios de idiomas, el porcentaje de las puntuaciones obtenidas por cada participante en el grupo. Con respecto a la comprensión léxica, todos los participantes completaron las tareas. El 32% de los participantes obtuvo un puntaje dentro de la "zona roja", el 14% cayó en la "zona ámbar", y el 54% restante en la "zona verde". Considerando la producción léxica, la mayoría de los participantes (81%) cayeron en la "zona verde" y solo el 11% en la "zona roja". En cuanto a la comprensión gramatical, poco más de la mitad de los participantes (60%) obtuvieron una puntuación dentro de la "zona verde" y el 30% dentro de la "zona roja".

4. DISCUSIÓN

El objetivo de esta investigación fue caracterizar el perfil del lenguaje en una cohorte no seleccionada de niños con NS. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que intenta delinear el perfil del lenguaje en una cohorte de niños con NS, todos con un diagnóstico molecularmente confirmado.

Se realizaron análisis descriptivos para detectar un funcionamiento específico del lenguaje combinando nvlQ y habilidades del lenguaje. Primero, definimos la proporción de niños con NS que presentaron problemas de lenguaje, como un rendimiento por debajo del promedio en al menos un dominio de lenguaje y / o habla independientemente del nvlQ. Los resultados revelaron que un alto porcentaje de niños de nuestra cohorte, casi el 80%, presentaba problemas de lenguaje. De acuerdo con los hallazgos de Shah y colegas (1999) y Romano y colegas (2010), también encontramos que el grupo NS mostró problemas de habla frecuentes

(70%). Un análisis en profundidad encontró que un área de debilidad en el perfil del lenguaje podría estar vinculada a la producción de gramática, lo que demuestra que el 52% de los niños exhibieron una puntuación por debajo del promedio en TSR. Por el contrario, la fortaleza del perfil del lenguaje en nuestra cohorte se refería al dominio de producción léxica que muestra que el 81% de los niños obtuvieron puntajes promedio.

Incluso teniendo en cuenta solo a los niños que mostraron problemas del lenguaje con un nvlQ promedio, nuestros hallazgos no reflejaron la distribución de SLI en la población general (~ 7%; Tomblin et al., 1997) ya que casi el 50% de los individuos en nuestra cohorte presentaron un "SLI Tendencia "similar": por lo tanto, podría leerse como un trastorno específico del síndrome.

El presente estudio también indica que nvlQ parecía estar asociado de manera positiva y moderada con las habilidades de comprensión gramatical. Sugirió un mejor rendimiento en la comprensión gramatical, mayor nvlQ. No se observó ninguna otra relación entre nvlQ y diferentes dominios de lenguaje. Todavía es discutible si la función del lenguaje es acorde con la inteligencia o si muestra un patrón de deterioro selectivo. Pierpont y colegas (2010) revelaron que el desarrollo del lenguaje y la capacidad cognitiva no verbal en NS exhiben un patrón "sincrónico", similar al observado en el síndrome de X frágil (Abbeduto et al., 2003) Por el contrario, nuestros hallazgos están en línea con los hallazgos en varias condiciones sindrómicas que muestran un patrón en el que el perfil del lenguaje parece más afectado que el cognitivo. Por ejemplo, la investigación sobre el síndrome de Down ha subrayado que las habilidades gramaticales estaban más comprometidas que las léxicas (Galeote, Soto, Sebastián, Checa y Sánchez - Palacios, 2014). Otros estudios sugirieron que las dificultades en la producción de gramática estaban más deterioradas en niños con síndrome de Down que en aquellos con desarrollo típico, incluso controlando la edad mental (Caselli, Mónaco, Trasciani y Vicari, 2008 ; Vicari, Caselli, Gagliardi, Tonucci y Volterra , 2002 ; Vicari, Caselli y Tonucci, 2000). Además, Barnett y van Bon (2015) describieron otras aberraciones cromosómicas como la deleción 1p21.3, la microduplicación 7q11.23 y la deleción 15q11.2 que están asociadas con la patología del habla y el lenguaje que ocurre en el contexto de la función cognitiva normal o solo levemente deteriorada.

