

# Cognición social en el síndrome de Prader-Willi:

## evaluación neuropsicológica e intervenciones psicosociales en población infantojuvenil

Ane Perosanz Hidalgo







Doctorado en Psicología  
Departamento de Psicología  
Facultad de Ciencias de la Salud

**Cognición social en el síndrome de Prader-Willi: evaluación  
neuropsicológica e intervenciones psicosociales en población  
infantojuvenil**

Tesis doctoral presentada por Ane Perosanz Hidalgo, para obtener el título de Doctora por la Universidad de Deusto de acuerdo con los requisitos del título de Doctorado Internacional

**Doctoranda**  
**Ane Perosanz Hidalgo**

**Director**  
**Dr. Juan Francisco López-Paz**

**Director**  
**Dr. Óscar Martínez Gutiérrez**

Bilbao, septiembre 2025



*Esta tesis se ha desarrollado en el Equipo de Investigación Neuro-e-Motion (Equipo de Investigación sobre aspectos Psicosociales de las Enfermedades Raras Neuromusculares, Neuromotoras y del Neurodesarrollo), perteneciente al Departamento de Psicología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Deusto. El Equipo de Investigación Neuro-e-Motion ha sido reconocido por el Gobierno Vasco (Categoría B).*

*Este proyecto ha recibido financiación por parte del Departamento de Educación del Gobierno Vasco bajo el “Programa Predoctoral de Formación de Personal Investigador No Doctor” [PRE\_2021\_1\_0412 a Ane Perosanz Hidalgo].*



El Dr. Juan Francisco López-Paz y el Dr. Óscar Martínez Gutiérrez, profesores de la Universidad de Deusto, investigadores del Equipo de Investigación Neuro-e-Motion y directores de esta tesis, certifican que la tesis titulada **“Cognición social en el síndrome de Prader-Willi: evaluación neuropsicológica e intervenciones psicosociales en población infantojuvenil”** representa un trabajo de investigación original, presentado por Ane Perosanz Hidalgo para optar al título de Doctora.

Director

Director

Dr. Juan Francisco López-Paz

Dr. Óscar Martínez Gutiérrez

Bilbao, septiembre 2025



*Agradecimientos,*

*Mediante las siguientes líneas deseo expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han contribuido al desarrollo de esta tesis doctoral. Sin su apoyo, guía y motivación, este trabajo no habría sido posible.*

*En primer lugar, quiero realizar un reconocimiento especial a mis directores de tesis, el Dr. Juan Francisco López-Paz y el Dr. Óscar Martínez Gutiérrez.*

*Juan Fran, gracias por haberme guiado hacia un ámbito de investigación que no solo me apasiona, sino que deseo seguir explorando a su lado. Ha sido un auténtico privilegio aprender y crecer junto a usted. Agradezco profundamente su apoyo constante, sus palabras certeras y su templanza, así como la confianza depositada en mi trabajo. Gracias también por reconocer mis esfuerzos, celebrar mis logros, y darme la libertad de tomar decisiones y seguir mis propios criterios. Su dedicación y compromiso con este proyecto han sido claves para que esta tesis pudiera ver la luz. Le estoy sinceramente agradecida por todas y cada una de las oportunidades que me ha brindado.*

*Óscar, gracias por su inestimable guía, apoyo constante y compromiso a lo largo de todo este proceso. Ha sido un verdadero honor poder aprender junto a usted. Su experiencia, motivación y respaldo han sido fundamentales para la realización de este trabajo. Le agradezco no solo su acompañamiento, sino también sus valiosos consejos, su confianza en mis capacidades y su manera optimista de afrontar cada reto. Ha sido un director excepcional y me siento profundamente afortunada por haber contado con usted en este camino.*

*Gracias a ambos, de todo corazón.*

*Asimismo, quisiera hacer una mención especial al Dr. Imanol Amayra Caro, investigador principal del Equipo de Investigación Neuro-e-Motion (Equipo de Investigación sobre aspectos Psicosociales de las Enfermedades Raras Neuromusculares, Neuromotoras y del Neurodesarrollo). Ha sido un verdadero privilegio haber tenido la oportunidad de formarme de la mano de un profesional como usted. Gracias por confiar en mí, por brindarme la oportunidad de formar parte del equipo, y por acompañarme con tanta cercanía a lo largo de este camino.*

*Agradezco especialmente su comprensión ante mis tiempos, su confianza para que pudiera actuar con autonomía, y su fe constante en que lograría culminar este proceso. Su implicación activa en el desarrollo de esta tesis y, en general, durante todo el proceso doctoral, ha sido fundamental para mi crecimiento tanto científico como personal. No puedo más que expresarle mi más sincera gratitud.*

*Igualmente, quiero extender mi agradecimiento a todos y cada uno de mis compañeros del Equipo de Investigación Neuro-e-Motion. Gracias por vuestro apoyo, por el cariño incondicional y por estar siempre disponibles. Gracias por escucharme, aconsejarme y animarme, especialmente en los momentos más difíciles. Estoy profundamente agradecida por todo lo que me habéis aportado. Sin vosotros, este camino no habría sido el mismo.*

*Muchas gracias, de corazón.*

*Por otro lado, quisiera rendir homenaje a la Dra. Lina Grasso, directora del Centro de Investigación de Psicología y Psicopedagogía (CIPP) de la Pontificia Universidad Católica Argentina Santa María de los Buenos Aires (UCA). Gracias por brindarme la oportunidad de colaborar con su equipo durante la estancia internacional*

*del doctorado. Ha sido, sin duda, una de las experiencias más enriquecedoras de mi vida.*

*Le agradezco profundamente su confianza, dedicación y cercanía, así como la calidez con la que me acompañó en todo momento. Recuerdo especialmente cuando me animó a realizar una revisión sistemática sobre programas de intervención psicosocial dirigidos a mejorar las habilidades socioemocionales de menores con síndrome de Prader-Willi. Quién nos iba a decir en aquel momento que ese trabajo acabaría convirtiéndose en uno de los artículos que hoy forman parte de esta tesis doctoral. ¡Qué alegría haberlo conseguido!*

*Asimismo, quiero agradecer especialmente al Dr. Roselli por su compromiso, su constante apoyo y su disposición durante toda la estancia. Me siento muy afortunada por haber podido aprender tanto a su lado. También quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todo el equipo del CIPP. Gracias por acogerme desde el primer momento como a una más, por crear un ambiente tan cercano, y por cuidarme con tanto cariño dentro y fuera del centro de investigación. Vuestra generosidad, profesionalidad y apoyo han dejado una huella imborrable en esta etapa de mi vida.*

*Igualmente, quisiera expresar mi agradecimiento a la Dra. Jorgelina Stegmann por haberme brindado la oportunidad de colaborar en la Fundación SPINE (Socio Inmuno Neuro Endocrinología). Ha sido un verdadero privilegio aprender de una experta en síndrome de Prader-Willi como usted.*

*Le agradezco profundamente la confianza depositada en mí desde el primer momento y la cálida acogida que me ofreció. Haber podido participar activamente en las rotaciones de psicología y psicopedagogía, así como llevar a cabo evaluaciones exhaustivas con pacientes, ha sido una experiencia de gran valor formativo y humano.*

*Le estaré siempre agradecida por haber hecho posible una de las experiencias más enriquecedoras de mi vida.*

*Asimismo, quiero dar las gracias de corazón al resto de compañeras de la Fundación SPINE. No solo compartimos trabajo y aprendizajes, sino que establecimos vínculos personales que hicieron que esta experiencia fuera aún más especial. Vuestra amistad, cercanía y apoyo hicieron que cada día en la Fundación se convirtiera en una experiencia enriquecedora e inolvidable.*

*Gracias, por tanto.*

*Igualmente, deseo expresar mi agradecimiento al Hospital Universitario de Cruces y al Hospital Universitario de Basurto, así como a la Asociación Española para el Síndrome de Prader-Willi (AESPW), la Associació Catalana Síndrome Prader-Willi (ACSPW), la Asociación del Síndrome de Prader-Willi de Andalucía (SPWA), y la Asociación Valenciana Síndrome Prader-Willi (AVSPW), por la confianza depositada y su colaboración en este proyecto de investigación.*

*Quisiera hacer también un reconocimiento muy especial a las familias y pacientes que han formado parte de este trabajo. A las familias, gracias por abrirme las puertas de sus hogares, por recibirme con generosidad y por facilitarme tanto el camino. Nunca olvidaré los cafés y charlas tras las evaluaciones de sus hijos, cuando me confiaron sus historias con gran honestidad, las cuales guardo con respeto y gratitud. A los pacientes, gracias por enseñarme tanto. Sois una fuente constante de inspiración y un ejemplo de superación para todos. Nunca dejéis de luchar.*

*Por otro lado, quisiera dar las gracias a mis seres queridos.*

*Aita y ama, no existen palabras suficientes para expresar todo lo que habéis hecho por mí. Gracias por ser mi refugio, mi inspiración y mi motor en cada paso de*

*esta aventura académica y vital. Vuestro amor incondicional, vuestra paciencia infinita y vuestra fe constante en mis capacidades han sido mi apoyo más sólido. Gracias por estar siempre a mi lado, por sostenerme, escucharme, darme calma, animarme en los momentos difíciles y nunca dejar de creer en mí. Este logro es tanto vuestro como mío, porque sin vuestro apoyo incondicional no habría sido posible. Espero que os sintáis orgullosos.*

*Xabi, gracias por ser el mejor hermano mellizo del mundo. Gracias por ser mi equilibrio, mi compañero incondicional y mi otra mitad. Has estado a mi lado en cada etapa de este proceso con una comprensión única, de esas que solo nosotros compartimos, y que se hizo aún más fuerte gracias a la experiencia de vivir juntos el doctorado. Haber llegado hasta aquí contigo de la mano da a este logro un significado aún más especial.*

*También quiero agradecer al resto de mi familia por su cariño constante y por haberme cuidado y acompañado con tanto amor durante esta etapa tan importante de mi vida. Sois, sin duda, la mejor familia que podría tener.*

*Por último, quisiera agradecer el apoyo de mis amigas y amigos de la “kuadrilla”, quienes también son familia. Gracias por ser ese espacio de respiro, alegría y complicidad que tanto necesité a lo largo de estos años. Cada conversación, mensaje de apoyo y “poteo” fueron clave para mantener el equilibrio y seguir adelante. Sé que estáis profundamente orgullosos de mí, y eso me hace inmensamente feliz. Gracias por preocuparos, por estar siempre, y por cuidarme y apoyarme tanto. Gracias también por celebrar cada pequeño avance como si fuera propio. Sois los mejores amigos que podría tener. Sin vosotros, nada de esto habría sido posible.*

*Asimismo, quisiera hacer un reconocimiento especial a mis amigas del alma: Miren, Ainho, Jani, Maider y Nere. Gracias por estar a mi lado durante todos estos años, por tener siempre un momento para mí, por animarme en los momentos difíciles y por no soltarme nunca la mano. Gracias por hacerme la vida más bonita.*

*Tane, gracias por ser mi hermana trilliza. Gracias por quererme y cuidarme tanto, por preocuparte, por escucharme, por intentar entenderme, por soportar con paciencia mis rabietas y por, simplemente, quedarte. Gracias por sacarme una sonrisa, por hacerme reír hasta llorar, por sacarme a bailar... La vida es mucho más divertida a tu lado. Eres un torbellino que vuelve loco a todo el que te rodea, pero que deja huella allá por donde va. Siempre serás mi persona favorita.*

*Lara, gracias por ser luz. Eres la persona más buena y pura que conozco, y me siento afortunada de formar parte de tu vida. Gracias por los abrazos y las confesiones a deshora, por mirarme como lo haces, y por valorarme y aceptarme tal y como soy. Gracias, también, por tener siempre las palabras justas en el momento adecuado. Como ya he dicho: eres luz.*

*No sé qué habría sido de mí sin todas vosotras.*

*A mi ama, aita y hermano.*



*“In my early professional years I was asking the question: How can I treat, or cure, or change this person? Now I would phrase the question in this way: How can I provide a relationship which this person may use for his own personal growth?”*

Carl R. Rogers

*On becoming a person: A therapist's view of psychotherapy (1961)*



## Índice de contenidos

Prefacio.....	xxiii
Glosario de abreviaturas.....	xxvii
1. Abstract.....	33
2. Introducción.....	43
2.1. Enfermedades raras o de baja frecuencia.....	43
2.1.1. Definición, características y necesidades no cubiertas.....	43
2.1.2. Clasificación.....	45
2.2. Síndrome de Prader-Willi.....	48
2.2.1. Contexto histórico.....	48
2.2.2. Definición, epidemiología y etiología.....	49
2.2.3. Diagnóstico clínico.....	53
2.2.3.1. Diagnóstico prenatal.....	60
2.2.4. Manifestaciones clínicas.....	61
2.2.4.1. Historia natural.....	61
2.2.4.2. Diferencias clínicas por subtipos genéticos.....	65
2.2.5. Mecanismo fisiopatológico.....	67
2.2.6. Comorbilidad.....	68
2.2.6.1. Trastorno del espectro autista.....	68
2.2.7. Tratamiento y pronóstico.....	70
2.3. Cognición social.....	75
2.3.1. Reconocimiento de emociones.....	75
2.3.2. Teoría de la mente.....	77
2.3.3. Empatía.....	82
2.3.4. Implicaciones en el síndrome de Prader-Willi.....	84
2.4. Realidad virtual.....	88

2.4.1. Definición y características .....	88
2.4.2. Aplicabilidad en psicología.....	89
2.4.3. Aplicaciones en enfermedades raras o de baja frecuencia .....	91
2.5. Justificación del estudio.....	93
3. Objetivos del estudio e hipótesis .....	99
3.1. Artículo I.....	99
3.2. Artículo II .....	100
3.3. Artículo III .....	102
4. Métodos .....	107
4.1. Artículo I.....	107
4.1.1. Muestra.....	107
4.1.1.1. Grupo clínico .....	107
4.1.1.2. Grupo control.....	108
4.1.2. Protocolo de evaluación: pruebas neuropsicológicas y clínicas.....	109
4.1.3. Análisis estadísticos .....	113
4.2. Artículo II .....	114
4.2.1. Muestra.....	114
4.2.1.1. Grupos clínicos .....	114
4.2.1.2. Grupo control.....	115
4.2.2. Protocolo de evaluación: pruebas neuropsicológicas y clínicas.....	116
4.2.3. Análisis estadísticos .....	120
4.3. Artículo III .....	122
4.3.1. Diseño.....	122
4.3.2. Criterios de elegibilidad .....	122
4.3.3. Estrategias de búsqueda .....	123
4.3.4. Evaluación de la calidad de los estudios .....	127
4.4. Declaración ética.....	128

5. Resultados.....	131
5.1. Artículo I.....	131
<i>“Comparative study of emotional facial expression recognition among Prader-Willi syndrome subtypes”</i>	
5.2. Artículo II .....	131
<i>“Comparative analysis of emotional facial expression recognition and empathy in children with Prader-Willi syndrome and autism spectrum disorder”</i>	
5.3. Artículo III .....	131
<i>“Systematic review of intervention programs designed to improve the socioemotional skills of children and adolescents with Prader-Willi syndrome”</i>	
6. Discusión .....	183
7. Conclusions .....	213
8. Referencias .....	223
9. Anexos .....	283
9.1. Anexo 1: Consentimiento Informado .....	283
9.2. Anexo 2: Entrevista sobre Información Sociodemográfica y Clínica .....	285
9.3. Anexo 3: Estudio de Validación del Programa “Deusto-e-Motion 1.0”.....	287
9.4. Anexo 4: Estudio de Validación del Programa “Facially Expressed Emotion Labeling (FEEL)” .....	289
9.5. Anexo 5: Esquema del Programa “Deusto-e-Motion 1.0” .....	291
9.6. Anexo 6: Dictamen del Comité de Ética .....	299



Esta tesis ha sido presentada con el objetivo de obtener el título de Doctora por la Universidad de Deusto, y es el resultado de tres estudios llevados a cabo en el Equipo de Investigación Neuro-e-Motion, vinculado al Departamento de Psicología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Deusto. Se detallan a continuación los artículos publicados en revistas indexadas junto con los indicadores de calidad (ISI Web of Science y Journal Citation Reports).

### **Artículo I**

**Perosanz, A.,** López-Paz, J. F., Amayra, I., García, M., y Martínez, O. (2025). Comparative study of emotional facial expression recognition among Prader-Willi syndrome subtypes. *Journal of Intellectual Disability Research*, 69(1), 44–54. <https://doi.org/10.1111/jir.13186>

[IF: 2.0; Q1 Education, Special]

### **Artículo II**

**Perosanz, A.,** Martínez, O., Espinosa-Blanco, P., García, I., Al-Rashaida, M., y López-Paz, J. F. (2024). Comparative analysis of emotional facial expression recognition and empathy in children with Prader-Willi syndrome and autism spectrum disorder. *BMC Psychology*, 12(1), 94. <https://doi.org/10.1186/s40359-024-01590-3>

[IF: 3.0; Q1 Psychology, Multidisciplinary]

### **Artículo III**

**Perosanz, A.,** Martínez, O., Roselli, N., Pérez-Núñez, P., Anguiano, S., y López-Paz, J. F. (2025). Systematic review of intervention programs designed to improve the socioemotional skills of children and adolescents with Prader-Willi syndrome. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 130(6), 475–489. <https://doi.org/10.1352/1944-7558-130.6.475>

[IF: 2.0; Q1 Education, Special]



## ***Prefacio***

El síndrome de Prader-Willi es una enfermedad congénita, poco frecuente y generalmente no hereditaria, causada por una alteración genética que da lugar a un cuadro clínico complejo y variable. En la búsqueda de una posible cura, la investigación se ha centrado principalmente en los mecanismos fisiopatológicos y en las comorbilidades asociadas que limitan la esperanza de vida de las personas afectadas. Sin embargo, en los últimos años ha aumentado el interés por los aspectos cognitivos, conductuales y emocionales del síndrome. A pesar de ello, las necesidades neuropsicosociales que presentan estos pacientes, enmarcadas dentro del dominio neuropsicológico de la cognición social, aún no han sido debidamente investigadas en la población infantojuvenil, a pesar de su impacto en la calidad de vida. Asimismo, son escasas las investigaciones centradas en el abordaje terapéutico de estas necesidades, aunque la atención psicológica se considera un pilar fundamental dentro del cuidado multidisciplinar de estos pacientes. De manera que, teniendo en cuenta la falta de datos empíricos sobre el rendimiento en cognición social y la limitada evidencia sobre intervenciones terapéuticas en este ámbito, se consideró oportuno desarrollar la presente tesis doctoral.

El objetivo principal de esta tesis fue realizar una primera estimación del rendimiento neuropsicológico en cognición social en niños con síndrome de Prader-Willi, centrándose específicamente en el reconocimiento emocional, la empatía y la teoría de la mente. Para ello, se llevó a cabo una evaluación neuropsicológica del funcionamiento en cognición social, con el propósito de reducir la brecha existente en la evidencia empírica y proporcionar datos que puedan orientar el diseño futuro de intervenciones dirigidas a esta población.

En una segunda fase del proyecto, se desarrolló una revisión sistemática exhaustiva sobre los programas de intervención psicosocial destinados a abordar las necesidades neuro-psicosociales de estos menores. La realización de este estudio se justifica por la necesidad de analizar de forma rigurosa los programas existentes, identificando aquellos que han demostrado ser efectivos en la mejora de las habilidades socioemocionales. Esta necesidad se ve acentuada por la escasez de literatura centrada específicamente en intervenciones diseñadas para menores con síndrome de Prader-Willi, lo que limita la capacidad de los profesionales para desarrollar propuestas terapéuticas basadas en la evidencia.

Partiendo del desarrollo del marco teórico, este trabajo comienza con una breve descripción de las enfermedades raras o de baja frecuencia, con el fin de contextualizar y dar paso a la patología objeto de estudio: el síndrome de Prader-Willi. En este apartado se abordan su etiología, epidemiología, manifestaciones clínicas, evolución y opciones terapéuticas. A continuación, se presenta un tercer bloque centrado en el funcionamiento en cognición social en esta población. Posteriormente, se incluye una sección dedicada a la realidad virtual, destacando su aplicabilidad en el ámbito de la psicología y su potencial en el tratamiento de enfermedades raras.

Tras la exposición del marco de referencia, se presentan los tres artículos científicos que componen esta tesis doctoral, a través de los cuales se da respuesta a los objetivos e hipótesis planteados. Finalmente, se expone la discusión de los resultados, las conclusiones generales del trabajo y, por último, los anexos vinculados al contenido de la tesis.

En cuanto a su contribución científica y social, esta tesis ha buscado destacar la importancia de atender al dominio neuropsicológico de la cognición social en pacientes pediátricos con síndrome de Prader-Willi, desde un enfoque psicológico integrado en el

cuidado multidisciplinar. El objetivo ha sido contribuir a una mejor comprensión de las dificultades neuro-psicosociales de este colectivo, promoviendo su detección temprana y el diseño de intervenciones ajustadas a sus necesidades. Asimismo, a través de la revisión sistemática realizada, este trabajo ofrece modelos de intervención psicosocial orientados a reforzar el desempeño en cognición social, lo que a su vez puede favorecer el ajuste psicosocial y la calidad de vida de los pacientes. En definitiva, este proyecto de investigación pretende responder a las demandas actuales de la comunidad científica y, sobre todo, aportar al cuidado, desarrollo y bienestar de las personas con síndrome de Prader-Willi.



## ***Glosario de abreviaturas***

**ABA** - Applied Behavior Analysis

**ACGS** - Association for Clinical Genomic Science

**ACSPW** - Associació Catalana Síndrome Prader-Willi

**ADN** - Ácido desoxirribonucleico

**AESPW** - Asociación Española para el Síndrome de Prader-Willi

**APNABI** - Asociación de Padres de Niños con Autismo de Bizkaia

**ASPWA** - Asociación del Síndrome de Prader-Willi de Andalucía

**AVSPW** - Asociación Valenciana Síndrome Prader-Willi

**BP** - Breakpoints

**CE** - Competencia emocional

**CI** - Cociente intelectual

**CS** - Cognición social

**DEL** - Deletion

**DI** - Discapacidad intelectual

**DSM-5-TR** - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision

**EA** - Enfermedad de Alzheimer

**EMN** - Enfermedades de las motoneuronas

**EMQN** - European Molecular Genetics Quality Network

**EP** - Educación Primaria

**ER** - Enfermedades raras

**FDA** - Food and Drug Administration

**FE** - Fobia específica

**FISH** - Fluorescence in situ hybridisation

**FS** - Fobia social

**ID** - Imprinting defects

**idic(15)** - Síndrome isodecéntrico 15

**ISRS** - Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

**GH** - Growth hormone

**GLP-1** - Glucagon-like peptide-1

**MCC** - Congenital cerebellar malformations

**MS-MLPA** - Methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification

**MS-PCR** - Methylation-specific polymerase chain reaction

**mUPD** - Maternal uniparental dysomy

**NIPS** - Non-invasive prenatal screening

**OSF** - Open Science Framework

**PEH** - Paraplejías espásticas hereditarias

**PET** - Positron emission tomography

**PRISMA** - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

**RFLP** - Restriction fragment length polymorphism

**RM** - Resonancia magnética

**RMf** - Resonancia magnética funcional

**RV** - Realidad virtual

**SA** - Síndrome de Angelman

**SD** - Síndrome de Down

**SNC** - Sistema nervioso central

**SPSS** - Statistical Package for the Social Sciences

**SPW** - Síndrome de Prader-Willi

**SR** - Síndrome de Rett

**SW** - Síndrome de Williams

**SXF** - Síndrome X Frágil

**TAG** - Trastorno de ansiedad generalizada

**TAS** - Trastorno de ansiedad social

**TDAH** - Trastorno por déficit de atención con hiperactividad

**tDCS** - Transcranial direct current stimulation

**TEA** - Trastorno del espectro autista

**TEPT** - Trastorno de estrés postraumático

**TND** - Trastorno negativista desafiante

**TOC** - Trastorno obsesivo-compulsivo

**ToM** - Theory of Mind

**TP** - Trastorno psicótico

**TPD** - Trastorno de personalidad dependiente

**TS** - Trastorno del sueño

**TSS** - Trastorno de síntomas somáticos

**VNS** - Vagus nerve stimulation

**VRET** - Virtual Reality Exposure Therapy

**VRSM** - Virtual Reality Self-Monitoring

**VR-SPIRIT** - Virtual Reality Social Prediction Training

**WES** - Whole exome sequencing

**WGS** - Whole genome sequencing

$\chi^2$  - Chi-cuadrado

## **I. Abstract**



## 1. Abstract

Prader-Willi syndrome (PWS) is a congenital, generally nonhereditary, low-frequency disease caused by a genetic disorder that results in a complex and variable clinical picture. For years, research has focused on its nutritional implications and pathophysiological features. However, in recent times there has been increasing interest in the cognitive, behavioral and emotional aspects of the syndrome. Nevertheless, the neuro-psychosocial needs presented by these patients, which fall within the neuropsychological domain of social cognition (SC), have not yet been adequately investigated in the child and adolescent population, despite their impact on quality of life. In this context, the aim of the present thesis was, on the one hand, to develop a first estimate of neuropsychological performance in SC, specifically in emotional recognition, empathy and Theory of Mind (ToM); and on the other hand, to carry out a systematic review of existing psychosocial interventions aimed at improving functioning in SC and emotional competence (EC) in these minors.

This thesis includes three scientific studies. The *first study* compared the ability to recognize emotional facial expressions (both in terms of response accuracy and reaction time) between children with the main subtypes of PWS: deletion (DEL) and maternal uniparental disomy (mUPD), and a healthy control group. For this purpose, two types of scenarios were differentiated: non-contextualized (identification of a specific emotional facial expression, emotional recognition task) and contextualized (association of an emotional facial expression with an interaction in a virtual reality (VR) environment, empathy task).

The *second study*, in line with the previous one, analyzed neuropsychological performance in SC comparing three groups: a clinical group with PWS, a clinical group with autism spectrum disorder (ASD) and a group of healthy controls. As in the first

study, non-contextualized and contextualized scenarios were used. In addition, exclusively between the clinical groups, possible differences in working memory, autistic symptomatology and tasks related to emotional recognition and ToM were analyzed.

The results obtained in the first two studies suggest that the difficulty in recognizing emotional facial expressions, both in contextualized and non-contextualized settings, constitutes an evident deficit in the SC domain in children with PWS. This limitation may contribute to the difficulties they often present in establishing relationships with typically developing peers. Unexpectedly, the first study showed that specific emotion recognition in non-contextualized settings is not significantly associated with the genetic subtype of PWS. However, in contextualized scenarios, that is, in tasks related to empathy, a longer reaction time was observed in children with mUPD PWS, which could be explained by their similarity in performance with children with ASD, given their higher propensity to present autistic traits compared to children with DEL PWS. The findings of the second study, in addition to confirming difficulties in emotional recognition and cognitive empathy in children with PWS, evidenced significantly lower performance in ToM skills compared to children with ASD. However, the latter showed greater difficulties in social interactions than children with PWS. Taken together, both studies highlight the weaknesses in the social domain and difficulties in emotional adjustment presented by these patients, underscoring the need to address SC as a fundamental component within their psychological and educational care.

Therefore, in a second phase of the research, an exhaustive systematic review of psychosocial intervention programs aimed at improving SC and EC in children with PWS was carried out, giving rise to the *third study* included in this thesis. The results

evidenced the efficacy of six psychosocial intervention programs as a viable therapeutic option for the development of socioemotional skills in children and adolescents with PWS. Likewise, the use of remote intervention through telehealth was supported as an applicable and promising alternative in this context.

The findings of this thesis contribute significantly to the understanding of cognitive, social and emotional manifestations in children with PWS, and support the need to consider the neuro-psychosocial aspects of the group in both detection and early intervention. Specifically, this work represents a first contribution to the scientific literature on the neuropsychological difficulties in SC observed in children with PWS, supporting its inclusion as a key variable in clinical screening protocols. Additionally, the systematic review provides a solid empirical foundation to guide future research, promoting the design and implementation of intervention programs that are better tailored to the social and emotional needs of this population, thereby contributing to improved psychosocial adjustment and enhanced quality of life. Taken together, these findings lay the groundwork for the development of new lines of research and targeted mental health interventions aimed at improving the comprehensive care of pediatric populations with PWS.

*Keywords:* Prader-Willi syndrome · Neuro-psychosocial needs · Neuropsychological assessment · Psychosocial intervention · Social cognition · Virtual reality



## 1. Resumen

El síndrome de Prader-Willi (SPW) es una enfermedad congénita, generalmente no hereditaria y de baja frecuencia, causada por una alteración genética que da lugar a un cuadro clínico complejo y variable. Durante años, la investigación se ha centrado en sus implicaciones nutricionales y características fisiopatológicas. Sin embargo, en los últimos tiempos ha aumentado el interés por los aspectos cognitivos, conductuales y emocionales del síndrome. No obstante, las necesidades neuro-psicosociales que presentan estos pacientes, que se enmarcan en el dominio neuropsicológico de la cognición social (CS), aún no han sido adecuadamente investigadas en la población infantojuvenil, a pesar de su impacto en la calidad de vida.

En este contexto, el objetivo de la presente tesis fue, por un lado, desarrollar una primera estimación del rendimiento neuropsicológico en CS, concretamente en reconocimiento emocional, empatía y teoría de la mente (ToM, por sus siglas en inglés *Theory of Mind*); y por otro, llevar a cabo una revisión sistemática de las intervenciones psicosociales existentes destinadas a mejorar el funcionamiento en CS y la competencia emocional (CE) de estos menores.

Esta tesis está compuesta por tres estudios científicos. El *primer estudio* comparó la capacidad de reconocimiento de expresiones faciales emocionales (tanto en términos de precisión de respuesta como de tiempo de reacción) entre niños con los principales subtipos del SPW: deleción (DEL, por sus siglas en inglés *deletion*) y disomía uniparental materna (mUPD, por sus siglas en inglés *maternal uniparental disomy*), y un grupo control con desarrollo típico. Para ello, se diferenciaron dos tipos de escenarios: no contextualizados (identificación de una expresión facial emocional específica, tarea de reconocimiento emocional) y contextualizados (asociación de una

expresión facial emocional con una situación de interacción social en un entorno de realidad virtual (RV), tarea de empatía).

El *segundo estudio*, en línea con el anterior, analizó el rendimiento neuropsicológico en CS comparando tres grupos: un grupo clínico con SPW, un grupo clínico con trastorno del espectro autista (TEA) y un grupo control con desarrollo típico. Al igual que en el primer estudio, se emplearon escenarios no contextualizados y contextualizados. Además, exclusivamente entre los grupos clínicos, se analizaron posibles diferencias en memoria de trabajo, sintomatología del espectro autista y tareas relacionadas con reconocimiento emocional y ToM.

Los resultados obtenidos en los dos primeros estudios sugieren que la dificultad para reconocer expresiones faciales emocionales, tanto en escenarios contextualizados como no contextualizados, constituye un déficit evidente en el dominio de la CS en niños con SPW. Esta limitación podría contribuir a las dificultades que suelen presentar para establecer relaciones con sus pares con un desarrollo típico. De forma inesperada, el primer estudio mostró que el reconocimiento de emociones específicas en escenarios no contextualizados no se asocia significativamente con el subtipo genético de SPW. Sin embargo, en escenarios contextualizados, es decir, en tareas vinculadas con la empatía, se observó un mayor tiempo de reacción en los niños con mUPD SPW, lo que podría explicarse por su similitud en el desempeño con niños con TEA, dada su mayor propensión a presentar rasgos del espectro autista en comparación con los niños con DEL SPW. Los hallazgos del segundo estudio, además de confirmar las dificultades en reconocimiento emocional y empatía cognitiva en los niños con SPW, evidenciaron un desempeño significativamente inferior en habilidades de ToM en comparación con los niños con TEA. No obstante, estos últimos mostraron mayores dificultades en las interacciones sociales que los niños con SPW. En conjunto, ambos estudios ponen de

manifiesto las debilidades en el ámbito social y las dificultades en el ajuste emocional que presentan estos pacientes, subrayando la necesidad de abordar la CS como un componente fundamental dentro de su atención psicológica y educativa.

