

## REVISIÓN

# Alteraciones psicopatológicas en el síndrome de Prader-Willi



Martí Guinovart<sup>a</sup>, Ramón Coronas<sup>a,b</sup> y Assumpta Caixàs<sup>c,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Salud Mental, Hospital Universitari Parc Taulí, Universidad Autónoma de Barcelona, Sabadell (Barcelona), España

<sup>b</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari Parc Taulí, Universidad Autónoma de Barcelona, Sabadell (Barcelona), España

Recibido el 6 de noviembre de 2018; aceptado el 2 de marzo de 2019

Disponible en Internet el 18 de abril de 2019

### PALABRAS CLAVE

Síndrome de Prader-Willi;  
Psicopatología;  
Comorbilidad

**Resumen** El síndrome de Prader-Willi es un trastorno genético causado por alteraciones cromosómicas en el segmento 15q11-q13 que incluye sintomatología cognitiva, mental y conductual, así como un fenotipo somático específico. Tanto las alteraciones psicopatológicas más comunes (discapacidad intelectual, obsesiones, impulsividad, comportamientos de tipo autista, autolesiones) como las comorbilidades principales (cuadros afectivos, psicosis, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno del espectro autista) se caracterizan por una gran heterogeneidad, lo que justifica la necesidad de una mayor caracterización de su frecuencia y modo de presentación. Además de sus efectos sobre la composición corporal y la hipotonía, la hormona del crecimiento ha demostrado utilidad en el control conductual, así como algunos psicofármacos. También se han descrito alternativas a nivel experimental que están mostrando resultados alentadores. Un adecuado conocimiento de la psicopatología asociada a este síndrome permitiría mejorar el abordaje clínico, la identificación de los síntomas, la detección de comorbilidades y la instauración de un tratamiento más efectivo.

© 2019 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Prader-Willi syndrome;  
Psychopathology;  
Comorbidity

### Psychopathological disorders in Prader-Willi syndrome

**Abstract** Prader-Willi syndrome is a genetic disorder caused by chromosomal changes in segment 15q11-q13 including cognitive, mental, and behavioral symptoms, as well as a specific physical phenotype. Both the most common psychopathological changes (intellectual disability, obsessions, impulsivity, autism spectrum disorders, self-injuries)

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [acaixas@tauli.cat](mailto:acaixas@tauli.cat) (A. Caixàs).

and the main psychiatric comorbidities (affective disorders, psychosis, obsessive-compulsive disorder, autism spectrum disorder) are characterized by a great heterogeneity, which warrants the need for better identification of their frequency and clinical signs. In addition to its effects on body composition and hypotony, growth hormone has been shown to be useful for regulating patient behavior, and psychoactive drugs are also an option. Other alternatives have shown promising results in experimental trials. Adequate understanding of the psychopathology associated to Prader-Willi syndrome would allow for improving clinical approach, symptom identification, detection of comorbidities, and administration of more effective treatments, leading to better clinical outcomes.

© 2019 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El síndrome de Prader-Willi (SPW) es un trastorno del neurodesarrollo de base genética, descrito por primera vez en 1956, que se caracteriza por un fenotipo físico y mental específico. Se le estima una prevalencia de entre 1:10.000 y 1:30.000 y está causado por una falta de expresión de los genes de origen paterno del segmento 15q11-q13. La alteración cromosómica responsable del trastorno condiciona el denominado «subtipo genético», que puede ser debido a microdelección paterna (70-75% de los casos), disomía materna (20-25%), defecto de la impronta (1-3%) o translocaciones cromosómicas (menos del 1%)<sup>1</sup>.

Las manifestaciones físicas del SPW incluyen estatura baja, cifoescoliosis, hipopigmentación, hipoplasia genital debida a hipogonadismo hipogonadotropo, manos y pies pequeños, diámetro bifrontal estrecho, boca en forma de U invertida y anomalías oculares (miopía, estrabismo o fisuras palpebrales en forma de almendra). También se han objetivado disminución de los movimientos fetales durante el embarazo, hipotonía con dificultades para la succión en la etapa perinatal y letargia infantil, que mejora con la edad. Asimismo, resultan muy características la hiperfagia exagerada y la falta de saciedad, ya que determinan una ganancia de peso importante que se ha asociado a múltiples comorbilidades: hipertensión arterial, alteraciones del metabolismo lipídico, diabetes, apnea del sueño, etc. Estas complicaciones representan la principal causa de mortalidad en esta población<sup>2</sup>.

Aparte de las repercusiones somáticas, se han descrito igualmente síntomas mentales y conductuales asociados al SPW. El objetivo de esta revisión es actualizar su conocimiento, incidiendo en sus características clínicas y los diagnósticos psiquiátricos comórbidos. Posteriormente, se repararán las particularidades en cuanto al tratamiento.

El cuidado integral de esta compleja enfermedad requiere de un equipo multidisciplinar que abarque no solo el ámbito sanitario, sino también los servicios sociales, comunitarios y educativos. Conocer las alteraciones psicopatológicas asociadas al SPW resultará imprescindible para el manejo clínico de los pacientes, ya que no siempre habrá disponibilidad de centros especializados en esta entidad. El endocrinólogo tendrá un papel crucial en este proceso, ya

que en la mayoría de los casos será la principal consulta a la que acudan los pacientes una vez confirmado el diagnóstico.

## Mecanismo fisiopatológico

En los últimos años han proliferado los estudios que intentan hallar una base neuroanatómica a la psicopatología de los trastornos genéticos. Sin embargo, se dispone de poca bibliografía específica para el SPW.

La tomografía por emisión de positrones ha descubierto una hipoperfusión temporoparietal y del sistema límbico, así como alteraciones en el metabolismo glucídico de múltiples áreas cerebrales<sup>3</sup>. La resonancia magnética ha permitido cuantificar una disminución de la sustancia gris en el hipocampo y los lóbulos frontal y temporal; una disminución de la sustancia blanca en los lóbulos frontal y temporal, tronco encefálico y cerebelo y anomalías en la conexión de áreas corticales y ganglios basales, principalmente en relación con el hipotálamo<sup>4</sup>. Otros hallazgos característicos han sido la polimicrogiria en determinadas áreas, como en la cisura de Silvio, y la afectación del neurotransmisor GABA.