Pierpont et al. (2010) realizaron el único estudio que intentó agregar al conocimiento científico actual sobre el fenotipo del lenguaje en niños y adolescentes con NS . Nuestros datos, sin embargo, no coinciden con este estudio anterior. Primero, descubrieron que el 30% de la cohorte estaba calificada como con discapacidad del lenguaje y el 20% de la muestra total cayó en el rango de discapacidad significativa de la articulación. Otra discrepancia está relacionada con la prevalencia de niños con funcionamiento "similar a SLI" ya que los autores estimaron el porcentaje de "similar a SLI" en alrededor del 5%, similar a la población general (~ 7%, Tomblin

et al., 1997) Por último, encontraron una fuerte correlación entre nvlQ y el índice de habilidades lingüísticas evaluadas por la Evaluación clínica de los fundamentos del lenguaje - Preescolar, Segunda edición (CELF - P2) (Semel, Wiig y Secord, 2004) o Evaluación clínica de los fundamentos del lenguaje - Cuarto Edición (CELF - 4) (Semel, Wiig, y Secord, 2003). Una posible explicación de tales discrepancias podría deberse a diferencias metodológicas. Primero, en nuestro estudio solo se incluyeron individuos con diagnóstico molecularmente confirmado. Además, nuestra muestra se caracterizó por una edad media más baja (edad media: 5,72; DE : 2,25 frente a edad media 10,0, DE: 4.1). En segundo lugar, en el presente estudio recolectamos datos para dominios de lenguaje aislados: se evaluó la comprensión y la producción tanto para medidas léxicas como gramaticales. Sin embargo, Pierpont y colegas (2010) utilizaron un indicador relativamente amplio del funcionamiento del lenguaje (CELF-P2; CELF-4). Sin embargo, a pesar de tales diferencias, las dos muestras mostraron rangos y medias nvlQ similares.

Ambos estudios contribuyeron considerablemente a la caracterización del perfil del lenguaje y plantearon preguntas interesantes sobre el impacto de las diferencias debido al diseño experimental.

Dada la gran proporción de perfiles "similares a SLI" que se encuentran en una cohorte de NS italiana, la medicina basada en evidencia debería ayudar mucho a los médicos a realizar una evaluación meticulosa, así como a los terapeutas para la planificación de la intervención. Hasta ahora, no se han realizado estudios centrados en intervenciones de "estándar de oro" para las dificultades de lenguaje en NS. A la luz de estas consideraciones, la intervención temprana es esencial y se considera más válida que "mirar y esperar" (Glogowska, Roulstone, Enderby y Peters, 2000). Además, según lo discutido por Law y colegas (2004), sería útil promover intervenciones intensivas que duren al menos ocho semanas para obtener el mejor resultado clínico que respalde los déficits expresivos graves. Una limitación de este estudio es la falta de un grupo de control: nuestros análisis se centraron en las comparaciones con datos normativos. Sin un grupo de control, hubiera sido difícil hacer cálculos de potencia. Se aplicó una medida de estabilidad del análisis estadístico para compensar esta limitación. Los estudios futuros deben diseñarse para incluir un grupo de control y ampliar el tamaño de la muestra para obtener datos más consistentes y caracterizar mejor el desarrollo del lenguaje en NS a través de estudios longitudinales. Una segunda limitación se refiere a la falta de observaciones del funcionamiento pragmático que, junto con las habilidades del lenguaje, es una capacidad crucial para una comunicación efectiva. Selås y Helland (2016) proporcionó una caracterización preliminar de la comunicación y el perfil pragmático en niños con diagnóstico de NS, incluso si no siempre se confirma molecularmente. Este estudio discutió un posible deterioro pragmático evaluado utilizando la Lista de verificación de comunicación infantil, Segunda edición (Bishop, 2011) además de las dificultades del lenguaje (en casi el 77% de los niños de su cohorte).

En conclusión, nuestro estudio abre nuevas posibilidades para la investigación en profundidad de la manifestación fenotípica del lenguaje en NS con el fin de mejorar la evaluación clínica y apoyar una intervención adecuada.

EXPRESIONES DE GRATITUD

Los autores agradecen a todos los pacientes y sus familias por su participación en el estudio.

Este trabajo fue apoyado en parte por E - Rose ("NSEuroNet, a MT), y el Ministerio de Salud italiano (Ricerca Corrente, a SV y MT).