Por ello, en una segunda fase de la investigación se llevó a cabo una revisión sistemática exhaustiva de programas de intervención psicosocial dirigidos a mejorar la CS y la CE en menores con SPW, dando lugar al *tercer estudio* que compone esta tesis. Los resultados evidenciaron la eficacia de seis programas de intervención psicosocial como opción terapéutica viable para el desarrollo de habilidades socioemocionales en niños y adolescentes con SPW. Asimismo, se respaldó el uso de la intervención remota mediante telesalud como una alternativa aplicable y prometedora en este contexto.

Los hallazgos de esta tesis contribuyen significativamente a la comprensión de las manifestaciones cognitivas, sociales y emocionales en menores con SPW, y respaldan la necesidad de considerar los aspectos neuro-psicosociales del colectivo tanto en la detección como en la intervención temprana. En concreto, este trabajo constituye una primera aproximación en la literatura científica sobre las dificultades en el rendimiento neuropsicológico en CS que presentan estos menores, promoviendo su consideración como una variable clave en los protocolos de cribado clínico. Asimismo, la revisión sistemática ofrece una base empírica sólida para orientar futuras investigaciones, fomentando el diseño y la implementación de programas de intervención más adaptados a las necesidades sociales y emocionales de esta población, y contribuyendo así a una mejor adaptación psicosocial y a una mayor calidad de vida. En conjunto, estos hallazgos sientan las bases para el desarrollo de nuevas líneas de investigación e intervenciones específicas en el ámbito de la salud mental, orientadas a mejorar la atención integral de la población pediátrica con SPW.

*Palabras clave:* Síndrome de Prader-Willi · Necesidades neuro-psicosociales · Evaluación neuropsicológica · Intervención psicosocial · Cognición social · Realidad virtual

## **II. Introducción**



## **2. Introducción**

### **2.1. Enfermedades raras o de baja frecuencia**

A continuación, se presentan brevemente las principales características y las necesidades específicas de las enfermedades raras (ER) o de baja frecuencia, así como una clasificación clínica de las mismas.

#### ***2.1.1. Definición, características y necesidades no cubiertas***

Las ER o de baja frecuencia, también conocidas como enfermedades huérfanas, constituyen un conjunto amplio, diverso y complejo de patologías que afectan a un número reducido de personas en comparación con la población general (Castro et al., 2021; Nguengang Wakap et al., 2020). En este sentido, su denominación y conceptualización están estrechamente vinculadas al criterio de prevalencia.

A pesar de la ausencia de un consenso universal, se considera ER a aquella condición que afecta a menos de 5 personas por cada 10.000 habitantes (Nguengang Wakap et al., 2020). Se estima que aproximadamente 400 millones de personas en todo el mundo conviven con una ER, lo que equivale al 3.5–5.9 % de la población global (Nguengang Wakap et al., 2020; The Lancet Global Health, 2024). En el contexto europeo, la prevalencia estimada es de 30 millones de personas afectadas (Nguengang Wakap et al., 2020), mientras que en España la cifra asciende a cerca de 3 millones (Riera-Mestre, 2022).

No obstante, a pesar de su baja prevalencia individual, el número total de ER identificadas resulta considerable, con aproximadamente 7.000 entidades diferentes descritas hasta la fecha (Nguengang Wakap et al., 2020; The Lancet Global Health, 2024). Este dato pone de manifiesto que, en conjunto, las ER representan un desafío significativo para la salud pública, no solo por su magnitud acumulada, sino también

por el profundo impacto que generan en la calidad de vida de los pacientes y sus familias.

En general, las ER se consideran patologías complejas, graves, potencialmente crónicas y degenerativas, con un impacto multisistémico que con frecuencia conlleva discapacidad física, sensorial y/o cognitiva (Ward et al., 2022). Una proporción significativa de estas enfermedades tiene origen genético, ya sea monogénico, cromosómico o multifactorial. De hecho, se estima que aproximadamente el 72 % de las ER presentan un componente genético y que más del 70 % de estos trastornos se manifiestan durante la infancia, afectando principalmente a la población pediátrica (Nguengang Wakap et al., 2020). No obstante, dada la gravedad de su curso clínico y la elevada tasa de mortalidad prematura asociada, la prevalencia acumulada resulta mayor en la población adulta (Posada et al., 2008). Por otro lado, las ER de etiología no genética (como las de origen autoinmune, infeccioso, oncológico o ambiental) también muestran un curso crónico, progresivo y de afectación multisistémica.

El proceso diagnóstico de las ER representa uno de los principales desafíos tanto para los profesionales de la salud como para los propios pacientes. La inespecificidad de los síntomas, la limitada formación médica en este ámbito y la escasez de pruebas diagnósticas específicas dificultan considerablemente la identificación temprana de estas patologías. Como consecuencia, los pacientes pueden tardar años en obtener un diagnóstico preciso. De hecho, se estima que el tiempo medio para recibir un diagnóstico certero supera los cinco años, y que en muchos casos es necesaria la evaluación por parte de múltiples especialistas antes de alcanzar una conclusión definitiva (Austin et al., 2017). Esta demora diagnóstica repercute directamente en el tratamiento, el pronóstico y la calidad de vida de los afectados.

Otro aspecto crítico de estas patologías es la limitada disponibilidad de tratamientos eficaces. Estos fármacos, denominados “medicamentos huérfanos”, están diseñados específicamente para abordar enfermedades poco frecuentes (Dooms, 2023). Sin embargo, su desarrollo se ve restringido por numerosos factores, como los elevados costes, la falta de financiación específica, la heterogeneidad clínica de las ER y la dificultad para reclutar pacientes en los ensayos clínicos (Jonker et al., 2024). Como consecuencia, se estima que solo el 5 % de las ER disponen de un tratamiento aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés *Food and Drug Administration*) de los Estados Unidos (Austin et al., 2017; Fermaglich y Miller, 2023).

Todas estas particularidades de las ER evidencian las numerosas necesidades no cubiertas de las personas afectadas y de sus familias (Castro et al., 2021; Tumiene et al., 2022). En este sentido, teniendo en cuenta el impacto de estas patologías en las actividades básicas de la vida diaria, la salud mental y el bienestar social, tanto del paciente como de su entorno familiar, resulta imprescindible una atención integral, orientada a mitigar su repercusión global y a dar respuesta a las demandas específicas de apoyo psicosocial (Castro et al., 2021; Witt et al., 2023).

### ***2.1.2. Clasificación***

La clasificación de las ER puede abordarse desde distintos enfoques: etiológico, fisiopatológico, genético o clínico. No obstante, la clasificación clínica resulta especialmente útil en contextos asistenciales e investigativos, ya que agrupa las enfermedades según los sistemas orgánicos afectados o las funciones biológicas alteradas, lo que permite una aproximación más estructurada y funcional.

Entre los principales grupos clínicos de ER se encuentran: las enfermedades neuromusculares, los trastornos del neurodesarrollo, los errores innatos del metabolismo, las enfermedades hematológicas raras, las enfermedades inmunológicas/autoinmunes raras, los síndromes genéticos multisistémicos, las enfermedades de órganos específicos, las enfermedades oncológicas raras y las enfermedades infecciosas raras (Fernandes et al., 2016; Tangye et al., 2020). En la Tabla 1 se presenta una clasificación clínica general de las ER.

Disponer de una clasificación clínica sistematizada de las ER resulta fundamental para optimizar su abordaje diagnóstico, terapéutico y científico (Tangye et al., 2020). Dada la gran heterogeneidad de estas patologías, clasificarlas en función del sistema afectado o del tipo de disfunción permite organizar el conocimiento médico, guiar la toma de decisiones clínicas y facilitar el diseño de estrategias terapéuticas (Nguengang Wakap et al., 2020). En conjunto, estas acciones favorecen una atención más eficiente, coordinada y centrada en el paciente.

**Tabla 1***Clasificación clínica general de las ER.*

<b>Categoría clínica</b>	<b>Descripción general</b>	<b>Ejemplos representativos</b>
Enfermedades neuromusculares	Afectan al sistema nervioso periférico, músculos o unión neuromuscular.	Distrofia muscular de Duchenne; Atrofia muscular espinal; Miastenia congénita.
Trastornos del neurodesarrollo	Alteran el desarrollo del sistema nervioso central desde etapas tempranas.	Síndrome de Rett; Síndrome de Angelman; Síndrome X frágil; Síndrome de Prader-Willi.
Errores innatos del metabolismo	Alteran rutas metabólicas esenciales, afectando múltiples órganos y sistemas.	Enfermedad de Gaucher; Acidemia metilmalónica; Fenilcetonuria.
Enfermedades hematológicas raras	Afectan la producción, función o composición de las células sanguíneas y componentes hematológicos.	Anemia de Fanconi; Talasemia mayor; Trombocitopenia congénita.
Enfermedades inmunológicas/autoinmunes raras	Alteran la respuesta inmunitaria, provocando deficiencias o reacciones autoinmunes.	Síndrome de Wiskott-Aldrich; Inmunodeficiencia común variable; Enfermedad de Behçet.
Síndromes genéticos multisistémicos	Afectan múltiples órganos o funciones corporales.	Síndrome de Marfan; Síndrome de Ehlers-Danlos.
Enfermedades de órganos específicos	Afectan predominantemente un órgano o sistema funcional.	Hipertensión pulmonar arterial idiopática; Disquinesia ciliar primaria.
Enfermedades oncológicas raras	Afectan la proliferación celular, dando lugar a neoplasias de baja frecuencia.	Sarcomas pediátricos; Feocromocitoma hereditario; Tumores del estroma gastrointestinal.
Enfermedades infecciosas raras	Causadas por agentes infecciosos poco comunes que afectan a distintos órganos y sistemas.	Brucelosis crónica; Enfermedad de Whipple; Leishmaniasis visceral.

*Nota.* Adaptado de Fernandes et al. (2016), Nguengang Wakap et al. (2020) y Tangye et al. (2020).

## **2.2. Síndrome de Prader-Willi**

A lo largo de esta tesis se abordarán los principales aspectos del SPW, incluyendo su contexto histórico, definición, epidemiología, etiología, diagnóstico clínico, manifestaciones clínicas, mecanismos fisiopatológicos, comorbilidades, tratamiento y pronóstico. Este enfoque integral permitirá una comprensión más profunda del síndrome, proporcionando una base sólida para futuras investigaciones y para la mejora en el abordaje clínico de los pacientes.

### ***2.2.1. Contexto histórico***

El término “síndrome de Prader-Willi” fue documentado por primera vez por el médico británico John Langdon Down en 1887, aunque no fue descrito clínicamente en la literatura médica hasta setenta años después. Down (1887) detalló el caso de una adolescente que presentaba discapacidad intelectual (DI), obesidad, baja estatura e hipogonadismo. En 1956, los médicos suizos Andrea Prader, Alexis Labhart y Heinrich Willi describieron a nueve pacientes (cinco varones y cuatro mujeres), con edades comprendidas entre los 5 y los 23 años, que compartían un conjunto de hallazgos clínicos similares (Prader et al., 1956). Inicialmente, denominaron a la condición “síndrome de Prader-Labhart-Willi”. Sin embargo, posteriormente, se suprimió el nombre de Labhart al considerarse una denominación excesivamente extensa. A partir de la década de 1970 se consolidó el uso de la denominación “síndrome de Prader-Willi” (SPW) (Noordam et al., 2021).

Ledbetter et al. (1981) descubrieron una deleción (DEL, por sus siglas en inglés *deletion*) intersticial en el brazo largo proximal del cromosoma 15, concretamente en la región 15q11-q13, en la mayoría de los sujetos con SPW, utilizando técnicas de análisis

cromosómico de alta resolución. Posteriormente, Butler y Palmer (1983) señalaron que dicha DEL afectaba preferentemente al cromosoma 15 heredado del padre.

No obstante, el mecanismo responsable de este efecto de origen paterno no se esclareció hasta algunos años más tarde, cuando Nicholls et al. (1989) realizaron un análisis de polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP, por sus siglas en inglés *restriction fragment length polymorphism*) en dos pacientes con SPW que no presentaban una DEL paterna en el cromosoma 15. Este trabajo constituyó la primera descripción de la disomía uniparental materna (mUPD, por sus siglas en inglés *maternal uniparental disomy*) en el SPW, y llevó a los autores a concluir que el fenómeno de impronta genética en esta región debía desempeñar un papel causal en el origen del síndrome (Nicholls et al., 1989).

En un primer momento, el diagnóstico del SPW se realizaba a partir de criterios clínicos y estudios cromosómicos convencionales. Sin embargo, no fue hasta finales de la década de 1990 cuando comenzaron a utilizarse pruebas genéticas moleculares más precisas. Los avances alcanzados en la última década han supuesto un nuevo nivel de reconocimiento, intervención y descripción del SPW, facilitando no solo una identificación más precisa de las alteraciones genéticas implicadas, sino también la implementación de técnicas diagnósticas avanzadas que han impactado positivamente en la edad de diagnóstico y en la planificación del abordaje clínico, desde la infancia hasta la edad adulta.

### ***2.2.2. Definición, epidemiología y etiología***

El SPW es una enfermedad congénita causada por una alteración genética, generalmente no hereditaria y de baja frecuencia, que da lugar a un cuadro clínico muy complejo y variable. Se caracteriza principalmente por una disfunción del eje

hipotálamo-hipofisario, con hipotonía grave y dificultades alimentarias en el período neonatal, seguidas de una etapa de aumento excesivo de peso con hiperfagia y riesgo de obesidad severa durante la infancia y la edad adulta. En el ámbito conductual y cognitivo, son frecuentes los síntomas obsesivo-compulsivos, los trastornos del comportamiento y psiquiátricos, la DI leve-moderada, los retrasos en el desarrollo motor y del lenguaje, así como los déficits socioemocionales (Butler, 2023; Butler et al., 2022; Szabadi et al., 2022).

A nivel mundial, entre 350.000 y 400.000 personas están diagnosticadas con SPW (Bittel y Butler, 2005; Hurren y Flack, 2016), lo que lo convierte en una ER. Se estima una incidencia de 1 por cada 10.000 a 30.000 recién nacidos (Butler et al., 2022). La mayoría de los casos de SPW son esporádicos (Butler, 2009), y no se observan diferencias significativas en función del sexo, aunque su prevalencia es desproporcionadamente mayor en personas de origen caucásico (Butler et al., 2022). Actualmente, el SPW se considera la causa más común de obesidad sindrómica y la principal causa de mortalidad relacionada con la obesidad (Butler et al., 2017), situándose la esperanza de vida media en torno a los 29–30 años (Butler et al., 2017; Pacoricona Alfaro et al., 2019). No obstante, se ha observado que las personas con SPW pueden alcanzar hasta la séptima década de vida si reciben tratamiento y seguimiento adecuado desde los primeros años (Manzardo et al., 2018).

El SPW se asocia con alteraciones en la región cromosómica 15q11-q13, sometida a un proceso de impronta genómica. En condiciones fisiológicas, esta región presenta una expresión monoalélica dependiente del origen parental, de modo que los genes se expresan únicamente desde el alelo paterno, mientras que la copia materna permanece silenciada mediante mecanismos epigenéticos como la metilación del ADN (ácido desoxirribonucleico) y la desacetilación de histonas (Angulo et al., 2015;

Cattanach y Kirk, 2004; Kalsner y Chamberlain, 2015). Este silenciamiento constituye un mecanismo fisiológico que asegura el equilibrio funcional entre las contribuciones materna y paterna, evitando una doble dosis génica. En consecuencia, la pérdida de expresión paterna en esta región crítica interrumpe dicho balance y da lugar al SPW (Tucci et al., 2019).

Existen varias alteraciones genéticas que pueden impedir la expresión de la región crítica del SPW en el alelo paterno. En aproximadamente el 60–70 % de los casos, el SPW se debe a una DEL en la región 15q11-q13 del cromosoma 15 de origen paterno. Esta delección implica la pérdida de una porción del material genético en dicha región, lo que impide la expresión de los genes paternos implicados en el síndrome (Butler et al., 2019a). Dentro de las delecciones de origen paterno se distinguen dos subtipos genéticos principales, DEL tipo I y DEL tipo II, asociados a diferencias en la expresión fenotípica y que representan aproximadamente el 38.9 % y el 54.5 % de los casos, respectivamente (Butler et al., 2019b). La región 15q11-q13 está delimitada por puntos de rotura cromosómicos conocidos como *breakpoints* (BP). La DEL tipo I, de mayor tamaño, abarca la región comprendida entre BP1 y BP3 (más próxima al centrómero), mientras que la DEL tipo II, de menor tamaño, afecta la región entre BP2 y BP3 (más distal) (Butler et al., 2008).

En aproximadamente el 25–30 % de los casos, el SPW se debe a una mUPD, en la que el niño hereda dos copias del cromosoma 15 de la madre y ninguna del padre. Dado que los genes localizados en la región crítica del cromosoma 15 (15q11-q13) se expresan exclusivamente a partir del alelo paterno, debido al fenómeno de impronta genómica, la ausencia de material genético paterno en esta región provoca la sintomatología característica del síndrome (Butler et al., 2019a). Se ha demostrado que la mUPD se asocia con una mayor edad materna, lo que respalda la hipótesis de que

errores de no disyunción durante la meiosis pueden originar trisomías. Estas anomalías cromosómicas, en ciertos casos, son corregidas por un mecanismo de “rescate de trisomía”, mediante el cual se elimina una de las tres copias del cromosoma. Si la copia eliminada corresponde al cromosoma de origen paterno, el resultado es una mUPD (Szabadi et al., 2022).

En un pequeño porcentaje de los casos, aproximadamente el 4 %, el SPW se debe a defectos de impronta (ID, por sus siglas en inglés *imprinting defects*), los cuales pueden originarse por microdeleciones en el centro de impronta, epimutaciones sin delección asociada u otros mecanismos no caracterizados que alteran el establecimiento fisiológico de la impronta genética en la región 15q11-q13 (Butler et al., 2019a). Además, un porcentaje aún menor (alrededor del 0.1 %) se debe a translocaciones cromosómicas de origen parental que afectan la misma región crítica (Rocha y Paiva, 2014).

La mayoría de los casos de SPW son esporádicos. No obstante, en la literatura se han descrito familias con más de un miembro afectado, incluidos casos de gemelos y hermanos múltiples. Se estima que la probabilidad general de recurrencia es inferior al 1 %, aunque este riesgo puede ser considerablemente mayor en familias donde existe un control defectuoso de los genes de expresión diferencial. En particular, si el padre es portador de un ID causado por una microdelección en el cromosoma 15, el riesgo de recurrencia asciende al 50 % (Cassidy et al., 2000; Hartin et al., 2018). En la Tabla 2 se muestra la distribución porcentual de los pacientes según el tipo de mutación causal del SPW, así como el riesgo de recurrencia asociado a cada una de ellas.

**Tabla 2**

*Porcentaje de pacientes y riesgo de recurrencia asociado al mecanismo genético causante del SPW.*

<b>Tipo de mutación</b>	<b>% de pacientes con SPW</b>	<b>Riesgo de recurrencia</b>
DEL	60–70 %	< 1 %
mUPD	25–30 %	< 1 %
ID por microdelección	4 %	Hasta el 50 %
ID sin microdelección	4 %	< 1 %
Traslocación cromosómica	0.1 %	< 1 %

*Nota.* Adaptado de Butler et al. (2022).

### **2.2.3. Diagnóstico clínico**

Actualmente, el diagnóstico del SPW se realiza exclusivamente mediante análisis genético, lo que ha permitido una identificación más precisa y temprana de los casos. No obstante, en las primeras etapas, el diagnóstico se basaba en las manifestaciones clínicas del individuo. En este contexto, los criterios de consenso propuestos por Holm et al. (1993) jugaron un papel fundamental. Estos criterios, ampliamente aceptados en la práctica clínica durante años, establecían una serie de signos y síntomas agrupados en categorías mayores y menores, cuya presencia en combinación permitía orientar el diagnóstico clínico del SPW. Su utilidad radicaba en proporcionar una guía sistemática para identificar los casos sospechosos, especialmente en etapas tempranas del desarrollo, cuando aún no se contaba con pruebas genéticas accesibles o concluyentes. En la Tabla 3 se presentan dichos criterios diagnósticos, los cuales continúan teniendo valor como herramienta de apoyo en el reconocimiento

inicial del síndrome, particularmente en contextos clínicos donde el acceso a pruebas genéticas puede ser limitado.

### **Tabla 3**

*Descripción de los criterios de consenso de Holm et al. (1993).*

---

#### **Criterios clínicos**

---

#### **Criterios principales (1 punto cada uno)**

---

1. Hipotonía central neonatal e infantil, con succión débil, mejorando con la edad.
2. Problemas de alimentación en el lactante, necesitando técnicas especiales, con escaso aumento ponderal.
3. Rápido aumento de peso en función de la talla después de los 12 meses de edad y antes de los 6 años, con obesidad central si no se interviene.
4. Rasgos faciales característicos del síndrome: dolicocefalia, diámetro bitemporal estrecho, ojos almendrados, boca pequeña con labio superior delgado y/o comisuras bucales hacia abajo (se requieren 3 o más rasgos).
5. Hipogonadismo:
  - a) Hipoplasia genital en varones (hipoplasia escrotal, criptorquidia, pene o testículos rudimentarios) y en mujeres (ausencia o hipoplasia de labios menores y/o clítoris).
  - b) Maduración gonadal incompleta o retrasada, con signos de retraso puberal después de los 16 años.
6. Retraso global del desarrollo psicomotor en menores de 6 años. DI leve-moderada y problemas de aprendizaje en niños mayores.
7. Hiperfagia, búsqueda y obsesión por la comida, y ausencia de sensación de saciedad.

---

#### **Criterios secundarios (0.5 puntos cada uno)**

---

1. Actividad fetal reducida, letargo o llanto débil en el lactante, mejorando con la edad.
2. Problemas de comportamiento característicos del síndrome: rabietas, arranques violentos, comportamiento obsesivo-compulsivo, tendencia a discutir y a llevar la contraria, y carácter inflexible, manipulador, posesivo, terco, ladrón y mentiroso (se requieren al menos 5 de ellos).

3. Somnolencia diurna, apnea del sueño.
4. Estatura baja para sus antecedentes genéticos.
5. Hipopigmentación en piel y cabello en comparación con la familia.
6. Manos pequeñas (medida inferior al percentil 25) y/o pies pequeños (inferior al percentil 10) para su talla.
7. Manos estrechas con borde cubital recto.
8. Anomalías oculares (miopía, estrabismo convergente, etc.).
9. Saliva espesa y viscosa y/o costras en las comisuras bucales.
10. Defectos de articulación del lenguaje.
11. Rascarse las heridas o autoprovocarse lesiones.

---

**Criterios de soporte** (sin puntuación)

---

1. Umbral del dolor elevado.
2. Dificultad para vomitar.
3. Temperatura inestable en el período lactante y alteración en la sensibilidad térmica en niños mayores y adultos.
4. Escoliosis, cifosis o ambos.
5. Menarquia ausente o retrasada.
6. Osteoporosis.
7. Habilidad inusual con puzzles y rompecabezas.
8. Estudios neuromusculares normales.

---

*Nota.* Adaptado de Mourelo Álvarez et al. (2017). Se diagnostica SPW en pacientes menores de 3 años que alcanzan un mínimo de 5 puntos, y en mayores de 3 años que obtienen al menos 8 puntos.

En 2001, estos criterios fueron revisados y actualizados con el objetivo de estratificarlos por edad y reflejar de manera más precisa las manifestaciones clínicas predominantes en cada etapa del desarrollo (Gunay-Aygun et al., 2001). En la Tabla 4 se presentan los criterios actualizados.

#### **Tabla 4**

*Descripción de los criterios de consenso por grupos de edad de Gunay-Aygun et al. (2001).*

---

#### **Manifestaciones clínicas**

---

#### **Período neonatal**

---

1. Movimientos fetales disminuidos, hipotonía, llanto débil y/o criptorquidia.

---

#### **Hasta los 2 años**

---

1. Hipotonía con succión débil.

---

#### **De los 2 a los 6 años**

---

1. Hipotonía con historia de succión débil.

2. Retraso generalizado en el desarrollo.

3. Rasgos faciales característicos.

---

#### **De los 6 a los 12 años**

---

1. Historia de hipotonía con succión débil.

2. Retraso generalizado en el desarrollo.

3. Hiperfagia, con obesidad si no hay control externo de la comida.

---

#### **A partir de los 13 años**

---

1. Generalmente DI leve-moderada.

2. Hiperfagia, con obesidad si no hay control externo de la comida.

3. Hipogonadismo hipotalámico y/o problemas de conducta, como rabietas y comportamientos obsesivo-compulsivos.

---

*Nota.* Adaptado de Mourelo Álvarez et al. (2017).

Estos criterios fueron inicialmente utilizados con fines diagnósticos, ya que se aplicaban antes de que las pruebas genéticas estuvieran ampliamente disponibles. En la actualidad, su uso se limita a determinar la conveniencia de realizar estudios genéticos.

Las características clínicas, por sí solas, no permiten un diagnóstico preciso del SPW, dado que ningún signo o conjunto de síntomas resulta específico de un subtipo genético concreto (Kim et al., 2019). Confiar en exceso en los criterios clínicos para el diagnóstico y manejo del SPW puede resultar problemático, como lo evidenció un estudio retrospectivo realizado en Cuba con 111 casos pediátricos sospechosos de SPW, en el que solo el 50 % de los casos con sospecha clínica fueron confirmados mediante pruebas genéticas (Méndez-Rosado et al., 2020).

A medida que se han ido esclareciendo los mecanismos patogénicos subyacentes al SPW, se han desarrollado pruebas de laboratorio clínico para su diagnóstico genético. Inicialmente, se emplearon estudios citogenéticos, comenzando con el cariotipo y, posteriormente, con la hibridación fluorescente in situ (FISH, por sus siglas en inglés *fluorescence in situ hybridization*), utilizando una sonda específica para la región crítica del SPW. No obstante, ambas pruebas solo podían detectar DEL de forma fiable, lo que limitaba su sensibilidad a aproximadamente un 70 % (Chen et al., 2007; Monaghan et al., 2002; Tauber y Hoybye, 2021).

A comienzos de la década de 1990, muchos laboratorios adoptaron el análisis de hibridación Southern blot como ensayo molecular de primer nivel para el diagnóstico clínico del SPW, debido a su capacidad para detectar tanto DEL como patrones de metilación anómalos causados por mUPD (Dittrich et al., 1992; Van den Ouweland et al., 1995).

Actualmente, según la actualización de 2019 de las directrices de buenas prácticas de la Red Europea de Calidad de Genética Molecular (EMQN, por sus siglas en inglés *European Molecular Genetics Quality Network*), publicadas por la Asociación para la Ciencia Genómica Clínica (ACGS, por sus siglas en inglés *Association for Clinical Genomic Science*) para el análisis molecular del SPW (Beygo et al., 2019), el

cribado inicial de metilación debe realizarse mediante amplificación de sonda dependiente de ligadura múltiple específica de metilación (MS-MLPA, por sus siglas en inglés *methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification*) en la región 15q11-q13, o bien mediante reacción en cadena de la polimerasa específica de metilación (MS-PCR, por sus siglas en inglés *methylation-specific polymerase chain reaction*) en el gen *SNRPN* (*small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N*). La prueba de metilación es, en la actualidad, el único método diagnóstico capaz de identificar el SPW causado por los tres mecanismos patogénicos primarios, detectando más del 99 % de los casos (Dong et al., 2019). No obstante, aunque la técnica de MS-MLPA permite identificar la presencia de una DEL, no diferencia entre mUPD e ID. Por su parte, la técnica de MS-PCR no es capaz de discriminar entre los subtipos de DEL (Dong et al., 2019).

Como métodos de confirmación complementarios, se emplean el análisis de microsatélites y tres tecnologías de secuenciación de última generación: la secuenciación del genoma completo (WGS, por sus siglas en inglés *whole genome sequencing*), la secuenciación del exoma completo (WES, por sus siglas en inglés *whole exome sequencing*) y la secuenciación por síntesis (pirosecuenciación) (Butler et al., 2022). En la Tabla 5 se resumen las principales ventajas y limitaciones de los métodos de laboratorio más utilizados para el diagnóstico del SPW.

**Tabla 5**

*Métodos de laboratorio utilizados para establecer el diagnóstico molecular del SPW y sus principales ventajas y desventajas.*

<b>Técnicas de diagnóstico molecular</b>	<b>Descripción</b>	<b>Ventajas</b>	<b>Desventajas</b>
<b>FISH</b>	Técnica citogenética de marcaje de cromosomas que permite visualizar y localizar anomalías cromosómicas.	Detecta el 70 % de los casos de SPW (los causados por grandes DEL). Detecta anomalías estructurales que afectan al cromosoma 15.	No detecta mUPD ni ID.
<b>Southern blot</b>	Técnica de hibridación que identifica fragmentos específicos de ADN separados por electroforesis en gel.	Detecta el 99 % de los casos de SPW.	Puede no detectar pequeños ID. No determina la etiología del SPW. Utiliza radiactividad. Posibles falsos positivos.
<b>MS-MLPA</b>	Técnica molecular avanzada para detectar patrones de metilación del ADN.	Detecta el 99 % de los casos de SPW, incluidos DEL, mUPD e ID. Tiempo de respuesta rápido.	No diferencia entre mUPD e ID.
<b>MS-PCR</b>	Técnica para detectar patrones específicos de metilación en genes particulares.	Detecta el 99 % de los casos de SPW, incluidos DEL, mUPD e ID. Tiempo de respuesta rápido.	No diferencia entre subtipos de DEL. Posibles falsos negativos.
<b>Análisis de microsatélites</b>	Análisis de secuencias cortas repetidas en el ADN genómico.	Detecta el 70 % de los casos de SPW (grandes DEL).	No detecta mUPD ni ID.
<b>WES</b>	Determina la secuencia de nucleótidos de los exones del genoma.	Detecta el 100 % de los casos de SPW.	Costoso y con tiempos largos de entrega.
<b>WGS</b>	Determina la secuencia de nucleótidos de todo el genoma.	Detecta el 100 % de los casos de SPW.	Costoso y con tiempos largos de entrega.

<b>Técnicas de diagnóstico molecular</b>	<b>Descripción</b>	<b>Ventajas</b>	<b>Desventajas</b>
<b>Pirosecuenciación</b>	Detecta la liberación de luz asociada a la incorporación de nucleótidos.	Detecta el 99 % de los casos de SPW.	No determina la etiología del SPW.

*Nota.* Adaptado de Butler et al. (2022).

### **2.2.3.1. Diagnóstico prenatal**

El diagnóstico prenatal fiable del SPW continúa representando un desafío en la investigación actual. En la práctica clínica, las pruebas prenatales se reservan generalmente para aquellos casos en los que existe una historia familiar conocida de SPW o cuando se sospecha un ID asociado a una microdelección en el cromosoma 15, dado que en estas circunstancias el riesgo de recurrencia puede alcanzar hasta un 50 % (Hartin et al., 2018).

Las manifestaciones prenatales que pueden sugerir la presencia del SPW incluyen tanto características fetales como maternas. Entre las características fetales se han descrito alteraciones del crecimiento intrauterino, disminución de los movimientos fetales, posiciones atípicas de las extremidades, criptorquidia, bocio fetal y presentación de nalgas. En cuanto a las características maternas, se han identificado la hospitalización durante el embarazo, el parto prematuro y la edad materna avanzada (Butler, 2017; Srebnik et al., 2020; Traisrisilp et al., 2022; Yang et al., 2020). Varias de estas manifestaciones podrían estar vinculadas a una disfunción en el desarrollo neuromotor fetal y a una reducción en la deglución del líquido amniótico (Traisrisilp et al., 2022). No obstante, ninguna de estas características clínicas es específica del SPW ni resulta suficiente por sí sola para establecer el diagnóstico.

