

Ramon Novell-Alsina¹
Susanna Esteba-Castillo¹
Asumpta Caixàs²
Elisabeth Gabau³
Olga Giménez-Palop²
Jesus Pujol⁴
Joan Deus^{4,5}
David Torrents-Rodas^{1,6}

Compulsiones en el síndrome de Prader-Willi: presencia y gravedad en función del subtipo genético

¹ Servicio Especializado en Salud Mental y Discapacidad Intelectual (SESM-DI), e Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IdibGi), Parc Hospitalari Martí i Julià, Institut d'Assistència Sanitària, Salt (Girona), España

² Departamento de Endocrinología y Nutrición, Parc Taulí Hospital Universitari, y Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell (Barcelona), España

³ Unidad de Endocrinología Pediátrica, Parc Taulí Hospital Universitari, Sabadell (Barcelona), España

⁴ Unidad de Investigación de Imagen por Resonancia Magnética, Departamento de Radiología, CIBERSAM G21, Hospital del Mar, Barcelona, España

⁵ Departamento de Psicología Clínica y de la Salud, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra (Barcelona), España

⁶ Facultad de Psicología, Philipps-Universität Marburg, Marburg, Alemania

Introducción. Las compulsiones forman parte de las conductas más características del síndrome de Prader-Willi (SPW). Las causas más frecuentes del SPW son la delección de los genes localizados en el segmento 15q11-q13 del alelo paterno y la disomía uniparental materna del cromosoma 15. El objetivo de este trabajo fue estudiar las conductas compulsivas en una muestra de adultos con SPW y analizar posibles diferencias en función de la causa/subtipo genético.

Material y métodos. En los 27 participantes del estudio, la presencia de delección tipo I ($n=7$), delección tipo II ($n=13$), y disomía materna ($n=7$) fue determinada mediante pruebas genéticas. La presencia y gravedad de las compulsiones fueron evaluadas mediante los cuestionarios *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale*, *Compulsive Behavior Checklist*, y *Repetitive Behavior Questionnaire*.

Resultados. La mayoría de los participantes presentaba conductas compulsivas, las más frecuentes eran las de cuidado inapropiado (excoriación) y orden (acumulación). La presencia de compulsiones era menor en el grupo con disomía materna que en los grupos de delección. Las compulsiones graves eran más frecuentes en los participantes con delección tipo II que en los otros grupos.

Conclusiones. Existen diferencias en la presencia y gravedad de compulsiones en función del subtipo genético del SPW. Los resultados apoyan la idea que las personas con disomía materna están menos afectadas por las conductas compulsivas. Hay que seguir investigando sobre la gravedad de las compulsiones en función de los dos tipos de

delección, ya que los hallazgos de los distintos estudios son contradictorios.

Palabras clave: Síndrome Prader-Willi, Conducta Compulsiva, Delección Genética, Disomía Uniparental

Actas Esp Psiquiatr 2019;47(3):79-87

Compulsions in Prader-Willi syndrome: occurrence and severity as a function of genetic subtype

Introduction. Compulsions are among the most typical behaviors in Prader-Willi syndrome (PWS). The most frequent causes of PWS are deletion of the genes located in the segment 15q11-q13 of the paternal allele and maternal uniparental disomy of chromosome 15. The aim of the present work was to study compulsive behavior in a sample of adults with PWS and analyze potential differences as a function of the genetic cause/subtype.

Material and methods. In the 27 study participants, existence of type I deletion ($n=7$), type II deletion ($n=13$), and maternal disomy ($n=7$) was determined by means of genetic tests. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, the Compulsive Behavior Checklist, and the Repetitive Behavior Questionnaire were used to assess occurrence and severity of compulsions.

Results. Most of the participants showed compulsive behavior, the most frequent compulsions were those of inappropriate grooming (skin picking) and order (hoarding). The occurrence of compulsions was less frequent in the maternal disomy group than in the deletion groups. Severe compulsions were more frequent in those participants with type II deletion than in the other groups.

Conclusions. Differences in occurrence and severity of compulsions exist as a function of PWS genetic subtype. Our

Correspondencia:

Ramon Novell-Alsina

Servicio Especializado en Salud Mental y Discapacidad Intelectual (SESM-DI)

Parc Hospitalari Martí i Julià, Institut d'Assistència Sanitària

C/Dr. Castany s/n, 17190 Salt, Girona

Tel.: 97 218 25 17

Fax: 97 218 25 66

Correo electrónico: ramon.novell@ias.scs.es

results support the idea that individuals with maternal disomy are less affected by compulsive behavior. More research on the severity of compulsions as a function of deletion type should be done, as the studies conducted so far have shown contradictory results.