Todo ello ha postulado a las alteraciones en la migración neuronal y en la fase de replegamiento cerebral como posible mecanismo etiopatogénico. Estas variaciones estarían influidas a nivel cromosómico: se han descrito diferencias estructurales en función del subtipo genético (microdelección paterna o disomía materna)<sup>5</sup>.

La consecuencia última de tales procesos es la disminución de la complejidad cortical, lo que la convertiría en causante (al menos parcial) de las alteraciones psicopatológicas que acompañan al SPW. Los déficits neuroendocrinológicos más asociados a la clínica somática (disfunción hipotalámica, hiposecreción de hormona del crecimiento y gonadotropinas...) también jugarían su papel, aunque su influencia a nivel mental todavía no ha sido evaluada a día de hoy.

## Manifestaciones clínicas

Al determinar diferencias estructurales, el subtipo genético también condiciona variaciones en las características clínicas del SPW. Este fenómeno ha sido ampliamente documentado en los 2 subtipos genéticos principales (ver [tabla 1](#))

**Tabla 1** Principales manifestaciones clínicas y comorbilidades del SPW en función del subtipo genético

	Predominio en microdelección paterna	Predominio en disomía materna
Manifestaciones clínicas	Inestabilidad afectiva Peor rendimiento verbal Conductas obsesivas Autolesiones (rascados) Obsesión por la comida	Dificultades sociales Impulsividad Rabietas, ira Oposicionismo, agresividad Conductas de tipo autista
Comorbilidades	Trastorno obsesivo-compulsivo	Trastornos psicóticos Trastorno del espectro autista

y se desarrollará de modo más extenso en cada uno de los apartados correspondientes.

Con relación a su evaluación clínica, únicamente existen 2 escalas validadas de forma específica para el SPW. El *Prader-Willi Syndrome Behavior Questionnaire* (PSWBQ), desarrollado en 2014 por un grupo israelí, consta de 37 ítems que analizan las alteraciones de conducta de estos pacientes<sup>6</sup>. El *Hyperphagia Questionnaire*, algo más limitado, se centra exclusivamente en los problemas con la alimentación de la población con SPW<sup>7</sup>. Aunque no es específica para esta entidad, la *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale* también ha sido utilizada para la evaluación de los síntomas obsesivos.

A pesar de los intentos en esa dirección, no se dispone todavía de un modelo integral que permita explicar la psicopatología de este síndrome. El intento que se acerca más a este objetivo es probablemente el de Thuilleaux et al., que caracteriza a los pacientes con base en sus síntomas y define 4 perfiles clínicos: básico, impulsivo, compulsivo y psicótico<sup>8</sup>. La revisión actual rehúye cualquier clasificación clínica y se limita a describir la psicopatología de manera global.

### Discapacidad intelectual y otros déficits cognitivos

La capacidad cognitiva en el SPW oscila entre el rendimiento límite y la discapacidad intelectual moderada, con valores medios de CI de 65 puntos. Una revisión de la literatura puso de manifiesto que solo el 5% de los sujetos tiene un CI dentro de la normalidad<sup>9</sup>, lo que conduce frecuentemente a dificultades de aprendizaje y fracaso escolar.

En el ámbito neuropsicológico, los pacientes obtienen peores puntuaciones en funciones ejecutivas, reconocimiento facial y planificación y resolución de problemas. La memoria a corto plazo se afecta más que la memoria a largo plazo, mientras que los déficits en el procesamiento auditivo son más marcados que los déficits en el procesamiento visual<sup>10</sup>. Se han detectado puntuaciones «muy bajas» en integración visomotora y «por debajo de la media» en percepción visual y coordinación motora<sup>11</sup>.

La adquisición del lenguaje se presenta con retraso en comparación con la población sana: en algunos casos no llega hasta los 6 años de edad. Estas dificultades de comunicación se han descrito tanto en la emisión como en la recepción de la información, con resultados inferiores a lo esperable por su inteligencia verbal: aunque conservan la habilidad de definir palabras, se constatan limitaciones en la

construcción de relaciones semánticas, en la comprensión oral y en la elaboración de frases.

Socialmente, al menos el 60% presenta problemas para identificar emociones, tolerar los cambios de rutina, jugar con chicos de su edad, comprender el concepto de distancia interpersonal y sentirse integrado. Comparados con población sana de entre 7 y 12 años, los niños con SPW muestran un retraso medio de 4 años en teoría de la mente (capacidad de comprender que los demás tienen sus pensamientos y de aceptar que pueden ser distintos a los propios)<sup>12</sup>. Todos estos déficits se traducen en una falta de habilidades sociales que causa progresiva tendencia al aislamiento y que, a diferencia de otros trastornos del neurodesarrollo, se agrava con la edad.

En cuanto al subtipo genético, los pacientes con microdelección paterna puntúan mejor en habilidades sociales, mientras que los sujetos con disomía materna rinden mejor en el área verbal, pero son más lentos en el procesamiento cognitivo<sup>13</sup>.

### Autolesiones e ingesta compulsiva

De forma asociada a los déficits cognitivos, el SPW se caracteriza por rigidez cognitiva, perseveración y dificultades para tolerar los cambios de rutina. En este contexto son muy habituales los comportamientos obsesivo-compulsivos, con un impacto significativo en el funcionamiento social y la calidad de vida. De todos ellos, destacan las autolesiones y la obsesión por la comida, a menudo ligada a una ingesta compulsiva; aunque menos asiduamente, se han descrito también la necesidad de orden y las conductas de acumulación (principalmente de alimentos). Tanto las autolesiones como la obsesión por comer se presentan con mayor frecuencia y gravedad en el subtipo microdelección paterna<sup>14</sup>.

Hasta el 89% de los sujetos con SPW realiza actos autolesivos; los más frecuentes son los rascados cutáneos compulsivos (82%), que a menudo se asocian con heridas y sobreinfecciones. Otras conductas similares, aunque menos habituales, incluyen frotarse la nariz (28%) o el recto (6%), morderse las manos (17%), golpearse la cabeza (14%) o tirarse del pelo (9%)<sup>15</sup>. Según estudios transversales, los rascados cutáneos se incrementan durante la adolescencia y permanecen estables durante la edad adulta, con un cierto predominio en el género femenino<sup>16</sup>. Aunque se consideran generalmente como compulsiones, pueden verse influidos por la impulsividad del sujeto y se correlacionan con el grado de discapacidad intelectual. Estos comportamientos se verían incrementados en ausencia de supervisión de un

adulto, lo que indica que podrían estar mantenidos por un refuerzo automático. Respecto a su etiopatogenia, se ha demostrado un aumento del umbral doloroso en estos pacientes al que podría estar contribuyendo una alteración en el procesamiento interoceptivo<sup>17</sup>.