En la actualidad, existe un creciente interés en la aplicación del cribado prenatal no invasivo (NIPS, por sus siglas en inglés *non-invasive prenatal screening*) para la detección temprana del SPW. Esta técnica analiza el ADN fetal libre presente en el plasma materno como fuente para la identificación de determinadas anomalías genéticas sin implicar riesgo para el feto (Butler, 2017). El NIPS puede realizarse a partir de las semanas 9–10 de gestación y, por lo general, los resultados están disponibles en un plazo de 7–10 días (Butler, 2017). Aunque se trata de una herramienta poco invasiva y potencialmente útil para el cribado del SPW, presenta limitaciones diagnósticas, en particular para los casos debidos a mUPD (Butler, 2017), y puede generar falsos positivos en la detección de microdeleciones (Liu et al., 2019a). Asimismo, se ha descrito que aproximadamente un 6 % de las mujeres que reciben un resultado positivo sospechoso de SPW mediante NIPS deciden interrumpir el embarazo sin recurrir a pruebas confirmatorias adicionales (Butler, 2017).

#### **2.2.4. Manifestaciones clínicas**

A continuación, se describen las manifestaciones clínicas del SPW, considerando su historia natural y las diferencias clínicas observadas entre los distintos subtipos genéticos.

##### **2.2.4.1. Historia natural**

Durante el embarazo, es frecuente que las madres de niños con SPW refieran una disminución de los movimientos fetales. La mayoría de los recién nacidos con SPW presentan parto en presentación de nalgas, suelen nacer aproximadamente dos semanas antes de la fecha estimada y muestran un peso medio al nacimiento en torno a los 2.8 kg (Butler y Thompson, 2000; Miller et al., 2011).

La primera etapa clínica del síndrome, que abarca el periodo neonatal e infantil, se caracteriza principalmente por hipotonía de grado variable, llanto débil o ausente, retraso en el desarrollo y en el crecimiento, inestabilidad térmica, reflejo de succión deficiente, saliva espesa, dificultades en la alimentación, hipoplasia genital e hipogonadismo (Butler et al., 2022).

La alimentación deficiente constituye un rasgo distintivo en los primeros meses de vida, debido a reflejos de succión y deglución ineficaces, lo que puede requerir el uso de una sonda nasogástrica u otros métodos de soporte nutricional. No obstante, hacia los 9 meses de edad suele producirse una mejora progresiva en la capacidad de alimentación oral (Szabadi et al., 2022). De manera paralela, la hipotonía comienza a mejorar entre los 8 y 11 meses (Cassidy et al., 2012). En este contexto, se ha estimado que los bebés con SPW adquieren el control postural para sentarse de manera independiente entre los 11 y 12 meses, comienzan a gatear hacia los 15–16 meses y logran caminar entre los 24 y 27 meses (Butler et al., 2022).

Durante la primera infancia se identifican además rasgos dismórficos leves, especialmente faciales, como frente estrecha, dolicocefalia, nariz pequeña y respingona, labio superior fino, saliva espesa y pegajosa, y comisuras labiales hacia arriba (Cassidy et al., 2012). Es frecuente también la presencia de hipopigmentación, manifestada por una piel y un cabello más claros de lo habitual (Cassidy et al., 2012). En relación con el desarrollo de los órganos sexuales, se observa criptorquidia y pene hipoplásico en los varones, e hipogenitalismo en las mujeres (Cassidy et al., 2012; Crino et al., 2003).

La segunda etapa del SPW suele comenzar alrededor de los 2 años y se caracteriza por un retraso persistente en el desarrollo, acompañado de la aparición de hiperfagia que, en la mayoría de los casos, conduce a obesidad (Butler et al., 2022). En este periodo también se observan diversas manifestaciones clínicas, como dificultades

en la articulación del habla, alteraciones visuales (estrabismo, miopía, etc.), inactividad física, disminución de la sensibilidad al dolor, hurgado persistente de la piel, y otras conductas autolesivas. Asimismo, son frecuentes los episodios prolongados de hipotermia, la escoliosis, las apneas centrales u obstructivas del sueño, y diversas alteraciones orales como la hipoplasia del esmalte dental, las caries y la disminución de la producción salival (Butler y Thompson, 2000; Cassidy et al., 2012).

En relación con la conducta alimentaria, hacia los 4–5 años los niños comienzan a mostrar un aumento progresivo del apetito, lo que se acompaña de un cruce ascendente en los percentiles de peso cuando la ingesta no está restringida (Szabadi et al., 2022). A partir de los 8 años suele instaurarse un apetito insaciable, acompañado de una fijación obsesiva por la comida. En este contexto, son frecuentes comportamientos como mentir, robar, exponerse a situaciones peligrosas para obtener alimentos o experimentar arrebatos emocionales ante la restricción de comida, lo que refleja un patrón característico de búsqueda alimentaria en el SPW (Szabadi et al., 2022).

En el plano conductual, al inicio de esta etapa, los niños con SPW suelen mostrarse apacibles y afectuosos. Sin embargo, entre los 3 y 5 años, aproximadamente la mitad desarrolla alteraciones de la personalidad (Butler et al., 2022). En este periodo son frecuentes las rabietas, la rigidez ante los cambios de rutina, la terquedad, la agresividad y los comportamientos obsesivo-compulsivos, los cuales dificultan la interacción con los compañeros, favorecen la inmadurez y repercuten negativamente en las habilidades sociales y en la regulación emocional (Dimitropoulos et al., 2001; Höybye y Tauber, 2022).

Desde el punto de vista cognitivo, los niños y adolescentes con SPW suelen presentar DI leve-moderada (cociente intelectual (CI) entre 60 y 70), asociada a dificultades cognitivas, de aprendizaje, del habla y del lenguaje (Høybye y Tauber,

2022). No obstante, muestran un perfil heterogéneo, con habilidades relativamente preservadas en los dominios visoespacial, de lectura y de memoria a largo plazo, mientras que evidencian mayores limitaciones en el procesamiento secuencial, las competencias matemáticas y la memoria de trabajo (Bonnot y Thuilleaux, 2012). En el ámbito social, presentan dificultades para identificar emociones, tolerar cambios en la rutina, interactuar con sus iguales, comprender el concepto de distancia interpersonal y sentirse integrados (Guinovart et al., 2019).

La pubertad suele estar ausente o retrasada tanto en varones como en mujeres con SPW, fundamentalmente como consecuencia de un hipogonadismo de base genética (Gross-Tsur et al., 2012). En los varones, el tamaño del pene puede aumentar modestamente durante la tercera o cuarta década de vida, aunque el volumen testicular permanece reducido (Cassidy et al., 2012). En las mujeres, el desarrollo del vello púbico y axilar puede presentarse de forma precoz (Abreu et al., 2013), mientras que la menarquia suele retrasarse o no llegar a producirse (Hanchett, 1996). A pesar de ello, se han descrito casos excepcionales de fertilidad en mujeres con SPW. Una paciente con subtipo mUPD dio a luz por cesárea a una niña sana tras 41 semanas de gestación (Åkefeldt et al., 1999), mientras que otra, con una DEL tipo I, tuvo un hijo con síndrome de Angelman (SA) (Schulze et al., 2001).

En general, los adolescentes y adultos con SPW presentan hipotonía generalizada leve, asociada a disminución del volumen y tono muscular, escasa coordinación motora y, con frecuencia, reducción de la fuerza (Butler, 1990). Solo un pequeño porcentaje logra una mejora significativa en el control del apetito y en la sensación de saciedad tras las comidas (Cassidy et al., 2012). En el plano conductual, las dificultades de comportamiento y aprendizaje suelen intensificarse durante la adolescencia (Höybye y Tauber, 2022). En la adultez temprana se observa un aumento

de la rigidez cognitiva, la perseveración y los síntomas obsesivo-compulsivos, junto con la aparición de episodios de psicosis aguda en aproximadamente un 10 % de los casos (Butler et al., 2022). Además, los trastornos del sueño (TS) y la disfunción respiratoria continúan siendo frecuentes durante la edad adulta (Cassidy et al., 2012).

Los avances en el manejo clínico han permitido una mejora significativa en las estimaciones de supervivencia de los individuos con SPW desde el año 2000. En la actualidad, se ha documentado que pueden alcanzar la séptima década de vida, siempre que reciban un tratamiento adecuado desde los primeros años (Manzardo et al., 2018).

#### **2.2.4.2. Diferencias clínicas por subtipos genéticos**

El mecanismo genético responsable del SPW influye en la evolución clínica de la enfermedad, de modo que la expresión fenotípica varía según el subtipo genético y se manifiesta con diferencias específicas en distintos dominios.

A nivel conductual, predominan los comportamientos desafiantes, repetitivos y estereotipados en los individuos con mUPD SPW (Dimitropoulos et al., 2019; Zhang et al., 2022), mientras que en aquellos con DEL SPW son más frecuentes los comportamientos agresivos y autolesivos (Butler et al., 2022).

En el ámbito cognitivo, los individuos con mUPD SPW tienden a rendir mejor en el área verbal, tanto expresiva como comprensiva (Dimitropoulos et al., 2013a), en comparación con los individuos con DEL SPW, quienes presentan un perfil relativamente homogéneo de DI leve-moderada, acompañado de un deterioro en las habilidades verbales expresivas y comprensivas (Martínez Pérez et al., 2010). No obstante, estos últimos muestran una tendencia a obtener mejores resultados en pruebas de tipo visoespacial (Feldman y Dimitropoulos, 2014) y de integración visomotora (Lo et al., 2015), lo que sugiere un procesamiento visual más eficiente.

En el plano psicológico, las personas con mUPD SPW presentan mayores niveles de ansiedad (Zhang et al., 2022) y más episodios psicóticos (Rosenberg et al., 2022), mientras que las personas con DEL SPW muestran un riesgo más elevado de depresión y de trastorno de personalidad dependiente (TPD) (Hartley et al., 2005).

Asimismo, se han descrito diferencias en los procesos cognitivo-sociales entre ambos subtipos. Los niños con DEL SPW puntúan mejor en habilidades sociales que aquellos con mUPD SPW, quienes presentan mayores fluctuaciones del estado de ánimo y dificultades en el control emocional (Ogata et al., 2014). Además, los niños con mUPD SPW muestran déficits en el funcionamiento sociocognitivo similares a los observados en el trastorno del espectro autista (TEA) (Dimitropoulos et al., 2019), y tienen mayor riesgo de manifestar rasgos del espectro autista en comparación con los niños con DEL SPW (Dimitropoulos et al., 2013b; Hogart et al., 2010). También se ha demostrado que el juego simbólico o de simulación, estrechamente relacionado con el desarrollo de habilidades socioemocionales, se encuentra más limitado en los niños con mUPD SPW que en los menores con DEL SPW (Dimitropoulos et al., 2019).

Hasta la fecha, no se han descrito diferencias clínicas relevantes en el resto de los subtipos genéticos del SPW, probablemente debido a la baja incidencia de casos asociados a estos mecanismos, lo que ha dificultado la realización de estudios comparativos. No obstante, sí se han identificado diferencias entre los individuos con DEL tipo I y tipo II. En particular, los individuos con DEL tipo I presentan mayor frecuencia de conductas compulsivas, peor comportamiento adaptativo, menor capacidad cognitiva (Butler et al., 2004; Holsen et al., 2009), mayor tendencia a la autolesión (Butler et al., 2004) y un procesamiento visual más deficiente (Fox et al., 1999; Fox et al., 2001) en comparación con aquellos con DEL tipo II.

### **2.2.5. Mecanismo fisiopatológico**

En los últimos años se han desarrollado numerosos estudios orientados a establecer una base neuroanatómica que explique las características psicopatológicas de distintas enfermedades genéticas. Sin embargo, los trabajos específicos sobre el SPW continúan siendo escasos.

La tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés *positron emission tomography*) ha revelado hipoperfusión en el sistema temporoparietal y límbico, así como alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono en múltiples regiones cerebrales (Kim et al., 2006). Por su parte, la resonancia magnética (RM) ha permitido identificar una disminución del volumen de materia gris en el hipocampo, y en los lóbulos frontal y temporal (Honea et al., 2012; Ogura et al., 2011), así como una reducción de la materia blanca en los lóbulos frontal y temporal, el tronco encefálico y el cerebelo (Honea et al., 2012). También se han documentado anomalías en la conectividad de áreas corticales y ganglios basales, particularmente en relación con el hipotálamo (Zhang et al., 2015). Asimismo, estudios mediante resonancia magnética funcional (RMf) han evidenciado la presencia de ventrículos dilatados, disminución del volumen lobar parietooccipital y anomalías en la cisura de Silvio en individuos con SPW (Miller et al., 2007). En conjunto, estas observaciones sugieren la existencia de alteraciones en la migración neuronal y en la fase de formación de los pliegues cerebrales como posibles mecanismos etiopatogénicos subyacentes.

A su vez, se han identificado diferencias estructurales en función del subtipo genético, a pesar de que todos los niños con SPW presentan signos de deterioro en el crecimiento cerebral (Lukoshe et al., 2013). En particular, los niños con mUPD SPW muestran indicios de atrofia cerebral temprana y una tendencia hacia un mayor grosor cortical. En contraste, los niños con DEL SPW presentan un desarrollo cerebral

principalmente detenido, aunque no desviado, y escasos signos de atrofia cortical (Lukoshe et al., 2013). Estos hallazgos sugieren la existencia de patrones divergentes en el desarrollo neurológico según el subtipo genético principal del SPW.

### **2.2.6. Comorbilidad**

La asociación del SPW con otros diagnósticos psiquiátricos está influida por múltiples factores genéticos, biológicos y ambientales, y se ha documentado en hasta el 89 % de los casos (Shriki-Tal et al., 2017). Dado que la presentación clínica de estas comorbilidades suele ser atípica en las fases iniciales, cualquier alteración en los patrones de conducta habituales debe considerarse un posible indicio de trastorno asociado.

Hasta la fecha, se han documentado casos de SPW asociados con diversas comorbilidades psiquiátricas, entre ellas: esquizofrenia, trastorno de ansiedad generalizada (TAG), TPD, TEA, trastorno psicótico (TP), trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastorno de estrés postraumático (TEPT), fobia específica (FE), trastorno de síntomas somáticos (TSS) y trastorno negativista desafiante (TND) (Guinovart et al., 2019; Shriki-Tal et al., 2017).

#### **2.2.6.1. Trastorno del espectro autista**

El TEA es un trastorno del neurodesarrollo caracterizado por una disfunción del sistema nervioso central (SNC), que conlleva alteraciones significativas en la comunicación, la interacción social y el comportamiento (Reynoso et al., 2017). Su etiología implica una compleja interacción entre factores genéticos y epigenéticos que influyen en el desarrollo cerebral temprano (Simmons, 2018). Según la quinta edición revisada del *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5-TR,*

por sus siglas en inglés *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision*), publicada por la Asociación Estadounidense de Psiquiatría, los síntomas nucleares del TEA incluyen deficiencias persistentes en la comunicación e interacción social, así como patrones de comportamiento, intereses o actividades restringidos y repetitivos, junto con respuestas sensoriales atípicas (American Psychiatric Association, 2022).

En las últimas décadas, la prevalencia del TEA ha experimentado un notable incremento, especialmente en países de altos ingresos. Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention, 2025), en Estados Unidos se estima una prevalencia de 1 caso por cada 36 niños. En Europa, se han reportado cifras aproximadas de 1 por cada 100 nacimientos (Kawa et al., 2017), dato que se encuentra en consonancia con las tasas observadas en España (Morales Hidalgo et al., 2021). El TEA se presenta con una frecuencia cuatro veces mayor en varones que en mujeres. Además, el diagnóstico en niñas y mujeres suele ser más complejo y tardío, debido a que, por lo general, presentan una sintomatología menos evidente o más enmascarada (Centers for Disease Control and Prevention, 2025).

Un porcentaje de personas con TEA presenta alteraciones en la región 15q11-q13, considerada la región crítica del SPW (Dykens et al., 2017). No obstante, hallazgos recientes sugieren una menor prevalencia de TEA en la población con SPW en comparación con estimaciones anteriores, situándola en un 12.3 %, frente al rango previamente reportado del 25–41 % (Bennett et al., 2017; Dykens et al., 2017). A pesar de este descenso en las cifras, la prevalencia del TEA en individuos con SPW sigue siendo significativamente más alta que en la población con desarrollo típico (Bennett et al., 2015). Se ha observado que los individuos con SPW y TEA presentan más

estereotipias e intereses restringidos, así como menores habilidades sociales, en comparación con aquellos con SPW sin dicha comorbilidad (Guinovart et al., 2019).

Entre los niños diagnosticados con TEA idiopático (es decir, sin causa genética o sindrómica claramente identificada), se ha descrito que entre el 1 % y el 3 % presenta duplicaciones maternas de la región cromosómica 15q11-q13. Esta alteración constituye una de las variantes estructurales más frecuentes asociadas al trastorno (Bolton et al., 2001; Vorstman et al., 2006). De forma relacionada, los individuos con síndrome isodidérmico 15 (idic(15)), que implica copias adicionales de la misma región cromosómica, suelen presentar una sintomatología característica del TEA (Battaglia, 2005).

En relación con los subtipos genéticos del SPW, se ha observado que los niños con subtipo mUPD presentan un mayor riesgo de manifestar sintomatología del espectro autista en comparación con aquellos con subtipo DEL (Dimitropoulos et al., 2013b; Hogart et al., 2010). Esta diferencia se ha atribuido a la duplicación de origen materno y, en consecuencia, a la sobreexpresión de genes localizados en la región 15q11-q13 (Schanen, 2006). En concreto, la prevalencia de TEA en el subtipo mUPD (35.3 %) casi duplica la observada en el subtipo DEL (18.3 %) (Bennett et al., 2015). Además, se ha descrito que los niños con mUPD SPW presentan déficits en el comportamiento sociocognitivo similares a los observados en aquellos con diagnóstico de TEA (Dimitropoulos et al., 2019).

### ***2.2.7. Tratamiento y pronóstico***

Al ser el cuadro clínico del SPW tan complejo y variado resulta fundamental disponer de un equipo multidisciplinar temprano para el cuidado y atención de estos individuos. Precisamente, la atención integral del SPW requiere la coordinación de

especialistas en pediatría, genética clínica, endocrinología, neurología, neumología, cardiología, gastroenterología, nutrición, urología, ginecología, ortopedia, fisioterapia, odontología, oftalmología, logopedia, psiquiatría y psicología (Butler et al., 2019b), con el fin de abordar la amplia sintomatología que caracteriza al síndrome. En consecuencia, el tratamiento clínico del SPW abarca múltiples dominios terapéuticos, incluidos el apoyo nutricional, hormonal, evolutivo, educativo, conductual, psicológico y social, siendo necesario adaptar las estrategias de intervención a cada etapa del desarrollo.

Hasta la fecha, se dispone de ciertas terapias y fármacos con las que abordar la sintomatología más debilitante del SPW. La terapia de reemplazo con hormona de crecimiento (GH por sus siglas en inglés *growth hormone*), aprobada en el año 2000 por la FDA, es una de las principales herramientas de tratamiento para el SPW, con sólida evidencia de eficacia y seguridad (Höybye et al., 2021). Los hallazgos demuestran que la terapia con GH mejora la fuerza muscular, el crecimiento lineal, el desarrollo psicomotor, el estado metabólico, la cognición y la calidad de vida en los niños con SPW (Donze et al., 2020; Lecka-Ambroziak et al., 2021). En adultos, mejora la composición corporal (sin cambiar significativamente el índice de masa corporal), la fuerza muscular, las habilidades motoras, el perfil de riesgo cardíaco, la función cognitiva y los marcadores generales de calidad de vida (Höybye et al., 2005; Höybye et al., 2021; Szabadi et al., 2022). Sin embargo, no mejora la densidad mineral ósea o la función tiroidea en los adultos (Donze et al., 2018), y no se recomienda a niños con diabetes no controlada ni con enfermedad crítica aguda (Szabadi et al., 2022).

En cuanto a la hiperfagia y obesidad, que afectan al 40 % de los niños y adolescentes y hasta al 98 % de los adultos (Tan et al., 2020), las terapias de primera línea incluyen apoyo conductual y nutricional a través de la limitación estricta del acceso a los alimentos, monitoreo de la ingesta calórica y ejercicio regular (Chen et al.,

2007). Asimismo, recientemente se ha utilizado de forma experimental un fármaco antiepiléptico y estabilizador del estado de ánimo, denominado topiramato, como supresor del apetito en el SPW. Este fármaco junto con apoyo conductual y educativo resulta eficaz en la modulación de la hiperfagia, pero no en otros síntomas conductuales como el arrancado de la piel o la irritabilidad (Consoli et al., 2019). Del mismo modo, la suplementación nutricional con *Caralluma fimbriata* se considera una terapia potencial para el tratamiento de la hiperfagia (Griggs, 2019). Los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1, por sus siglas en inglés *glucagon-like peptide-1*), también sugieren resultados prometedores para reducir la obesidad en el SPW (Braovac et al., 2021; Kim et al., 2020). Por otro lado, se ha demostrado que, en ambientes controlados, la estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS por sus siglas en inglés *transcranial direct current stimulation*) (Bravo et al., 2016) y la terapia de estimulación del nervio vago (VNS por sus siglas en inglés *vagus nerve stimulation*) (Manning et al., 2016) disminuyen las conductas aberrantes asociadas a la comida.

Los trastornos del comportamiento, como la rigidez cognitiva y la conducta autolesiva, así como los trastornos de ansiedad y los trastornos depresivos, suelen tratarse mediante psicofármacos, principalmente inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y neurolépticos atípicos (Forster et al., 2021). El pitolisant es un fármaco que recientemente se ha comenzado a emplear de forma experimental en el tratamiento de las alteraciones conductuales asociadas al SPW. Se considera un medicamento eficaz para el tratamiento de síntomas obsesivo-compulsivos, irritabilidad, hiperactividad y arrebatos conductuales en niños, pero puede ocasionar efectos secundarios como el aumento del índice de masa corporal y el empeoramiento del TAG (Pennington et al., 2021). Asimismo, el metilfenidato, un estimulante del SNC, ha mostrado potencial eficacia en el tratamiento del comportamiento agresivo e impulsivo

en niños y adolescentes con SPW, aunque su administración puede asociarse con efectos secundarios como la desaceleración del crecimiento y el agravamiento de los síntomas ansiosos (Bonnot et al., 2016).

En el marco de la intervención psicosocial para el tratamiento y manejo de los trastornos conductuales en el SPW, resulta fundamental que el psicólogo clínico lleve a cabo una evaluación funcional de la conducta, con el fin de identificar los factores que la mantienen o desencadenan y, de este modo, diseñar un plan de intervención individualizado y efectivo. En este contexto, algunos estudios han demostrado que los procedimientos de análisis de conducta aplicada (ABA, por sus siglas en inglés *Applied Behavior Analysis*) son eficaces para reducir la conducta de robo de alimentos en individuos con SPW, además de mostrar resultados beneficiosos en el aumento de su independencia (Ho y Dimitropoulos, 2010). Por otra parte, la intervención temprana por parte del logopeda resulta fundamental para favorecer el desarrollo de las habilidades comunicativas. En particular, el tratamiento debe centrarse en mejorar la articulación, el lenguaje y la pragmática (Ho y Dimitropoulos, 2010), lo que a su vez contribuye a reducir la frustración asociada a las dificultades de comunicación y, en consecuencia, a mitigar la aparición de conductas desafiantes.

En el abordaje de los TP, los antipsicóticos constituyen la opción farmacológica más empleada, pese a los efectos adversos asociados, como el aumento de peso y del apetito (Araki et al., 2010; Durst et al., 2000). Asimismo, se ha demostrado que su uso, incluso en ausencia de antecedentes de episodios psicóticos, puede reducir el riesgo de desarrollar trastornos psiquiátricos mayores durante el seguimiento (Soni et al., 2008). La risperidona se considera el antipsicótico de uso más frecuente en el SPW, principalmente en individuos con mUPD SPW (Bonnot et al., 2016). Asimismo, se han

notificado respuestas favorables al aripiprazol, quetiapina, clorpromazina, haloperidol y ziprasidona en adultos con SPW (Bonnot et al., 2016).

Tal como se ha observado, los tratamientos disponibles se centran, principalmente, en el alivio sintomático, como ocurre en muchas enfermedades genéticas. Las terapias génicas y epigenéticas representan una esperanza futura para el tratamiento y pronóstico del SPW. Sin embargo, hasta la fecha no se dispone de terapias con evidencia clínica en humanos que corrijan la causa genética de base. No obstante, diversos estudios preclínicos han mostrado que es posible reactivar los transcritos maternos silenciados en la región crítica del SPW mediante estrategias epigenéticas (Langouët et al., 2020), aunque estos resultados se han obtenido únicamente en modelos celulares. De forma concordante, investigaciones más recientes han identificado un regulador epigenético clave capaz de activar las copias silenciadas del cromosoma 15 materno en células humanas, lo que abre vías de investigación prometedoras hacia el desarrollo de terapias epigenéticas funcionales, si bien aún no existen ensayos clínicos en pacientes (Foundation for Prader-Willi Research, 2025).

## **2.3. Cognición social**

El término “cognición social” (CS) hace referencia a un amplio conjunto de capacidades cognitivas que sustentan la interacción social (d’Arma et al., 2021; de Mello et al., 2023). Este constructo proporciona un marco teórico para comprender cómo las personas perciben, procesan e interpretan la información proveniente de los contextos sociales, lo que guía su comportamiento en dichos entornos (Smith y Semin, 2004). En este sentido, la CS se concibe como la capacidad cognitiva que permite interpretar de manera adecuada las señales sociales y responder de forma ajustada en la vida cotidiana (Henry et al., 2016), favoreciendo así el establecimiento y mantenimiento de relaciones interpersonales (Ciampi et al., 2018).

A pesar de que no exista un consenso unificado sobre los componentes que comprenden el dominio de la CS, destacan tres procesos cognitivos ampliamente estudiados en población infantojuvenil: el reconocimiento de emociones, la teoría de la mente (ToM, por sus siglas en inglés *Theory of Mind*), y la empatía (Adolphs, 2009; de Mello et al., 2023; Metternich et al., 2022).

### **2.3.1. Reconocimiento de emociones**

El reconocimiento de emociones se refiere a la capacidad para identificar de forma precisa las emociones y estados afectivos o sentimientos de los demás, valiéndose de las señales afectivas, vocales y corporales (de Mello et al., 2023; Henry et al., 2016). Las emociones pueden clasificarse en emociones básicas, también denominadas emociones primarias, como la alegría, el asco, el miedo, la tristeza, la ira y la sorpresa, que se consideran innatas, y en emociones secundarias (Ekman y Friesen, 2003). La capacidad para reconocer estas emociones en los demás permite a los individuos adaptarse a las demandas sociales del entorno (Laamanen et al., 2024). Diversos

factores sociales, culturales y psicológicos parecen influir en la precisión con la que se reconocen emociones específicas (Boccaccio et al., 2023; Fang et al., 2022).

Dado su papel central en las interacciones sociales, el reconocimiento emocional constituye uno de los dominios socioemocionales que integran la competencia emocional (CE), definida como la capacidad de utilizar las emociones en la vida cotidiana, incluyendo su expresión, reconocimiento, comprensión y regulación (Mikolajczak, 2020). Diversas investigaciones han demostrado que la CE influye significativamente en la salud mental, el bienestar subjetivo y físico, y la calidad de las relaciones sociales e interpersonales (Mikolajczak, 2020; Mikolajczak et al., 2015; Nelis et al., 2011). En este contexto, el reconocimiento emocional es esencial dentro de la CE, ya que permite comprender las emociones de los demás y facilita interacciones sociales más adaptativas.

El reconocimiento emocional facial implica la capacidad de inferir el estado emocional de otra persona a partir de sus expresiones faciales (Herba y Phillips, 2004). Su desarrollo comienza a una edad temprana (Herba y Phillips, 2004; Lawrence et al., 2015) y alcanza un nivel de desempeño comparable al del adulto durante la adolescencia (Meinhardt-Injac et al., 2020; Zupan y Eskritt, 2023). En el contexto de un desarrollo típico, el reconocimiento de emociones como la tristeza, la ira y la alegría suele ser muy preciso desde la primera infancia, mientras que el de emociones como el miedo, el asco y la sorpresa se perfecciona en la infancia tardía o la adolescencia (Lawrence et al., 2015).

El reconocimiento preciso de las emociones contribuye al bienestar general (Zupan y Eskritt, 2023), al desarrollo emocional en la infancia (García y Tully, 2020; Simcock et al., 2020), así como a una mejor adaptación social y a la calidad de las relaciones interpersonales (Simcock et al., 2020; Zupan y Eskritt, 2023). Asimismo,

facilita la comprensión de los sentimientos e intenciones de los demás y favorece respuestas adecuadas ante situaciones sociales. De hecho, la capacidad para interpretar y responder de manera ajustada a las emociones ajenas resulta crucial para establecer vínculos sociales adaptativos durante la infancia (Dan, 2020).

En cuanto al sustrato neuroanatómico implicado en el reconocimiento emocional, se han identificado varias regiones clave que conforman una red funcional especializada. El giro fusiforme y la corteza occipitotemporal intervienen en el procesamiento visual detallado de los rostros (Adolphs, 2002). La amígdala participa en la detección y evaluación rápida de estímulos emocionales negativos, en particular del miedo (Adolphs et al., 2005), mientras que la ínsula se ha asociado a la representación de estados viscerales vinculados con emociones como el asco (Strata, 2015). La corteza orbitofrontal, junto con regiones frontoparietales derechas, contribuye a integrar el valor emocional de los estímulos en función del contexto, modulando la respuesta conductual (Adolphs, 2002). Por su parte, el cíngulo anterior regula la atención y la evaluación afectiva (Pierce y Péron, 2020), y el cerebelo, en interacción con estructuras subcorticales, participa en la modulación de la expresividad emocional adaptativa (Clausi et al., 2019). Además, investigaciones recientes han destacado el papel del cerebelo, en particular de sus regiones posteriores, en la predicción, coordinación y sincronización temporal de procesos emocionales dinámicos, tanto en tareas automáticas como en aquellas que requieren procesamiento consciente (Clausi et al., 2019; Malatesta et al., 2024).

### ***2.3.2. Teoría de la mente***

La ToM se considera un proceso metacognitivo y socioemocional que permite atribuir estados mentales tanto a uno mismo como a los demás. Esto incluye la comprensión de creencias, emociones, deseos e intenciones, lo que facilita la predicción

del comportamiento futuro (Premack y Woodruff, 1978). Se reconoce que la ToM se compone de dos grandes componentes: la ToM cognitiva, encargada de inferir pensamientos, conocimientos e intenciones (creencias sobre creencias); y la ToM afectiva, responsable de comprender y representar estados emocionales (creencias sobre emociones y sentimientos), lo que permite anticipar la conducta de los otros en función de sus experiencias afectivas (d'Arma et al., 2021; Schlaffke et al., 2015; Shamay-Tsoory y Aharon-Peretz, 2007).

La adquisición de la ToM comienza alrededor de los cuatro años, cuando los niños desarrollan la capacidad de atribuir falsas creencias, entendidas como representaciones mentales que se desvían de la realidad y pueden diferir de las propias (Rakoczy, 2022). Hacia el final de la niñez y durante la adolescencia, se adquiere la comprensión de emociones complejas con significados implícitos u ocultos, como la vergüenza, la culpa o el orgullo (Blakemore, 2008). Una manifestación avanzada de ToM es la meta-representación recursiva de orden superior o falsa creencia de segundo orden, que implica la capacidad de comprender lo que un agente cree que un tercero piensa o desea (“A piensa que B piensa que C desea que...”), la cual se desarrolla de manera gradual a lo largo de la infancia, la adolescencia y la adultez (O’Grady et al., 2015). Finalmente, la comprensión pragmática compleja del lenguaje indirecto y sutil, como la ironía o el sarcasmo, emerge durante los años escolares (Filippova y Astington, 2010). Estas habilidades representan formas más sofisticadas de ToM que, debido a su mayor exigencia cognitiva, requieren un desarrollo más prolongado que las formas básicas (Rakoczy, 2022). De hecho, desde una perspectiva de procesamiento de la información, se ha planteado que el reconocimiento emocional actúa como un mecanismo perceptivo de bajo nivel que permite decodificar señales afectivas del

entorno, mientras que la ToM se considera un proceso cognitivo de alto nivel, centrado en la inferencia de estados mentales más abstractos y complejos (de Mello et al., 2023).