Keywords: Prader-Willi Syndrome, Compulsive Behavior, Gene Deletion, Uniparental Disomy

INTRODUCCIÓN

El síndrome Prader-Willi (SPW) es un trastorno genético debido a la no expresión de los genes del locus 15q11-q13 del cromosoma paterno. El fenotipo del SPW incluye hipotonía neonatal, rasgos dismórficos, e insuficiencia hipotalámica que causa problemas endocrinológicos tales como obesidad, hipogonadismo y baja estatura. El síndrome tiene una amplia expresión conductual, que incluye hiperfagia, berrinches severos y síntomas obsesivo-compulsivos, así como discapacidad intelectual límite, leve o moderada¹. Tres principales mecanismos genéticos resultan en la aparición del SPW. La causa más frecuente (65-75% de los casos) es la delección o pérdida de los genes localizados en la región 15q11-q13 del cromosoma paterno. En segundo lugar (20-30% de los casos) está la disomía uniparental materna, en este caso las dos copias del cromosoma 15 provienen de la madre. Finalmente, entre el 1 y el 3% de los casos presenta un defecto de impronta, lo que impide la expresión de los genes de la región 15q11-q13 provenientes del padre. La delección se divide en tipo I y tipo II. La primera afecta al segmento del cromosoma 15 que va del BP1 (BP: *breakpoint*, punto de rotura) al BP3, y la segunda afecta al segmento comprendido entre el BP2 y el BP3. Por tanto, la pérdida de genes es mayor en la delección tipo I que en la tipo II^{2,3}.

Las compulsiones en las personas con SPW son altamente prevalentes, y no se explican únicamente por hiperfagia o discapacidad intelectual^{4,5}. Estas pueden suponer un deterioro importante en la calidad de vida de las personas con SPW y de sus cuidadores^{6,7}; e incluso, como en el caso de la excoriación, pueden causar graves problemas físicos⁸. Precisamente, la excoriación es una de las conductas compulsivas más frecuente en este colectivo⁹. También lo son la acumulación y la ordenación. En cambio, las personas con SPW presentan una menor frecuencia de conductas de lavado y comprobaciones, compulsiones que suelen ser típicas en el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)⁵. Un estudio de nuestro grupo mostró la existencia de anomalías en la conectividad funcional entre la corteza prefrontal y los ganglios basales, y entre distintas estructuras subcorticales, en participantes con SPW en compara-

ción con controles sanos. Estas anomalías correlacionaban con la presencia y gravedad de conductas compulsivas (entre ellas la excoriación), y presentaban algunas similitudes con anomalías en conectividad funcional observadas previamente en personas con TOC¹⁰.

Con la mejora de las técnicas de identificación de los subtipos genéticos del SPW, varios estudios han investigado las posibles diferencias en las conductas compulsivas en función de los tres subtipos genéticos más frecuentes (delección tipo I, delección tipo II y disomía materna). Mientras parece claro que las personas con disomía materna presentan una menor presencia y gravedad en las compulsiones que las personas con delección^{11,12}, los datos disponibles sobre las posibles diferencias entre los dos tipos de delección son inconsistentes. De acuerdo con el mayor número de genes afectados en la delección tipo I, algunos resultados indican que esta se asocia a una mayor gravedad en las compulsiones que la delección tipo II^{13,14}. En cambio, otros estudios no han encontrado diferencias^{15,16}.

El estudio de las diferencias en las conductas compulsivas en función de los distintos mecanismos genéticos implicados en el SPW puede contribuir a mejorar el apoyo prestado a las personas afectadas por este síndrome, evitando especialmente atribuciones erróneas sobre la causalidad de las mismas. Además, los conocimientos adquiridos podrían servir para comprender mejor las bases genéticas de la psicopatología obsesivo-compulsiva, tanto en las personas con SPW como en otras poblaciones. Así pues, el objetivo del presente trabajo fue estudiar las conductas compulsivas de las personas con SPW e identificar posibles diferencias en función del subtipo genético. En base a los hallazgos previos, se hipotetizó que en los participantes con disomía materna habría una menor presencia y gravedad de comportamientos compulsivos que en los participantes con delección. Dada la heterogeneidad de los resultados referentes a los dos tipos de delección, no se formularon hipótesis específicas sobre las posibles diferencias entre los participantes de cada uno de estos grupos.

METODOLOGÍA

Participantes

Los participantes fueron reclutados mediante un muestreo no probabilístico de conveniencia, en dos centros de referencia: la Corporación Sanitaria Parc Taulí (Sabadell) y el Servicio Especializado en Salud Mental y Discapacidad Intelectual de la región sanitaria de Girona (Salt). También se contó con la colaboración de la Asociación Prader-Willi Catalunya (Barcelona) y la Fundación Prader Willi (Madrid). Se excluyeron aquellas personas con déficits sensoriales

severos, alteraciones del sistema nervioso central no relacionadas con el SPW (por ejemplo, traumatismo craneal, accidente cerebrovascular, o tumores cerebrales), abuso de sustancias, y enfermedades no tratadas con déficits cognitivos asociados (por ejemplo, hipotiroidismo, deficiencia de vitamina B12, o diabetes mellitus). Además, se excluyeron a personas con SPW causado por defectos de impronta genética ($n=3$). La muestra final estaba formada por 27 participantes (edad media=27,30 años, desviación estándar=8,25; 14 mujeres, 51,9%) con SPW originado por delección ($n=20$) o disomía materna ($n=7$). Dieciséis participantes tomaban algún psicofármaco: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina ($n=9$), topiramato u otros antiepilépticos ($n=14$), antipsicóticos ($n=6$), y/o benzodiazepinas ($n=1$). Todos ellos llevaban un régimen medicación estable durante al menos los tres meses previos al estudio.