En cuanto a la obsesión por comer, la resonancia magnética funcional la ha vinculado con el circuito de recompensa al detectar una disminución de las conexiones entre el núcleo estriado ventral y el sistema límbico<sup>18</sup>. Igualmente, se ha asociado a múltiples mecanismos neuroendocrinos implicados en la regulación del apetito<sup>19,20</sup>. En el supuesto de tener un acceso ilimitado al alimento, los pacientes con SPW consumirían el triple de calorías que los controles al aparearlos por IMC y edad: este impulso por la ingesta es tan intenso que algunos autores lo han equiparado a la dependencia de tóxicos, al definirlo como una verdadera «adicción a la comida»<sup>21,22</sup>. Esta obsesión, ligada a la impulsividad que presentan, condiciona compulsiones de búsqueda de alimento que se han relacionado con una mayor mortalidad por accidentes, sobre todo en los varones jóvenes<sup>23</sup>, además de las comorbilidades físicas ya mencionadas. En algún caso más extremo, han llegado a aparecer complicaciones del orden de la potomanía o incluso la pica. No se ha visto que las alteraciones conductuales asociadas a la comida disminuyan con la edad en ninguno de los 2 subtipos genéticos.

### Otras alteraciones del comportamiento

Los pacientes con SPW suelen mostrar fluctuaciones del estado de ánimo e incapacidad para controlar sus emociones, lo que deriva en rabietas, impulsividad e incluso agresividad física en el 83-97% de los casos<sup>24</sup>. Al compararlas con las de niños sanos, estas conductas violentas tienen un inicio más tardío, una mayor severidad y una mayor persistencia en el tiempo, hasta que empiezan a disminuir a partir de los 19 años<sup>25</sup>. Los arranques de ira parecen ser la expresión de frustraciones, pero también pueden atribuirse a sentimientos de inferioridad, falta de empatía e incapacidad para entender las motivaciones de los demás. Es en este marco en el que se debe considerar el oposicionismo y la hostilidad que a menudo acompañan al SPW, las mentiras, los pequeños robos y otras actitudes posesivas o manipulativas. Se ha detectado una mayor prevalencia de estas alteraciones en pacientes con disomía materna<sup>26</sup>.

Finalmente, cabe mencionar también algunos comportamientos repetitivos que recuerdan a los de pacientes autistas, como los tics y las conductas estereotipadas. Los intereses restringidos (típicamente los puzles) y las dificultades en la interacción social (ya comentadas con anterioridad) serían otras manifestaciones compartidas con el autismo. Estas actitudes aberrantes también predominan en el subtipo disomía materna<sup>27</sup> y pueden aparecer en ausencia o en presencia de un trastorno del espectro autista (TEA) comórbido. El estudio genético, los síntomas acompañantes y el fenotipo físico contribuirán al diagnóstico diferencial.

### Comorbilidades

La asociación del SPW con otros diagnósticos psiquiátricos viene condicionada por multitud de factores genéticos, biológicos y ambientales, y se ha detectado hasta en el 89% de

los casos (ver [tabla 2](#))<sup>28</sup>. Su presentación suele ser atípica en las fases más iniciales, por lo que cualquier cambio en los patrones de comportamiento habitual debería ser sugestivo de comorbilidad.

### Trastornos afectivos o psicóticos

De forma general, el 10-15% de los individuos con SPW desarrollará síntomas psicóticos al final de la adolescencia o al inicio de la edad adulta. En la mayoría de los casos, estos síntomas asociarán un componente afectivo y se presentarán a menudo como fases hipomaniacas o depresivas. El riesgo de padecer un trastorno afectivo se ha cifrado en un 17,4%; por el contrario, no se ha logrado confirmar una mayor prevalencia de esquizofrenia, a pesar de existir alteraciones genéticas y epigenéticas comunes<sup>29</sup>.

Existen diferencias de prevalencia según el subtipo genético de los pacientes. Con relación a los síntomas psicóticos, el riesgo es muy elevado (60%) en aquellos casos con disomía materna y disminuye hasta el 20% con microdelección paterna<sup>30</sup>. La presentación clínica suele ser en forma de psicosis cicloides que asocian conductas paranoides, alucinaciones auditivas y cambios de humor de inicio subagudo e intensidad variable; aunque también se han descrito patrones episódicos de euforia o depresión más compatibles con un trastorno bipolar.

Además de padecer estos síntomas con más asiduidad, los sujetos con disomía materna suelen tener un pronóstico más desfavorable, un mayor riesgo de recurrencia psicótica y, posiblemente, una peor respuesta al tratamiento<sup>31</sup>. Este fenómeno no se produce en las recaídas depresivas, que se presentan con una prevalencia del 20-25% en ambos subtipos genéticos<sup>32</sup>. La microdelección paterna, en cambio, se ha vinculado en los varones con un mayor riesgo de depresión, agresividad y trastorno dependiente de personalidad<sup>33</sup>. A pesar de ello, generalmente se considera que, obtenida la estabilidad con tratamiento antipsicótico, las recurrencias son más bien infrecuentes.

La catatonía puede ser otra de las manifestaciones de la psicosis, como se ha descrito en series de casos. A pesar de ello, no disponemos de bibliografía específica acerca de su prevalencia, particularidades clínicas o abordaje terapéutico en la comorbilidad con el SPW.

Respecto a su etiología, el desarrollo de los síntomas psicóticos podría estar relacionado con una sobreexpresión del material genético materno. Un estudio de 2017<sup>34</sup> indica que el alto riesgo de psicosis en individuos con disomía materna puede resultar de un desarrollo microestructural aberrante de la sustancia blanca. En cuanto a los síntomas afectivos, el pequeño fragmento de ARN nucleolar (sno)ARN HBIII-52 ha sido implicado al alterar el receptor 2C de serotonina<sup>35</sup>. Aparte de estos hallazgos, el mecanismo causal responsable sigue siendo una incógnita. Los esfuerzos actuales deberían dirigirse a la identificación de aquellos pacientes con SPW que presentan mayor riesgo de desarrollar psicosis, lo que permitiría caracterizar mejor los síntomas prodrómicos y ayudaría al diseño de ensayos clínicos.