Los hallazgos de la última década han permitido constatar que la ToM sigue un desarrollo secuencial, estable y predecible, especialmente durante la primera década de vida. Este patrón evolutivo refleja la consolidación progresiva de habilidades cognitivas que posibilitan una comprensión cada vez más compleja de los estados mentales. Dicho proceso muestra una continuidad estructurada, en la que cada etapa sienta las bases para adquisiciones posteriores, evidenciando una organización jerárquica del desarrollo sociocognitivo. Este curso madurativo se considera un referente útil para establecer los hitos del desarrollo asociados a la ToM y, en consecuencia, para detectar posibles desviaciones o retrasos respecto al patrón normativo (Fu et al., 2023). La Tabla 6 resume los distintos componentes de la ToM en función de la edad de adquisición.

**Tabla 6***Componentes de ToM y perspectiva de desarrollo.*

<b>Componente ToM</b>	<b>Descripción</b>	<b>Edad de adquisición (años)</b>
Conocimiento de deseos	Capacidad para predecir tanto las emociones como las acciones basándose en el conocimiento de los deseos propios o ajenos.	3
Conocimiento de creencias	Capacidad para predecir tanto las emociones como las acciones basándose en el conocimiento de las creencias propias o ajenas.	3
Creencias diversas	Reconocimiento de que cada persona puede tener creencias diferentes, y de que las personas tendrán emociones y se comportarán en base a esas creencias.	3–4
Deseos diversos	Reconocimiento de que cada persona puede tener deseos diferentes, y de que las personas tendrán emociones y se comportarán en base a esos deseos.	3–4
Distinción mental-física	Comprensión de que los objetos imaginarios se distinguen de los objetos reales.	3–4
Engaño	Engañar u obstaculizar a un adversario.	3–4
Falsa creencia de primer orden	Comprensión de que otra persona puede tener creencias diferentes a las propias y contrarias a la realidad.	4
Distinción apariencias-realidad	Comprensión de que la identidad de un objeto puede ser diferente de su apariencia.	4
Toma de perspectiva	Comprensión de que un objeto o característica visto por otra persona puede ser percibido de forma diferente desde otro ángulo.	4–5
Falsa creencia de segundo orden	Predicción de lo que una persona está pensando sobre lo que siente o piensa otra, lo cual puede ser contrario a la realidad.	6–8
Emoción real-aparente	Capacidad para reconocer que una persona puede sentir una emoción real y mostrar una diferente al exterior.	8–10

<b>Componente ToM</b>	<b>Descripción</b>	<b>Edad de adquisición (años)</b>
Mentira/Mentira piadosa	Comprender que se puede mentir o hacer afirmaciones no literalmente ciertas para evitar dañar a otra persona.	8–10
Metáfora	Comprensión del lenguaje figurado o no literal (por ejemplo, a través de cuentos).	8–10
Metedura de pata	Capacidad para detectar cuándo alguien dice algo inapropiado sin mala intención, que causa malestar.	8–10
Ironía/Sarcasmo	Comprensión de la contradicción entre el sentido literal y el sentido intencionado por el comunicador.	8–10
Falsa creencia de tercer orden	Predicción de lo que una persona piensa que otra piensa o siente sobre una tercera, lo cual puede ser contrario a la realidad.	8–10

*Nota.* Adaptado de Fu et al. (2023) y Urquiza García (2025).

Las habilidades asociadas a la ToM se consideran influenciadas por otras capacidades cognitivas, como el lenguaje (Ebert, 2020; Im-Bolter et al., 2016; Rakoczy, 2022) y las funciones ejecutivas (Devine y Hughes, 2014; Im-Bolter et al., 2016; Rakoczy, 2022). Además, un funcionamiento óptimo en ToM se ha relacionado con un mejor desarrollo de habilidades sociales (Imuta et al., 2016; Mitchell y Phillips, 2015), funcionamiento social (Meinhardt-Injac et al., 2020) y rendimiento académico (Lecce y Devine, 2022). En este sentido, las competencias en ToM resultan fundamentales para una comunicación e interacción social adecuadas en la infancia (Korkmaz, 2011).

En cuanto al sustrato neuroanatómico implicado en la ToM, se ha propuesto que la ToM afectiva depende predominantemente de regiones ventromediales, como la corteza prefrontal ventromedial, la corteza cingulada posterior y los ganglios basales. Estas estructuras participan en el procesamiento emocional, la regulación afectiva y la integración de señales emocionales con el juicio social (Henry et al., 2016; Schlaffke et

al., 2015). En contraste, la ToM cognitiva se ha asociado con una red más dorsal, que incluye la cuña y la precuña, así como áreas bilaterales de los lóbulos temporales, en particular la unión temporoparietal y el surco temporal superior posterior. Dichas regiones intervienen en la representación de estados mentales ajenos, el razonamiento inferencial y la diferenciación entre la propia perspectiva y la de los demás (Schlaffke et al., 2015).

### **2.3.3. Empatía**

La empatía se define como la capacidad de comprender, ser consciente y responder a las emociones, pensamientos y experiencias de los demás, incluso cuando no se expresan de manera explícita u objetiva (Fernández-Pinto et al., 2008). El modelo de empatía más ampliamente aceptado distingue dos componentes: la empatía afectiva y la empatía cognitiva, esta última estrechamente relacionada con la ToM. La empatía cognitiva hace referencia a la capacidad de reconocer y comprender la perspectiva o el estado emocional de otra persona sin necesidad de compartirlo afectivamente (Eisenberg y Strayer, 1990). En cambio, la empatía afectiva implica una respuesta emocional automática en el observador al presenciar o imaginar la experiencia emocional de otra persona (Davis, 1996).

En el desarrollo típico, la empatía emerge de forma progresiva desde la infancia. Durante los primeros años de vida, los niños manifiestan una empatía afectiva básica, caracterizada por respuestas emocionales automáticas ante el malestar ajeno (Decety y Svetlova, 2012). Hacia los 4–5 años, se desarrolla la empatía cognitiva, que implica la capacidad de adoptar la perspectiva del otro y comprender sus estados mentales (McDonald y Messinger, 2011). Durante la adolescencia, la empatía cognitiva tiende a consolidarse, mientras que la afectiva se regula con mayor eficacia gracias al desarrollo de las funciones ejecutivas (Mestre et al., 2009).

Esta capacidad desempeña un papel fundamental en el desarrollo de relaciones interpersonales saludables y en el adecuado funcionamiento social. La empatía permite comprender las emociones, necesidades e intenciones de los demás, lo cual favorece interacciones más sensibles, recíprocas y prosociales (Decety y Cowell, 2014). Diversos estudios han asociado niveles elevados de empatía con indicadores positivos del ámbito social, como una mayor satisfacción en las relaciones interpersonales, una mejor adaptación escolar y social, y un incremento de conductas cooperativas (Eisenberg y Miller, 1987; Van der Graaff et al., 2014). Asimismo, se ha demostrado que la empatía actúa como un factor protector frente a conductas disruptivas y agresivas, ya que favorece la inhibición de respuestas hostiles y la búsqueda de soluciones pacíficas ante los conflictos (Jolliffe y Farrington, 2006; Warden y Mackinnon, 2003). En este sentido, un desarrollo empático adecuado se asocia con una mayor capacidad de regulación emocional, toma de perspectiva y sensibilidad moral, habilidades esenciales para la convivencia y la construcción de vínculos sociales positivos.

Durante mucho tiempo, la empatía se ha considerado uno de los componentes fundamentales de la ToM (Baron-Cohen et al., 2001; Lecannelier, 2004; Tirapu-Ustárroz et al., 2007). No obstante, estudios centrados en sus bases neuroanatómicas indican que se trata de dos procesos diferenciados (Decety, 2010; Moya-Albiol et al., 2010). En esta línea, investigaciones como la de Zabala (2018) sostienen que, durante la infancia, existe una complementariedad funcional entre ambas habilidades, la cual desaparece en la adolescencia. Por su parte, estudios realizados por Abdel-Hamid et al. (2019) y Medina Déniz (2020) sugieren que se trata de dos habilidades independientes dentro del dominio de la CS, al no observarse una relación significativa entre ellas, ni siquiera como resultado del proceso madurativo.

Desde una perspectiva neuroanatómica, la empatía se sustenta en una red distribuida de regiones corticales y subcorticales. La evidencia empírica respalda una diferenciación funcional entre la empatía afectiva y la cognitiva, cada una asociada a sustratos neurales parcialmente distintos pero interconectados (Shamay-Tsoory, 2011). En este sentido, la ínsula anterior y la corteza cingulada anterior se consideran núcleos funcionales de la empatía afectiva, ya que se activan tanto durante la experiencia directa del dolor como al observar el sufrimiento ajeno, lo que apoya la existencia de un mecanismo de simulación compartida (Lamm et al., 2011). De forma complementaria, la amígdala participa en la codificación emocional y se ha relacionado con la sensibilidad afectiva frente al sufrimiento de los demás (Fan et al., 2011). En contraste, la empatía cognitiva y la toma de perspectiva se han vinculado principalmente con la corteza prefrontal dorsolateral y dorsomedial, implicadas en el razonamiento social, el juicio moral y la atribución de estados mentales (Shamay-Tsoory et al., 2009). Asimismo, el sistema de neuronas espejo, que involucra el giro frontal inferior, el surco temporal superior y la corteza parietal inferior, se ha propuesto como un sustrato para la imitación y la comprensión de acciones e intenciones ajenas, facilitando la integración entre percepción y experiencia emocional compartida (Iacoboni, 2009). Más recientemente, se ha señalado la participación del cerebelo en procesos empáticos, particularmente en poblaciones con lesiones o enfermedades neurodegenerativas, lo que sugiere un papel modulador en la CS (Adamaszek et al., 2017).

#### ***2.3.4. Implicaciones en el síndrome de Prader-Willi***

La CS es un dominio neuropsicológico que ha despertado un creciente interés entre clínicos e investigadores en los últimos años, no solo por su papel fundamental en el adecuado funcionamiento socioemocional (McDonald et al., 2023), sino también por

su estrecha relación con otros componentes cognitivos, como el nivel de inteligencia general (Navarro, 2022; Schlegel et al., 2020).

No obstante, son diversos los factores que influyen en el desarrollo de la CS y que resultan especialmente relevantes en la población infantojuvenil con SPW. Por un lado, se ha observado que la sintomatología psicopatológica puede interferir en el desempeño de la CS, ya que los síntomas internalizantes se asocian con una menor capacidad para comprender las emociones ajenas (Göbel et al., 2016; Howe-Davies et al., 2023). En este sentido, la sintomatología psicológica constituye un factor de riesgo potencial que puede dificultar el desarrollo adecuado de la CS en esta población. Además, la CS es uno de los dominios neuropsicológicos comúnmente afectados en otros trastornos del neurodesarrollo y neuropsiquiátricos, como el TEA, el TDAH o el TOC, con los que el SPW presenta alta comorbilidad (Guinovart et al., 2019; Shriki-Tal et al., 2017). De manera que, resulta fundamental considerar el desempeño en CS como una variable de cribado desde etapas tempranas del desarrollo en niños con SPW.

Pese a la relevancia de la CS en la población infantojuvenil con SPW, resulta llamativo que esta variable haya sido escasamente abordada en la literatura científica, especialmente si se considera el riesgo que implica su posible alteración para el desarrollo socioemocional. Los estudios disponibles hasta la fecha señalan que las alteraciones en habilidades de ToM (Lo et al., 2013), la incapacidad para reconocer expresiones faciales emocionales (Debladis et al., 2019; Dykens et al., 2019) y las dificultades en competencias emocionales estrechamente vinculadas con la empatía (Famelart et al., 2022; Downs et al., 2022) constituyen déficits evidentes de la CS en esta población.

En relación con el reconocimiento emocional, los hallazgos indican que los niños con SPW presentan dificultades en la discriminación y el procesamiento de

expresiones faciales emocionales (Debladis et al., 2019; Dykens et al., 2019; Guinovart et al., 2019). De hecho, cometen entre un 10 % y un 20 % más de errores al identificar y asignar emociones en comparación con la población típica, incluso cuando se les compara por edad de desarrollo (Dykens et al., 2019; Whittington y Holland, 2017). Los bajos puntajes en tareas de reconocimiento emocional parecen estar asociados con el CI y con las habilidades de socialización, pero no con la edad cronológica (Whittington y Holland, 2011, 2017), lo que sugiere una trayectoria atípica en el desarrollo de esta capacidad en individuos con SPW (Dykens et al., 2019).

En relación con la ToM, la literatura indica que los niños con SPW presentan habilidades sociales menos desarrolladas y, con frecuencia, dificultades para reconocer y comprender la información afectiva, así como para adoptar la perspectiva de los demás. Si bien son capaces de entender creencias falsas de primer orden, suelen cometer errores al formular creencias de segundo orden, lo que evidencia una limitación en la comprensión de estados mentales más complejos (Lo et al., 2013).

En cuanto a la empatía, y a pesar de no haber sido evaluada de forma directa en el SPW, algunos trabajos han analizado competencias emocionales estrechamente relacionadas con este constructo. Famelart et al. (2022) evidenciaron que los niños con SPW presentan dificultades significativas en diversas dimensiones emocionales, como la expresión, el reconocimiento, la comprensión y la regulación de emociones, todas ellas consideradas componentes esenciales para el desarrollo de la empatía. De manera complementaria, Downs et al. (2022), en un estudio cualitativo basado en las percepciones de los cuidadores, describieron atributos de calidez y sensibilidad interpersonal en los menores con SPW, a partir de los cuales la noción de empatía emergía de forma indirecta.

Si bien son escasos los estudios que evalúan de manera específica las habilidades de ToM, empatía y reconocimiento emocional en la población con SPW, los hallazgos disponibles resultan consistentes y constituyen un punto de partida para futuros trabajos más exhaustivos sobre el desempeño en CS en población infantojuvenil. En particular, la literatura científica señala que el rendimiento en CS, evaluado mediante instrumentos neuropsicológicos, puede predecir el desempeño social en la vida cotidiana (Clayson et al., 2019), lo que permite identificar tanto dificultades como necesidades específicas en los pacientes. De forma análoga a lo observado en otras condiciones clínicas, las deficiencias en CS en menores con SPW podrían contribuir a explicar sus dificultades en las relaciones con los iguales. La detección de estas limitaciones abre la posibilidad de diseñar programas de intervención específicos, considerando que el entrenamiento neuropsicológico en CS ha demostrado ser eficaz en población infantojuvenil (Hofmann et al., 2016; Lecce et al., 2014). Además, este tipo de intervención no solo mejora aspectos funcionales vinculados a la adaptación social (Banerjee et al., 2011), sino que también se asocia con un incremento en la calidad de vida (Fernández-Sotos et al., 2019; Maat et al., 2012), lo cual resulta especialmente relevante para la población con SPW.

## **2.4. Realidad virtual**

Próximamente, se describen las características de la realidad virtual (RV), haciendo énfasis en su aplicabilidad en la psicología y en el contexto de las ER.

### **2.4.1. Definición y características**

La RV es una tecnología avanzada que permite crear entornos y condiciones simuladas. En concreto, ofrece al usuario una experiencia inmersiva, multisensorial e interactiva en escenarios ecológicamente válidos (Maggio et al., 2023). Estos entornos virtuales reproducen objetos y eventos en tres dimensiones, proporcionando retroalimentación audiovisual en función de los movimientos del usuario frente a la pantalla (Burdea, 2003; Wade y Winstein, 2011). Además, la RV posibilita una interacción activa con el entorno virtual, favoreciendo no solo la mejora de funciones cognitivas y motoras, sino también el bienestar socioemocional (Kalron et al., 2016; Maggio et al., 2023). En consecuencia, esta tecnología ha emergido como una herramienta prometedora tanto para la evaluación como para la rehabilitación neuropsicológica.

La RV se caracteriza por tres propiedades fundamentales: 1) Telepresencia, entendida como la sensación de estar físicamente en un lugar diferente al que realmente se encuentra el usuario (Sanchez-Vives y Slater, 2005); 2) Interactividad, es decir, el grado en que el usuario puede manipular el entorno virtual en tiempo real (Steuer, 1992); 3) Inmersión, definida como la implicación subjetiva en la experiencia virtual, que puede manifestarse de diversas formas: inmersión cognitiva (cuando el usuario se siente implicado en la resolución de un problema), inmersión emocional (cuando responde a estructuras narrativas), inmersión sensoriomotora (cuando recibe retroalimentación basada en sus movimientos) e inmersión espacial (cuando

experimenta una percepción activa del espacio al realizar maniobras extensas) (Nilsson et al., 2016). A partir de estos conceptos, la RV se define actualmente como una tecnología inmersiva que simula entornos virtuales interactivos en los que el usuario se involucra subjetivamente y experimenta una sensación de presencia física (Steffen et al., 2019).

#### ***2.4.2. Aplicabilidad en psicología***

Las tecnologías de RV ofrecen nuevas oportunidades tanto para la investigación psicológica como para la práctica clínica. Durante los últimos 25 años, investigadores y profesionales clínicos han impulsado su uso como herramienta innovadora para superar los desafíos que plantea la implementación de tratamientos eficaces (Hoffman et al., 2019; Riva et al., 2019; Rizzo y Koenig, 2017; Rothbaum et al., 2014; Slater et al., 2019; Weiss et al., 2019). En la actualidad, la RV se ha consolidado como un recurso versátil en múltiples contextos clínicos y experimentales, al permitir la inmersión en entornos interactivos que facilitan tanto la evaluación como la intervención psicológica (Rizzo et al., 2021).

A medida que se ha establecido una base empírica sólida para el uso de la RV en el ámbito de la psicología, ha surgido una literatura científica en constante evolución que documenta los resultados y efectos de sus aplicaciones clínicas. Esta línea de investigación se ha centrado en abordar déficits cognitivos, psicológicos, motores y funcionales asociados a una amplia variedad de condiciones, como los trastornos de ansiedad, los trastornos depresivos, la enfermedad de Alzheimer (EA), el TEPT, el TEA y el TDAH. Asimismo, se han explorado aplicaciones en áreas clínicas específicas como la regulación emocional, el manejo del estrés, el consumo de sustancias y adicciones, los accidentes cerebrovasculares, y otros problemas relacionados con la salud mental y el bienestar (Rizzo et al., 2021).

En los últimos años, se han desarrollado estudios relevantes que aplican la RV en el ámbito de la psicología. Entre ellos, destaca el trabajo de Cherestal et al. (2021), quienes demostraron que la terapia de exposición mediante RV (VRET, por sus siglas en inglés *Virtual Reality Exposure Therapy*), tanto en formato presencial como remoto, resulta eficaz para la reducción de la aviofobia. De forma similar, Arnfred et al. (2021) informaron de los beneficios de la VRET grupal en el tratamiento del trastorno de ansiedad social (TAS). Asimismo, Stevens y Sherrill (2021), a través de una revisión de la literatura, concluyeron que la VRET constituye una herramienta útil para abordar una amplia variedad de trastornos psiquiátricos.

Por otro lado, deLeyer-Tiarks et al. (2021) llevaron a cabo una innovadora intervención basada en el automonitoreo mediante RV (VRSM, por sus siglas en inglés *Virtual Reality Self-Monitoring*), con la que obtuvieron reducciones clínicamente significativas en la gravedad de la tartamudez crónica. En contextos de emergencia, Boydston et al. (2021) destacaron el valor de la RV como una herramienta accesible y eficaz para la atención de la salud mental en situaciones en las que los métodos tradicionales se ven limitados por catástrofes impredecibles. Finalmente, Oliveira et al. (2021) demostraron que el entrenamiento en habilidades sociales mediante RV mejora el funcionamiento social y la comunicación verbal y no verbal en personas con esquizofrenia.

Estos hallazgos clínicos ponen de manifiesto la amplia aplicabilidad y el potencial de la tecnología de RV para afrontar los múltiples desafíos que enfrentan los profesionales de la psicología tanto en la investigación como en la práctica clínica.

### ***2.4.3. Aplicaciones en enfermedades raras o de baja frecuencia***

En los últimos años, se han comenzado a desarrollar evaluaciones e intervenciones basadas en RV dirigidas a personas con ER. De hecho, el uso de tecnologías de RV, incluidos biosensores y dispositivos portátiles, parece desempeñar un papel clave en el apoyo clínico a pacientes con ER de origen renal y neurológico, como las miopatías, las ataxias, las enfermedades de las motoneuronas (EMN) y las paraplejías espásticas hereditarias (PEH) (Torri et al., 2024).

Asimismo, estudios recientes han destacado los beneficios del uso combinado de la RV y el aprendizaje por refuerzo para alcanzar el doble objetivo de evaluación y rehabilitación cognitiva en determinadas ER y condiciones neurocognitivas. Stasolla y Di Gioia (2023) subrayan la utilidad de este enfoque integral en la rehabilitación cognitiva de personas con deterioro neurocognitivo leve. Por su parte, Stasolla et al. (2023) consideran que esta estrategia representa una herramienta útil y prometedora para prevenir la fobia social (FS) y la desregulación emocional en individuos con síndrome X frágil (SXF).

Recientemente, también se ha evidenciado el potencial de los juegos serios (aplicaciones de RV que combinan un propósito funcional, como el aprendizaje o la comunicación, con un entorno lúdico, como los videojuegos), junto con el aprendizaje por refuerzo, como una solución viable para abordar los desafíos multifactoriales que enfrentan las personas con ER de origen genético. De hecho, Stasolla et al. (2024) concluyeron que este enfoque integral no solo promueve el desarrollo cognitivo, sino que también favorece la adquisición de habilidades adaptativas, contribuyendo así a una mejora significativa en la calidad de vida de estos individuos.

A pesar del reducido número de evaluaciones e intervenciones basadas en RV llevadas a cabo en población con ER, los abordajes terapéuticos que utilizan esta tecnología parecen ofrecer ventajas significativas. Por un lado, la RV permite recrear actividades de la vida diaria dentro de entornos inmersivos, seguros y controlados, lo que facilita la realización de programas de entrenamiento adaptados a las necesidades del paciente, generalmente bajo la supervisión del terapeuta (Capriotti et al., 2025). Este aspecto resulta especialmente relevante cuando el objetivo del tratamiento es la evaluación, el entrenamiento o la mejora de habilidades sociales y comunicativas, así como de la respuesta emocional (Hermans et al., 2019; Osborne-Crowley, 2020). Por otro lado, algunos tratamientos con RV utilizan tecnología de bajo coste, lo que puede favorecer su continuidad en el hogar y mejorar el acceso para personas con movilidad reducida (Castaño Roldán et al., 2021). En este contexto, resulta fundamental que futuras líneas de investigación desarrollen intervenciones basadas en RV orientadas a mejorar la calidad de vida de las personas con ER.

## 2.5. Justificación del estudio

La información expuesta en la introducción de este trabajo ofrece una visión global del SPW. Aunque la investigación en torno a esta ER se ha centrado principalmente en sus implicaciones nutricionales y consecuencias fisiopatológicas, en los últimos años ha aumentado el interés por su repercusión sobre el SNC. En este sentido, comienzan a considerarse las manifestaciones cognitivas, conductuales y emocionales asociadas al SPW, así como el riesgo de comorbilidad con otros trastornos del neurodesarrollo y neuropsiquiátricos. No obstante, las necesidades neuropsicosociales de estos pacientes, particularmente aquellas vinculadas con el dominio neuropsicológico de la CS, continúan siendo escasamente investigadas en población infantojuvenil, a pesar de su relevancia para la calidad de vida.

Por ello, el objetivo de la presente tesis fue, por un lado, realizar una primera estimación del rendimiento neuropsicológico en CS, concretamente en las dimensiones de reconocimiento emocional, empatía y ToM, y, por otro, llevar a cabo una revisión sistemática de las intervenciones psicosociales existentes dirigidas a mejorar el funcionamiento en CS y la CE en menores con SPW.

La primera fase de la investigación se compone de las dos primeras publicaciones. En la primera de ellas, se llevó a cabo un estudio transversal cuyo objetivo fue comparar la capacidad de reconocimiento de expresiones faciales emocionales (tanto en términos de precisión como de tiempo de reacción) entre los principales subtipos del SPW: DEL y mUPD, y un grupo control con desarrollo típico. Para ello, se emplearon dos tipos de escenarios: uno no contextualizado, centrado en la identificación directa de expresiones faciales emocionales (tarea de reconocimiento emocional), y otro contextualizado, que consistía en asociar dichas expresiones con situaciones de interacción social en entornos de RV (tarea de empatía).

En la segunda publicación, y considerando la alta comorbilidad entre SPW y TEA (siendo este último un trastorno del neurodesarrollo reconocido como factor de riesgo para el funcionamiento socioemocional), se diseñó un estudio transversal en el que se analizó el rendimiento neuropsicológico en CS entre pacientes con SPW, pacientes con TEA y un grupo control con desarrollo típico. Al igual que en el estudio previo, se diferenciaron escenarios no contextualizados (reconocimiento emocional) y contextualizados (empatía). Además, únicamente entre los grupos clínicos se examinó si existían diferencias en memoria de trabajo y sintomatología del espectro autista, además de en tareas relacionadas con reconocimiento emocional y ToM.

El estudio inicial centrado en los subtipos del SPW proporciona una base sólida para la posterior comparación con el TEA, lo que permite generar conclusiones más precisas y clínicamente relevantes. Este enfoque metodológico no solo justifica la secuencia lógica de los estudios realizados, sino que también refuerza su valor tanto para una comprensión más profunda del SPW como para el diseño de intervenciones educativas y clínicas más personalizadas y ajustadas a las necesidades específicas de los menores.

El primer estudio empírico contribuirá a una comprensión más profunda de las características sociocognitivas específicas de cada subtipo del SPW, lo que permitirá diseñar intervenciones más precisas y adaptadas a las necesidades individuales de los niños con esta condición. Por su parte, el segundo estudio no solo facilitará la identificación de similitudes y diferencias clave entre los grupos con SPW y TEA, sino que también ofrecerá información relevante para el desarrollo de estrategias de intervención diferenciadas que respondan a los perfiles particulares de cada grupo clínico. En conjunto, los hallazgos derivados de estas investigaciones podrían tener un impacto directo en la mejora de la calidad de vida e integración social de estos menores,

al contribuir al desarrollo de un modelo de atención más personalizado, basado en la evidencia y orientado a la inclusión social.

La segunda fase de la investigación, compuesta por un único estudio, consistió en una revisión sistemática de programas de intervención psicosocial dirigidos a mejorar las habilidades socioemocionales en niños y adolescentes con SPW. Esta revisión abordó tanto el entrenamiento en CS como el desarrollo de la CE, proporcionando una visión integral de las estrategias actuales orientadas a fortalecer el funcionamiento socioemocional en esta población.

La intervención psicoeducativa orientada a mejorar las habilidades socioemocionales en niños con SPW se configura como una necesidad urgente. A pesar de los avances en el ámbito de la intervención, la literatura específica sobre programas diseñados para esta población es escasa, lo que dificulta la implementación de estrategias basadas en evidencia por parte de los profesionales. En este contexto, la realización de una revisión sistemática resulta justificada ante la necesidad de analizar de manera rigurosa las intervenciones existentes, identificando aquellas que han demostrado eficacia en el fortalecimiento del funcionamiento socioemocional.

Esta revisión no solo permitirá sintetizar los hallazgos disponibles, sino también detectar vacíos en la literatura y orientar futuras líneas de investigación, contribuyendo así al diseño de programas más ajustados a las necesidades de esta población y, en última instancia, a la mejora de su calidad de vida.

A continuación, se presentan los tres estudios que responden a los objetivos e hipótesis de la tesis, junto con sus principales características metodológicas. Los trabajos correspondientes a ambas fases fueron publicados en revistas indexadas.



### **III. Objetivos del estudio e hipótesis**



### **3. Objetivos del estudio e hipótesis**

Esta tesis se compone de tres artículos científicos. Los dos primeros se centran en la caracterización sociocognitiva de la población pediátrica con SPW, y constituyen la base para un tercer artículo, en el que se presenta una revisión sistemática de programas de intervención psicosocial orientados a promover las habilidades socioemocionales en estos menores. Los estudios se organizan de la siguiente manera:

- 1) Evaluación del funcionamiento sociocognitivo en los principales subtipos genéticos del SPW.
- 2) Evaluación del funcionamiento sociocognitivo en niños con SPW y TEA.
- 3) Revisión sistemática de intervenciones psicosociales en habilidades socioemocionales en población pediátrica con SPW.

#### **3.1. Artículo I**

*“Comparative study of emotional facial expression recognition among Prader-Willi syndrome subtypes”*

##### *Introducción*

El SPW es una enfermedad congénita, poco frecuente, causada por una alteración genética generalmente no hereditaria. La evidencia actual indica que la dificultad para reconocer expresiones faciales emocionales constituye un déficit característico de la CS en personas con SPW. No obstante, el rendimiento en este dominio neuropsicológico ha sido escasamente investigado entre los principales subtipos genéticos del síndrome.

## *Objetivos*

- El objetivo de este estudio fue comparar la capacidad de reconocimiento de expresiones faciales emocionales (tanto en términos de precisión de respuesta como de tiempo de reacción) entre niños con DEL SPW ( $n = 10$ ), mUPD SPW ( $n = 13$ ) y un grupo control sano ( $n = 23$ ). Para ello, se emplearon dos tipos de escenarios: no contextualizados, que requerían la identificación directa de una expresión facial emocional específica (tarea de reconocimiento emocional); y contextualizados, que consistían en asociar una expresión facial emocional a una interacción social simulada en RV (tarea de empatía).

## *Hipótesis*

- Se espera que el grupo control obtenga una mayor precisión en las respuestas y un menor tiempo de reacción, en comparación con los niños con SPW, tanto en los escenarios contextualizados como no contextualizados de reconocimiento emocional.
- Se anticipa que los niños con DEL SPW presenten un mejor desempeño (mayor precisión de respuesta y menor tiempo de reacción) que los niños con mUPD SPW, en ambas condiciones de evaluación del reconocimiento emocional.

## **3.2. Artículo II**

*“Comparative analysis of emotional facial expression recognition and empathy in children with Prader-Willi syndrome and autism spectrum disorder”*

### *Introducción*

El SPW es un trastorno del neurodesarrollo poco frecuente que presenta, en muchos casos, comorbilidad con el TEA. Dada la estrecha asociación entre ambas

condiciones, y considerando que la ToM se encuentra estrechamente vinculada a los patrones de comportamiento social en el TEA, surge un interés particular por explorar la reciprocidad en la comunicación social en ambas poblaciones.

### *Objetivos*

- El objetivo principal de este estudio fue comparar el rendimiento neuropsicológico en el reconocimiento de expresiones faciales emocionales (evaluado en términos de precisión de respuesta y tiempo de reacción) entre niños con SPW ( $n = 15$ ), con TEA ( $n = 15$ ) y un grupo control con desarrollo típico ( $n = 15$ ), con edades comprendidas entre los 8 y los 12 años. Al igual que en el primer estudio, se diferenciaron dos tipos de escenarios: no contextualizados, que requerían identificar correctamente una expresión facial emocional específica (tarea de reconocimiento emocional); y contextualizados, en los que se debía asociar una expresión facial emocional a una situación de interacción social simulada mediante RV (tarea de empatía).
- El segundo objetivo del estudio fue analizar, exclusivamente entre los grupos clínicos (SPW y TEA), la existencia de diferencias en variables cognitivas y clínicas específicas, concretamente en memoria de trabajo, sintomatología del espectro autista, así como en tareas vinculadas al reconocimiento emocional y a la ToM.