Procedimiento

Se informó del estudio a los posibles participantes y se obtuvo el asentimiento informado/consentimiento de aquellos que formaron la muestra final, y de sus representantes legales. El diagnóstico de SPW se confirmó a partir de la ausencia del alelo paterno en 15q11-q13, mediante metilación específica de PCR. La delección se determinó mediante hibridación fluorescente in situ. La designación del tipo de delección (I o II) se identificó con la técnica de amplificación de sondas específica de metilación dependiente de ligandos múltiples (MRC-Holland). Para identificar la disomía uniparental materna se llevó a cabo un análisis de múltiples marcadores microsatélites distribuidos dentro de la región 15q11-q13 y a lo largo del cromosoma 15, tanto en el probando como en sus padres.

Un psiquiatra se encargó de la exploración psicopatológica, guiada por la entrevista PAS-ADD-10¹⁷, y de la evaluación de los rasgos compulsivos, mediante cuestionarios estandarizados que respondió el cuidador de cada persona con SPW (véase el apartado Instrumentos). Una neuropsicóloga llevó a cabo la evaluación de la discapacidad intelectual utilizando los criterios DSM-5¹⁸ para determinar el nivel de afectación, además realizó una exploración neuropsicológica completa mediante el Test Barcelona para Discapacidad Intelectual (TB-DI)¹⁹. Ambos profesionales son expertos en salud mental y discapacidad intelectual.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica de la Corporación Sanitaria Parc Taulí, y su desarrollo estuvo supervisado en todo momento por el investigador principal, garantizando que se cumplieran los principios enunciados en la Declaración de Helsinki.

Instrumentos

Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS)

Es la escala estandarizada utilizada más frecuentemente para medir obsesiones y compulsiones en pacientes psiquiátricos²⁰. También ha sido ampliamente usada en estudios de SPW^{4,5,12-14,16}. Con este instrumento se obtuvo una puntuación de la gravedad de los síntomas compulsivos, derivada de cinco ítems que evalúan el tiempo dedicado a las compulsiones, el grado de malestar causado por estas, el grado de interferencia en las actividades sociales, y la capacidad para resistirlas y controlarlas. Cada ítem tiene cinco opciones de respuesta tipo *likert*, de 0 a 4, de modo que las puntuaciones pueden fluctuar entre 0 (ausencia de síntomas) y 20 (máxima gravedad de los síntomas).

Compulsive Behavior Checklist (CBC)

Listado de 25 conductas compulsivas diseñado específicamente para evaluar a personas con discapacidad intelectual²¹. Ha sido utilizado frecuentemente en estudios de SPW^{13,14,22-24}. Las conductas se agrupan en cinco categorías: orden, completar, lavado e higiene, comprobar y tocar, y cuidado inapropiado.

Repetitive Behavior Questionnaire (RBQ)

Evalúa la frecuencia de aparición de 19 conductas repetitivas, típicas tanto de los trastornos del espectro autista como del trastorno obsesivo compulsivo, que se agrupan en cinco categorías: comportamiento estereotipado, comportamiento compulsivo, preferencias limitadas, discurso repetitivo, e insistencia en la monotonía. En el presente estudio se analizaron aquellas conductas que se realizaban con una frecuencia diaria o superior, considerada el punto de corte clínico²⁵.

Análisis de datos

Los datos de las variables cuantitativas se resumieron con medianas (*Md*) y rangos intercuartílicos (rangos IQ), ya que estas variables no presentaban distribuciones normales. Para las variables categóricas, se calcularon frecuencias absolutas y porcentajes. La prueba exacta de Fisher se utilizó para analizar posibles diferencias en las distribuciones de frecuencias en función del subtipo genético. Cuando se encontraron efectos estadísticamente significativos, se calcularon residuales estandarizados para saber en qué grupos se encontraban las diferencias (punto de corte $\pm 1,96$). Además, se calcularon odds ratios (OR), con sus intervalos de

Tabla 1	Edad, género y nivel de discapacidad intelectual de los participantes con síndrome de Prader-Willi, en función del subtipo genético		
	Delección tipo I (n=7)	Delección tipo II (n=13)	Disomía materna (n=7)
Edad, <i>Md</i> (rango IQ)	25 (19-35)	30 (23-36)	22 (18-26)
Género, <i>n</i> (%)			
Hombres (n=13)	2 (28,6%)	8 (61,5%)	3 (42,9%)
Mujeres (n=14)	5 (71,4%)	5 (38,5%)	4 (57,1%)
Nivel de discapacidad intelectual, <i>n</i> (%)			
Leve (n=21)	5 (71,4%)	11 (84,6%)	5 (71,4%)
Moderado (n=6)	2 (28,6%)	2 (15,4%)	2 (28,6%)

Md: mediana; rango IQ: rango intercuartílico.

confianza del 95% (IC 95%) para confirmar las asociaciones observadas. El nivel de significación estadística se determinó en $p \leq 0,05$. La *n* total de los datos del cuestionario CBC se redujo a 25 debido a la presencia de valores perdidos en dos participantes. Los datos fueron analizados mediante programa Stata 12.0.

RESULTADOS

Siete participantes presentaron delección tipo I, 13 delección tipo II, y los 7 restantes disomía materna. La tabla 1 muestra las distribuciones de edad, género y nivel de discapacidad intelectual en función del subtipo genético. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación a estas características. Un participante con delección tipo II tenía un diagnóstico de trastorno afectivo, mientras que otro participante con disomía materna tenía un diagnóstico de trastorno psicótico.