**Tabla 2** Prevalencia de las principales comorbilidades psiquiátricas en una población de 53 pacientes (adolescentes y adultos) con diagnóstico de SPW

	Número de pacientes (n)	Prevalencia (%)
Total	53	-
Trastorno depresivo	11	21
Depresión atípica	7	13
Depresión melancólica	4	8
Esquizofrenia	6	11
Trastorno obsesivo compulsivo	24	45
Trastorno por déficit de atención e hiperactividad	8	15
Trastorno de ansiedad generalizada	7	13
Trastorno de estrés postraumático	4	8
Fobia específica	3	6
Trastorno de pánico	1	2
Trastorno por somatización	5	9
Trastorno oposicionista desafiante	27	51
Trastorno de conducta	9	17

Fuente: Adaptado de Shriki-Tal et al.<sup>28</sup>.

### Trastorno del espectro autista

Aunque la mayoría de los individuos con SPW no cumple estrictamente criterios de TEA, existen semejanzas en su presentación clínica: la rigidez cognitiva, la perseveración, la reticencia al cambio, los rituales, los comportamientos repetitivos, los intereses restringidos y las dificultades sociales son rasgos compartidos entre ambos diagnósticos. Algunas de las mutaciones identificadas en el segmento 15q11-q13 están presentes tanto en el SPW como en el TEA, lo que podría indicar un trasfondo genético común.

Según la evidencia disponible, esta comorbilidad es habitual, aunque también está influida por el subtipo genético: en pacientes con TEA idiopático, la disomía materna se presenta en el 1-3% de los casos, mientras que en la microdelección paterna lo hace con menos frecuencia<sup>36</sup>. Estos datos, basados en entrevistas familiares y escalas clínicas, explican la mayor coincidencia de ambos diagnósticos en el subtipo disomía materna (35-37,7%), con valores muy inferiores en el caso de la microdelección paterna (18-18,5%)<sup>37</sup>.

Además del subtipo genético, se ha conseguido correlacionar la presencia de TEA con el género masculino, pero no con el tratamiento farmacológico, el IMC, el estatus socioeconómico o el nivel educativo de los padres. A grandes rasgos, los sujetos con la comorbilidad, a diferencia de aquellos con SPW sin TEA, presentan más estereotipias e intereses restringidos y puntúan peor en CI y en habilidades sociales. Las autolesiones más comunes en el SPW son los rascados cutáneos, mientras que en el TEA predominan las mordeduras o los golpes. En comparación con el síndrome de Asperger, se ha descrito una temporalidad diferente en el desarrollo de las conductas de tipo autista, que serían poco prevalentes en la primera infancia, más prominentes a partir de los 6 años y equiparables a las del síndrome de Asperger a partir de los 13 años de edad<sup>38</sup>.

### Trastorno obsesivo-compulsivo

No queda claro hasta qué punto los comportamientos obsesivo-compulsivos típicamente asociados al SPW (obsesión por la comida, rascados compulsivos...) podrían solaparse con un trastorno obsesivo compulsivo (TOC) bien instaurado. En efecto, algunas de las alteraciones en la conectividad cerebral descritas para el TOC (tanto entre estructuras subcorticales como entre el córtex prefrontal y los ganglios basales) pueden hallarse también en los pacientes con SPW. Como ya se ha visto, los síntomas obsesivos se presentan con mayor frecuencia y severidad en los pacientes con microdelección paterna, lo que haría esperable una mayor prevalencia de TOC comórbido en esta subpoblación, que se ha cifrado en un 26%<sup>39</sup>.

En cuanto al diagnóstico diferencial, los pensamientos obsesivos en el SPW son menos aparentes que las compulsiones. Las compulsiones predominantes guardan más relación con las autolesiones y la búsqueda de comida, mientras que aquellas clásicamente asociadas al TOC (lavado de manos, comprobaciones) se presentan más raramente. De forma característica, estos actos compulsivos no responden a la necesidad de aliviar la ansiedad o el estrés, sino que simplemente se realizan porque resultan agradables<sup>40</sup>.

### Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Las alteraciones conductuales en el SPW incluyen la labilidad emocional, las rabietas y los arranques de ira, que son comunes con el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). La evidencia disponible sobre la coincidencia de ambos diagnósticos es más bien escasa. Según un estudio de 2005<sup>41</sup>, la prevalencia de TDAH alcanzó el 25,9% en una cohorte de 58 pacientes con SPW; de modo clínicamente significativo, también se registraron problemas de conducta en

el 22,4% de los casos y problemas de impulsividad e hiperactividad en el 19%. Otro estudio de características similares<sup>42</sup>, realizado en 2012 en 24 pacientes con SPW, mostró una prevalencia de TDAH del 21%. Cabe señalar que estos resultados están basados en escalas administradas a familiares, lo que podría constituir un sesgo, al no haberse realizado una valoración directa de los pacientes.

### Trastornos del sueño

Debido a la hiperfagia y la obesidad, resulta muy habitual el síndrome de apnea obstructiva del sueño, presente en el 79,9% de los casos<sup>43</sup>. Por lo general, se recomienda su cribado sistemático y, en caso de sospecha, la derivación a un neumólogo especialista.

La somnolencia diurna excesiva acompaña con frecuencia al SPW, tiene su inicio en la infancia y se presenta con mayor frecuencia que en otras discapacidades intelectuales. No es infrecuente que, durante los primeros años de vida, los sujetos se muestren somnolientos a lo largo del día y, ya mayores, refieran síntomas de tipo cataplejía hasta en el 16% de los casos (aunque, por norma general, no suele haber otra clínica sugestiva de narcolepsia)<sup>44</sup>. El gen *SNORD116*, que se altera en el SPW, ha sido implicado tanto en el control de los ritmos circadianos como en el de la hiperfagia<sup>45</sup>; de hecho, la somnolencia diurna excesiva persiste a pesar del tratamiento del síndrome de apnea obstructiva del sueño y se ha correlacionado positivamente con las alteraciones de conducta que acompañan al SPW.