### *Hipótesis*

- Se espera que los grupos clínicos presenten una menor precisión de respuesta y un mayor tiempo de reacción tanto en los escenarios contextualizados como no contextualizados de reconocimiento emocional, en comparación con el grupo control.

- Se anticipa que el grupo con SPW presente un peor desempeño (menor precisión de respuesta y mayor tiempo de reacción) que el grupo con TEA, en ambas condiciones de evaluación del reconocimiento emocional.
- Asimismo, se espera que los niños con SPW obtengan puntuaciones más bajas que los niños con TEA en memoria de trabajo, síntomas relacionados con el espectro autista, tareas de reconocimiento emocional y tareas de ToM.

### **3.3. Artículo III**

#### ***“Systematic review of intervention programs designed to improve the socioemotional skills of children and adolescents with Prader-Willi syndrome”***

##### *Introducción*

Los déficits en CS y CE constituyen factores clave que repercuten significativamente en el funcionamiento adaptativo y en la calidad de vida de los individuos con SPW. En este contexto, se realizó una revisión sistemática de las intervenciones psicosociales orientadas a potenciar las habilidades socioemocionales en población pediátrica con SPW.

##### *Objetivos*

El análisis de la revisión sistemática tuvo como objetivo responder a las preguntas generales de revisión planteadas por Popay et al. (2006): “*¿Qué funciona, para quién y en qué circunstancias?*”. En este marco, se formularon las siguientes preguntas específicas:

- ¿Cuál es la evidencia disponible sobre programas de intervención psicosocial efectivos para mejorar la CS y la CE en niños y adolescentes con SPW?

- ¿Cómo influyen los factores contextuales (como el tipo de intervención, presencial u online, y las características de la muestra, como el tamaño o la inclusión o exclusión de un grupo control) en la efectividad de las intervenciones?

### *Hipótesis*

- Se espera que la revisión proporcione modelos de intervención psicosocial que sirvan como referentes de aprendizaje, mediante los cuales los menores con SPW puedan desarrollar y mejorar sus habilidades socioemocionales.
- Dado que se trata de una ER, se prevé que las intervenciones identificadas presenten, en general, tamaños muestrales reducidos y carezcan de grupo control.
- Se anticipa que tanto las intervenciones presenciales tradicionales como las remotas (en modalidad online) resulten efectivas para el fortalecimiento de la CS y la CE en esta población.



#### **IV. Métodos**



## **4. Métodos**

### **4.1. Artículo I**

A continuación, se describen la muestra, el protocolo de evaluación y los análisis estadísticos correspondientes al primer estudio.

#### **4.1.1. Muestra**

##### **4.1.1.1. Grupo clínico**

Los participantes con DEL SPW y mUPD SPW fueron reclutados mediante la colaboración con el Hospital Universitario de Cruces, el Hospital Universitario de Basurto, así como a través de diversas asociaciones especializadas: la Asociación del Síndrome de Prader-Willi de Andalucía (ASPWA), la Associació Catalana Síndrome Prader-Willi (ACSPW), la Asociación Valenciana Síndrome Prader-Willi (AVSPW) y la Asociación Española para el Síndrome de Prader-Willi (AESPW). Esta última, al tener alcance nacional, desempeña un papel clave en la representación equitativa de las distintas zonas geográficas del país dentro de la muestra. De hecho, los participantes residían en diversas comunidades autónomas, incluyendo Galicia, País Vasco, Navarra, Cataluña, Castilla y León, Comunidad Valenciana, Madrid y Andalucía, lo que aporta una distribución geográfica amplia y representativa.

*Criterios de inclusión:*

- a) Contar con un diagnóstico de SPW confirmado mediante análisis genético.
- b) Haber obtenido el consentimiento informado firmado por parte del progenitor o tutor legal con anterioridad a la participación del menor en el estudio.
- c) Disponer de habilidades lingüísticas verbales funcionales (hablar, escuchar, leer y escribir), que permitieran la correcta comprensión y realización de las tareas.

- d) Estar familiarizado con el entorno informático.

*Criterios de exclusión:*

- a) No encontrarse en el rango de edad comprendido entre los 6 y 14 años.
- b) Presentar un diagnóstico de origen psiquiátrico o sintomatología neurológica grave que pudiera interferir con la correcta aplicación de las pruebas o dificultar la participación en el proceso de evaluación.
- c) Condición de analfabetismo, al limitar la comprensión y ejecución de las tareas planteadas.
- d) Manifestar rechazo expreso a participar en el estudio, ya fuera por parte del menor o de sus responsables legales.

**4.1.1.2. Grupo control**

Los participantes del grupo control con desarrollo típico fueron seleccionados aleatoriamente a partir de una base de datos previamente recopilada por el Equipo de Investigación Neuro-e-Motion (Equipo de Investigación sobre aspectos Psicosociales de las Enfermedades Raras Neuromusculares, Neuromotoras y del Neurodesarrollo) de la Universidad de Deusto. Esta base de datos constituye una muestra de referencia, ya que los participantes no fueron reclutados específicamente para el presente estudio. La muestra original estaba compuesta por más de 1.700 estudiantes procedentes de centros educativos públicos y concertados del País Vasco, a quienes se les habían administrado previamente los instrumentos de evaluación empleados en este trabajo, en el marco de investigaciones anteriores desarrolladas por el equipo.

*Criterios de inclusión:*

- a) Presentar un desarrollo cognitivo acorde con su etapa evolutiva según los informes escolares.
- b) Estar escolarizado en el sistema de educación obligatoria.
- c) Cursar estudios comprendidos entre 3.º y 6.º de Educación Primaria (EP).
- d) Tener familiaridad con el entorno informático.

*Criterios de exclusión:*

- a) Presentar un diagnóstico de origen psiquiátrico o sintomatología neurológica grave que pudiera interferir con la correcta aplicación de las pruebas o dificultar la participación en el proceso de evaluación.
- b) Presentar indicios de DI (CI < 70), según información escolar o evaluaciones previas.
- c) Manifestar rechazo a participar en el estudio, ya fuera por parte del menor o de sus responsables legales.

***4.1.2. Protocolo de evaluación: pruebas neuropsicológicas y clínicas***

Previo a la evaluación, se solicitó a los progenitores o tutores legales de los menores del grupo clínico la firma del consentimiento informado correspondiente (véase Anexo 1). Asimismo, se recogió información sociodemográfica y clínica mediante una entrevista estructurada realizada al progenitor o tutor legal (véase Anexo 2). En el momento de la evaluación, y tras una breve entrevista introductoria, se obtuvo también el consentimiento verbal del menor para su participación en el estudio. Posteriormente, una neuropsicóloga debidamente entrenada procedió a la administración de las pruebas neuropsicológicas dirigidas a los participantes.

En cuanto al grupo control, seleccionado aleatoriamente a partir de una base de datos previamente recopilada por el Equipo de Investigación Neuro-e-Motion, se obtuvo el consentimiento informado pertinente, que incluía la autorización para el uso de los datos con fines de investigación. Esto puede comprobarse en los Anexos 3 y 4, correspondientes a los procesos de validación de los programas *Deusto-e-Motion 1.0* y *FEEL*, respectivamente.

Todos los instrumentos empleados fueron utilizados en su versión adaptada al castellano, validados para población española y adecuados a la edad cronológica de los menores. Las pruebas aplicadas cuentan con propiedades psicométricas sólidas, ampliamente respaldadas por la literatura especializada.

Todos los grupos participantes completaron el mismo protocolo de evaluación neuropsicológica, diseñado específicamente para analizar el dominio de la CS. A continuación, se detallan los instrumentos incluidos en dicha evaluación:

- *Facially Expressed Emotion Labeling (FEEL)* (Kessler et al., 2002). El FEEL es una herramienta informatizada diseñada para evaluar la capacidad de reconocimiento de emociones básicas mediante la identificación de expresiones faciales estáticas presentadas en 42 rostros de hombres y mujeres. La administración de la prueba comienza con un pretest de 6 imágenes, en el que se proporciona retroalimentación inmediata sobre la corrección de la respuesta y el tiempo empleado. Durante la tarea principal, cada ítem inicia con la presentación de una expresión facial neutra durante 1.5 segundos, seguida de una imagen que muestra una expresión emocional, que se presenta durante 300 milisegundos. El participante debe entonces seleccionar la emoción percibida entre las siguientes opciones desplegables: alegría, sorpresa, miedo, tristeza, asco y enfado. La prueba permite evaluar tanto la precisión de las respuestas como el tiempo de

reacción, constituyendo un indicador fiable del reconocimiento emocional facial. El instrumento ha sido administrado previamente a más de 400 participantes, mostrando una alta fiabilidad ( $\alpha = .77$ ; Lázaro et al., 2019). En el presente estudio, el FEEL se utilizó como herramienta de evaluación en un escenario no contextualizado, dado que requiere únicamente la identificación directa de una expresión facial emocional sin contexto adicional. Por ello, se empleó como tarea de reconocimiento emocional.

- *Deusto-e-Motion 1.0* (Amayra et al., 2015). El *Deusto-e-Motion 1.0* es un programa informatizado basado en RV, diseñado para evaluar diferentes componentes de la CS en población infantil. Este instrumento analiza específicamente el reconocimiento de expresiones emocionales estáticas y dinámicas, la respuesta empática ante estímulos emocionalmente contextualizados (también estáticos y dinámicos), y el tiempo de reacción (en milisegundos). La administración de la herramienta se lleva a cabo mediante el teclado, de modo que el niño responde con las teclas de dirección (arriba/abajo o izquierda/derecha) y valida su elección a través de la tecla “A”. La prueba inicia con una línea base compuesta por un ejercicio de lateralización y otro de fijación ocular, que permiten centrar la atención del menor y familiarizarlo con el entorno de la tarea. El protocolo se estructura en tres bloques diferenciados: 1) Reconocimiento emocional: compuesto por 14 ítems con expresiones emocionales estáticas y 10 ítems con expresiones emocionales dinámicas. En los ítems estáticos, se presenta directamente la emoción facial que debe ser identificada; en los ítems dinámicos, una expresión neutra evoluciona hacia una emoción específica que el participante debe señalar. Este bloque se considera un escenario no contextualizado, ya que el participante debe identificar

directamente una expresión facial sin información contextual (tarea de reconocimiento emocional); 2) Escenarios empáticos estáticos: incluye 6 situaciones sociales representadas mediante imágenes con contenido emocional. El participante debe indicar la emoción que experimentaría él mismo y la de los personajes implicados. *Ejemplo de ítem: una imagen muestra un grupo de amigos celebrando una fiesta de cumpleaños. Se le pregunta al participante: “Imagina que es tu cumpleaños y te hacen una fiesta que no esperabas. ¿Qué emoción sentirías tú?” y “¿Qué emoción sentirán tus amigos?”*; 3) Escenarios empáticos dinámicos: consiste en 24 situaciones sociales simuladas en un entorno virtual, que representan interacciones cotidianas en el patio del colegio. El participante debe identificar sus propias emociones y las de los personajes involucrados. *Ejemplo de ítem: un niño quiere jugar, pero está en silla de ruedas. Uno de los otros niños se pregunta cómo va a jugar en esa condición. Se le pregunta al participante: “¿Qué emoción sentirá el niño de la silla de ruedas si no puede jugar?” y “¿Qué sientes tú?”*. Estos dos bloques se consideran escenarios contextualizados, ya que implican la atribución de estados emocionales en situaciones de interacción social, evaluando tanto la empatía cognitiva como la afectiva (tarea de empatía). Las opciones de respuesta de los ítems de todos los bloques son: alegría, sorpresa, miedo, enfado, asco, tristeza y sin emoción. La distribución de los ítems por bloques se presenta en el Anexo 5. En cuanto a sus propiedades psicométricas, se han reportado niveles medios de fiabilidad en precisión de respuesta ( $\alpha = .63$ ) y altos en el tiempo de reacción ( $\alpha = .84$ ) (Lázaro et al., 2020).

### 4.1.3. Análisis estadísticos

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando el programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versión 28.0.

Antes de proceder con los análisis inferenciales, se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov con el objetivo de comprobar la normalidad en la distribución de las variables numéricas. Se calcularon estadísticos descriptivos y de frecuencias para caracterizar los datos sociodemográficos y clínicos de la muestra.

Para la comparación entre grupos, se utilizaron diferentes pruebas en función del tipo de variable: la prueba de Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) para variables categóricas y la prueba *U* de Mann-Whitney para variables cuantitativas. Además, se empleó la prueba no paramétrica *H* de Kruskal-Wallis para analizar las diferencias entre los tres grupos (DEL SPW, mUPD SPW y grupo control) en las variables cuantitativas de precisión de respuesta (total de aciertos en el reconocimiento de emociones faciales en escenarios no contextualizados) y tiempo de reacción, tanto en tareas no contextualizadas como contextualizadas.

Cuando se observaron diferencias significativas en la prueba *H* de Kruskal-Wallis, se realizó un análisis post hoc con corrección de Bonferroni, con el fin de identificar entre qué pares de grupos se encontraban las diferencias significativas.

Asimismo, se calculó el índice de tamaño del efecto  $\eta^2$  (eta cuadrado), con los siguientes puntos de corte propuestos por Ferguson (2009):  $\eta^2 = .04$  (efecto mínimo),  $\eta^2 = .25$  (efecto moderado) y  $\eta^2 = .64$  (efecto fuerte). Para este cálculo, las puntuaciones fueron transformadas en puntuaciones *Z*. En todos los análisis, se adoptó un nivel de significación de  $p < .05$ , correspondiente a un intervalo de confianza del 95 %.

## **4.2. Artículo II**

A continuación, se describen la muestra, el protocolo de evaluación y los análisis estadísticos correspondientes al segundo estudio.

### **4.2.1. Muestra**

#### **4.2.1.1. Grupos clínicos**

Los participantes con SPW fueron reclutados mediante la colaboración con el Hospital Universitario de Cruces, el Hospital Universitario de Basurto, así como con las asociaciones ASPWA, ACSPW, AVSPW y AESPW. Por su parte, los participantes con TEA fueron reclutados a través de la Asociación de Padres de Niños con Autismo de Bizkaia (APNABI). Estos últimos fueron seleccionados aleatoriamente a partir de una base de datos previamente recopilada por el Equipo de Investigación Neuro-e-Motion de la Universidad de Deusto, en la que se habían administrado los mismos instrumentos de evaluación neuropsicológica que en el presente estudio.

#### *Criterios de inclusión:*

- a) Contar con un diagnóstico confirmado de SPW mediante análisis genético, o de TEA conforme a los criterios diagnósticos establecidos en el *DSM-5-TR*.
- b) Haber obtenido el consentimiento informado firmado por el progenitor o tutor legal con anterioridad a la participación del menor en el estudio.
- c) Disponer de habilidades lingüísticas verbales funcionales (hablar, escuchar, leer y escribir), que permitieran la comprensión y ejecución de las tareas de evaluación.
- d) Estar familiarizado con el entorno informático.

*Criterios de exclusión:*

- a) No encontrarse en el rango de edad comprendido entre los 8 y 12 años.
- b) Presentar un diagnóstico de origen psiquiátrico o sintomatología neurológica grave que pudiera interferir con la adecuada aplicación de las pruebas o dificultar la participación en el proceso de evaluación.
- c) Condición de analfabetismo, al limitar la comprensión lectora y la ejecución de las tareas cognitivas.
- d) Manifestar rechazo a participar en el estudio, ya fuera por parte del menor o de sus responsables legales.

**4.2.1.2. Grupo control**

Al igual que en el estudio I, los participantes con desarrollo típico del grupo control fueron seleccionados aleatoriamente a partir de una base de datos previamente recopilada por el Equipo de Investigación Neuro-e-Motion de la Universidad de Deusto.

*Criterios de inclusión:*

- a) Presentar un desarrollo cognitivo acorde con su etapa evolutiva de acuerdo con los informes escolares previos.
- b) Estar escolarizado en el sistema de educación obligatoria.
- c) Estar cursando estudios entre 3.º y 6.º de EP.
- d) Tener familiaridad con el entorno informático.

*Criterios de exclusión:*

- a) Presentar un diagnóstico de SPW, TEA o cualquier otro trastorno de origen psiquiátrico.

- b) Presentar indicios de DI ( $CI < 70$ ), según información escolar o evaluaciones previas.
- c) Manifestar rechazo a participar en el estudio, ya fuera por parte del menor o de sus responsables legales.

#### ***4.2.2. Protocolo de evaluación: pruebas neuropsicológicas y clínicas***

Antes de comenzar la evaluación, se solicitó a los progenitores o tutores legales de los menores con SPW la firma del consentimiento informado correspondiente (véase Anexo 1). Además, se obtuvo información sociodemográfica y clínica a través de una entrevista estructurada realizada al adulto responsable (véase Anexo 2). En el momento de la evaluación, y tras una breve entrevista inicial, se solicitó también el consentimiento verbal del menor para participar en el estudio. A continuación, una neuropsicóloga debidamente formada llevó a cabo la administración de las pruebas neuropsicológicas correspondientes.

En cuanto al grupo con TEA y al grupo control, seleccionados aleatoriamente a partir de una base de datos previamente recopilada por el Equipo de Investigación Neuro-e-Motion, se obtuvo el consentimiento informado pertinente, que incluía la autorización para el uso de los datos con fines de investigación.

Todos los instrumentos utilizados se administraron en su versión adaptada al castellano, validada para población española y adecuada a la edad cronológica de los participantes. Los grupos clínicos completaron un protocolo de evaluación neuropsicológica común, diseñado para analizar los dominios de CS, memoria de trabajo y sintomatología del espectro autista. Una de las pruebas incluidas en este protocolo fue cumplimentada por el progenitor o tutor legal del menor. Por su parte, el grupo control únicamente completó dos pruebas neuropsicológicas destinadas a evaluar

el dominio de la CS. A continuación, se detallan los instrumentos utilizados según el dominio neuropsicológico evaluado:

- CS

Al igual que en el estudio I, la evaluación del dominio de la CS se llevó a cabo mediante los instrumentos *FEEL* (Kessler et al., 2002) y *Deusto-e-Motion 1.0* (Amayra et al., 2015), los cuales fueron administrados tanto a los grupos clínicos (SPW y TEA) como al grupo control con desarrollo típico. Ambos instrumentos han sido descritos previamente en el apartado correspondiente al estudio I. No obstante, en el presente estudio se incorporó un instrumento adicional para la evaluación de la CS, cuya aplicación se limitó exclusivamente a los grupos clínicos, con el objetivo de profundizar en los procesos socioemocionales específicos de estas poblaciones.

- Dominio de Percepción Social de la *batería neuropsicológica infantil NEPSY-II* (Korkman et al., 2007; versión en castellano - Korkman et al., 2014). Este dominio está compuesto por dos subpruebas: Reconocimiento de Emociones (RE) y Teoría de la Mente (TM). La subprueba de RE evalúa la capacidad del menor para identificar expresiones emocionales (alegría, tristeza, neutra, miedo, ira y asco) a partir de fotografías de rostros infantiles. La puntuación total se obtiene mediante el sumatorio de las respuestas correctas, y oscila entre 0 y 35 puntos. Esta subprueba también permite analizar el número de errores cometidos en el reconocimiento de cada tipo de emoción. Por su parte, la subprueba de TM evalúa las habilidades de comprensión socioemocional desde una perspectiva tanto cognitiva como afectiva. Se compone de dos tareas: una tarea verbal y una tarea contextual. La tarea verbal analiza la

comprensión de ideas, pensamientos y creencias de los demás, así como el lenguaje figurado y la capacidad de imitación, a través de ítems exclusivamente verbales o acompañados de imágenes. La puntuación de esta tarea oscila entre 0 y 22 puntos. La tarea contextual, por su parte, explora la capacidad para inferir emociones en función de situaciones sociales presentadas en ilustraciones; en ella, el menor debe seleccionar la emoción que mejor represente lo que podría estar sintiendo el personaje. Esta tarea tiene una puntuación máxima de 6 puntos. La suma de ambas tareas conforma la puntuación total de la subprueba de TM, que puede alcanzar un máximo de 28 puntos. Ambas subpruebas pueden aplicarse en población infantil y adolescente de 3 a 16 años y 11 meses. En cuanto a sus propiedades psicométricas, el dominio presenta una buena consistencia interna, con  $\alpha = .84$  para la subprueba de RE y  $\alpha = .79$  para la subprueba de TM.

- *Sintomatología del espectro autista*
  - Formulario B del *Cuestionario de Comunicación Social (SCQ)* (Rutter et al., 2003; versión en castellano - Rutter et al., 2005). Se trata de un cuestionario diseñado para valorar las habilidades de comunicación y el funcionamiento social en relación con la detección del TEA. Está compuesto por 40 ítems de respuesta dicotómica (sí/no), que son cumplimentados por el progenitor o tutor legal del menor. El Formulario B se centra en la situación actual del niño, es decir, recoge información relativa a los últimos tres meses de vida. Como referencia clínica, se ha establecido un punto de corte de 15 puntos, a partir del cual se considera la posible existencia de características compatibles con un diagnóstico de

TEA. El cuestionario evalúa tres dominios principales: Social (interacciones sociales), Comunicación (habilidades comunicativas) y Estereotipias (comportamientos repetitivos y restringidos). Algunos ejemplos de ítems son: “¿Tiene su hijo/a amigos concretos o algún amigo íntimo?” (social), “¿Puede usted entablar con él/ella una conversación que fluya en ambos sentidos, que requiera hablar por turnos o elaborar lo previamente dicho?” (comunicación), y “¿Alguna vez ha aparentado mostrar mayor interés por las partes de un juguete u objeto, por ejemplo, girar las ruedas de un coche, que por el uso propio del juguete?” (estereotipias). En cuanto a sus propiedades psicométricas, el cuestionario ha mostrado un alto nivel de fiabilidad, con un coeficiente  $\alpha = .90$ .

- *Memoria de trabajo*

- Índice de Memoria de Trabajo de la *Escala de Inteligencia Wechsler para Niños IV (WISC-IV)* (Wechsler, 2003; versión española - Corral et al., 2005). Este índice permite valorar la capacidad del menor para retener, almacenar, transformar y generar información, aspectos fundamentales en el funcionamiento cognitivo cotidiano. El índice está compuesto por tres pruebas: Dígitos, Letras y Números, y Aritmética. En el presente estudio se administraron únicamente las dos primeras, mientras que la prueba de Aritmética, de carácter optativo, fue excluida del protocolo. La prueba Dígitos evalúa la memoria inmediata y la memoria de trabajo, proporcionando información sobre habilidades de secuenciación, alerta atencional y flexibilidad cognitiva. Por su parte, la prueba Letras y Números analiza la capacidad del menor para retener,

integrar y reorganizar información verbal, siguiendo un criterio de ordenación previamente establecido. La puntuación directa de cada prueba se obtuvo mediante el número total de aciertos por ítem, y posteriormente fue transformada en una puntuación escalar, en una escala estándar que oscila entre 1 y 19 puntos. El índice global de memoria de trabajo se calculó a partir del sumatorio de las puntuaciones escalares de ambas pruebas. Este índice ha demostrado una alta fiabilidad, con un coeficiente  $\alpha = .84$ , lo que respalda su uso en contextos clínicos y de investigación.

#### **4.2.3. Análisis estadísticos**

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando el programa SPSS, versión 28.0. Se estableció un nivel de significación de  $p < .05$ , correspondiente a un intervalo de confianza del 95 %.

La normalidad de las variables se comprobó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. A partir de los estadísticos descriptivos y de frecuencias se extrajeron los datos sociodemográficos de la muestra. Para analizar las diferencias entre los tres grupos en la frecuencia de respuestas nominales en las tareas de reconocimiento emocional con escenarios contextualizados se empleó la prueba de  $\chi^2$ . En el caso de las variables cuantitativas, se utilizó la prueba no paramétrica  $H$  de Kruskal-Wallis. En concreto, se evaluó la precisión de las respuestas (número total de aciertos) en el reconocimiento de expresiones faciales emocionales en escenarios no contextualizados, así como el tiempo de reacción en esos escenarios y en los contextualizados.

Ante resultados significativos, se realizaron comparaciones múltiples por pares mediante la prueba  $U$  de Mann-Whitney post hoc, con el objetivo de identificar entre

qué grupos se producían las diferencias. A su vez, se aplicó la corrección de Bonferroni para el control del error tipo I en las comparaciones múltiples ( $\alpha$  corregido =  $.05/3 \approx .017$ ; criterio de significación:  $p < .017$ ).

Se calculó el índice de tamaño del efecto  $\eta^2$  para los análisis realizados con la prueba  $H$  de Kruskal-Wallis, utilizando los siguientes puntos de corte propuestos por Ferguson (2009):  $\eta^2 = .04$  (efecto mínimo),  $\eta^2 = .25$  (efecto moderado) y  $\eta^2 = .64$  (efecto fuerte). Asimismo, para los análisis realizados con la prueba  $U$  de Mann-Whitney, se calculó el coeficiente  $r$  como medida de tamaño del efecto, siguiendo los criterios establecidos por Rosenthal (1991):  $r = .10$  (pequeño),  $r = .30$  (mediano) y  $r = .50$  (grande). Para el cálculo de estos tamaños del efecto, las puntuaciones fueron previamente transformadas en puntuaciones  $Z$ .

Adicionalmente, mediante la prueba  $U$  de Mann-Whitney para muestras independientes, se analizaron las diferencias entre los grupos clínicos (SPW y TEA) en las variables de reconocimiento de emociones, ToM, sintomatología del espectro autista y memoria de trabajo.

Por último, se exploraron las correlaciones entre dichas variables a través del estadístico  $Rho$  de Spearman, que también se utilizó para analizar la relación entre el total de respuestas correctas y el tiempo de reacción total en el reconocimiento de expresiones faciales emocionales.

### **4.3. Artículo III**

A continuación, se describen el diseño del estudio, los criterios de elegibilidad, las estrategias de búsqueda bibliográfica y el procedimiento de evaluación de la calidad metodológica correspondientes al tercer estudio.

#### **4.3.1. Diseño**

Para el desarrollo de la presente revisión sistemática se siguieron las directrices establecidas en la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (Page et al., 2021). Asimismo, el protocolo del estudio fue registrado previamente en la plataforma *Open Science Framework* (OSF), bajo el proyecto asociado: [osf.io/2znaf](https://osf.io/2znaf).

#### **4.3.2. Criterios de elegibilidad**

*Criterios de inclusión:*

- a) Participantes: población infantil y adolescente con diagnóstico de SPW.
- b) Tipo de estudio: investigaciones de carácter empírico y longitudinal que incluyeran programas de intervención.
- c) Evaluación: uso de tareas o pruebas psicológicas/neuropsicológicas dirigidas a la evaluación de habilidades socioemocionales.
- d) Fecha de publicación: estudios publicados en el período comprendido entre 2014 y 2024.
- e) Idioma: publicaciones redactadas en inglés o español.

*Criterios de exclusión:*

- a) Accesibilidad: falta de disponibilidad del texto completo.

- b) Tipo de estudio: estudios de diseño transversal, estudios de caso único, revisiones teóricas o sistemáticas, así como programas de intervención dirigidos a cuidadores o a personas adultas con SPW.
- c) Temática: estudios que no abordaran aspectos socioemocionales en la población objeto de estudio.

#### ***4.3.3. Estrategias de búsqueda***

Se realizó una búsqueda bibliográfica con el objetivo de identificar estudios que incluyeran programas de intervención psicosocial orientados a la evaluación de las habilidades socioemocionales en niños y adolescentes con SPW. La búsqueda se realizó en el mes de diciembre de 2024 en las bases de datos Web of Science y PubMed. Los términos empleados en la estrategia de búsqueda fueron los siguientes: (a) síndrome de Prader-Willi, (b) habilidades socioemocionales, (c) habilidades sociales, (d) cognición social, (e) teoría de la mente, (f) competencias emocionales, (g) intervención, (h) estrategias, (i) programa, (j) terapia y (k) propuesta. La combinación de estas palabras clave puede consultarse en la Tabla 7. Además, en ambas bases de datos se aplicó un filtro temporal, seleccionando únicamente publicaciones comprendidas entre los años 2014 y 2024.

## Tabla 7

### *Estrategia de búsqueda.*

---

#### **Estrategia de búsqueda**

---

#### **PubMed**

---

(Prader Willi Syndrome[Title/Abstract]) AND (socioemotional skills[Title/Abstract]) AND ((intervention[Title/Abstract]) OR (strategies[Title/Abstract]) OR (program[Title/Abstract]) OR (therapy[Title/Abstract]) OR (proposal[Title/Abstract]))

(Prader Willi Syndrome[Title/Abstract]) AND (social skills[Title/Abstract]) AND ((intervention[Title/Abstract]) OR (strategies[Title/Abstract]) OR (program[Title/Abstract]) OR (therapy[Title/Abstract]) OR (proposal[Title/Abstract]))

(Prader Willi Syndrome[Title/Abstract]) AND (social cognition[Title/Abstract]) AND ((intervention[Title/Abstract]) OR (strategies[Title/Abstract]) OR (program[Title/Abstract]) OR (therapy[Title/Abstract]) OR (proposal[Title/Abstract]))

(Prader Willi Syndrome[Title/Abstract]) AND (theory of mind[Title/Abstract]) AND ((intervention[Title/Abstract]) OR (strategies[Title/Abstract]) OR (program[Title/Abstract]) OR (therapy[Title/Abstract]) OR (proposal[Title/Abstract]))

(Prader Willi Syndrome[Title/Abstract]) AND (emotional competences[Title/Abstract]) AND ((intervention[Title/Abstract]) OR (strategies[Title/Abstract]) OR (program[Title/Abstract]) OR (therapy[Title/Abstract]) OR (proposal[Title/Abstract]))

---

#### **Web of Science**

---

(TI=(Prader-Willi Syndrome)) AND (TS=(socioemotional skills)) AND (TS=(intervention) OR TS=(proposal) OR TS=(program) OR TS=(strategies) OR TS=(therapy))

(TI=(Prader-Willi Syndrome)) AND (TS=(social skills)) AND (TS=(intervention) OR TS=(proposal) OR TS=(program) OR TS=(strategies) OR TS=(therapy))

(TI=(Prader-Willi Syndrome)) AND (TS=(social cognition)) AND (TS=(intervention) OR TS=(proposal) OR TS=(program) OR TS=(strategies) OR TS=(therapy))

(TI=(Prader-Willi Syndrome)) AND (TS=(theory of mind)) AND (TS=(intervention) OR TS=(proposal) OR TS=(program) OR TS=(strategies) OR TS=(therapy))

(TI=(Prader-Willi Syndrome)) AND (TS=(emotional competencies)) AND (TS=(intervention) OR TS=(proposal) OR TS=(program) OR TS=(strategies) OR TS=(therapy))

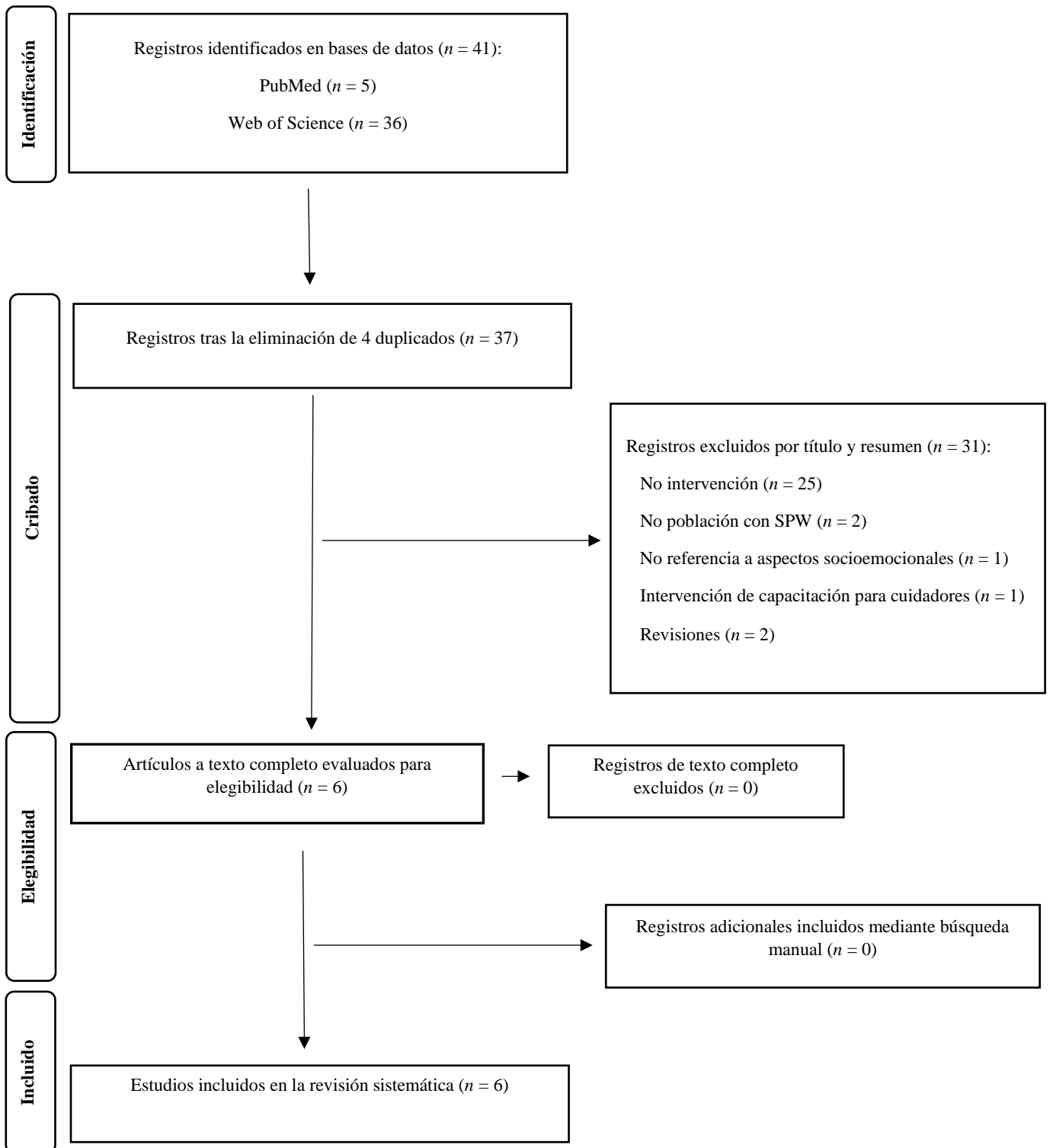
---

*Nota.* TI = Título; TS = Tema.