Conductas compulsivas en el conjunto de la muestra

La tabla 2 muestra las puntuaciones de los cuestionarios utilizados para estudiar las conductas compulsivas. La escala Y-BOCS mostró un nivel moderado de gravedad de las compulsiones ($Md=7$). La figura 1 muestra la distribución de las opciones de respuesta de cada uno de los ítems de la escala Y-BOCS. Alrededor de la mitad de los participantes había seleccionado una opción de respuesta que reflejaba un cierto grado de gravedad en cada ítem. Este grupo de participantes empleaba una cantidad de tiempo moderada (1-3 horas al día) en llevar a cabo las compulsiones, las cuales le causaban un malestar e interferencia moderados. Además, estos parti-

cipantes no ofrecían ninguna resistencia a las compulsiones, y su control sobre ellas era mínimo o ausente.

La mediana de compulsiones presentes en los participantes medidas con el cuestionario CBC fue de 2. La mayoría de los participantes (76,0%) presentaba al menos una conducta compulsiva. La categoría de compulsiones de cuidado inapropiado, que incluía el ítem sobre excoiación ("se hurga cara, manos o piernas, hasta casi lesionar la piel"), fue la que apareció con mayor frecuencia entre los participantes (56,0%), seguida de las categorías de compulsiones de orden (48,0%) y de lavado e higiene (44,0%). Por otro lado, las categorías de completar (28,0%) y de comprobar y tocar (24,0%) fueron las que se presentaban con menor frecuencia (Tabla 2).

En relación a los datos del cuestionario RBOQ, los participantes realizaban una mediana de 2 conductas repetitivas con una frecuencia diaria o superior. Dos tercios de los participantes presentaban diariamente al menos una conducta repetitiva. Dentro de las distintas categorías de conductas, los comportamientos compulsivos se realizaban a diario por el mayor porcentaje de participantes (55,6%), seguidos de los comportamientos estereotipados (44,4%). Las conductas pertenecientes al resto de categorías (preferencias limitadas, discurso repetitivo, e insistencia en la monotonía) se observaron en menos del 20% de los participantes (Tabla 2).

Efectos de subtipo genético de SPW

La Tabla 3 muestra los resultados en que se observaron efectos de subtipo genético. En vista a su distribución, la puntuación Y-BOCS de gravedad de las compulsiones fue dicotomizada en puntuación de gravedad=0 y puntuación de gravedad>0. La puntuación dicotomizada de gravedad de

Tabla 2

Medianas (Md), con sus intervalos de confianza del 95% (IC95%), y rangos intercuartílicos (IQ), de las puntuaciones de los cuestionarios. Frecuencias absolutas y porcentajes de participantes con síndrome de Prader-Willi, que presentaban cada una de las categorías de compulsiones y conductas repetitivas^a

	Md (IC95%) / n	Rango IQ / %
Y-BOCS gravedad de las compulsiones	7 (3,97-10,03)	0-13
CBC total de compulsiones	2 (-0,20-4,20)	1-4
CBC presencia de compulsiones	19	76,0%
Cuidado inapropiado	14	56,0%
Orden	12	48,0%
Lavado e higiene	11	44,0%
Completar	7	28,0%
Comprobar y tocar	6	24,0%
RBQ total de conductas repetitivas ^b	2 (0,18-1,82)	0-4
RBQ presencia de conductas repetitivas	18	66,7%
Comportamiento compulsivo	15	55,6%
Comportamiento estereotipado	12	44,4%
Discurso repetitivo	5	18,5%
Insistencia en la monotonía	5	18,5%
Preferencias limitadas	3	11,1%

^an total=27, excepto en los datos del cuestionario CBC en que la n total=25.

^bSe contabilizaron aquellas conductas repetitivas con una frecuencia diaria o superior (considerada el punto de corte clínico).

las compulsiones mostraba una asociación estadísticamente significativa con subtipo genético, prueba de Fisher=6,08, $p=0,04$. Los residuales estandarizados indicaron que esta asociación venía determinada por un mayor porcentaje de personas con puntuaciones de gravedad >0 en el grupo de deleción tipo II (76,9%, residual estandarizado=2,51), en comparación con los grupos de deleción tipo I y disomía materna (28,6% en los dos casos). Las opciones de respuesta de los ítems individuales del Y-BOCS también se dicotomizaron. Los análisis mostraron que la variable subtipo genético

se asociaba de forma estadísticamente significativa con el tiempo dedicado a las compulsiones y el control sobre ellas, pruebas de Fisher=6,08, $ps=0,04$. En concreto, el grupo de deleción tipo II presentaba un mayor porcentaje de personas que dedicaban tiempo a realizar las compulsiones y no tenían un control total sobre ellas (76,9% en los dos casos, residuales estandarizados=2,51) en comparación con los grupos de deleción tipo I y disomía materna (28,6% en todos los casos). También se observó una tendencia a una asociación estadísticamente significativa entre subtipo genético y resistencia a las compulsiones, prueba de Fisher=6,18, $p=0,06$. De nuevo, el grupo de deleción tipo II se distinguía de los otros dos, con un mayor porcentaje de personas que no ofrecían muchísima resistencia a las compulsiones (69,2% en el grupo de deleción tipo II, *versus* 14,3% y 28,6% en los grupos de deleción tipo I y disomía materna, respectivamente, residual estandarizado=2,50). Las OR confirmaron las diferencias observadas entre los participantes con deleción tipo II y el resto. En relación a los otros participantes, el grupo de deleción tipo II presentaba una asociación positiva con la gravedad, el tiempo dedicado, la ausencia de resistencia (todas las OR=8,33, IC 95%=1,47-47,23), y el poco control sobre las compulsiones (OR=8,25, IC 95%=1,45-46,86).