Otras alteraciones comunes son los ronquidos, las dificultades para despertar y la disminución de la latencia del sueño REM.

### Otras comorbilidades

El aumento en los niveles de ansiedad y los sentimientos de inseguridad se traducen a menudo en hipersensibilidad al estrés, incapacidad para tolerar la incertidumbre, quejas somáticas, dependencia y necesidad constante de ser tranquilizados. Un estudio descriptivo sobre población adulta<sup>46</sup> registró una mayor prevalencia de trastorno de ansiedad y de trastorno adaptativo de predominio ansioso (38%). En la misma muestra se hallaron también casos de trastorno explosivo intermitente (30%) con un predominio 2:1 de varones. Otro estudio realizado en pacientes más jóvenes (de entre 7 y 17 años de edad)<sup>47</sup> desveló una frecuencia aumentada de trastorno oposicionista desafiante (20%) con independencia de la edad, el género, el subtipo genético o el CI.

### Tratamiento

El uso de fármacos en el SPW ha mostrado un efecto limitado en el control conductual de los pacientes. Sin embargo, su administración es común tanto para el manejo de los síntomas como en el caso de comorbilidades.

El único tratamiento aprobado de forma específica en niños con SPW es la hormona del crecimiento, que ha demostrado reducir la hipotonía y el riesgo de obesidad, normalizar parcialmente el desarrollo físico y psicológico y

mejorar la capacidad cognitiva, disminuyendo los problemas de conducta<sup>48</sup>. Otros estudios señalan también una mejoría de la clínica depresiva y las capacidades hedónicas, aunque a riesgo de potenciar los síntomas TDAH<sup>49</sup>. En adultos, más allá de sus beneficios metabólicos, se ha probado su utilidad en la mejoría de la agilidad mental, la flexibilidad cognitiva, el tiempo de reacción, la capacidad atencional y la calidad de vida. No obstante, según la mayoría de las guías clínicas, hace falta demostrar un déficit de hormona del crecimiento, con tests de estimulación, para su indicación en población adulta, lo que sin duda dificulta su uso. Su administración es controvertida por la posibilidad de efectos adversos, pero solventable con un buen seguimiento<sup>50</sup>.

La combinación de naltrexona y bupropion tiene un efecto sinérgico en la población general que permite reducir la ingesta y la ganancia de peso. Por este motivo, ha sido utilizada en el SPW para el tratamiento de la hiperfagia y la impulsividad, aunque no se dispone de ensayos clínicos al respecto<sup>51</sup>. De forma preliminar, el uso de metformina en niños con SPW que presentan resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa también habría conseguido mejorar los cuestionarios de hiperfagia, la angustia relacionada con los alimentos y la capacidad para permanecer alejados de la comida<sup>52</sup>. A nivel experimental, se han obtenido buenos resultados en el control alimentario con la administración de análogos de GLP1 (exenatide<sup>53</sup>, liraglutide<sup>54</sup>) y de un análogo de la ghrelina desacilada<sup>55</sup>, pero no con análogos de somatostatina de larga duración (que, a pesar de modificar los niveles de ghrelina, no lograron cambios en el peso, la composición corporal, el apetito o la actitud hacia la comida)<sup>56</sup>. Por el momento, el resto de las alternativas farmacológicas no han demostrado ser eficaces en la reducción de la ingesta; la cirugía bariátrica, al no disminuir la hiperfagia ni conseguir pérdida de peso mantenida, tampoco es útil a medio/largo plazo<sup>57</sup>.

Considerando la alta frecuencia de alteraciones conductuales, la mayoría de los clínicos opta por utilizar antipsicóticos a dosis bajas. De todos ellos, la risperidona sería el fármaco más extendido<sup>58</sup>, aunque también se ha descrito buena respuesta a aripiprazol, quetiapina, clorpromazina, haloperidol y ziprasidona. Un estudio de 2015 puso de manifiesto que, de forma paradójica, el uso de antipsicóticos en el SPW podría asociarse a pérdida de peso<sup>59</sup>, probablemente al conseguir un mejor control conductual. El tratamiento sustitutivo para el hipogonadismo, presente hasta en el 50% de los casos, se ha demostrado seguro y no implica necesariamente un aumento de la agresividad ni de los problemas de conducta<sup>60,61</sup>.

En cuanto a los síntomas obsesivos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina constituyen la alternativa *gold standard* para el control de las rabiets y las compulsiones. De todos ellos, la fluoxetina sería el antidepresivo con más experiencia en este campo<sup>58</sup>, aunque no existe evidencia de su utilidad como inhibidor del apetito en pacientes con SPW. El topiramato sería otra opción igualmente aplicable en la reducción de las autolesiones y la agresividad por su efecto antiimpulsivo; su capacidad para disminuir las conductas relacionadas con la comida, no obstante, ha obtenido resultados contradictorios<sup>62</sup>. Las benzodiazepinas se han utilizado con éxito como tratamiento de soporte, pero se recomienda evitarlas por el riesgo de iatrogenia.

Más allá de los fármacos, resulta indispensable un abordaje ambiental, lo que incluye a menudo la necesidad de mantener la comida bajo llave, la supervisión rigurosa de la ingesta, dieta y ejercicio y el asesoramiento nutricional especializado. Las medidas conductuales (acompañamiento, mantener las uñas cortas) y los mecanismos de barrera (vendajes, aplicación tópica de antibióticos) reducirían también las autolesiones cutáneas y la posibilidad de infecciones. Psicoterapias como el análisis conductual aplicado, de utilización en el trastorno autista, han mostrado igualmente resultados prometedores en el manejo de las alteraciones comportamentales. Se debe resaltar la importancia de facilitar la transición de Pediatría a Adultos y de evitar la pérdida de seguimiento de estos pacientes por parte de Endocrinología<sup>63</sup>.

Existen muy pocos estudios que analicen el tratamiento de las comorbilidades psiquiátricas del SPW; en consecuencia, la concurrencia de otro trastorno mental se abordará de forma empírica con las alternativas convencionales, sea con medicación o con psicoterapia. El uso de antipsicóticos, independientemente del subtipo genético y de la historia de episodios psicóticos previos, ha demostrado disminuir el riesgo de trastorno psiquiátrico mayor durante el seguimiento<sup>64</sup>.