Una búsqueda preliminar permitió identificar un total de 41 estudios potencialmente relevantes. Esta primera fase de selección fue realizada por la autora principal del estudio. Posteriormente, se eliminaron 4 estudios duplicados, quedando 37 estudios para la fase de cribado. Los títulos y resúmenes de estos fueron evaluados por dos revisores independientes, quienes analizaron su pertinencia en función de los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos. En caso de discrepancias, se recurrió a un tercer revisor para resolver los desacuerdos y alcanzar consenso. Como resultado de este proceso, se seleccionaron 6 estudios para la revisión a texto completo. Tras verificar su elegibilidad, finalmente 6 artículos fueron incluidos en la presente revisión sistemática. El proceso completo de selección de estudios se detalla gráficamente en la Figura 1.

**Figura 1**

*Diagrama de flujo PRISMA de la búsqueda y selección de estudios sobre intervenciones socioemocionales en niños y adolescentes con SPW.*



#### 4.3.4. Evaluación de la calidad de los estudios

Para la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en esta revisión sistemática se empleó la escala Newcastle-Ottawa modificada (Bawor et al., 2014). Esta herramienta tiene como objetivo valorar la calidad metodológica de los estudios, considerando cuatro dominios clave: selección de la muestra (sesgo de selección), control de factores de confusión (sesgo de realización), adecuación del análisis estadístico (sesgo de detección) y medición de los resultados (sesgo de información). Cada estudio fue evaluado de forma independiente por dos revisores, asignándose puntuaciones según el cumplimiento de los criterios establecidos para cada dominio. La Tabla 8 muestra la evaluación del riesgo de sesgo correspondiente a cada uno de los estudios incluidos en la revisión.

**Tabla 8**

*Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios revisados.*

Autores	Método de selección de la muestra	Métodos para controlar los factores de confusión		Métodos estadísticos		Método de medición de los resultados	
		Tamaño muestral	Identificación de los factores de confusión	Análisis adecuados	Datos faltantes	Medidas de los resultados	Evaluación objetiva
Dykens et al., 2022	Moderado	Moderado	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Vascelli et al., 2023	Moderado	Alto	Alto	Moderado	Moderado	Bajo	Moderado
Dimitropoulos et al., 2021	Moderado	Alto	Moderado	Moderado	Bajo	Moderado	Bajo
Dimitropoulos et al., 2022	Moderado	Alto	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado
Dimitropoulos et al., 2024	Moderado	Alto	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado
Famelart et al., 2022	Moderado	Alto	Moderado	Moderado	Bajo	Moderado	Moderado

*Nota.* Escala de riesgo de sesgo de Newcastle-Ottawa modificada (Bawor et al., 2014). Alto = Alto riesgo de sesgo; Moderado = Moderado riesgo de sesgo; Bajo = Bajo riesgo de sesgo.

#### **4.4. Declaración ética**

El proyecto de investigación en el que se enmarcan los estudios I, II y III fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Deusto, con el código de referencia ETK-16/22-23 (véase Anexo 6).

## **V. Resultados**



## **5. Resultados**

### **5.1. Artículo I**

*“Comparative study of emotional facial expression recognition among Prader-Willi syndrome subtypes”*

### **5.2. Artículo II**

*“Comparative analysis of emotional facial expression recognition and empathy in children with Prader-Willi syndrome and autism spectrum disorder”*

### **5.3. Artículo III**

*“Systematic review of intervention programs designed to improve the socioemotional skills of children and adolescents with Prader-Willi syndrome”*



## **Artículo I**



# Comparative study of emotional facial expression recognition among Prader–Willi syndrome subtypes

A. Perosanz,  J. F. López-Paz,  I. Amayra,  M. García  & O. Martínez 

Department of Psychology, Faculty of Health Sciences, University of Deusto, Bilbao, Biscay, Spain

## Abstract

**Background** Prader–Willi syndrome (PWS) is a congenital disease caused by a rare and generally non-inherited genetic disorder. The inability to recognise facial expressions of emotion is an apparent social cognition deficit in people diagnosed with PWS. The main objective of the present study is to compare the ability to recognise emotional facial expression, in both non-contextualised and contextualised scenarios, among the main subtypes of PWS and a control group.

**Methods** The sample consisted of 46 children divided into three groups: deletion ( $n = 10$ ), maternal uniparental disomy (mUPD) ( $n = 13$ ) and control ( $n = 23$ ). The protocol included the Facially Expressed Emotion Labeling and the Deusto-e-Motion I.O.

**Results** The control group recognised facial emotions more accurately and quickly in both non-contextualised and contextualised scenarios than children with PWS, regardless of genetic subtype. Despite no differences being detected between PWS subtypes when non-contextualised scenarios were analysed, in contextualised situations, a longer reaction time was observed in children with the mUPD subtype.

**Conclusions** This is the first study to assess the ability to recognise emotional facial expressions in

contextualised situations among PWS subtypes and a control group. The findings suggest that some of the social cognitive deficits evidenced in children with mUPD PWS may be similar to those in autism spectrum disorder.

**Keywords** autism spectrum disorder, deletion, maternal uniparental disomy, Prader–Willi syndrome, recognition of emotional facial expression, social cognition

## Introduction

The term Prader–Willi syndrome (PWS) was first described by Langdon Down in 1887 and subsequently by Drs Prader, Labhart and Willi in 1956 (Down 1887; Prader *et al.* 1956). It is a congenital disease that is generally caused by genetic changes in the 15q11–q13 region. Four genetic mechanisms are considered to cause the syndrome: deletion (DEL) (65–75%), maternal uniparental disomy (mUPD) (20–30%), imprinting centre defects (1–3%) and chromosomal translocation (0.1%) (Angulo *et al.* 2015; Butler *et al.* 2019). Worldwide, between 350 000 and 400 000 people are diagnosed with PWS (Heyman 2017), making it a rare disease. In Europe, the prevalence of PWS is estimated at 1:50 000 inhabitants, while the annual incidence is 1:30 000 births (Gwenaëlle & Maithé 2019).

Prader–Willi syndrome is characterised by a complex lifelong trajectory involving neurodevelopmental, nutritional, endocrine,

Correspondence: Ane Perosanz, Department of Psychology, Faculty of Health Sciences, University of Deusto, Bilbao, Biscay, Spain (e-mail: perosanz.ane@deusto.es).

metabolic and behavioural changes. The main symptoms are a narrow forehead, almond-shaped eyes, hypotonia, short stature and hypogonadism (Cassidy *et al.* 2012; Tauber & Hoybye 2021; Höybye & Tauber 2022). It is also characterised by specific hypothalamic dysfunction, including hyperphagia, satiety deficit, high risk of obesity and endocrine dysfunction (Miller *et al.* 2011; Tauber & Hoybye 2021). Individuals with PWS exhibit mild to moderate intellectual disability (ID) (average intelligence quotient (IQ) 60–70) comprising cognitive deficits, delayed motor and language development and learning deficits (Høybye & Tauber 2022). Behavioural traits including temper outbursts, anxiety, obsessive–compulsive symptoms and rigidity are also common (Tunnicliffe *et al.* 2014; Höybye & Tauber 2022).

Social cognition (SC) is a neuropsychological domain that is defined as the cognitive ability to adequately understand social situations and act accordingly (Henry *et al.* 2016). Current theoretical models propose two cognitive components of SC: recognition of emotional facial expression and theory of mind (ToM) (Happé & Frith 2014; de Mello *et al.* 2022).

Theory of mind is defined as a metacognitive and socioemotional process that enables an individual to understand one's own and others' emotions, beliefs and intentions (Premack & Woodruff 1978). Children with PWS have less developed social skills and often present difficulties in recognising and understanding affective information (Lo *et al.* 2013; Guinovart *et al.* 2019). They also have difficulties in understanding the point of view of others as they have an average delay in ToM (Guinovart *et al.* 2019).

Recognition of emotional facial expressions is a key component of SC (de Mello *et al.* 2022). The ability to interpret and respond appropriately to others' emotions is crucial for establishing adaptive interpersonal relationships in childhood (Fairchild *et al.* 2009; Dan 2020). Evidence supports that the inability to read facial expressions of emotion is an apparent SC deficit in people diagnosed with PWS. In fact, they make 10–20% more errors identifying and assigning emotions than the normotypic population (Dykens *et al.* 2019). Primarily, children with PWS present difficulties in facial recognition of negative emotions, such as sadness, anger and fear (Dykens *et al.* 2019).

Findings have demonstrated differences regarding social cognitive processes between the main subtypes of PWS (DEL and mUPD). Children with the DEL subtype have been found to score better on social skills than children with the mUPD subtype, who show greater mood fluctuations and an inability to control their emotions (Ogata *et al.* 2014). Children with the mUPD subtype present deficits in social cognitive functioning similar to children with autism spectrum disorder (ASD) (Dimitropoulos *et al.* 2019) and have an increased risk of presenting ASD traits compared with children with the DEL subtype (Hogart *et al.* 2010; Dimitropoulos *et al.* 2013). Furthermore, it has been shown that pretend play behaviour, which is closely related to socioemotional skills development, may also vary depending on genetic subtype, with children with mUPD subtype having a lower capacity to play than children with DEL subtype (Dimitropoulos *et al.* 2019).

So, given the literature on SC in PWS, we expect that the ability to recognise emotional facial expression also varies depending on the genetic subtype. Therefore, this study presents a comparative analysis of emotional facial expression recognition (in terms of both response accuracy and reaction time) among children with DEL and mUPD subtypes of PWS and a control group. To this end, we will analyse two scenarios: non-contextualised (correctly identifying a type of emotional facial expression) and contextualised (associating an emotional facial expression with a virtual reality interaction) scenarios. The control group is expected to obtain higher response accuracy and shorter reaction time than children with PWS. In terms of PWS subtypes, children with DEL PWS are expected to have higher response accuracy and shorter reaction time than children with mUPD PWS in emotional recognition.

## Methods

### Design

This study used an *ex post facto* comparative design among children with the DEL and mUPD subtypes of PWS and a control group.

### Participants

The sample was composed of 46 boys and girls divided into three groups: DEL ( $n = 10$ ), mUPD

( $n = 13$ ) and control ( $n = 23$ ). There were no significant differences among the three groups in the age variable ( $H = 0.146$ ;  $P = 0.930$ ).

The clinical sample ( $n = 23$ ) was composed of 16 boys (69.6%) and 7 girls (30.4%) diagnosed with PWS who were divided into two subgroups according to the genetic mechanism causing the syndrome. The subtype with DEL was composed of 9 boys (90%) and 1 girl (10%) whose ages range from 6 to 13 years ( $9.4 \pm 2.2$ ), while the subtype with mUPD was composed of 7 boys (53.8%) and 6 girls (46.2%) with ages ranging from 6 to 14 years ( $9.2 \pm 2.4$ ). Sociodemographic and clinical data for both subtypes are presented in Table 1.

Participants were recruited from different entities, including public child and adolescent mental health centres and associations of affected persons in Spain. They were selected according to the following

inclusion criteria: (1) diagnosis of PWS; (2) verbal language abilities (speaking, listening, reading and writing skills); and (3) familiarity with computer usage. Exclusion criteria were as follows: (1) ages not included between 6 and 14 years; (2) diagnosis of psychotic disorders; (3) severe neurological symptoms preventing the correct application of the tests; (4) lack of language skills; and (5) refusal to participate in the study.

The control group consisted of 14 healthy boys (60.9%) and 9 healthy girls (39.1%) aged 8 to 12 years ( $9.26 \pm 1.1$ ). This is a baseline sample. Participants were randomly selected from a database previously carried out by the research team. In the initial sample collection study, the inclusion criteria were as follows: (1) cognitive development according to their developmental stage; (2) compulsory schooling; (3) third to sixth grade of primary education; and (4)

**Table 1** Sociodemographic and clinical characteristics of the sample with PWS

	DEL ( $n = 10$ )	mUPD ( $n = 13$ )	$U$ $\chi^2$	$P$
	$M \pm SD$ $n$ (%)	$M \pm SD$ $n$ (%)		
Age (years)	$9.4 \pm 2.2$	$9.2 \pm 2.4$	57.000	0.648
Sex			3.489	0.062
Male	9 (90%)	7 (53.8%)		
Female	1 (10%)	6 (46.2%)		
Academic year			2.383	0.881
1st of PE	2 (20%)	3 (23.1%)		
2nd of PE	2 (20%)	3 (23.1%)		
3rd of PE	2 (20%)	1 (7.7%)		
4th of PE	3 (30%)	3 (23.1%)		
5th of PE	0 (0%)	1 (7.7%)		
6th of PE	0 (0%)	1 (7.7%)		
1st of SE	0 (0%)	0 (0%)		
2nd of SE	1 (10%)	1 (7.7%)		
Type of education			2.253	0.133
Normotypic education	3 (30%)	8 (61.5%)		
Special education	7 (70%)	5 (38.5%)		
Treatment				
Growth hormone	10 (100%)	13 (100%)		
Endocrinology	10 (100%)	13 (100%)		
Nutrition	10 (100%)	13 (100%)		
Psychology	7 (70%)	10 (76.9%)	0.140	0.708
Speech therapy	8 (80%)	11 (84.6%)	0.084	0.772
Physiotherapy	5 (50%)	8 (61.5%)	0.306	0.580

%, percentage of participants; DEL, deletion; M, mean; mUPD, maternal uniparental disomy;  $n$ , number of participants; PE, primary education; SD, standard deviation; SE, secondary education;  $U$ , Mann–Whitney  $U$ -test.

proficiency in computer usage. Exclusion criteria were as follows: (1) diagnosis of psychiatric disorder; (2) presence of ID (IQ < 70); (3) being in psychiatric or psychological treatment; and (4) refusal to participate in the study.

### Instruments and variables

#### *Facially Expressed Emotion Labeling (Kessler et al. 2002)*

The Facially Expressed Emotion Labeling (FEEL) assesses the ability to recognise basic emotions through the static facial expressions of 42 men and women. The administration of the test begins with the presentation of a pretest of six images, in which they are informed whether or not the response is correct and the time spent. During the execution of the test, the participant observes a neutral facial expression for 1.5 s, followed by an image with the emotional facial expression to be answered presented for 300 ms. The drop-down list of options is as follows: joy, surprise, fear, sadness, disgust and anger. The sequence of images for each trial is determined by a random generator to avoid a sequence effect. The test measures both response accuracy and reaction time (Kessler *et al.* 2002). The test has been administered to more than 400 participants, obtaining a reliability coefficient of 0.77 (Lázaro *et al.* 2019). In the study, the test corresponds to the non-contextualised scenario type, as the participant only has to correctly identify the type of emotional facial expression.

#### *Deusto-e-Motion 1.0 (Amayra et al. 2015)*

The Deusto-e-Motion 1.0 analyses the following variables: recognition of static and dynamic emotional expressions, empathic response to static and dynamic contextualised stimuli, and reaction time in milliseconds. This is a virtual reality (computer) program in which the children directly respond by using arrows (up-down or left-right) and the A key (to confirm). It begins with a baseline consisting of a laterisation exercise and an eye fixation test whose purpose is to focus the child's attention and familiarise him or her with the tool. It is composed of three blocks: (1) 14 items of static emotional expressions, in which the emotional expression to be guessed appears directly, and 10

items of dynamic emotional expressions, in which a neutral expression appears first and then changes to the emotional expression to be indicated; (2) 6 static scenarios with emotional content related to different social situations, in which the child must indicate the emotion he or she and other characters in the scene would feel [example scene: image of a group of friends celebrating a birthday party (question posed to the participant: imagine that it is your birthday and you get an unexpected party: 'What emotion would you feel?' and 'What emotion would your friends feel?')]; and (3) 24 social situations that simulate the school playground in which the child must indicate his or her own emotions and those of the characters involved [example item: a child wants to play, but he or she is in a wheelchair; one of the children playing wonders how he or she is going to play if he or she is in a wheelchair (question asked to the participant: 'What emotion will the child in the wheelchair feel if he/she cannot play?' and 'What do you feel?')]. The drop-down list of options in all of them is as follows: joy, surprise, fear, anger, disgust, sadness and no emotion. It is estimated to last approximately 15–20 min. Block 1 corresponds to the non-contextualised scenario type, because the participant must correctly identify a type of emotional facial expression, while blocks 2 and 3 correspond to the contextualised scenario, where the child must associate an emotional facial expression with a virtual reality interaction situation. In relation to reliability, medium and high levels were found in emotional facial recognition (0.63) and in reaction time in emotional facial recognition (0.84) and in virtual scenarios (0.86) (Amayra *et al.* 2015; Lázaro *et al.* 2020).

### Procedure

In the case of the clinical sample, the psychologist of the association or the child psychiatrist of the mental health centre was contacted by telephone. An informative letter about the study was sent by e-mail to the families. After obtaining their consent, informed consent forms were sent and evaluation dates were agreed. On the day of evaluation, families provided the informed consent in compliance with the Psychologist's Code of Ethics and Organic Law 15/1999 of 13 December, which pertains to the

protection of personal data. Afterwards, a brief initial interview was conducted with the parents or guardians to collect sociodemographic and clinical data about the children. Subsequently, the evaluation of children began with the administration of the FEEL and Deusto-e-Motion 1.0 tools.

The control group is a reference sample. The control participants were not recruited specifically for the study. They were drawn from a sample of more than 1700 students from public and private schools in the Basque Country (Spain) who were previously tested with FEEL and Deusto-e-Motion 1.0 tools by our research team.

The study was conducted in accordance with the ethical principles established by the Declaration of Helsinki and approved by the Research Ethics Committee of the University of Deusto (ref. ETK-16/22-23).

### Statistical analysis

First, the normal distribution of all numerical variables in the sample was analysed using the Kolmogorov–Smirnov test.

Then, descriptive statistics and frequencies were calculated for sociodemographic and clinical data. To examine the differences between the main two subtypes of PWS in sociodemographic and clinical data, chi-squared test ( $\chi^2$ ) and Mann–Whitney *U*-test were used for categorical and quantitative variables, respectively.

Finally, the non-parametric Kruskal–Wallis test was used to analyse the differences among the three groups in the quantitative variables of response accuracy (total correct answer) in emotional recognition through facial expression in non-contextualised scenarios and reaction time to said stimuli and before the contextualised variables. Simultaneously, a Kruskal–Wallis Bonferroni *post hoc* analysis was performed to determine between which two groups the differences were found. The  $\eta^2$  was calculated to measure the effect size, where  $\eta^2 = 0.04$  is considered minimum necessary,  $\eta^2 = 0.25$  moderate and  $\eta^2 = 0.64$  strong (Ferguson 2009).

All statistical analyses were conducted using IBM SPSS STATISTICS version 28.0.0.0 (190) for Windows. A *P* value less than or equal to 0.05 was considered significant for a confidence level of 95%.

## Results

The results of the study indicate the statistically significant differences obtained among a control group and two subtypes of PWS, DEL and mUPD, in the variables of emotional facial expression recognition in non-contextualised (correctly identifying a type of emotional facial expression) and contextualised (relating an emotional facial expression to a virtual reality interaction situation) scenarios.

### Emotional facial expression recognition variables in non-contextualised scenarios

Kruskal–Wallis analysis showed statistically significant differences among the three study groups tested with the Deusto-e-Motion 1.0 virtual tool (block 1) in both response accuracy and reaction time. The Bonferroni *post hoc* analysis showed that the control group presented a greater response accuracy in the emotion of fear than the DEL group and a shorter reaction time than the mUPD group in static faces, fear, surprise and disgust. However, no statistically significant differences were found between PWS subtypes (Table 2).

Similarly, the FEEL test showed that significant differences in accuracy and response time were observed among all groups. The Kruskal–Wallis Bonferroni *post hoc* analysis revealed that the control group had higher response accuracy levels in the emotions of fear, surprise, disgust and total hits and shorter reaction time in every emotion compared with both PWS subtypes. However, no significant differences were found between PWS subtypes either (Table 3).

### Emotional facial expression recognition variables in contextualised scenarios

Likewise, significant differences were found in the reaction time of some contextualised emotion items of the Deusto-e-Motion 1.0 (blocks 2 and 3) among all groups. Specifically, Bonferroni *post hoc* analysis revealed a shorter reaction time of the control group compared with both PWS subtypes and a shorter reaction time between DEL and mUPD in some contextualised situations (Table 4).

**Table 2** Response accuracy and reaction time of block 1 of the Deusto-e-Motion 1.0 (non-contextualised scenarios) with statistically significant pairwise differences

Emotion	Control (n = 23) M ± SD	DEL (n = 10) M ± SD	mUPD (n = 13) M ± SD	H	$\eta^2$	P Bonferroni	Post hoc
Response accuracy							
Fear	1.57 ± 0.84	0.50 ± 0.85	0.85 ± 0.89	10.141	0.189	0.010	Control > DEL
Reaction time							
Static faces	5885.98 ± 1273.59	7774.23 ± 3321.79	8311.38 ± 3157.27	7.060	0.118	0.035	Control < mUPD
Fear	7620.24 ± 8330.34	7237.30 ± 2147.64	9260.03 ± 3332.03	9.184	0.167	0.010	Control < mUPD
Surprise	5709.14 ± 2548.21	8033.41 ± 4950.11	9299.45 ± 3538.15	10.952	0.208	0.003	Control < mUPD
Disgust	6655.88 ± 7059.91	9206.64 ± 7788.08	10 579.47 ± 5198.52	6.450	0.103	0.033	Control < mUPD

DEL, deletion; H, Kruskal–Wallis test; M, mean; mUPD, maternal uniparental disomy; n, number of participants; P Bonferroni, significance values adjusted by Bonferroni correction; SD, standard deviation;  $\eta^2$ , (eta squared) effect size.

## Discussion

The main results of the study show that the control group recognises facial emotions more accurately and faster, in both non-contextualised and contextualised scenarios, than children with PWS, regardless of the genetic subtype. These results are consistent with some findings that prove the inability to read facial expression of emotion as an apparent SC deficit in individuals with PWS (Dykens *et al.* 2019).

Analysing the specific subtypes of PWS, the study concludes that no statistically significant differences exist between DEL and mUPD subtypes in response accuracy and reaction time in the recognition of emotional facial expression in non-contextualised scenarios. The results match with those found by Whittington & Holland (2011), who found no differences between subtypes in the processing of emotional content, either in the recognition of each emotion represented or in general. However, they observed that socialisation and age had a predictive impact on emotional recognition in children with the mUPD subtype, whereas this predictive nature proved insignificant for children with the DEL subtype. Key *et al.* (2013) also found no differences in accuracy and reaction time when children with DEL and mUPD subtypes performed the task of detecting positive facial expressions among negative ones. Similarly, facial discrimination studies in PWS also found no significant differences by genetic subtypes (Halit *et al.* 2008; Feldman & Dimitropoulos 2014).

Strikingly, the results of our study rejected the initial hypothesis that children with DEL PWS have higher response accuracy and shorter reaction time than children with mUPD PWS in emotional recognition of non-contextualised scenarios. Results may be due to the small sample size or limited power of the study. While it is true that between genetic subtypes we did not find statistically significant differences in the sociodemographic and clinical variables assessed, these may not be as influential on the performance of the measure as the participant's cognitive ability or clinical presentation. Whittington & Holland (2011) observed that the IQ of children with PWS correlated significantly with more accurate scores on emotional recognition. They also found a strong tendency for children with PWS who had been clinically depressed to have difficulties in recognising the emotion of fear and in those who had psychotic episodes to recognise anger. Thus, future research should take these considerations into account and include larger sample sizes and more clinical and cognitive data from participants in order to make the results representative and generalisable to the PWS population.

When it comes to contextualised scenarios, a significantly longer reaction time was observed for the subtype with mUPD compared with the subtype with DEL in situations of illicit behaviour, unexpected event and frustration tolerance. Thus, it seems that children with the mUPD subtype present greater reaction times in items that assess cognitive empathy,

**Table 3** Response accuracy and reaction time of the FEEL tool (non-contextualised scenarios) with statistically significant differences by pairs

Emotion	Control (n = 23) M ± SD	DEL (n = 10) M ± SD	mUPD (n = 13) M ± SD	H	$\eta^2$	P	Bonferroni	Post hoc
Response accuracy	Total	31.45 ± 5.33	21.31 ± 6.82	21.31 ± 7.13	20.186	0.423	0.001	Control > DEL
	Fear	4.22 ± 1.91	3.00 ± 1.63	2.62 ± 1.71	6.989	0.116	0.000	Control > mUPD
	Surprise	5.83 ± 1.53	3.20 ± 1.75	2.46 ± 1.66	22.403	0.474	0.041	Control > mUPD
	Disgust	5.04 ± 2.16	1.70 ± 1.34	1.92 ± 1.49	19.045	0.396	0.000	Control > mUPD
Reaction time	Fear	4165.16 ± 2751.04	8372.38 ± 1704.26	16 806.35 ± 29 824.16	25.305	0.542	0.001	Control > mUPD
	Joy	3977.15 ± 7314.46	4148.79 ± 751.59	11 223.74 ± 22 335.82	19.012	0.396	0.000	Control < DEL
	Surprise	3300.56 ± 1396.47	13 087.49 ± 13 246.92	10 165.27 ± 8410.23	31.130	0.678	0.012	Control < DEL
	Disgust	3427.45 ± 1903.11	8656.13 ± 2076.51	9391.66 ± 3063.60	29.622	0.642	0.000	Control < mUPD
	Sadness	3370.53 ± 1341.06	6250.39 ± 2158.89	7547.64 ± 4052.66	22.987	0.488	0.000	Control < DEL
	Anger	3852.25 ± 1522.92	7901.46 ± 2408.44	9209.47 ± 5604.63	28.228	0.610	0.000	Control < DEL
	Total	3432.56 ± 1378.94	8085.49 ± 2264.13	10 703.50 ± 12 015.21	30.311	0.658	0.000	Control < mUPD
							0.000	Control < DEL

DEL, deletion; FEEL, Facially Expressed Emotion Labeling; H, Kruskal–Wallis test; M, mean; mUPD, maternal uniparental disomy; n, number of participants; P, Bonferroni, significance values adjusted by Bonferroni correction; SD, standard deviation;  $\eta^2$ , (eta squared) effect size.

**Table 4** Response time of blocks 2 and 3 of the Deusto-e-Motion 1.0 (contextualised scenarios) with statistically significant differences by pairs

Items	Descriptor of the contextual scene	<i>H</i>	$\eta^2$	<i>P</i> Bonferroni	Post hoc
9.1	Unlawful conduct situation	7.094	0.118	0.041	DEL < mUPD
10.2	Unexpected event situation	9.013	0.163	0.008	DEL < mUPD
12	Situation of social inclusion of people with functional diversity	23.053	0.490	0.001	Control < DEL Control < mUPD
14.1	Situation of social exclusion of people with functional diversity	7.628	0.131	0.023	Control < DEL
14.2	Situation of social exclusion of people with functional diversity	19.155	0.399	0.001	Control < DEL Control < mUPD
14.3	Situation of social exclusion of people with functional diversity	10.179	0.190	0.008	Control < DEL
19.1	Frustration tolerance	13.427	0.266	0.003	Control < DEL Control < mUPD
22.1	Situation of interpersonal conflict	9.406	0.172	0.016	Control < mUPD
22.2	Situation of interpersonal conflict	7.521	0.128	0.029	Control < DEL
23.2	Sharing situation	6.948	0.115	0.027	Control < DEL
26	Frustration tolerance	9.165	0.167	0.025	Control < DEL DEL < mUPD

DEL, deletion; *H*, Kruskal–Wallis test; mUPD, maternal uniparental disomy; *P* Bonferroni, significance values adjusted by Bonferroni correction;  $\eta^2$ , (eta squared) effect size.

which require more complex mentalisation skills than items referring to the emotion itself. This could be due to the higher propensity of presenting ASD traits in children with mUPD PWS (Hogart *et al.* 2010; Dimitropoulos *et al.* 2019). In fact, children with mUPD PWS score similarly to children with ASD in domains of SC, communication and motivation (Dimitropoulos *et al.* 2013).

Lázaro *et al.* (2019) presented the validation of the FEEL test in a Spanish sample of healthy children and children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) aged 8–11 years. The results of the study supported the evidence that the FEEL test is a valid and reliable tool for assessing the ability to recognise facial expressions in children. The study showed significant differences by age and gender in response accuracy and reaction time and possible deficits in social skills within the ADHD. In a subsequent study, Lázaro *et al.* (2020) validated the Deusto-e-Motion 1.0 instrument in a sample of healthy children aged 8–12 years. The results supported the suitability of the test for the assessment of emotional facial expression recognition and social skills in children. In addition, the Deusto-e-Motion 1.0 showed concurrent validity with the FEEL face recognition test.

Recently, some studies have been carried out using the FEEL and Deusto-e-Motion 1.0 instruments as a measure to assess the

socioemotional functioning of children with neurodevelopmental disorders. Oliva-Macías *et al.* (2018) compared the ability to recognise emotional facial expressions between children with ADHD and a control group. The results indicated statistically significant differences in the recognition of dynamic facial expressions in both non-contextualised and contextualised scenarios. However, no significant differences were found in the recognition of static facial expressions. Perosanz *et al.* (2024) conducted a comparative analysis of emotional facial expression recognition and empathy in children with PWS and ASD and a control group. The results showed that children with PWS had a lower response accuracy in emotional facial expression recognition and empathy than the control group. Longer reaction times were also found in both clinical groups (PWS and ASD) versus the control.