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses. Os paso un estudio interesante os pongo el enlace y la traducción en español

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mgg3.1069#.Xk6wDpLNe4o.facebook>

Definición de trastornos del lenguaje en niños y adolescentes con síndrome de Noonan

RESUMEN

Antecedentes

El Síndrome de Noonan es un trastorno del desarrollo caracterizado por un fenotipo distintivo que incluye dismorfismo facial, cuello palmeado, baja estatura, defectos cardíacos y déficits cognitivos variables como características principales. Con los años, los estudios neuropsicológicos y conductuales exploraron la alteración del funcionamiento cognitivo y los dominios relacionados, como el aprendizaje, la memoria y la atención. Sin embargo, hasta donde sabemos, los datos sobre el perfil del lenguaje en este trastorno son escasos. El objetivo del presente estudio fue detectar el funcionamiento específico del lenguaje combinando el cociente de inteligencia no verbal y las habilidades del lenguaje y determinar las fortalezas y debilidades en los dominios del lenguaje.

Métodos

El perfil lingüístico de 37 participantes italianos con diagnóstico molecularmente confirmado de Síndrome de Noonan se evaluó utilizando herramientas específicas para evaluar la comprensión y producción de vocabulario y gramática, así como el desarrollo fonológico.

Resultados

Observamos que el 78% de las personas afectadas presentaban problemas de lenguaje. Dentro de los dominios del lenguaje, el área fuerte era la producción léxica y la producción de gramática era el área débil. Casi la mitad de los participantes manifestaron una tendencia similar de discapacidad específica del lenguaje. El cociente de inteligencia no verbal solo se correlacionó con la comprensión gramatical.

Conclusión

Nuestro estudio amplía el conocimiento actual sobre el perfil del lenguaje en NS y proporciona datos que podrían permitir un manejo más eficaz del paciente y una intervención adecuada.

1. INTRODUCCIÓN

El síndrome de Noonan (NS) es uno de los trastornos no cromosómicos más comunes que afectan el desarrollo (Noonan y Ehmke, 1963) con una incidencia estimada de 1: 1,000 a 1: 2,500 nacimientos vivos (Méndez y Opitz, 1985). Las características principales incluyen características faciales distintivas (es decir, hipertelorismo, ptosis, orejas bajas y con rotación posterior), baja estatura, un espectro variable de defectos cardíacos, problemas de sangrado, disfunción linfática, malformaciones esqueléticas y déficits cognitivos variables (Tartaglia, Gelb & Zenker, 2011) NS pertenece a una familia de afecciones clínicamente relacionadas conocidas colectivamente como RASopathies, causadas por mutaciones que afectan a los transductores de señal y a las proteínas moduladoras que juegan un papel en la vía de la proteína quinasa activada por Ras-mitógeno (RAS-MAPK). Las mutaciones que afectan a PTPN11, SOS1, RAF1, RIT1 y LZTR1 representan la mayoría de los casos de NS (Aoki et al., 2013; Pandit et al., 2007; Roberts et al., 2007; Tartaglia et al., 2001, 2007).

La vía RAS-MAPK es una cascada de transducción de señales que controla una amplia variedad de procesos celulares, así como procesos de desarrollo temprano y tardío, incluido el desarrollo

y la función del cerebro (Tartaglia y Gelb, 2010). Consistentemente, los estudios que evalúan el perfil cognitivo y conductual de niños con NS y otras RASopatías han documentado un funcionamiento cognitivo alterado (Wingbermhühle et al., 2012), aprendizaje y memoria defectuosos (Alfieri, Cesarini, Mallardi, et al., 2011 ; Pierpont, Tworog -Dube y Roberts, 2013), atención (Pierpont, Tworog - Dube y Roberts, 2015) y procesamiento visual (Alfieri, Cesarini, De Rose, et al., 2011 ; Alfieri et al., 2008) Además, también se ha informado la alteración de la percepción sensorial-motora (Alfieri et al., 2008) y el perfil psicopatológico (Alfieri et al., 2014 ; Perrino et al., 2018).