Hallar nuevas estrategias para el manejo de estos pacientes se ha convertido en un reto para la comunidad científica actual. La administración de oxitocina podría asociarse a un mejor rendimiento social y conductual, aunque los resultados por el momento no son concluyentes<sup>65</sup>. Otra alternativa prometedora sería la N-acetilcisteína, un modulador de la vía excitatoria glutamatérgica, que se ha relacionado con una reducción de los rascados cutáneos<sup>66</sup>. En un entorno controlado, la estimulación transcraneal de corriente directa<sup>67</sup> y la terapia de estimulación del nervio vago<sup>68</sup> podrían disminuir los comportamientos aberrantes asociados a la comida. La somnolencia diurna excesiva, de forma específica, ha presentado mejoría con modafinil en algunos casos<sup>69</sup>.

Resulta altamente recomendable la lectura de la *Guía de actuación en el síndrome de Prader-Willi*, elaborada por el sistema público de salud del País Vasco y dirigida a profesionales sanitarios, que desarrolla varias de las tesis expuestas en este artículo de forma más amplia<sup>70</sup>. Lo mismo ocurre con el capítulo 7 de la monografía *Enfermedades de la impronta: guías de buena práctica clínica*, que ha sido redactada por miembros de nuestro equipo y ofrece una revisión integral de este trastorno genético y sus opciones terapéuticas<sup>71</sup>. En cuanto a información para usuarios y sus cuidadores, el *Manual para familiares de personas afectadas por el síndrome de Prader Willi*, editado por la Asociación Síndrome Prader-Willi de Andalucía (ASPWA), recoge experiencias y testimonios de los propios afectados y de sus familiares y los transmite en un lenguaje asequible y apto para todos los públicos<sup>72</sup>.

## Conclusiones

El SPW es un trastorno genético que se caracteriza por un fenotipo físico y mental específico. Las alteraciones psicopatológicas asociadas incluyen déficits cognitivos, discapacidad intelectual, dificultades en la interacción social, obsesión por la comida, rascados compulsivos, rabieta,

fluctuaciones del ánimo, impulsividad y conductas de tipo autista. La comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos es un hallazgo habitual que a menudo dificulta el diagnóstico y condiciona un abordaje integral.

El manejo del SPW requiere de una intervención biopsicosocial para el control óptimo de los síntomas. Los programas rehabilitadores de tipo multidisciplinar son la herramienta esencial para el tratamiento de los pacientes y el apoyo de sus familiares y cuidadores. De modo general, se suele optar por una combinación de psicoterapia, psicofármacos e intervenciones específicas para el control del comportamiento. Al no disponer de guías clínicas basadas en la evidencia, se recomienda individualizar el tratamiento en función de las necesidades de cada caso.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran la ausencia de conflictos de interés.

## Bibliografía

1. Cassidy SB. Prader-Willi syndrome. *J Med Genet.* 1997;34(11):917-23.
2. Manzardo AM, Loker J, Heinemann J, Loker C, Butler MG. Survival trends from the Prader-Willi Syndrome Association (USA) 40-year mortality survey. *Genet Med.* 2018;20(1):24-30.
3. Kim SE, Jin DK, Cho SS, Kim JH, Hong SD, Paik KH, et al. Regional cerebral glucose metabolic abnormality in Prader-Willi syndrome: A 18F-FDG PET study under sedation. *J Nucl Med.* 2006;47:1088-92.
4. Zhang Y, Wang J, Zhang G, Zhu Q, Cai W, Tian J, et al. The neurobiological drive for overeating implicated in Prader-Willi syndrome. *Brain Res.* 2015;1620:72-80.
5. Lukoshe A, White T, Schmidt MN, van der Lugt A, Hokken-Koelega AC. Divergent structural brain abnormalities between different genetic subtypes of children with Prader-Willi syndrome. *J Neurodev Disord.* 2013;5(1):31.
6. Avrahamy H, Pollak Y, Shriki-Tal L, Genstil L, Hirsch HJ, Gross-Tsur V, et al. A disease specific questionnaire for assessing behavior in individuals with Prader-Willi syndrome. *Compr Psychiatry.* 2015;58:189-97.
7. Dykens EM, Maxwell MA, Pantino E, Kossler R, Roof E. Assessment of hyperphagia in Prader-Willi syndrome. *Obesity (Silver Spring).* 2007;15(7):1816-26.
8. Thuilleaux D, Laurier V, Copet P, Tricot J, Demeer G, Mourre F, et al. A model to characterize psychopathological features in adults with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2018;176(1):41-7.
9. Grechi E, Cammarata B, Mariani B, Di Candia S, Chiumello G. Prader-willi syndrome: Clinical aspects. *J Obes.* 2012;2012:473941.
10. Curfs LM, Wiegers AM, Sommers JR, Borghgraef M, Fryns JP. Strengths and weaknesses in cognitive profile of youngsters with Prader-Willi syndrome. *Clin Genet.* 1991;40(6):430-4.
11. Lo ST, Collin PJL, Hokken-Koelega ACS. Visual-motor integration in children with Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2015;59(9):827-34.
12. Lo ST, Siemensma E, Collin P, Hokken-Koelega A. Impaired theory of mind and symptoms of autism spectrum disorder in children with Prader-Willi syndrome. *Res Dev Disabil.* 2013;34(9):2764-73.
13. Stauder JE, Boer H, Gerits RH, Tummers A, Whittington J, Curfs LM. Differences in behavioural phenotype between parental