Según los datos del cuestionario CBC, había una asociación estadísticamente significativa entre presencia de conductas compulsivas y subtipo genético, prueba de Fisher=6,62, $p=0,03$. Esta asociación venía determinada por un menor porcentaje de personas con conductas compulsivas en el grupo de disomía materna (33,3%, residual estandarizado=-2,81), en comparación con los grupos de deleción tipo I (85,7%) y deleción tipo II (91,7%). Cuando se consideraron las distintas categorías de conductas compulsivas, no aparecieron efectos de subtipo genético.

En relación a los datos del cuestionario RBQ, había una asociación estadísticamente significativa entre presencia diaria de conductas repetitivas y subtipo genético, prueba de Fisher=6,00, $p=0,04$. De nuevo, la asociación venía determinada por un menor porcentaje de personas con conductas repetitivas diarias en el grupo de disomía (28,6%, residual estandarizado=-2,48), en comparación con los grupos de deleción tipo I (71,4%) y deleción tipo II (84,6%). Además, la variable subtipo genético también presentaba una tendencia a una asociación estadísticamente significativa con la presencia diaria de comportamientos compulsivos, prueba de Fisher=6,18, $p=0,06$. Esta tendencia venía determinada por un menor porcentaje de personas con comportamientos compulsivos en el grupo de disomía materna (14,3%, residual estandarizado=-2,55) en comparación con los otros grupos (deleción tipo I: 71,4% y deleción tipo II: 69,2%). En el resto de categorías de conductas compulsivas, no se observaron efectos de subtipo genético.

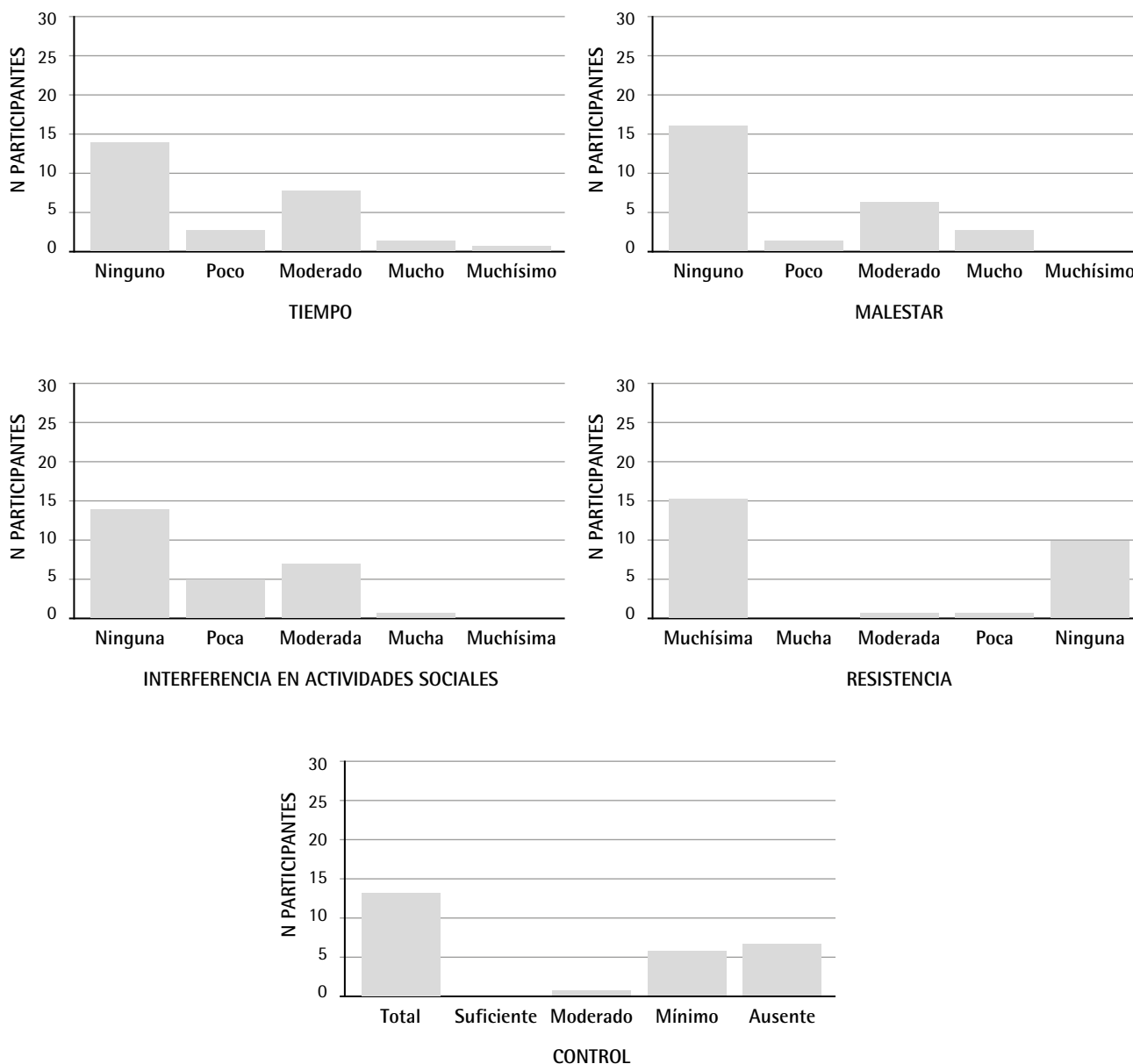


Figura 1

Y-BOCS gravedad de las compulsiones

Las OR indicaron que, en relación a los grupos de deleción, el grupo de disomía materna presentaba una asociación negativa con la presencia de conductas compulsivas según los datos del cuestionario CBC (OR=0,06, IC 95%=0,01-0,55), y con la presencia diaria de conductas repetitivas (OR=0,10, IC 95%=0,01-0,72) y de comportamientos compulsivos (OR=0,02, IC 95%=0,01-0,32) según los datos del cuestionario RBQ.