A pesar de los esfuerzos recientes para caracterizar el perfil cognitivo y conductual en NS y explorar las correlaciones genotipo-fenotipo, el perfil del habla y el lenguaje en este trastorno han recibido poca atención, y este campo sigue siendo un desafío con respecto a la caracterización neuropsicológica de este trastorno. Hopkins-Acos y Bunker (1979) fueron los primeros en describir las características del habla y el lenguaje de un solo niño con NS. El niño de tres años exhibió un funcionamiento del lenguaje significativamente inferior al de los niños de edad comparable, tanto en lenguaje receptivo como expresivo. Sin embargo, a pesar de la discapacidad intelectual del niño, los autores consideraron que el desarrollo tardío del lenguaje es el resultado de una experiencia sensorial-motora limitada asociada con un desarrollo motor reducido causado por un defecto cardíaco congénito concomitante. Posteriormente, Wilson y Dyson (1982) describieron un estudio de caso único de una mujer de siete años. El perfil del lenguaje se evaluó tanto en el dominio de expresión como en el de recepción (morfológico, semántico, pragmático y fonológico). Los autores informaron una comunicación bien desarrollada a pesar de un sistema fonológico desviado, una comprensión por debajo del promedio de palabras sueltas y conceptos espaciales y temporales, y habilidades morfológicas y sintácticas expresivas por debajo del nivel esperado para su edad cronológica. Estudios posteriores (Cornish, 1996 ; Money y Kalus, 1979) han producido evidencia que indica posibles patrones de fortalezas y debilidades en NS con un perfil cognitivo distintivo de buena fluidez verbal y vocabulario en contraste con habilidades no verbales pobres (por ejemplo, habilidad de construcción visual). Estos estudios sugirieron que NS se caracteriza por fortalezas en habilidades no verbales pero debilidad en habilidades verbales, incluidas aquellas que requieren comprensión y retención de información verbal. Más recientemente, Wingbermhühle y colegas (2009) investigaron el perfil neuropsicológico de NS para comprender mejor cómo los dominios cognitivos y de comportamiento están influenciados por la composición genética y neural. Los autores subrayaron el rango normal del nivel de cociente intelectual (IQ) durante la infancia a pesar de las funciones lingüísticas deterioradas. Pierpont y col. (2010) examinaron el perfil del lenguaje y su asociación con otros factores cognitivos, motores y perceptivos en una gran cohorte de niños y adolescentes con NS (66 individuos, incluidos 41 sujetos con diagnóstico confirmado molecularmente). El estudio confirmó deficiencias significativas en el lenguaje expresivo y receptivo y dificultad severa con la articulación. Además, los autores documentaron una asociación significativa entre el funcionamiento lingüístico y cognitivo.

Sobre la base de estas consideraciones, el objetivo de nuestro estudio fue caracterizar el perfil del lenguaje en una cohorte de niños italianos con diagnóstico molecular confirmado de NS. Específicamente, el objetivo del estudio fue detectar tendencias específicas que combinan el IQ no verbal (nvlQ) y las habilidades del lenguaje, y determinar las fortalezas y debilidades en los dominios del lenguaje. Según la experiencia clínica de nuestro grupo, podríamos plantear la hipótesis de que el perfil del lenguaje en NS está deteriorado a pesar del nivel de funcionamiento cognitivo no verbal.

2 MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 Cumplimiento ético

Se obtuvo el consentimiento informado de todos los padres antes de la participación y después de recibir una descripción exhaustiva del estudio. El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki (1964) y fue aprobado por el comité ético local del Hospital de Niños Bambino Gesù.

2.2 Participantes

Treinta y siete participantes italianos (13 mujeres, 24 hombres) con diagnóstico molecular confirmado de NS (NS LAH en solo uno): 24 con mutación PTPN11, cuatro con mutación RAF1, siete con mutación SOS1, uno con mutación LZTR1 y uno con SHOC2 La mutación (ver Tabla 1) fue reclutada de la Unidad de Psiquiatría de Niños y Adolescentes y la Unidad de Genética Clínica del Hospital Clínico y de Investigación Bambino Gesù en Roma. La edad varió de 3 a 13 años (edad media: 5,72; desviación estándar [DE]: 2,25). El coeficiente de inteligencia no verbal (nvlQ) varió de 49 a 115 (nvlQ promedio: 89.9; SD: 15). Los historiales audiológicos revelaron que seis participantes de 37 tenían antecedentes clínicos de pérdida auditiva, pero solo uno necesitaba un audífono para la actividad diaria normal (ver Tabla 1). Como parte de este estudio, todos los individuos se sometieron a una evaluación neuropsicológica detallada para investigar el perfil cognitivo y del lenguaje.