- deletion and maternal uniparental disomy in Prader-Willi Syndrome: An ERP study. *Clin Neurophysiol.* 2005;116(6):1464–70.
14. 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(1):67–77.
  15. 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(3):260–9.
  16. Dykens EM, Hodapp RM, Walsh K, Nash LJ. Adaptive and maladaptive behavior in Prader-Willi Syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1992;31(6):1131–6.
  17. Klabunde M, Saggari M, Hustyi KM, Hammond JL, Reiss AL, Hall SS. Neural correlates of self-injurious behavior in Prader-Willi syndrome. *Hum Brain Mapp.* 2015;36(10):4135–43.
  18. 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(4):261–71.
  19. Bueno M, Esteba-Castillo S, Novell R, Giménez-Palop O, Coronas R, Gabau E, et al. Lack of postprandial peak in brain-derived neurotrophic factor in adults with Prader-Willi syndrome. *PLoS One.* 2016;11(9):e0163468.
  20. Giménez-Palop O, Giménez-Pérez G, Mauricio D, González-Clemente JM, Potau N, et al. A lesser postprandial suppression of plasma ghrelin in Prader-Willi syndrome is associated with low fasting and a blunted postprandial PYY response. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66(2):198–204.
  21. Zipf WB, Berntson GG. Characteristics of abnormal food-intake patterns in children with Prader-Willi syndrome and study of effects of naloxone. *Am J Clin Nutr.* 1987;26(2):277–81.
  22. Hone-Blanchet A, Fecteau S. Overlap of food addiction and substance use disorders definitions: Analysis of animal and human studies. *Neuropharmacology.* 2014;85:81–90.
  23. Butler MG, Manzardo AM, Heinemann J, Loker C, Loker J. Causes of death in Prader-Willi syndrome: Prader-Willi Syndrome Association (USA) 40-year mortality survey. *Genet Med.* 2017;19(6):635–42.
  24. Tunnicliffe P, Woodcock K, Bull L, Oliver C, Penhallow J. Temper outbursts in Prader-Willi syndrome: Causes, behavioural and emotional sequence and responses by carers. *J Intell Disabil Res.* 2014;58(2):134–50.
  25. 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(1): 39–51.
  26. Ogata H, Ihara H, Murakami N, Gito M, Kido Y, Nagai T. Autism spectrum disorders and hyperactive/impulsive behaviors in Japanese patients with Prader-Willi syndrome: A comparison between maternal uniparental disomy and deletion cases. *Am J Med Genet A.* 2014;164A(9):2180–6.
  27. Vogels A, Matthijs G, Legius E, Devriendt K, Frys JP. Chromosome 15 maternal uniparental disomy and psychosis in Prader-Willi syndrome. *J Med Genet.* 2003;40(1):72–3.
  28. Shriki-Tal L, Avrahamy H, Pollak Y, Gross-Tsur V, Genstil L, Hirsch HJ, et al. Psychiatric disorders in a cohort of individuals with Prader-Willi syndrome. *Eur Psychiatry.* 2017;44:47–52.
  29. Beardsmore A, Dorman T, Cooper SA, Webb T. Affective psychosis and Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 1998;42(6):463–71.
  30. Webb T, Maina EN, Soni S, Whittington J, Boer H, Clarke D, et al. In search of the psychosis gene in people with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2008;146A(7):843–53.
  31. Soni S, Whittington J, Holland A, Webb T, Maina E, Boer H, et al. The course and outcome of psychiatric illness in people with Prader-Willi syndrome: Implications for management and treatment. *J Intellect Disabil Res.* 2007;51(1):32–42.
  32. Yang L, Zhan GD, Ding JJ, Wang HJ, Ma D, Huang GY, et al. Psychiatric illness and intellectual disability in the Prader-Willi syndrome with different molecular defects: A meta analysis. *PLoS One.* 2013;8(8):e72640.
  33. Hartley SL, Maclean WE Jr, Butler MG, Zarccone J, Thompson T. Maladaptive behaviors and risk factors among the genetic subtypes of Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2005;136(2):140–5.
  34. Lukoshe A, van den Bosch GE, van der Lugt A, Kushner SA, Hokken-Koelega AC, White T. Aberrant white matter microstructure in children and adolescents with the subtype of Prader-Willi syndrome at high risk for psychosis. *Schizophr Bull.* 2017;43(5):1090–9.
  35. Doe CM, Relkovic D, Garfield AS, Dalley JW, Theobald DE, Humby T, et al. Loss of the imprinted snoRNA mbii-52 leads to increased 5htr2c pre-RNA editing and altered 5HT2CR-mediated behaviour. *Hum Mol Genet.* 2009;18(12):2140–8.
  36. Vortsmann JA, Staal WG, van Daalen E, van Engeland H, Hochstenbach P, Franke L. Identification of novel autism candidate regions through analysis of reported cytogenetic abnormalities associated with autism. *Mol Psych.* 2006;11(1):18–28.
  37. Bennett JA, Germani T, Haqq AM, Zwaigenbaum L. Autism spectrum disorder in Prader-Willi syndrome: A systematic review. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(12):2936–44.
  38. Song DK, Sawada M, Yokota S, Kuroda K, Uenishi H, Kanazawa T, et al. Comparative analysis of autistic traits and behavioral disorders in Prader-Willi syndrome and Asperger disorder. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(1):64–8.
  39. Cox DM, Butler MG. The 15q11.2 BP1-BP2 microdeletion syndrome: A review. *Int J Mol Sci.* 2015;16(2):4068–82.
  40. Vitiello B, Sprent S, Behar D. Obsessive-compulsive disorder in mentally retarded patients. *J Nerv Ment Dis.* 1989;177(4):232–6.
  41. Wigren M, Hansen S. ADHD symptoms and insistence on sameness in Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2005;49(6):449–56.
  42. Skokauskas N, Sweeny E, Meehan J, Gallagher L. Mental health problems in children with Prader-Willi syndrome. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2012;21(3):194–203.
  43. Sedky K, Bennett DS, Pumariega A. Prader willi syndrome and obstructive sleep apnea: Co-occurrence in the pediatric population. *J Clin Sleep Med.* 2014;10(4):403–9.
  44. Cotton S, Richdale A. Brief report: Parental descriptions of sleep problems in children with autism Down syndrome, and Prader-Willi syndrome. *Res Dev Disabil.* 2006;27(2):151–61.
  45. Powell WT, Coulson RL, Crary FK, Wong SS, Ach RA, Tsang P, et al. A Prader-Willi locus lncRNA cloud modulates diurnal genes and energy expenditure. *Hum Mol Genet.* 2013;22(21):4318–28.
  46. Manzardo AM, Weisensel N, Ayala S, Hossain W, Butler MG. Prader-Willi syndrome genetic subtypes and clinical neuropsychiatric diagnoses in residential care adults. *Clin Genet.* 2017, doi: 10.1111/cge.13142.
  47. Lo ST, Collin PJ, Hokken-Koelega AC. Psychiatric disorders in children with Prader-Willi syndrome: Results of a 2-year longitudinal study. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(5):983–91.
  48. Höybye C, Thoren M, Böhm B. Cognitive, emotional, physical, and social effects of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2005;49(4):245–52.
  49. Haqq AM, Stadler DD, Jackson RH, Rosenfeld RG, Purnell JQ, LaFranchi SH. Effects of growth hormone on pulmonary function, sleep quality, behavior, cognition, growth velocity, body composition, and resting energy expenditure in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(5):2206–12.