Finalmente, a pesar de no había diferencias significativas en la distribución de la edad, el género, y el nivel de discapacidad intelectual, en función del subtipo genético; se analizó si existían asociaciones entre estas variables y las medidas de conductas compulsivas. Dado que la edad de los participantes no presentaba una distribución normal, se utilizaron pruebas *U* de Mann-Whitney para analizar posibles diferencias en la distribución esta variable en función de las puntuaciones dicotomizadas. Estos análisis revelaron que los participantes con una puntuación Y-BOCS de gra-

Tabla 3 Variables en que los participantes se distribuían de forma distinta en función del subtipo genético de síndrome de Prader-Willi. Se muestran frecuencias absolutas y porcentajes

	Delección tipo I (n=7)	Delección tipo II (n=13) ^a	Disomía materna (n=7) ^a	Prueba de Fisher	<i>p</i>
Y-BOCS gravedad de las compulsiones					
Puntuación total>0 ^b	2 (28,6%)	10 (76,9%)	2 (28,6%)	6,08	0,04
Tiempo>Ninguno ^b	2 (28,6%)	10 (76,9%)	2 (28,6%)	6,08	0,04
Resistencia<Muchísima ^b	1 (14,3%)	9 (69,2%)	2 (28,6%)	6,18	0,06
Control<Total ^b	2 (28,6%)	10 (76,9%)	2 (28,6%)	6,08	0,04
CBC					
Presencia de conductas compulsivas ^c	6 (85,7%)	11 (91,7%)	2 (33,3%)	6,62	0,03
RBQ					
Presencia diaria de conductas repetitivas ^c	5 (71,4%)	11 (84,6%)	2 (28,6%)	6,00	0,04
Presencia diaria de comportamientos compulsivos ^c	5 (71,4%)	9 (69,2%)	1 (14,3%)	6,18	0,06

^an delección tipo II=12 y n disomía materna=6, en los datos del cuestionario RBQ.

^bLos residuales estandarizados del grupo de delección tipo II (todos superiores a 2,49) indicaron que las diferencias en cada variable se debían a que un mayor porcentaje de participantes de este grupo presentaba los niveles indicados en la tabla, en comparación con los participantes de los otros grupos.

^cLos residuales estandarizados del grupo de disomía materna (todos inferiores a -2,47) indicaron que las diferencias en cada variable se debían a que un menor porcentaje de participantes de este grupo presentaba las conductas estudiadas, en comparación con los participantes de los otros grupos.

vedad>0 eran mayores que aquellos con una puntuación=0, $Md=29$ (rango IQ=22-36) versus $Md=22$ (rango IQ=18-28), $U=47,50$, $p=0,03$. La edad también presentaba una asociación significativa con las puntuaciones dicotomizadas de algunos ítems individuales del Y-BOCS. Los participantes que dedicaban tiempo a realizar compulsiones, no ofrecían muchísima resistencia, y no tenían un control total sobre ellas eran mayores que los que no dedicaban tiempo a realizar compulsiones [$Md=29$ (rango IQ=22-36) versus $Md=22$ (rango IQ=18-28), $U=47,50$, $p=0,03$], ofrecían muchísima resistencia [$Md=32$ (rango IQ=22-36) versus $Md=24$ (rango IQ=18-27), $U=49,50$, $p=0,03$], y tenían un control total [$Md=29$ (rango IQ=22-36) versus $Md=22$ (rango IQ=18-28), $U=47,50$, $p=0,03$]. En relación a los datos del CBC, se observó una tendencia a que los participantes que presentaban alguna de las conductas compulsivas fueran significativamente mayores que los que no presentaban ninguna, $Md=27$ (rango IQ=22-35) versus $Md=19$ (rango IQ=17-27), $U=28,50$, $p=0,07$. Además, los participantes que presentaban compulsiones de orden eran mayores que los que no presentaban compulsiones de este tipo, $Md=29$ (rango IQ=24-35) versus $Md=20$ (rango IQ=18-30), $U=42,00$, $p=0,05$. En relación al género, el porcentaje de hombres con compulsiones de orden era mayor que el de mujeres (85,7% versus 14,3%, Prue-

ba de Fisher=6,87, $p=0,02$). No existían otras asociaciones significativas con las medidas de conductas compulsivas y la edad, el género o el nivel de discapacidad intelectual.