Tabla 1. Caracterización de nuestra cohorte italiana con diagnóstico molecularmente confirmado de NS / NS LAH

2.3 Materiales

2.3.1 Evaluación cognitiva no verbal

El perfil cognitivo no verbal se evaluó mediante la Escala de rendimiento internacional de Leiter (Leiter - Revised o Leiter - 3) (Cornoldi, Giofrè y Belacchi, 2016 ; Roid & Miller, 1997) para la mayoría de los participantes, y la escala de inteligencia de Wechsler (razonamiento perceptual Índice de Wechsler Intelligence Scale for Children Cuarta edición, WISC - IV y Performance IQ de Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence Third Edition, WPPSI - III) (Orsini, Pezzuti y Picone, 2012 ; Sannio Fancello & Cianchetti, 2008) en seis Participantes.

2.3.2 Evaluación del lenguaje

La comprensión léxica se evaluó mediante la Prueba de vocabulario fono (TFL, Test Fono - Lessicale) (Marotta, Vicari y Luci, 2007) para la mayoría de los participantes. TFL se usa normalmente para evaluar el lenguaje receptivo y expresivo en niños en edad preescolar. La subprueba receptiva contiene cuatro imágenes (un objetivo de imagen; un distractor semántico; un distractor fonológico; y un distractor no relacionado) para cada tabla (45 en total). El examinador pronuncia una palabra que ilustra una de las cuatro imágenes en la mesa y le pide al participante que elija las imágenes que describe la palabra. La puntuación total se convierte en percentiles (pc). Prueba de vocabulario de imágenes de Peabody - PPVT (Dunn & Dunn, 1997) se aplicó a ocho participantes para evaluar su comprensión léxica. Aquí, el examinador pronuncia una palabra que describe una de las cuatro imágenes que se muestran y le pide al participante que señale o diga el número de las imágenes que describe la palabra. La puntuación total se convierte en cociente léxico (LQ) y se calcula la PC.

TFL (Marotta et al., 2007) se utilizó para evaluar la producción léxica en la mayoría de los participantes. La subprueba de expresión contiene las mismas imágenes que la subprueba receptiva. El examinador señala una imagen en la mesa y le pide al participante que nombre la imagen objetivo. La prueba de nomenclatura de Boston (Kaplan, Goodglass y Weintraub, 1983) se administró para evaluar la producción léxica a siete participantes. Se le pide al niño que le diga al examinador el nombre de cada imagen y se le dan unos 20 segundos para responder a cada pregunta. La puntuación total se convirtió en SD y se calculó la PC.

La comprensión de la gramática se investigó utilizando la Prueba de evaluación de gramática (PVCL, Prove di Valutazione della Comprensione Linguistica) (Rustioni Metz Lancaster, 2007) Cada estímulo de prueba se presenta en un formato de elección forzada de cuatro imágenes. El examinador pronuncia una oración que describe una de las cuatro imágenes y pide a los participantes que elijan las imágenes de destino. La puntuación total se convirtió en siete niveles de rendimiento (no suficiente; bajo; medio-bajo; medio; medio-alto; alto; muy alto) y se calculó la edad equivalente (EA). Para calcular la EA, se atribuyó arbitrariamente una puntuación que oscilaba entre -1 y 1, según el nivel de rendimiento obtenido por los participantes. Se

atribuyeron puntajes que iban de -1 a 0 cuando el rango de rendimiento obtenido era, respectivamente, igual o inferior a 1 año por debajo de su edad cronológica (CA). Por el contrario, se atribuyó un puntaje de 0.1 a 1 cuando el rango de rendimiento obtenido fue de hasta 1 año por encima de su CA, puntajes de -1, -0.66, -0.33, 0, 0.33, 0.66, y 1 se atribuyeron a rendimiento insuficiente, bajo, medio-bajo, medio, medio-alto, alto, muy alto, respectivamente. Por ejemplo, si un niño de 5.9 años obtuvo un puntaje medio bajo, el EA se calculó de la siguiente manera: $5.9 + (-0.33) = 5.57$. Además, se calculó un índice de desviación restando CA de EA (Δ desviación gramatical).