50. Moix-Gil E, Giménez-Palop O, Caixàs A. Treatment with growth hormone in the Prader-Willi syndrome. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018;65:229–36.
51. Puri MR, Sahl R, Ogden S, Malik S. Prader-Willi syndrome, management of impulsivity, and hyperphagia in an adolescent. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2016;26(4):403–4.
52. Miller JL, Linville TD, Dykens EM. Effects of metformin in children and adolescents with Prader-Willi syndrome and early-onset morbid obesity: A pilot study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;27(1–2):23–9.
53. Salehi P, Hsu I, Azen CG, Mittelman SD, Geffner ME, Jeandron D. Effects of exenatide on weight and appetite in overweight adolescents and young adults with Prader-Willi syndrome. *Pediatr Obes.* 2017;12(3):221–8.
54. Allas S, Caixàs A, Poitou C, Coupaye M, Thuilleaux D, Lorenzini F, et al. AZP-531, an unacylated ghrelin analog, improves food-related behavior in patients with Prader-Willi syndrome: A randomized placebo-controlled trial. *Plos One.* 2018;13(1):e0190849.
55. Senda M, Ogawa S, Nako K, Okamura M, Sakamoto T, Ito S. The glucagon-like peptide-1 analog liraglutide suppresses ghrelin and controls diabetes in a patient with Prader-Willi syndrome. *Endocr J.* 2012;59(10):889–94.
56. De Waele K, Ishkanian SL, Bogarin R, Miranda CA, Ghatei MA, Bloom SR, et al. Long-acting octreotide treatment causes a sustained decrease in ghrelin concentrations but does not affect weight, behaviour and appetite in subjects with Prader-Willi syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(4):381–8.
57. Caixàs A, Bueno M, Couto Y. Cirugía bariátrica en el síndrome de Prader-Willi. En: Rubio-Herrera MA, Ballesteros-Pomar MD, Sánchez-Pernaute A, Torres-García AJ, editores. *Manual de obesidad mórbida.* 2.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2015. p. 479–88.
58. Bonnot O, Cohen D, Thuilleaux D, Consoli A, Cabal S, Tauber M. Psychotropic treatments in Prader-Willi syndrome: A critical review of published literature. *Eur J Pediatr.* 2016;175(1):9–18.
59. Elliott JP, Cherpes G, Kamal K, Chopra I, Harrison C, Riedy M, et al. Relationship between antipsychotics and weight in patients with Prader-Willi syndrome. *Pharmacotherapy.* 2015;35(3):260–8.
60. Kido Y, Sakazume S, Abe Y, Oto Y, Itabashi H, Shiraishi M, et al. Testosterone replacement therapy to improve secondary sexual characteristics and body composition without adverse behavioral problems in adult male patients with Prader-Willi syndrome: An observational study. *Am J Med Genet A.* 2013;161A(9):2167–73.
61. Eiholzer U, Grieser J, Schlumpf M, l'Allemand D. Clinical effects of treatment for hypogonadism in male adolescents with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Horm Res.* 2007;68(4):178–84.
62. Shapira NA, Lessig MC, Lewis MH, Goodman WK, Driscoll DJ. Effects of topiramate in adults with Prader-Willi syndrome. *Am J Ment Retard.* 2004;109(4):301–9.
63. Paepegaey AC, Coupaye M, Jaziri A, Ménesguen F, Dubern B, Polak M, et al. Impact of transitional care on endocrine and anthropometric parameters in Prader-Willi syndrome. *Endocr Connect.* 2018;7(5):663–72.
64. Soni S, Whittington J, Holland AJ, Webb T, Maina EN, Boer H, et al. The phenomenology and diagnosis of psychiatric illness in people with Prader-Willi syndrome. *Psychol Med.* 2008;38(10):1505–14.
65. Tauber M, Mantoulan C, Copet P, Jauregui J, Demeer G, Diene G, et al. Oxytocin may be useful to increase trust in others and decrease disruptive behaviours in patients with Prader-Willi syndrome: A randomised placebo-controlled trial in 24 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6:47.
66. Miller JL, Angulo M. An open-label pilot study of N-acetylcysteine for skin-picking in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2014;164A(2):421–4.
67. Bravo GL, Poje AB, Perissinotti I, Marcondes BF, Villamar MF, Manzardo AM, et al. Transcranial direct current stimulation reduces food-craving and measures of hyperphagia behavior in participants with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet.* 2016;171B(2):266–75.
68. Manning KE, McAllister CJ, Ring HA, Finer N, Kelly CL, Sylvester KP, et al. Novel insights into maladaptive behaviours in Prader-Willi syndrome: Serendipitous findings from an open trial of vagus nerve stimulation. *J Intellect Disabil Res.* 2016;60(2):149–55.
69. De Cock VC, Diene G, Molinas C, Masson VD, Kieffer I, Mimoun E, et al. Efficacy of modafinil on excessive daytime sleepiness in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2011;155A(7):1552–7.
70. Mourelo Álvarez E, Ruiz Ortega M, Sandonis Ruiz LM, Sainz Lobato I, San Millán de Clascá I. Guía de actuación en el síndrome Prader-Willi. Guía dirigida a personal sanitario para el adecuado conocimiento y manejo de una enfermedad poco frecuente llamada síndrome Prader-Willi. *Osakidetza.* 2017.
71. Gabau E, Baena N, Caixàs A, Novell R, Guitart M. Síndrome de Prader-Willi. En: In Pérez de Nanclares G, Lapunzina P, editores. *Enfermedades de impronta. Guías de buena práctica clínica.* Fundación Genzyme; 2015. p. 147–80.
72. Asociación Síndrome Prader-Willi Andalucía. Manual para familiares de personas afectadas por el Síndrome de Prader Willi. Jaén: Asociación Síndrome Prader Willi Andalucía; 2009.