Regarding limitations, it should be noted that the FEEL and Deusto-e-Motion 1.0 tools have not been validated in the population with IDs or borderline IQ. Likewise, it is important to note the small sample size and limited power of the study. In addition, cognition ability was not assessed for any of the participants. However, the control group developed according to their developmental stage, whereas children with PWS, being clinically

diagnosed, necessarily had to have mild to moderate ID (Höybye & Tauber 2022). Considering the clinical sample, it should be mentioned that only children with the DEL and mUPD subtypes of PWS were included, so it would be interesting to include all genetic subtypes in future studies. Regarding gender, the control and DEL groups were predominantly male, whereas the subtype with mUPD had a more balanced gender. However, no gender differences in response accuracy in emotional facial recognition have been reported in other studies (Godard & Fiori 2010). Regarding age, the control group was composed of children aged 8–12 years, while the PWS sample consisted of children aged 6–14 years. Nevertheless, it is important to note that no significant differences were found in the age variable among the three study groups. In fact, individuals with PWS have an atypical developmental trajectory in emotional recognition (Dykens *et al.* 2019), so older children do not necessarily perform better than younger ones.

In summary, it appears that the inability to recognise emotional facial expressions is an apparent SC deficit in individuals with PWS, which likely contributes to the difficulty they have in relating to typically developing peers. Surprisingly, the results of this study evidenced that specific emotion recognition is not related to genetic subtype when it comes to non-contextualised scenarios. Nevertheless, in contextualised situations, differences were found between genetic subtypes in reaction time. In fact, a longer reaction time was observed in children with the mUPD subtype, which could be due to the fact that they behave more similarly to children with ASD, as they have a higher risk of presenting ASD traits than the DEL subtype.

Thus, some of the social cognitive deficits evidenced in children with mUPD PWS may be similar to those of ASD, which appears to contribute difficulty in relating to peers. Despite recent findings suggesting a lower prevalence of ASD in the PWS population (12.3% versus previous findings of 25–41%), a large proportion of children with PWS still present significant difficulties in social interactions, conditioning their daily functioning and subsequent development (Bennett *et al.* 2017; Dykens *et al.* 2017). Therefore, further studies analysing the social cognitive ability of PWS children, focusing on

the different genetic subtypes in early stages, are needed in order to improve their quality of life and social development.

### Acknowledgements

We thank the schools, PWS associations and public child mental health centres, and especially the children and their parents or legal guardians for their involvement and collaboration in this study.

### Conflict of Interest

The authors declared that they had no conflicts of interest.

### Source of Funding

This study was funded by a grant from the Department of Education of the Basque Government ‘Programa Predoctoral de Formación de Personal Investigador No Doctor’ (BOPV, 13 July 2021) (PRE\_2021\_I\_0412 to Ane Perosanz).

### Ethics Statement

The study was approved by the Research Ethics Committee of the University of Deusto (ref. ETK-16/22-23) and was conducted in accordance with the ethical principles established by the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all parents or legal guardians of study participants.

### Data Availability Statement

The data sets generated and analysed during the present study are not publicly available because they belong to the University of Deusto, but are available from the corresponding author upon reasonable request.

### References

- Amayra I., López-Paz J. F. & Lázaro-Pérez E. (2015) *Deusto-e-Motion 1.0. Evaluación de la capacidad de reconocer expresiones faciales y de la empatía (Programa de Realidad Virtual)*. Universidad de Deusto.
- Angulo M. A., Butler M. G. & Cataletto M. E. (2015) Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and

- endocrine findings. *Journal of Endocrinological Investigation* **38**, 1249–63.
- Bennett J. A., Hodgetts S., Mackenzie M. L., Haqq A. M. & Zwaigenbaum L. (2017) Investigating autism-related symptoms in children with Prader-Willi syndrome: a case study. *International Journal of Molecular Sciences* **18**, 517.
- Butler M., Miller J. & Forster J. (2019) Prader-Willi syndrome—clinical genetics, diagnosis and treatment approaches: an update. *Current Pediatric Reviews* **15**, 207–44.
- Cassidy S., Schwartz S., Miller J. & Driscoll D. (2012) Prader-Willi syndrome. *Genetics in Medicine* **14**, 10–26.
- Dan O. (2020) Recognition of emotional facial expressions in adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Adolescence* **82**, 1–10.
- Dimitropoulos A., Ho A. & Feldman B. (2013) Social responsiveness and competence in Prader-Willi syndrome: direct comparison to autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders* **43**, 103–13.
- Dimitropoulos A., Zyga O. & Russ S. W. (2019) Early social cognitive ability in preschoolers with Prader-Willi syndrome and autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders* **49**, 4441–54.
- Down J. L. (1887) Lettsomian lectures on some of the mental affections of childhood and youth. *British Medical Journal* **1**, 256–9.
- Dykens E. M., Roof E., Hunt-Hawkins H., Daniell C. & Jurgensmeyer S. (2019) Profiles and trajectories of impaired social cognition in people with Prader-Willi syndrome. *PLoS ONE* **14**, e0223162.
- Dykens E. M., Roof E., Hunt-Hawkins H., Dankner N., Lee E. B., Shivers C. M. *et al.* (2017) Diagnoses and characteristics of autism spectrum disorders in children with Prader-Willi syndrome. *Journal of Neurodevelopmental Disorders* **9**, 18.
- Fairchild G., Van Goozen S. H., Calder A. J., Stollery S. J. & Goodyer I. M. (2009) Deficits in facial expression recognition in male adolescents with early-onset or adolescence-onset conduct disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* **50**, 627–36.
- Feldman B. H. & Dimitropoulos A. (2014) Face discrimination skills in Prader-Willi syndrome and autism spectrum disorder. *Journal of Mental Health Research in Intellectual Disabilities* **7**, 264–85.
- Ferguson C. J. (2009) An effect size primer: a guide for clinicians and researchers. *Professional Psychology: Research and Practice* **40**, 532–8.
- Godard O. & Fiori N. (2010) Sex differences in face processing: are women less lateralized and faster than men? *Brain and Cognition* **73**, 167–75.
- Guinovart M., Coronas R. & Caixàs A. (2019) Alteraciones psicopatológicas en el síndrome de Prader-Willi. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición* **66**, 579–87.
- Gwenaëlle D. & Maithé T. (2019) Le syndrome de Prader-Willi. In: *Encyclopédie Orphanet Grand Public*.
- Halit H., Grice S. J., Bolton P. & Johnson M. H. (2008) Face and gaze processing in Prader-Willi syndrome. *Journal of Neuropsychology* **2**, 65–77.
- Happé F. & Frith U. (2014) Annual research review: towards a developmental neuroscience of atypical social cognition. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines* **55**, 553–7.
- Henry J. D., Von Hippel W., Molenberghs P., Lee T. & Sachdev P. S. (2016) Clinical assessment of social cognitive function in neurological disorders. *Nature Reviews. Neurology* **12**, 28–39.
- Heyman M. (2017) *Epidemiology and Genetics of Prader-Willi syndrome*. UpToDate.
- Hogart A., Wu D., LaSalle J. M. & Schanen N. C. (2010) The comorbidity of autism with the genomic disorders of chromosome 15q11.2–q13. *Neurobiology of Disease* **38**, 181–91.
- Höybye C. & Tauber M. (2022) Approach to the patient with Prader-Willi syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **107**, 1698–705.
- Kessler H., Bayerl P., Deighton R. M. & Traue H. C. (2002) Facially Expressed Emotion Labeling (FEEL): PC-Gestützter test zur emotionserkennung. *Verhaltenstherapie und Verhaltensmedizin* **23**, 297–306.
- Key A. P., Jones D. & Dykens E. M. (2013) Social and emotional processing in Prader-Willi syndrome: genetic subtype differences. *Journal of Neurodevelopmental Disorders* **5**, 7.
- Lázaro E., Amaya I., López-Paz J. F., Martínez O., Pérez Álvarez M., Berrocoso S. *et al.* (2020) Using a virtual serious game (Deusto-e-motion 1.0) to assess the theory of mind in primary school children: observational descriptive study. *JMIR Serious Games* **8**, e12971.
- Lázaro E., Amaya I., López-Paz J. F., Martínez O., Pérez M., Berrocoso S. *et al.* (2019) Instrument for assessing the ability to identify emotional facial expressions in healthy children and in children with ADHD: the FEEL test. *Journal of Attention Disorders* **23**, 563–9.
- Lo S. T., Siemensma E., Collin P. & Hokken-Koelega A. (2013) Impaired theory of mind and symptoms of autism spectrum disorder in children with Prader-Willi syndrome. *Research in Developmental Disabilities* **34**, 2764–73.
- de Mello C. B., da Silva Gusmão Cardoso T. & Alves M. V. C. (2022) Social cognition development and socioaffective dysfunction in childhood and adolescence. In: *Social and Affective Neuroscience of Everyday Human Interaction: From Theory to Methodology*, pp. 161–75.
- Miller J. L., Lynn C. H., Driscoll D. C., Goldstone A. P., Gold J. A., Kimonis V. *et al.* (2011) Nutritional phases in Prader-Willi syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A* **155**, 1040–9.

A. Perosanz *et al.* • Emotional recognition in PWS subtypes

- Ogata H., Ihara H., Murakami N., Gito M., Kido Y. & Nagai T. (2014) Autism spectrum disorders and hyperactive/impulsive behaviors in Japanese patients with Prader-Willi syndrome: a comparison between maternal uniparental disomy and deletion cases. *American Journal of Medical Genetics Part A* **164**, 2180–6.
- Oliva-Macías M., Parada-Fernández P., Amayra I., Lázaro E. & López-Paz J. F. (2018) Reconocimiento de expresión facial emocional en el trastorno de déficit de atención e hiperactividad en la infancia. *Revista de Psicopatología y Psicología Clínica* **23**, 79.
- Perosanz A., Martínez O., Espinosa-Blanco P., García I., Al-Rashaida M. & López-Paz J. F. (2024) Comparative analysis of emotional facial expression recognition and empathy in children with Prader-Willi syndrome and autism spectrum disorder. *BMC Psychology* **12**, 94.
- Prader A., Labhart A. & Willi H. (1956) Ein syndrom von adipositas, kleinwuchs, kryptorchismus und oligophrenie nach myatonieartigem zustand im neugeborenenalter. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* **86**, 1260–1.
- Premack D. & Woodruff G. (1978) Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral and Brain Sciences* **1**, 515–26.
- Tauber M. & Hoybye C. (2021) Endocrine disorders in Prader-Willi syndrome: a model to understand and treat hypothalamic dysfunction. *The Lancet Diabetes and Endocrinology* **9**, 235–46.
- Tunnicliffe P., Woodcock K., Bull L., Oliver C. & Penhallow J. (2014) Temper outbursts in Prader-Willi syndrome: causes, behavioural and emotional sequence and responses by carers. *Journal of Intellectual Disability Research* **58**, 134–50.
- Whittington J. & Holland T. (2011) Recognition of emotion in facial expression by people with Prader-Willi syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research* **55**, 75–84.

Accepted 4 September 2024



## **Artículo II**



RESEARCH

Open Access



# Comparative analysis of emotional facial expression recognition and empathy in children with prader-willi syndrome and autism spectrum disorder

Ane Perosanz<sup>1\*</sup> , Oscar Martínez<sup>1</sup> , Patricia Espinosa-Blanco<sup>1</sup>, Irune García<sup>1</sup> , Mohammad Al-Rashaida<sup>2</sup>  and Juan Francisco López-Paz<sup>1</sup> 

## Abstract

**Background** Prader-Willi Syndrome (PWS) is a rare neurodevelopmental disorder that is often comorbid with Autism Spectrum Disorder (ASD). Due to the close association between these two conditions, and recognizing that Theory of Mind (ToM) is related to social behaviors in ASD, there is a growing interest in studying the reciprocity of social communication between these two groups.

**Method** The primary objective of this study was to compare how children ( $n=45$ ) with PWS ( $n=15$ ), ASD ( $n=15$ ), and a control group ( $n=15$ ) respond to emotion recognition of facial expressions and empathy, which are both concepts related to ToM. The study utilized two tools named FEEL and Deusto-e-Motion 1.0. We also evaluated the Working Memory index of the WISC-IV scale, the Social Perception domain of the NEPSY-II battery, and the SCQ in both clinical groups.

**Results** Our findings suggest that individuals with PWS exhibit lower accuracy in recognizing facial expressions and empathy compared to the control group. Both clinical groups exhibited a delayed reaction time compared to the control group. Children with PWS display difficulties in recognizing emotions of disgust and surprise. In terms of cognitive empathy, children with PWS showed a greater inclination to respond to disgust as compared to children with ASD.

**Conclusions** This study represents the initial stage in comprehending the emotional and empathetic abilities of children with PWS and ASD. The findings can provide valuable insights for developing future interventions.

**Keywords** Prader-Willi Syndrome, Autism spectrum disorder, Recognition of emotional facial expression, Empathy, Theory of mind

\*Correspondence:

Ane Perosanz  
perosanz.ane@deusto.es

<sup>1</sup>Faculty of Health Sciences, Department of Psychology, University of Deusto, Avenida de las Universidades, 24, 48007 Bilbao, Biscay, Spain

<sup>2</sup>College of Education, Department of Special Education, United Arab Emirates University, Al Ain, Abu Dhabi, United Arab Emirates



© The Author(s) 2024. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder characterized by dysfunction in the central nervous system, resulting in impairments in communication and behavior [1]. The etiology of ASD involves a complex interplay of genetic and environmental factors that impact early brain development [2]. Over the past few decades, there has been a significant increase in the prevalence of ASD, especially in high-income countries such as the United States. The current diagnosis rate for ASD in the US is 1 in 54 children [3, 4]. In Europe, around 1 in 100 newborns are affected by ASD [5], which is a similar rate to what has been observed in Spain [6]. Notably, ASD is more frequently diagnosed in males, with a fourfold higher incidence compared to females. Diagnosis in girls and women can often be more challenging and delayed due to the subtler presentation of symptoms [3].

According to the 5th edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) of the American Psychiatric Association [7], the fundamental symptoms of ASD include persistent deficiencies in social interaction and communication. These deficits manifest as impairments in socio-emotional reciprocity, nonverbal communication for social interaction, and difficulties in establishing and maintaining relationships. Individuals with ASD exhibit restricted and repetitive patterns of behavior, as well as atypical sensory responses. These behavioral patterns include stereotyped or repetitive motor movements, insistence on sameness, inflexible adherence to routines, highly restricted interests, hyper- or hyporeactivity to sensory stimuli, and a preoccupation with sensory aspects of the environment [7].

Prader-Willi Syndrome (PWS) is a rare neurodevelopmental disorder that can be caused by various genetic abnormalities, including a deletion in chromosome 15 inherited from the father, maternal uniparental disomy (mUPD), an imprinting defect, or a chromosomal translocation [8, 9]. These various genetic mechanisms appear to affect the frequency and severity of the disease, as individuals with mUPD exhibit more severe symptoms [10, 11]. According to Heyman [12], there are between 350,000 and 400,000 people diagnosed with PWS worldwide. In Europe, the prevalence is estimated to be 1 in 50,000 inhabitants, with an annual incidence of 1 in 30,000 births [13]. In Spain, the incidence of the condition ranges from 1 in 15,000 to 1 in 25,000 newborns [14].

Physical manifestations of PWS include short stature, hypopigmentation, genital hypoplasia, and ocular abnormalities such as myopia and strabismus. Other relevant symptoms include hypotonia, exaggerated hyperphagia, and an increased risk of obesity during childhood and adolescence [15, 16]. Clinical manifestations of PWS include affective instability, obsessive-compulsive behaviors, and tantrums. Individuals with PWS may also

present with mild to moderate intellectual disability [17]. Cognitive difficulties may manifest as issues with attention, mathematical skills, and working memory [18]. Additionally, delays in language acquisition are prevalent, with limitations in constructing semantic relationships, oral comprehension, and sentence formation [17].

Moreover, PWS is strongly linked to ASD, as 33% of individuals diagnosed with PWS also have ASD [19]. Individuals with PWS share certain behavioral symptoms with ASD, such as language disorders, perseverative thinking, and stereotypes [19]. Difficulties in social communication reciprocity are also observed in individuals with PWS. They have a poor ability to recognize and understand affective information, and struggle to understand others' points of view. This has been related to the Theory of Mind (ToM) construct [20].

The ToM was first introduced by Premack and Woodruff [21] in 1978 as the ability to understand and interpret the behavior, thoughts, knowledge, and intentions of others. In 1985, Baron-Cohen et al. [22] applied the concept of the ToM to ASD, suggesting that deficits in ToM are a contributing factor to the symptoms exhibited by individuals with ASD. The ToM involves different levels of complexity, starting from the identification of emotions based on facial expressions and progressing to empathy and moral judgment [23].

The first component of ToM is facial emotional recognition, which involves the ability to deduce another person's emotional state by analyzing their facial expressions [24]. Emotions can be classified as basic emotions, also called primary emotions (joy, disgust, fear, sadness, anger and surprise), which are considered innate, or secondary emotions [25]. The ability to recognize them in other people allows individuals to adapt to the social demands of the environment [26]. Authors such as Boccaccio et al. [27] and Fang et al. [28] argue that social, cultural, and psychological factors influence the ability to recognize specific emotions. Evidence seems to indicate that it is easier to recognize emotions when images depict the full face (whole face) rather than specific regions (eye or mouth region) [29]. Happiness is one of the easiest emotions to recognize in the whole face, while the most difficult is sadness [29, 30]. However, attending to all conditions (face, eyes and mouths) it seems that the most difficult emotion to recognize is surprise in children, fear in young elders and disgust in older adults [29].

Some studies suggest that children with PWS may struggle in social situations due to difficulties in attending to social cues, which are necessary for accurate perception of the social world. Recent research indicates that individuals with PWS have greater difficulty recognizing positive emotions compared to negative emotions [31, 32]. However, the findings related to facial emotional recognition in individuals with ASD are inconclusive. While

some studies report no differences between individuals with ASD and the neurotypical population [33–35], others argue that children with ASD present difficulties in recognizing emotions through facial expression and intuiting other people's thoughts [36–38], which hinders their social interactions and the development of prosocial behaviors.

Executive functions (EFs) are closely associated with ToM as both are located in the same brain region, the prefrontal cortex [39]. Children with traits of ASD often display deficiencies in both EFs and cognitive abilities, and there exists a correlation between their performance in these areas [40–43]. Studies have consistently shown that children with ASD demonstrate impairments in executive functioning, particularly in planning complex behaviors, which are related to deficits in working memory [44–46]. Individuals with this condition often experience difficulties with tasks that assess attention, cognitive flexibility, planning, inhibitory control, fluency, and working memory. These challenges can lead to perseverative behaviors and difficulty in changing strategies [44, 46]. However, they often perform better on tasks that involve visual-spatial abilities or pattern reproduction [44]. Children with PWS also face challenges in planning, problem-solving, working memory, inhibition, updating, and cognitive estimation tasks [17, 47]. Nevertheless, individuals with language impairments tend to exhibit preserved visuospatial development and reading ability [48, 49].

Empathy is defined as the ability to comprehend, be aware of, and be responsive to the emotions, thoughts, and experiences of others without them being communicated objectively or explicitly [50]. Empathy has been considered for so long one of the primary components of ToM [23, 51–53], however, Abdel-Hamid et al. [54] have recently suggested the opposite. In their study, they claim that they are two independent social cognition skills, so that an individual may have impaired ability to empathize, but not ToM deficits. The widely accepted model of empathy includes two systems: emotional empathy and cognitive empathy, which is similar to the ToM. Cognitive empathy refers to an individual's capacity to recognize and comprehend another person's perspective or emotional state without necessarily adopting it themselves [55]. On the other hand, emotional empathy involves an emotional response from an individual who is observing another person's experience [56].

Although research on emotional and cognitive empathy in children with PWS is limited, some authors suggest that they may experience deficits in cognitive empathy as a result of a moderate delay in ToM [17, 20]. Recent studies suggest that individuals with ASD have deficits in cognitive empathy [57–59], but not emotional empathy [59]. These difficulties are associated with the functioning of

the amygdala, the mirror neuron system, and the anterior insula at the neurological level [60]. However, there have been no studies comparing emotional and cognitive empathy in children with ASD and PWS.

Thus, taking into account that the literature on face recognition is very scarce in PWS and does not have a solid consensus in ASD, and as empathic processing has not yet been investigated comparatively between both syndromes, it seems necessary to investigate these aspects of psychosocial processing. Therefore, the main objective of the study is to carry out a comparative analysis of emotional facial expression recognition and empathy (both in terms of response accuracy and reaction time) among children with PWS, ASD and a control group. For this purpose, we will make a distinction between non-contextualized scenarios (correctly identifying a type of emotional facial expression) to assess facial recognition ability, and contextualized ones (associating an emotional facial expression with a virtual reality interaction) to assess empathic ability. On the other hand, taking into account that there is some comorbidity between both syndromes and that deficits in FFE are frequent, in addition to analyzing tasks related to Emotion Recognition and ToM, Working Memory and ASD traits will also be evaluated, only between the clinical groups. This will establish a theoretical and empirical foundation for future research and the development of specific intervention designs.

## Methods

### Design

In this study, an ex post facto comparative design among children with PWS, ASD and a control group was used.

The evaluation of children with PWS was carried out both at the Deusto Psych Department of the University of Deusto or at children's own homes, depending on each family preference. The evaluation of children with ASD took place at the Association of Parents of Children with Autism of Bizkaia (APNABI). The control group was evaluated in public and subsidized schools of the Basque Country that agreed to participate in the study.

### Participants

The sample consisted of a total of 45 boys and girls divided into three groups: a PWS group ( $n=15$ ), an ASD group ( $n=15$ ), and a control group ( $n=15$ ). The participants were paired based on age ( $H=1.720$ ,  $p=0.423$ ).

The PWS group comprised 10 boys (66.7%) and 5 girls (33.3%) who were diagnosed with PWS and ranged in age from 8 to 12 years ( $M=9.47$ ;  $SD=1.36$ ). All participants in this group (100%;  $n=15$ ) received growth hormone (GH) as part of their drug treatment. The diagnosis was confirmed by a genetic study (methylation analysis, classical cytogenetics, FISH techniques or microsatellite

study by PCR) which confirms the alteration of chromosome 15 that characterizes PWS. It should be noted that none of them were diagnosed with ASD. Participants in this study were recruited from public child and adolescent mental health centers, such as Cruces University Hospital and Basurto University Hospital, as well as relevant Spanish associations, including the Spanish Association for PWS, the Catalan Association for PWS, and the Andalusian Association for PWS.

The ASD group consisted in 15 boys (100%) diagnosed with ASD, ranging in age from 8 to 12 years old ( $M=10.07$ ;  $SD=1.36$ ). The diagnosis of ASD was confirmed based on DSM-5 criteria. As with the previous clinical group, none of them were diagnosed with PWS. Participants in this group were recruited through APNABI Association.

Both the PWS and ASD groups were selected based on the following inclusion criteria: (1) a diagnosis of PWS or ASD, respectively; (2) an Intelligence Quotient (IQ) range of 70–85 for borderline intelligence or an IQ range of 55–69 for mild intellectual disability as measured by the Wechsler Intelligence Scale for Children-IV (WISC-IV); (3) verbal language abilities (speaking, listening, reading and writing skills); and (4) familiarity with computer usage. Exclusion criteria were as follows: (1) age outside the range of 8 to 12; (2) diagnosis of psychotic disorders; (3) severe neurological symptoms that impeded proper test administration; (4) moderate or severe intellectual disability ( $IQ < 54$ ); (5) lack of language skills; and (6) refusal to participate in the study.

The control group comprised 10 healthy boys (66.7%) and 5 girls (33.3%) aged between 8 and 12 years ( $M=9.47$ ;  $SD=1.36$ ). The control group participants were selected from a sample of over 1700 students who were used to validate the Facially Expressed Emotion Labeling (FEEL) and Deusto-e-Motion 1.0 instruments. The inclusion criteria for the control group were as follows: (1) completion of compulsory schooling, (2) enrollment in 3rd to 6th grade of primary education, and (3) proficiency in computer usage. Exclusion criteria comprised of the following: (1) a diagnosis of PWS, ASD, or any other psychiatric disorder; (2) presence of intellectual disability ( $IQ < 70$ ); (3) undergoing psychiatric or psychological treatment; and (4) refusal to participate.

## Materials

The first instrument administered to the clinical sample was Form B of the Social Communication Questionnaire (SCQ) [61], which was given to parents and/or guardians. The SCQ assesses traits associated with ASD and is divided into three domains: Social, Communication, and Stereotypies. The maximum possible score is 39 if question 1 was “Yes” and 33 otherwise. As a general rule, 15 has been established as the cut-off point above which the

existence of ASD is considered possible. The instrument has high reliability, with a reported alpha of 0.90 in the Spanish typification. Good discriminant validity was also reported in studies comparing samples with and without ASD (0.88) and those with ASD and intellectual disability (0.93) [62, 63].

The Working Memory Index of the Wechsler Intelligence Scale for Children-IV (WISC-IV) [64] was administered to evaluate the participant’s working memory abilities, that is, the ability to retain, store, transform and generate information. This index includes 3 tests: (1) Digits: analyzes the immediate memory and working memory, indicating sequencing skills, panning, alertness and cognitive flexibility; (2) Letters and Numbers: analyzes the ability to retain and combine two types of information, organize it and elaborate an organized set according to instructions; (3) Arithmetic: is optional and analyzes numerical reasoning skills, agility in handling and reorganizing information, attention and short-term memory. In the selected tests (Digits and Letters-Numbers), the total number of correct answers for each item is scored to obtain the direct score. These direct scores must be transformed into scalar scores (standard scores with  $M=10$ ;  $SD=3$ ) ranging from 1 to 19. The sum of the scalar scores of both tests gives the value of the MT index. The WISC-IV Manual [64] presents tables with which to obtain the percentile rank and confidence interval, as well as a brief interpretation of the MT index in terms of diagnostic categories (high, low, normal, within limits...). The Spanish version of the WISC-IV reports reliability coefficients ranging from 0.72 to 0.91. Specifically, for the selected tests, the reliability coefficient is 0.84. Concurrent validity was established by correlating the indices of the Wechsler Intelligence Scale for Children-III (WISC-III) and WISC-IV, which ranged from 0.72 to 0.89 [65].

The domain of Social Perception was assessed through the use of the NEPSY-II Child Neuropsychological Battery (NEPSY-II) [66], which comprises tasks designed to measure Emotion Recognition and Theory of Mind (ToM). The Emotion Recognition task assesses the ability to recognize emotions (joy, sadness, neutrality, fear, anger and disgust) in different photographs of boys and girls. The test score is the sum of the correct answers (ranging from 0 to 35). The ToM task is divided into two subtests: (1) verbal task: assesses the ability to understand the ideas, thoughts and beliefs of others, as well as figurative and imitative language. This task uses purely verbal items or items accompanied by a picture (subtest score ranges from 0 to 22); (2) contextual task: assesses the ability to understand and infer the relationship between emotions and social context (subtest score ranges from 0 to 6). Scores on both subtests were summed to calculate the total ToM score. The ToM task has a reliability coefficient of 0.99, while the Emotion Recognition task

has a reliability coefficient of 0.78 for children aged 7 to 12 years based on Spanish norms. The construct validity demonstrated a very low correlation of 0.20 between the two tasks [67].

The Facially Expressed Emotion Labeling (FEEL) computer program [68] was used to evaluate the capacity to identify basic emotions based on static facial expressions. The program presents participants with 42 images of men and women displaying various emotional facial expressions. Participants are shown a neutral facial expression for 1.5 s, followed by an image displaying an emotional facial expression that they must identify within 300 milliseconds. The test has a maximum score of 42 points. The program has an application to encode the total number of correct answers, wrong scores and reaction times. The reliability coefficient of the test was reported as 0.77, based on a sample of over 400 participants [69].

The virtual tool Deusto-e-Motion 1.0, developed by Amayra et al. [70], was used to evaluate different variables associated with recognizing emotional expressions and empathic responses. The tool comprises three blocks: (1) 14 static emotional expressions and 10 dynamic emotional expressions based on a neutral expression. Participants are required to identify the corresponding emotion; (2) 6 static scenarios where participants identify the emotions experienced by the characters involved; and (3) 24 social situations that simulate a schoolyard. Participants are asked to identify their own emotions and the emotions of the characters involved. The Deusto-e-Motion 1.0 automatically records response accuracy, reaction time and response choice. For the evaluation of the results, it should be noted that data are automatically recorded during each application, and that these data generate percentiles based on age and gender. Tables indicating the percentiles for each of the blocks can be found in the Deusto-e-Motion 1.0 Manual [70]. The reliability coefficients for emotional facial recognition and reaction time were found to be medium to high, with values of 0.63 and 0.84, respectively. For reaction time in virtual settings, the reliability coefficient was 0.86 [70, 71].

### Procedure

For the clinical groups, we contacted the Department of Psychology of the relevant association or the child psychiatrist at the mental health center (for the PWS group) via phone. We sent an informative letter about the study via email, which was then forwarded to families. After obtaining their consent, we sent informed consent forms and agreed upon the evaluation dates. On the day of evaluation, families provided informed consent in compliance with the Psychologist's Code of Ethics and Organic Law 15/1999 of December 13, which pertains to the protection of personal data. We conducted a brief initial

interview with the parents and/or guardians to gather sociodemographic and clinical information about the child. We then administered Form B of the SCQ questionnaire. Subsequently, we assessed the children using the FEEL and Deusto-e-Motion 1.0 assessment tools. Finally, we administered the Social Perception Scale from the NEPSY-II battery and the Working Memory Index using the WISC-IV scale.

For the control group, we contacted public and subsidized schools in Basque Country by telephone and sent an informative letter about the study along with informed consent forms via email to the families. On the day of the evaluation, the families provided signed informed consent. We conducted a brief initial interview to gather sociodemographic information about minors. In this group, we administered only the FEEL and Deusto-e-Motion 1.0 instruments to the children. The procedures for obtaining informed consent and conducting the assessments were conducted in accordance with the ethical guidelines. This study was approved by the corresponding university ethics committee.

### Statistical analysis

All statistical analyses were conducted using IBM SPSS Statistics version 28.0.0.0 (190) for Windows. A  $p$  value ( $p$ ) less than or equal to 0.05 was considered significant for a confidence level of 95%.

First, the normal distribution of all numerical variables in the sample was analyzed using the Kolmogorov-Smirnov test.

Second, descriptive statistics (mean, median, and standard deviation) were used to analyze clinical and demographic variables of a quantitative nature, whereas nominal variables were analyzed using frequency and percentage.

Third, the non-parametric Kruskal-Wallis H-test was used to analyze the differences among the three groups in the quantitative variables of response accuracy (total correct answers) in emotional recognition through facial expressions in non-contextualized scenarios and reaction times to said stimuli and before the contextualized variables. When statistically significant differences were obtained, pairwise multiple comparisons were performed using the post hoc Mann-Whitney U-test to determine between which two groups these differences appeared. Simultaneously, the Bonferroni correction ( $p$  divided by the number of comparisons) was applied, so the corrected significance level to be considered in the Mann-Whitney U-tests would be less than or equal to 0.017 (0.05/3). The  $\eta^2$  (eta squared) [72] was calculated to measure the effect size for the Kruskal-Wallis test, where  $\eta^2=0.04$  is considered minimum necessary,  $\eta^2=0.25$  moderate and  $\eta^2=0.64$  strong. Likewise, the  $r$  coefficient [73] was calculated to measure the effect size for

the Mann-Whitney test, where  $r=0.1$  is considered small,  $r=0.3$  medium, and  $r=0.5$  large.