La repetición de oraciones podría considerarse como una medida del desarrollo gramatical temprano en niños italianos (Devescovi y Caselli, 2007). Una prueba de repetición de oraciones es una medida confiable de la duración media del enunciado que discrimina entre diferentes edades e identifica a los niños con problemas de lenguaje (Devescovi y Caselli, 2007). Por lo tanto, la Prueba de repetición de oraciones (TSR), una subprueba de la Prueba de evaluación lingüística (TVL, Test di Valutazione Linguistica) (Cianchetti y Sannio Fancello, 2003), se administró para investigar las habilidades de producción gramatical. El examinador pronuncia una oración y pide a los participantes que la repitan. La puntuación bruta se convirtió en SD y se calculó la PC.

2.3.3 Evaluación del habla

Desarrollo fonológico

Un terapeuta del habla evaluó los aspectos fonológicos a través de una colección de enunciados espontáneos. Nos referimos al desarrollo fonológico en el idioma italiano informado por Bortolini (2004) para determinar la presencia de retraso, trastorno o fonología apropiada para la edad.

2.4 Análisis

Primero, se calculó la media (DE), la mediana (min-max) y el intervalo de confianza al 95% para la edad, nvlQ, comprensión del lenguaje y medidas de producción.

En segundo lugar, se calculó el porcentaje de participantes que obtuvieron un puntaje por debajo del promedio (≤ 5 pc o Δ desviación gramatical ≤ -1) en al menos una medida del idioma y / o mostraron evidencia de un trastorno fonológico para estimar la proporción de discapacidad del lenguaje en nuestra muestra. Además, para examinar las fortalezas y

debilidades de las habilidades lingüísticas en nuestra cohorte, se clasificaron los puntajes de producción léxica / gramatical y comprensión léxica (considerada como PC) y comprensión gramatical (considerada como desviación gramatical Δ) utilizando un "sistema de semáforo" con el siguiente límite (Croucher y Williamson, 2013 ; Holdnack et al., 2017): "zona roja" (≤ 5 pc o desviación gramatical $\Delta \leq -1$), "zona ámbar" (entre 6ta y 15ta pc o $-0,99 < \Delta$ desviación gramatical $\leq -0,66$) y "zona verde" (> 15 ta pc o desviación gramatical $\Delta > -0,66$).

En tercer lugar, para determinar la proporción de participantes que exhibieron un comportamiento específico similar al de la discapacidad del lenguaje (SLI), nuestra cohorte se dividió en tres subgrupos basados en el nvlQ y las medidas del lenguaje: 1. Grupo similar al SLI - nvlQ ≥ 85 ; al menos una medida de idioma ≤ 5 PC o Δ desviación gramatical ≤ -1 ; 2. Grupo similar al retraso del desarrollo (tipo DD) - nvlQ < 85 ; al menos una medida de idioma ≤ 5 ª pc o Δ desviación gramatical ≤ -1 ; 3. Grupo típico de desarrollo (tipo TD) - nvlQ ≥ 85 ; todas las medidas del lenguaje > 5 ta o Δ desviación gramatical > -1 .

Finalmente, se ejecutaron las correlaciones de Pearson entre nvlQ y las medidas del lenguaje. Para garantizar la estabilidad de los resultados, se ejecutaron bootstraps (bootstrapping a 5.000 ciclos). Para controlar las comparaciones múltiples, se aplicó la corrección de Bonferroni (medidas del lenguaje $.05 / 4$; valor p crítico de $.01$).

3 RESULTADOS

El análisis descriptivo para nvlQ y las medidas del lenguaje (comprensión y producción léxica, comprensión gramatical y producción) de nuestra cohorte se muestran en la Tabla 2 .

Tabla 2. Estadísticas descriptivas de edad, nvlQ y medidas del lenguaje

De acuerdo con los criterios, en nuestra muestra 29 personas de 37 (78%) fueron calificadas como con discapacidad del lenguaje. Específicamente, el 70% de nuestra cohorte mostró un trastorno fonológico independiente o un déficit en todos los dominios del lenguaje.