CONCLUSIONES

El objetivo del presente trabajo fue estudiar la presencia y gravedad de las compulsiones en una muestra de adultos con SPW, y analizar las posibles diferencias en función del subtipo genético (delección tipo I, delección tipo II, y disomía materna). La mayor parte de la muestra presentaba al menos una de las conductas compulsivas evaluadas por el CBC. Las conductas de cuidado inapropiado (que incluyen la excoriación) eran las más frecuentes, seguidas por las compulsiones de orden (que incluyen la acumulación) y de lavado e higiene. En cambio, las compulsiones de completar, y comprobar y tocar, se presentaron con menor frecuencia. Estos resultados van en la línea de los descritos en otros estudios previos llevados a cabo con personas con SPW. Stein et al.⁹ mostraron que la excoriación era el síntoma compulsivo más frecuente, y que en segundo lugar venía la acumulación. Dykens et al.⁵ encontraron que el tipo de compulsión más frecuente era la acumulación, mientras que el menos frecuente era la comprobación. En ese estudio se comparó a los

participantes con SPW con un grupo de personas con TOC, y se observó que en los participantes con TOC el síntoma más frecuente era la comprobación y el menos frecuente era la acumulación, de modo que la relación se invertía. A pesar de esta diferencia, los participantes con SPW mostraban una presencia y gravedad de las compulsiones parecidas a las de los participantes con TOC. Clarke et al.⁴ también mostraron que la comprobación (y el recuento) eran el tipo de compulsiones que se presentaban con menor frecuencia en una muestra de personas con SPW. Estos autores compararon a los participantes con SPW con un grupo con un nivel de discapacidad intelectual y un índice de masa corporal similares, y encontraron una mayor presencia de compulsiones en el primer grupo.

En relación a los efectos del subtipo genético, en el presente estudio se confirmaron los hallazgos previos que mostraban que las personas con disomía materna están menos afectadas por las conductas compulsivas^{11,12}. Así, la presencia de compulsiones en el grupo de disomía era menor que en los grupos de deleción, y la gravedad era menor que en el grupo de deleción tipo II. No obstante, y en contra de lo descrito hasta ahora en la literatura, el grupo de participantes con deleción tipo II presentó mayor gravedad en las compulsiones que el grupo con deleción tipo I. Estos resultados añaden más complejidad al conjunto actual de evidencias sobre las posibles diferencias en función de los dos tipos de deleción. Por un lado, Butler et al.¹³ encontraron en la deleción tipo I más dificultades para controlar las compulsiones, y mayor interferencia de estas en actividades sociales (evaluado mediante los ítems de gravedad del cuestionario CBC). Esta segunda diferencia también fue descrita por Zarcón et al.¹⁴. Por otro lado, Milner et al.¹⁵ no encontraron diferencias en la puntuación total de gravedad de las compulsiones del cuestionario Children's Y-BOCS. Dykens et al.¹⁶ tampoco encontraron diferencias en la puntuación total de gravedad del cuestionario Y-BOCS para adultos. Así, parece ser que el cuestionario utilizado podría influir en las diferencias: De mayor gravedad en el grupo de deleción tipo I utilizando el CBC, a ausencia de diferencias (o mayor gravedad en el grupo de deleción tipo II en nuestro estudio) con el (Children's) Y-BOCS. Por otra parte, la muestra de nuestro estudio estaba formada por adultos (18-36 años), mientras que los demás estudios se llevaron a cabo con participantes con un rango de edad mucho más amplio (incluyendo a menores, y a adultos de hasta 50 años). La edad podría ser un factor importante a la hora de explicar las diferencias entre estudios, ya que Dykens et al.¹⁶ encontraron una asociación entre edad y distintas medidas de compulsiones y problemas de conducta en función del subtipo genético.

La principal limitación de este estudio fue el tamaño reducido de los grupos de deleción tipo I y disomía materna ($n=7$). Aun así, hay que tener en cuenta que los tres grupos del estudio eran comparables en relación a caracterís-

ticas potencialmente asociadas a las conductas compulsivas (como la edad, el nivel de discapacidad y el género) y presentaban un rango de edad homogéneo. Por otra parte, las obsesiones no han sido objeto de estudio del presente trabajo. Sin embargo, tampoco se tuvieron en cuenta en la mayoría de las investigaciones citadas. Eso se debe a las dificultades de evaluar de forma fiable las obsesiones en personas con discapacidad intelectual²⁶; ya que existe una gran dificultad para detectar pensamiento obsesivo, así como angustia, resistencia, control mental, o comportamientos de evitación (todos ellos criterios CIE-10 necesarios para el diagnóstico de TOC). En ese sentido, se propone utilizar la categoría diagnóstica Trastorno del Espectro Obsesivo Compulsivo (TEOC), que incluye diferentes síntomas que recuerdan al TOC sin incluir la naturaleza egodistónica de los mismos²⁷.

Nuestro estudio muestra que existen diferencias en la presencia y gravedad de compulsiones en función del subtipo genético del SPW. Los resultados apoyan la idea que las personas con disomía materna están menos afectadas por las conductas compulsivas. Por otra parte, los adultos con deleción tipo II presentarían compulsiones más graves que los adultos con deleción tipo I. En ese sentido, hay que seguir investigando sobre qué características pueden influir en la gravedad de las compulsiones en función de los dos tipos de deleción, ya que los hallazgos de los distintos estudios publicados hasta la fecha son contradictorios. Diferenciar si estos comportamientos son verdaderas compulsiones en un TOC, impulsos, o simples rituales característicos del SPW (fenotipo comportamental) es una tarea difícil pero necesaria, ya que de ella se derivará un correcto tratamiento.

FUENTE DE FINANCIACIÓN

Este trabajo fue financiado mediante el Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto Carlos III y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER; becas PI-10/00940, PI-14/2057) y la Fundació Parc Taulí (becas CIR 2010/006, CIR 2011/004, CIR 2014/002).

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran la ausencia de conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med*. 2012;14:10-26.
2. Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest*. 2005;38:1249-63.
3. Butler MG. Genomic imprinting disorders in humans: a mini-review. *J Assist Reprod Genet*. 2009;26:477-86.
4. Clarke DJ, Boer H, Whittington J, Holland A, Butler J, Webb T. Prader-Willi syndrome, compulsive and ritualistic behaviours:

- the first population-based survey. *Br J Psychiatry*. 2002;180:358-62.
5. Dykens EM, Leckman JF. Obsessions and compulsions in Prader-Willi syndrome. *J Child Psychol Psychiatr*. 1996;37:995-1002.
 6. Greenswag LR. Adults with Prader-Willi syndrome: a survey of 232 cases. *Dev Med Child Neurol*. 1987;29:145-52.
 7. Mazaheri MM, Rae-Seebach RD, Preston HE, Schmidt M, Kountz-Edwards S, Field N, et al. The impact of Prader-Willi syndrome on the family's quality of life and caregiving, and the unaffected siblings' psychosocial adjustment. *J Intellect Disabil Res*. 2013;57:861-73.
 8. Ho AY, Dimitropoulos A. Clinical management of behavioral characteristics of Prader-Willi syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010;6:107-18.
 9. Stein DJ, Keating J, Zar HJ, Hollander E. Compulsive and impulsive-aggressive symptoms in Prader-Willi syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994;6:23-9.
 10. Pujol J, Blanco-Hinojo L, Esteba-Castillo S, Caixàs A, Harrison BJ, Bueno M, et al. Anomalous basal ganglia connectivity and obsessive-compulsive behaviour in patients with Prader-Willi syndrome. *J Psychiatry Neurosci*. 2016;41:261-62.
 11. Symons FJ, Butler MG, Sanders MD, Feurer ID, Thompson T. Self-injurious behavior and Prader-Willi syndrome: behavioral forms and body locations. *Am J Ment Retard*. 1999;104:260-9.
 12. Dykens EM, Cassidy SB, King BH. Maladaptive behavior differences in Prader-Willi syndrome due to paternal deletion versus maternal uniparental disomy. *Am J Ment Retard*. 1999;104:67-77.
 13. Butler MG, Bittel DC, Kibiryeva N, Talebizadeh Z, Thompson T. Behavioral differences among subjects with Prader-Willi syndrome and type I or type II deletion and maternal disomy. *Pediatrics*. 2004;113:565-73.
 14. Zarcone J, Napolitano D, Peterson C, Breidbord J, Ferraioli S, Caruso-Anderson M, et al. The relationship between compulsive behaviour and academic achievement across the three genetic subtypes of Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2007;51:478-87.
 15. Milner KM, Craig EE, Thompson RJ, Veltman MW, Thomas NS, Roberts S, et al. Prader-Willi syndrome: intellectual abilities and behavioural features by genetic subtype. *J Child Psychol Psychiatry*. 2005;46:1089-96.
 16. Dykens EM, Roof E. Behavior in Prader-Willi syndrome: relationship to genetic subtypes and age. *J Child Psychol Psychiatry*. 2008;49:1001-8.
 17. González-Gordon RG, Salvador-Carulla L, Romero C, González-Saiz F, Romero D. Feasibility, reliability and validity of the Spanish version of Psychiatric Assessment Schedule for Adults with Developmental Disability: a structured psychiatric interview for intellectual disability. *J Intellect Disabil Res*. 2002;46:209-17.
 18. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
 19. Esteba-Castillo S, Peña-Casanova J, Garcia-Alba J, Castellanos MA, Torrents-Rodas D, Rodríguez E, et al. Test Barcelona para discapacidad intelectual: un nuevo instrumento para la valoración neuropsicológica clínica de adultos con discapacidad intelectual. *Rev Neurol*. 2017;64:433-44.
 20. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46:1006-11.
 21. Gedye A. Recognizing obsessive-compulsive disorder in clients with developmental disabilities. *Habil Ment Healthcare Newslett*. 1992;11:73-77.
 22. Dimitropoulos A, Feurer ID, Butler MG, Thompson T. Emergence of compulsive behavior and tantrums in children with Prader-Willi syndrome. *Am J Ment Retard*. 2001;106:39-51.
 23. Dimitropoulos A, Blackford J, Walden T, Thompson T. Compulsive behavior in Prader-Willi syndrome: examining severity in early childhood. *Res Dev Disabil*. 2006;27:190-202.
 24. Feurer ID, Dimitropoulos A, Stone WL, Roof E, Butler MG, Thompson T. The latent variable structure of the Compulsive Behavior Checklist in people with Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 1998;42:472-80.
 25. Moss J, Oliver C, Arron K, Burbidge C, Berg K. The prevalence and phenomenology of repetitive behavior in genetic syndromes. *J Autism Dev Disord*. 2009;39:572-88.
 26. Vitiello B, Sprent S, Behar D. Obsessive-compulsive disorder in mentally retarded patients. *J Nerv Ment Dis*. 1989;177:232-6.
 27. Allen A, King A, Hollander E. Obsessive-compulsive spectrum disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2003;5:259-71.