La Figura 1 muestra, para diferentes dominios de idiomas, el porcentaje de las puntuaciones obtenidas por cada participante en el grupo. Con respecto a la comprensión léxica, todos los participantes completaron las tareas. El 32% de los participantes obtuvo un puntaje dentro de la "zona roja", el 14% cayó en la "zona ámbar", y el 54% restante en la "zona verde". Considerando la producción léxica, la mayoría de los participantes (81%) cayeron en la "zona verde" y solo el

11% en la "zona roja". En cuanto a la comprensión gramatical, poco más de la mitad de los participantes (60%) obtuvieron una puntuación dentro de la "zona verde" y el 30% dentro de la "zona roja".

4. DISCUSIÓN

El objetivo de esta investigación fue caracterizar el perfil del lenguaje en una cohorte no seleccionada de niños con NS. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que intenta delinear el perfil del lenguaje en una cohorte de niños con NS, todos con un diagnóstico molecularmente confirmado.

Se realizaron análisis descriptivos para detectar un funcionamiento específico del lenguaje combinando nvlQ y habilidades del lenguaje. Primero, definimos la proporción de niños con NS que presentaron problemas de lenguaje, como un rendimiento por debajo del promedio en al menos un dominio de lenguaje y / o habla independientemente del nvlQ. Los resultados revelaron que un alto porcentaje de niños de nuestra cohorte, casi el 80%, presentaba problemas de lenguaje. De acuerdo con los hallazgos de Shah y colegas (1999) y Romano y colegas (2010), también encontramos que el grupo NS mostró problemas de habla frecuentes (70%). Un análisis en profundidad encontró que un área de debilidad en el perfil del lenguaje podría estar vinculada a la producción de gramática, lo que demuestra que el 52% de los niños exhibieron una puntuación por debajo del promedio en TSR. Por el contrario, la fortaleza del perfil del lenguaje en nuestra cohorte se refería al dominio de producción léxica que muestra que el 81% de los niños obtuvieron puntajes promedio.

Incluso teniendo en cuenta solo a los niños que mostraron problemas del lenguaje con un nvlQ promedio, nuestros hallazgos no reflejaron la distribución de SLI en la población general (~ 7%; Tomblin et al., 1997) ya que casi el 50% de los individuos en nuestra cohorte presentaron un "SLI Tendencia "similar": por lo tanto, podría leerse como un trastorno específico del síndrome.

El presente estudio también indica que nvlQ parecía estar asociado de manera positiva y moderada con las habilidades de comprensión gramatical. Sugirió un mejor rendimiento en la comprensión gramatical, mayor nvlQ. No se observó ninguna otra relación entre nvlQ y diferentes dominios de lenguaje. Todavía es discutible si la función del lenguaje es acorde con la inteligencia o si muestra un patrón de deterioro selectivo. Pierpont y colegas (2010) revelaron que el desarrollo del lenguaje y la capacidad cognitiva no verbal en NS exhiben un patrón "sincrónico", similar al observado en el síndrome de X frágil (Abbeduto et al., 2003) Por el contrario, nuestros hallazgos están en línea con los hallazgos en varias condiciones

sindrómicas que muestran un patrón en el que el perfil del lenguaje parece más afectado que el cognitivo. Por ejemplo, la investigación sobre el síndrome de Down ha subrayado que las habilidades gramaticales estaban más comprometidas que las léxicas (Galeote, Soto, Sebastián, Checa y Sánchez - Palacios, 2014). Otros estudios sugirieron que las dificultades en la producción de gramática estaban más deterioradas en niños con síndrome de Down que en aquellos con desarrollo típico, incluso controlando la edad mental (Caselli, Mónaco, Trasciani y Vicari, 2008 ; Vicari, Caselli, Gagliardi, Tonucci y Volterra , 2002 ; Vicari, Caselli y Tonucci, 2000). Además, Barnett y van Bon (2015) describieron otras aberraciones cromosómicas como la deleción 1p21.3, la microduplicación 7q11.23 y la deleción 15q11.2 que están asociadas con la patología del habla y el lenguaje que ocurre en el contexto de la función cognitiva normal o solo levemente deteriorada.

Pierpont et al. (2010) realizaron el único estudio que intentó agregar al conocimiento científico actual sobre el fenotipo del lenguaje en niños y adolescentes con NS . Nuestros datos, sin embargo, no coinciden con este estudio anterior. Primero, descubrieron que el 30% de la cohorte estaba calificada como con discapacidad del lenguaje y el 20% de la muestra total cayó en el rango de discapacidad significativa de la articulación. Otra discrepancia está relacionada con la prevalencia de niños con funcionamiento "similar a SLI" ya que los autores estimaron el porcentaje de "similar a SLI" en alrededor del 5%, similar a la población general (~ 7%, Tomblin et al., 1997) Por último, encontraron una fuerte correlación entre nVIQ y el índice de habilidades lingüísticas evaluadas por la Evaluación clínica de los fundamentos del lenguaje - Preescolar, Segunda edición (CELF - P2) (Semel, Wiig y Secord, 2004) o Evaluación clínica de los fundamentos del lenguaje - Cuarto Edición (CELF - 4) (Semel, Wiig, y Secord, 2003). Una posible explicación de tales discrepancias podría deberse a diferencias metodológicas. Primero, en nuestro estudio solo se incluyeron individuos con diagnóstico molecularmente confirmado. Además, nuestra muestra se caracterizó por una edad media más baja (edad media: 5,72; DE : 2,25 frente a edad media 10,0, DE: 4.1). En segundo lugar, en el presente estudio recolectamos datos para dominios de lenguaje aislados: se evaluó la comprensión y la producción tanto para medidas léxicas como gramaticales. Sin embargo, Pierpont y colegas (2010) utilizaron un indicador relativamente amplio del funcionamiento del lenguaje (CELF-P2; CELF-4). Sin embargo, a pesar de tales diferencias, las dos muestras mostraron rangos y medias nVIQ similares.

Ambos estudios contribuyeron considerablemente a la caracterización del perfil del lenguaje y plantearon preguntas interesantes sobre el impacto de las diferencias debido al diseño experimental.

Dada la gran proporción de perfiles "similares a SLI" que se encuentran en una cohorte de NS italiana, la medicina basada en evidencia debería ayudar mucho a los médicos a realizar una

evaluación meticulosa, así como a los terapeutas para la planificación de la intervención. Hasta ahora, no se han realizado estudios centrados en intervenciones de "estándar de oro" para las dificultades de lenguaje en NS. A la luz de estas consideraciones, la intervención temprana es esencial y se considera más válida que "mirar y esperar" (Glogowska, Roulstone, Enderby y Peters, 2000). Además, según lo discutido por Law y colegas (2004), sería útil promover intervenciones intensivas que duren al menos ocho semanas para obtener el mejor resultado clínico que respalde los déficits expresivos graves. Una limitación de este estudio es la falta de un grupo de control: nuestros análisis se centraron en las comparaciones con datos normativos. Sin un grupo de control, hubiera sido difícil hacer cálculos de potencia. Se aplicó una medida de estabilidad del análisis estadístico para compensar esta limitación. Los estudios futuros deben diseñarse para incluir un grupo de control y ampliar el tamaño de la muestra para obtener datos más consistentes y caracterizar mejor el desarrollo del lenguaje en NS a través de estudios longitudinales. Una segunda limitación se refiere a la falta de observaciones del funcionamiento pragmático que, junto con las habilidades del lenguaje, es una capacidad crucial para una comunicación efectiva. Selås y Helland (2016) proporcionó una caracterización preliminar de la comunicación y el perfil pragmático en niños con diagnóstico de NS, incluso si no siempre se confirma molecularmente. Este estudio discutió un posible deterioro pragmático evaluado utilizando la Lista de verificación de comunicación infantil, Segunda edición (Bishop, 2011) además de las dificultades del lenguaje (en casi el 77% de los niños de su cohorte).

En conclusión, nuestro estudio abre nuevas posibilidades para la investigación en profundidad de la manifestación fenotípica del lenguaje en NS con el fin de mejorar la evaluación clínica y apoyar una intervención adecuada.

EXPRESIONES DE GRATITUD

Los autores agradecen a todos los pacientes y sus familias por su participación en el estudio.

Este trabajo fue apoyado en parte por E - Rose ("NSEuroNet, a MT), y el Ministerio de Salud italiano (Ricerca Corrente, a SV y MT).

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.