Fourth, the frequency of responses each group gave to the nominal variables of emotion recognition in contextualized scenarios was observed using a chi-squared statistical test.

Fifth, statistically significant differences in Emotion Recognition, ToM, Working Memory, and ASD trait variables were analyzed using the Mann-Whitney U test for two independent samples (PWS and ASD).

Finally, the variables of total correct answers and total reaction time in the recognition of emotional facial expressions were analyzed using Spearman's Rho non-parametric correlation tests. Correlations were only examined between the PWS and ASD groups for Emotion Recognition, ToM, Working Memory, and ASD traits.

### Results

The results of the study indicate the statistically significant differences obtained among the three groups in the variables of recognition of emotional facial expressions in both non-contextualized and contextualized scenarios. In addition, only among the clinical groups, the statistical differences in the variables of Emotion Recognition, ToM, Working Memory and ASD traits are presented. Finally, a correlation analysis between all these variables is presented.

### Emotional facial expression recognition variables and empathy

#### Non-contextualized scenarios

Regarding the FEEL tool, the Kruskal-Wallis H-test analysis for the three groups indicated statistically significant differences in response accuracy in the total correct answers for facial expressions ( $H=9.740$ ;  $p=0.008$ ;  $\eta^2=0.184$ ), particularly in correctly identifying surprise ( $H=13.964$ ;  $p<0.001$ ;  $\eta^2=0.285$ ) and disgust ( $H=9.816$ ;  $p=0.007$ ;  $\eta^2=0.186$ ). Differences were found in the reaction time for emotions of fear ( $H=21.969$ ;  $p<0.001$ ;  $\eta^2=0.475$ ), happiness ( $H=10.973$ ;  $p=0.004$ ;  $\eta^2=0.214$ ), surprise ( $H=21.894$ ;  $p<0.001$ ;  $\eta^2=0.474$ ), disgust ( $H=25.659$ ;  $p<0.001$ ;  $\eta^2=0.563$ ), sadness ( $H=15.384$ ;  $p<0.001$ ;  $\eta^2=0.319$ ), anger ( $H=24.720$ ;  $p<0.001$ ;  $\eta^2=0.541$ ) and total ( $H=23.523$ ;  $p<0.001$ ;  $\eta^2=0.512$ ).

The post hoc Mann-Whitney U-test indicated a higher response accuracy and a shorter reaction time by the control group in contrast to the clinical groups. The PWS group presented a longer reaction time than the ASD group in the emotions of fear, happiness, surprise and total, and a shorter reaction time in disgust (Table 1).

Regarding the Deusto-e-Motion 1.0 virtual reality tool (Block 1), statistically significant differences were identified among all groups in the number of correct responses for fear ( $H=9.997$ ;  $p=0.007$ ;  $\eta^2=0.190$ ) and the reaction times for static faces ( $H=7.974$ ;  $p=0.019$ ;  $\eta^2=0.142$ ), fear ( $H=6.239$ ;  $p=0.044$ ;  $\eta^2=0.101$ ), happiness ( $H=7.071$ ;

**Table 1** Response accuracy and reaction time of the FEEL tool with statistically significant differences by pairs

Emotions	Control (n = 15) M ± SD	PWS (n = 15) M ± SD	ASD (n = 15) M ± SD	U	z	p	r	Post Hoc
<b>Response accuracy</b>								
Total	30.95 ± 5.27	21.95 ± 7.35	4.33 ± 2.41	34.000	-3.256	0.001	0.59	Control > PWS
Surprise	5.93 ± 1.28	2.93 ± 2.20	4.33 ± 2.53	22.000	-3.829	< 0.001	0.69	Control > PWS
Disgust	4.93 ± 2.34	2 ± 1.51	3.33 ± 2.69	37.500	-3.139	0.002	0.57	Control > PWS
<b>Reaction time</b>								
Total	3382.61 ± 1520.23	9950.83 ± 11254.90	3684.10 ± 1954.78	9.000	-4.293	< 0.001	0.78	Control < ASD
Fear	4432.27 ± 3119.22	15279.83 ± 27885.52	3787.08 ± 2039.02	15.000	-4.044	< 0.001	0.74	PWS > ASD
				11.000	-4.210	< 0.001	0.77	PWS > ASD
Happiness	2604.96 ± 1144.44	9686.29 ± 20933.67	3391.05 ± 2684.89	20.000	-3.837	< 0.001	0.70	Control < PWS
				7.000	-4.376	< 0.001	0.79	Control < PWS
Surprise	3124.39 ± 1534.57	10319.22 ± 8064.15	4004.01 ± 2491.65	56.000	-2.344	0.015	0.43	PWS > ASD
				26.000	-3.588	< 0.001	0.65	PWS > ASD
Disgust	3389.26 ± 2154.17	8900.09 ± 2915.69	3792.13 ± 2391.78	3.000	-4.542	< 0.001	0.83	PWS < ASD
				12.000	-4.169	< 0.001	0.76	Control < PWS
Sadness	3275.53 ± 1316.72	6834.71 ± 3720.31	3925.78 ± 2626.57	21.000	-3.795	< 0.001	0.69	Control < PWS
				43.000	-2.883	0.004	0.57	PWS > ASD
Anger	3529.63 ± 1411.14	8672.11 ± 5323.74	3204.57 ± 1987.54	9.000	-4.293	< 0.001	0.78	Control < PWS
				11.000	-4.044	< 0.001	0.74	PWS > ASD

n: number of participants; M: mean; SD: standard deviation; U: Mann-Whitney U-test; z: standard scored; p: statistical probability p-value; r: effect size

Bonferroni post hoc analysis with corrected significance level  $p \leq .017$

**Table 2** Response accuracy and reaction time of block 1 of the Deusto-e-Motion 1.0 (non-contextualized scenarios) with statistically significant differences in pairs

Emotions	Control (n = 15) M ± SD	PWS (n = 15) M ± SD	ASD (n = 15) M ± SD	U	z	p	r	Post Hoc
<b>Response accuracy</b>								
Fear	1.47 ± 0.92	0.60 ± 0.91	1.87 ± 1.19	47.000	-2.877	0.004	0.53	PWS < ASD
<b>Reaction time</b>								
Static faces	5745.49 ± 1309.84	8351.95 ± 285.67	9188.76 ± 4999.39	41.000	-2.966	0.003	0.54	Control < PWS
Fear	8328.17 ± 10140.45	8425.74 ± 1864.64	8924.44 ± 7980.27	50.000	-2.593	0.010	0.47	Control < PWS
Happiness	6204.92 ± 2171.41	8347 ± 5214.62	10359.33 ± 4597.12	46.000	-2.758	0.006	0.50	Control < ASD
Anger	4732.57 ± 1272.06	7209.33 ± 3637.76	8304.67 ± 4867.85	59.000	-2.219	0.015	0.40	Control < ASD

n: number of participants; M: mean; SD: standard deviation; U: Mann-Whitney U-test; z: standard scored; p: statistical probability  $p$ -value; r: effect size  
Bonferroni post hoc analysis with corrected significance level  $p \leq .017$

**Table 3** Means and standard deviations of the recognition of emotional facial expression variables (response accuracy and reaction time)

	Control (n = 15) M ± SD	PWS (n = 15) M ± SD	ASD (n = 15) M ± SD
<b>Response accuracy</b>			
Total	47.83 ± 5.52	36.88 ± 9.95	42.91 ± 17.75
Fear	5.67 ± 2.41	3.47 ± 2.03	6.20 ± 3.36
Happiness	10.33 ± 1.05	10.00 ± 2.33	8.27 ± 2.94
Surprise	8.87 ± 2.53	4.73 ± 2.49	6.47 ± 3.50
Disgust	7.07 ± 2.31	3.73 ± 2.05	5.40 ± 3.62
Sadness	8.20 ± 2.04	8.00 ± 2.65	7.73 ± 4.03
Anger	7.73 ± 2.55	6.07 ± 2.40	7.07 ± 3.49
Neutral	1.80 ± 0.86	1.53 ± 1.06	1.80 ± 1.32
<b>Reaction time</b>			
Total	12880.91 ± 11767.83	30753.92 ± 52902.55	12652.42 ± 6548.58
Fear	12760.44 ± 13259.67	23704.99 ± 29750.16	12711.52 ± 10019.29
Happiness	8809.81 ± 3315.85	18033.29 ± 26150.29	13750.38 ± 7282.06
Surprise	8484.27 ± 3341.12	17992.53 ± 10432.68	13010.68 ± 9046.13
Disgust	10002.98 ± 3758.12	18024.51 ± 5249.83	22293.94 ± 47661.79
Sadness	11801.18 ± 14578.19	14183.37 ± 6010.42	10067.78 ± 7129.58
Anger	8262.04 ± 2683.20	15881.44 ± 8961.50	11509.24 ± 6855.39
Neutral	8709.41 ± 3124.98	15880.96 ± 18900.35	13196.44 ± 5577.05

M: mean; SD: standard deviation

Note: neutral emotion only evaluated through the Deusto-e-Motion 1.0 virtual tool

$p = 0.029$ ;  $\eta^2 = 0.121$ ) and anger ( $H = 6.422$ ;  $p = 0.040$ ;  $\eta^2 = 0.105$ ).

Using the post hoc Mann-Whitney U-test, it was found that the PWS group had a lower response accuracy than the ASD group in the recognition of the emotion of fear. It was also found that the control group had a shorter reaction time than the PWS group in static faces and fear, and a shorter reaction time than the ASD group in happiness and disgust (Table 2).

Table 3 presents the means and standard deviations of the variables related to the recognition of emotional facial expressions assessed using the FEEL and Deusto-e-Motion 1.0 tools.

### Contextualized scenarios

A frequency analysis (refer to Table 4) was conducted using the chi-square test to examine the qualitative trends in emotional responses to contextualized emotion items in Deusto-e-Motion 1.0 (Blocks 2 and 3). Statistically significant differences were observed among the three study groups for certain contextualized items (see Table 5).

Similarly, statistically significant differences were observed in the reaction time of certain contextualized emotion items in Deusto-e-Motion 1.0 (Blocks 2 and 3) among all groups. The post hoc Mann-Whitney U-test showed a shorter reaction time by the control group compared to the clinical groups, and differences in terms

**Table 4** Response accuracy of blocks 2 and 3 of the Deusto-e-Motion 1.0 (contextualized scenarios) with statistically differences among the control group, PWS and ASD.

Items	Descriptor of the contextual scene	$\chi^2$	V	p
8.2	Obedience status	23.764	0.514	0.049
10.1	Unexpected event situation	10.755	0.346	0.029
14.1	Situation of social exclusion of people with functional diversity	16.727	0.431	0.033
14.2	Situation of social exclusion of people with functional diversity	23.565	0.512	0.009
17	Social inclusion situation	24.306	0.520	0.007
23.1	Sharing situation	18.306	0.451	0.019
24.2	Puzzling situation	19.657	0.467	0.033
25.1	Exhaust situation	26.631	0.544	0.009
25.2	Exhaust situation	40.188	0.668	<0.001

$\chi^2$ : Chi-Square; V: Cramer's V; p: statistical probability p-value

of longer or shorter reaction time between the clinical groups in some contextualized situations (Table 6).

**Emotion recognition, ToM, working memory, and ASD trait variables between clinical groups**

In terms of the Emotion Recognition and ToM variables from the NEPSY-II battery, the Working Memory Index of the WISC-IV scale, and the Social, Communication, and Stereotypy domains of the SCQ questionnaire, significant differences were observed between clinical groups (PWS and ASD) using the Mann-Whitney U

test with two independent samples. Specifically, significant differences were found in the Emotion Recognition ( $U=55.500$ ;  $z=-2.384$ ;  $p=0.017$ ;  $r=0.44$ ) and ToM tasks ( $U=48.000$ ;  $z=-2.740$ ;  $p=0.006$ ;  $r=0.50$ ) of the NEPSY-II, as well as in the Social domain ( $U=62.500$ ;  $z=-2.090$ ;  $p=0.037$ ;  $r=0.38$ ) of the SCQ.

**Correlation analysis between variables**

Finally, correlation analyses were conducted using Spearman's Rho non-parametric tests. Positive and statistically significant correlations were observed between Emotion Recognition and ToM variables of the NEPSY-II battery ( $Rho=0.434$ ;  $p=0.017$ ). Additionally, significant correlations were found between different domains of the SCQ: Social and Communication ( $Rho=0.493$ ;  $p=0.006$ ), Social and Stereotypes ( $Rho=0.593$ ;  $p<0.001$ ), and Communication and Stereotypes ( $Rho=0.374$ ;  $p=0.042$ ). Furthermore, negative correlations were found between the Emotion Recognition score of the NEPSY-II and the Communication domain of the SCQ ( $Rho=-0.407$ ;  $p=0.025$ ) as well as between the ToM score of the NEPSY-II and the total score of the SCQ ( $Rho=-0.420$ ;  $p=0.021$ ) and the communication domain of the SCQ ( $Rho=-0.384$ ;  $p=0.036$ ). Finally, significant positive correlations were found between the total correct answers in the FEEL and Deusto-e-Motion 1.0 tests ( $Rho=0.655$ ;  $p<0.001$ ) and between the total reaction time in both tests ( $Rho=0.533$ ;  $p<0.001$ ). Negative correlations were

**Table 5** Frequencies of the subjective responses of blocks 2 and 3 of the deusto-e-motion 1.0 (contextualized scenarios) with statistically significant differences among the control group, PWS and ASD

Emotions	Groups	Items								
		8.2	10.1	14.1	14.2	17	23.1	24.2	25.1	25.2
Fear	Control	50%			0%		35.5%	0%	0%	7.1%
	PWS	50%			33.3%		41.9%	0%	22.2%	35.7%
	ASD	0%			66.7%		22.6%	100%	77.8%	57.1%
Happiness	Control	10%		50%	10%	6.3%		0%	37.5%	90.9%
	PWS	60%		50%	80%	56.3%		0%	25%	0%
	ASD	30%		0%	10%	37.5%		100%	37.5%	9.1%
Surprise	Control	0%	25%			66.7%	75%		33.3%	0%
	PWS	100%	20%			22.2%	0%		33.3%	50%
	ASD	0%	55%			11.1%	25%		33.3%	50%
Disgust	Control	0%		100%				0%	64.3%	0%
	PWS	100%		0%				100%	35.7%	85.7%
	ASD	0%		0%				0%	0%	14.3%
Sadness	Control	25%	66.7%		53.8%	42.9%	50%	40%	0%	0%
	PWS	62.5%	0%		0%	0%	50%	26.7%	100%	50%
	ASD	12.5%	33.3%		46.2%	57.1%	0%	33.3%	0%	50%
Anger	Control	47.6%			12.5%	16.7%	0%	14.3%	0%	0%
	PWS	4.8%			50%	66.7%	33.3%	85.7%	50%	50%
	ASD	47.6%			37.5%	16.7%	66.7%	0%	50%	50%
Neutral	Control	0%			50%	40%	0%	50%	33.3%	75%
	PWS	0%			20%	0%	0%	0%	0%	0%
	ASD	100%			30%	60%	100%	50%	66.7%	25%

**Table 6** Response time of blocks 2 and 3 of the Deusto-e-Motion 1.0 (contextualized scenarios) with statistically significant differences among three groups and in pairs

Items	Descriptor of the contextual scene	Differences among 3 groups					Pairwise differences					Post Hoc
		H	$\eta^2$	p	U	z	p	r	U	z	p	
10.1	Unexpected event situation	6.073	0.097	0.048	53,000	-2.468	0.014	0.45				Control < ASD
12	Situation of social inclusion of people with functional diversity	14.202	0.291	< 0.001	33,000	-3.298	< 0.001	0.60				Control < PWS
14.2	Situation of social exclusion of people with functional diversity	18.490	0.393	< 0.001	37,000	-3.298	0.002	0.56				Control < ASD
16	Unexpected event situation	10.361	0.199	0.006	16,000	-4.003	< 0.001	0.60				Control < PWS
17	Social inclusion situation	13.367	0.271	0.001	30,000	-3.423	< 0.001	0.73				Control < ASD
18	Frustration tolerance	7.195	0.124	0.027	52,500	-2.492	0.013	0.39				Control < ASD
19.1	Frustration tolerance	11.283	0.221	0.004	44,500	-2.822	0.005	0.59				PWS > ASD
19.2	Frustration tolerance	7.480	0.130	0.024	42,000	-2.925	0.003	0.62				Control < ASD
20.1	Sharing situation	8.154	0.147	0.017	50,500	-2.572	0.010	0.45				PWS > ASD
22.1	Interpersonal conflict situation	17.750	0.375	< 0.001	46,500	-2.739	0.006	0.51				Control < PWS
22.2	Interpersonal conflict situation	7.128	0.122	0.028	16,000	-4.003	< 0.001	0.53				Control < ASD
23.1	Sharing situation	7.603	0.133	0.022	50,000	-2.593	0.010	0.47				Control < ASD
25.2	Exhaust situation	6.185	0.100	0.045	52,000	-2.513	0.012	0.46				PWS > ASD
27	Obedience status	11.853	0.235	0.003	56,000	-2.344	0.016	0.43				Control < ASD

H: Kruskal-Wallis H-test;  $\eta^2$ : (eta squared) effect size for Kruskal-Wallis; U: Mann-Whitney U-test; z: standard score; r: effect size for Mann-Whitney; p: statistical probability p-value  
 Significance level  $p \leq .05$  for differences among three groups  
 Bonferroni post hoc analysis with corrected significance level  $p \leq .017$  for pairwise differences

observed between the total reaction time in the FEEL test and the total correct answers in both the FEEL ( $Rho=-0.605$ ;  $p<0.001$ ) and Deusto-e-Motion 1.0 ( $Rho=-0.361$ ;  $p=0.015$ ) tests. Additionally, a negative correlation was found between the total reaction time in Deusto-e-Motion 1.0 and the total correct answers in the FEEL test ( $Rho=-0.414$ ;  $p=0.005$ ).

## Discussion

The results of this study showed that both clinical groups (PWS and ASD) had longer reaction times than the control group when recognizing emotional and empathic facial expressions. Likewise, the PWS group provided less precise answers compared to the control. However, there were no statistically significant differences between the ASD and control groups in the correct recognition of emotional facial expressions, although there were differences in cognitive empathy in situations of unexpected events, social exclusion of people with functional diversity, sharing experiences, and exhaustion.

Statistically significant differences in response accuracy were observed among the three groups. Specifically, differences were found between the control group and PWS in the emotions of surprise and disgust, indicating that individuals with PWS may have difficulty recognizing emotions through facial expressions, as previously reported by Dykens et al. [31] and Famelart et al. [32]. However, no significant differences in response accuracy were observed between the control and ASD groups. These results are consistent with other evidences showing that children and adults with ASD can recognize basic emotions with equal or better accuracy than the control group [74–76]. This contradicts the view that individuals with ASD present deficits in emotional recognition [37, 77, 78]. Statistically significant differences between the clinical groups were found in the emotion of fear, which could be due to the deficit in detecting terror shown by children with ASD, as reported by Howard et al. [79] and Ruggieri & Arberas [80].

Most differences in emotional response accuracy were observed for the items evaluated using the FEEL tool. This test appears to discriminate performance in these variables more precisely than the Deusto-e-Motion 1.0 tool, as the virtual reality test includes 24 emotion recognition items [70] compared to 42 items with photographs of real faces in the FEEL test [68]. However, Deusto-e-Motion 1.0 includes 10 items of dynamic emotional expressions based on a neutral expression, although no statistically significant differences were found between any of the study groups in this condition.

Statistically significant differences were also observed among the three groups when reaction time was analyzed. Children with ASD required significantly more time than the control group, which may be due to the

difficulties in attention [44], the alterations in cognitive flexibility, or the tendency to persevere that they have [46]. Children with ASD also respond more quickly to stimuli containing negative cues, such as expressions of fear, anger and sadness, than positive cues, such as joy [81]. Similarly, the PWS group reacted more quickly to stimuli that contained negative cues, such as emotions of disgust, sadness, and anger, than positive ones, like joy, which aligns with what was previously reported by Dykens et al. [31]. When comparing the clinical groups, statistically significant differences were found, but only in the FEEL test, which requires reading emotions to choose the label corresponding to the face presented. In contrast, most of the verbal responses in the Deusto-e-Motion 1.0 tool were accompanied by visual support (image of the emotion). Therefore, it appears that language difficulties in both groups may be interfering, and that the differences are not solely due to motor-visual-perceptive skills of children with PWS [82].

The three study groups differed significantly in the types of responses given to the contextualized items. These differences were primarily observed in items that assessed cognitive empathy, which requires more advanced mentalization skills involving understanding the situation and inferring or intuiting the emotions of others. Some children with PWS and ASD have greater difficulty recognizing emotions in contextualized scenarios, and consequently, in cognitive empathy tasks. These findings are consistent with previous research by Castilla Ortiz [57] and Mul et al. [59], who observed deficits in cognitive empathy among individuals with ASD. These results are also consistent with the studies by Guinovart et al. [17] and Lo et al. [20], who found similar difficulties in the PWS population. The PWS group exhibited a higher frequency of subjective responses to the emotions of joy and disgust, whereas the ASD group did not react to the emotion of disgust and demonstrated a higher frequency of responses to the neutral emotion. This suggests that children with PWS may be more inclined to respond to the emotion of disgust than children with ASD in cognitive empathy tasks. Significant differences were also found in the reaction time of the contextualized scenarios among all groups. The clinical population groups exhibited significantly longer reaction times than the control group in situations involving social inclusion and exclusion of individuals with functional diversity as well as frustration tolerance.

No statistically significant differences in working memory were found between the clinical groups. However, statistically significant differences were observed in the NEPSY-II Emotion Recognition task between both. The consistent and systematic interventions provided to ASD patients in the APNABI Association may have influenced their performance in this task compared to the PWS

group. Additionally, individuals with PWS demonstrated better performance in tasks that relied on perceptual cues for emotional recognition, such as learning through videos and illustrations [82], as opposed to tasks focused on emotional labeling. Likewise, significant differences were found in the ToM task of the NEPSY-II battery, possibly attributable to the average delay of four years in ToM skills observed in individuals with PWS [17]. Finally, statistically significant differences were also observed in the Social domain of the SCQ between both, indicating that children with ASD present greater difficulties in social interactions than children with PWS.

The results of this study did not show a statistically significant correlation between the WISC-IV Working Memory Index and NEPSY-II ToM task. This contradicts previous research, which found a positive correlation between these two domains [83, 84]. However, a statistically significant negative correlation was found between the total score on the SCQ and the ToM task of the NEPSY-II battery. This finding is consistent with the work of Losh et al. [85], who also found that ASD traits were associated with poorer performance on ToM tasks.

In addition, a statistically significant and positive correlation was found between the total correct answers in the Deusto-e-Motion 1.0 and FEEL tests. This is consistent with the validation results of both the tests by Lázaro et al. [71]. Similarly, a statistically significant and negative correlation was found between the reaction time in the FEEL test and the total correct answers in both FEEL and Deusto-e-Motion 1.0, and between the reaction time in the Deusto-e-Motion 1.0 test and the total correct answers in the FEEL. This indicates that the responses were not random, and that faster reaction times were associated with lower accuracy.

This study has several limitations. First, the FEEL and Deusto-e-Motion 1.0 tools have not been specifically validated for use in populations with intellectual disabilities or borderline intelligence quotient. Therefore, caution should be exercised when generalizing these findings to individuals with such characteristics. Additionally, the study had a relatively small sample size, particularly when controlling for age as a variable. A larger and more diverse sample size would enhance the generalizability of the results. Another limitation is that the ASD sample consisted exclusively of males. This gender bias could potentially influence the research findings, as evidence suggests that there are differences in the behavioral phenotypes of boys and girls with ASD [7].

## Conclusion

This study evaluated empathic and emotional facial expression recognition skills among children with PWS, ASD and a control group. The results showed that the PWS group had lower response accuracy in emotional

facial expression recognition and empathy than the control group. Longer reaction times were also found in both clinical groups (PWS and ASD) versus the control. In general, children with PWS presented deficits in the recognition of the emotions of disgust and surprise. In addition, children in the clinical groups reacted faster to stimulus containing negative than positive cues. Some children with PWS and ASD experienced difficulties in cognitive empathy tasks. Specifically, children with PWS showed a greater tendency to respond to the emotion of disgust than children with ASD in this type of task. Regarding the analysis of working memory and ASD symptomatology, children with ASD were found to have greater difficulties in social interactions than children with PWS.

In summary, the results of the study provide valuable information for the development of new interventions to facilitate a better psychosocial adjustment in children with PWS and ASD.

## Abbreviations

PWS	Prader-Willi Syndrome
ASD	Autism Spectrum Disorder
DSM-5	5th edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
mUPD	Maternal uniparental disomy
ToM	Theory of Mind
Efs	Executive functions
APNABI	Association of Parents of Children with Autism of Bizkaia
IQ	Intelligence Quotient
WISC-IV	Wechsler Intelligence Scale for Children-IV
FEEL	Facially Expressed Emotion Labeling
SCQ	Social Communication Questionnaire
WISC-III	Wechsler Intelligence Scale for Children-III
NEPSY-II	NEPSY-II Child Neuropsychological Battery
FISH	Fluorescence in situ hybridization
PCR	Polymerase chain reaction
EI	Emotional Intelligence
n	Number of participants
M	Mean
SD	Standard deviation
H	Kruskal-Wallis H-test
p	Statistical probability <i>p</i> -value
$\eta^2$	Eta squared (effect size for Kruskal-Wallis)
U	Mann-Whitney U-test
z	Standard scored
r	Effect size for Mann-Whitney
$\chi^2$	Chi-Square
V	Cramer's V
Rho	Spearman's Rho test

## Acknowledgements

We give our utmost gratitude to the schools, the Prader-Willi Syndrome and ABNABI Associations, the public children's mental health centers, and specially to children and their parents for their involvement in this study.

## Author contributions

A.P.: conception and design of the study, data collection, statistical analysis, and writing of the article. O.M.: data analysis and critical review of the article. P.E.B.: review of the literature. I.G.: sample contact and recruitment, and administration of instruments. M.A.R.: language revision and editing of the manuscript. J.F.L.P.: study design, methodology and coordination.

### Funding

This work was supported by a Grant from the Education Department of the Basque Government "Programa Predoctoral de Formación de Personal Investigador No Doctor" (BOPV, 13 July 2021) (PRE\_2021\_1\_0412 to Ane Perosanz).

### Data availability

The data set generated and analyzed during the current study are not publicly available because they belong to the University of Deusto, but are available from the corresponding author upon reasonable request.

### Declarations

#### Ethical approval

The study was approved by the Research Ethics Committee of the University of Deusto (Ref: ETK-16/22–23) and was carried out in accordance with the ethical principles established by the Declaration of Helsinki.

#### Informed consent

Written informed consent was obtained from all parents or legal guardians of study participants.

#### Consent for publication

Not applicable.

#### Conflict of interest

The authors declared that they had no conflict of interest.

Received: 14 November 2023 / Accepted: 12 February 2024

Published online: 23 February 2024

### References

1. Reynoso C, Rangel MJ, Melgar V. El Trastorno Del espectro autista: aspectos etiológicos, diagnósticos y terapéuticos. *Revista médica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social*. 2017;55(2):214–22.
2. Simmons KL. *The official autism 101 manual*. Skyhorse Publishing; 2018.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Key findings from the ADDM network. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2014.
4. Maenner MJ, Shaw KA, Baio J, Washington A, Patrick M, DiRienzo M, et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2016. *Morbidity and mortality weekly report. Surveillance Summaries*. 2020;69(4):1. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6904a1>.
5. Kawa R, Saemundsen E, Lóa Jónsdóttir S, Hellendoorn A, Lemcke S, Canal-Bedia R, et al. European studies on prevalence and risk of autism spectrum disorders according to immigrant status—a review. *Eur J Public Health*. 2017;27(1):101–10. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckw206>.
6. Morales Hidalgo P, Voltas Moreso N, Canals Sans J. Autism spectrum disorder prevalence and associated sociodemographic factors in the school population: EPINED study. *Autism*. 2021;25(7):1999–2011. <https://doi.org/10.1177/1362361321100771>.
7. Asociación Psiquiátrica Americana. *Manual diagnóstico y estadístico de Los Trastornos mentales (DSM-5) (5ª ed)*. Médica Panamericana; 2013.
8. Butler MG, Miller JL, Forster JL. Prader-Willi syndrome—clinical genetics, diagnosis and treatment approaches: an update. *Curr Pediatr Reviews*. 2019;15(4):207–44. <https://doi.org/10.2174/1573396315666190716120925>.
9. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Sci*. 2012;14(1):10–26. <https://doi.org/10.1038/gim.0b013e31822bead0>.
10. López-Ariztegui MA, Llano-Rivas I, Gener B. Algoritmo para El diagnóstico molecular Del SPWY SA. *Sospecha clínica Del SPWY SA*. Servicio De Genética. Hospital Universitario de Cruces; 2016.
11. Poyatos Andújar D. Diagnóstico citogenético Y molecular de Los síndromes de prader-willi y Angelman. *Universitat Autònoma de Barcelona*; 2006.
12. Heyman M. Epidemiology and genetics of Prader-Willi syndrome. *UpToDate*; 2017.
13. Gwenaëlle D, Maithé T. Le syndrome de Prader-Willi. *Encyclopédie Orphanet Grand Public*; 2019.
14. Ramon-Krauel M. Síndrome De Prader Willi Prader-Willi Syndrome. *Revista Española Endocrinología Pediátrica*. 2018;9(3):31–6. <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediater.pre2018.Oct485>.
15. Manzardo AM, Loker J, Heinemann J, Loker C, Butler MG. Survival trends from the prader–Willi syndrome association (USA) 40-year mortality survey. *Genet Sci*. 2018;20(1):24–30. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.92>.
16. Sebastián ST, Montañés PM, Espinola RÁP, Bonet J, Montero AG, Hernando EA. El síndrome De Prader-Willi. *Revista Sanitaria De Investigación*. 2021;2(12):265. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8277617>.
17. Guinovart M, Coronas R, Caixàs A. Alteraciones psicopatológicas en El síndrome De Prader-Willi. *Endocrinología Diabetes Y Nutrición*. 2019;66(9):579–87. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.03.004>.
18. Bonnot O, Thuilleaux D. Psychiatric and cognitive symptoms in Prader-Willi syndrome. *Neuropsychiatrie De L'enfance et de l'adolescence*. 2012;60(5):108. <https://doi.org/10.1016/j.neurenf.2012.05.453>.
19. Dimitropoulos A, Zyga O, Russ SW. Early social cognitive ability in preschoolers with prader–Willi syndrome and autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2019;49(11):4441–54. <https://doi.org/10.1007/s10803-019-04152-4>.
20. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2013.05.024>.
21. Premack D, Woodruff G. Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behav Brain Sci*. 1978;1(4):515–26. <https://doi.org/10.1017/S0140525X00076512>.
22. Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. Does the autistic child have a theory of mind? *Cognition*. 1985;21(1):37–46. [https://doi.org/10.1016/0010-0277\(85\)90022-8](https://doi.org/10.1016/0010-0277(85)90022-8).
23. Tirapu-Ustárroz J, Pérez-Sayes G, Erekatxo-Bilbao M, Pelegrín-Valero C. ¿Qué es la Teoría de la Mente? *Revista De Neurología*. 2007;44(8):479–89.
24. Herva C, Phillips M, Annotation. Development of facial expression recognition from childhood to adolescence: behavioural and neurological perspectives. *J Child Psychol Psychiatry*. 2004;45:1098–106. <https://doi.org/10.1111/j.14697610.2004.00316.x>.
25. Ekman P, Friesen WV. *Unmasking the face: a guide to recognizing emotions from facial clues*. Ishk; 2003.
26. Williams TA, Porter MA, Langdon R. Social approach and emotion recognition in fragile X syndrome. *Am J Intellect Dev Disabil*. 2014;119(2):133–50. <https://doi.org/10.1352/1944-7558-119.2.133>.
27. Boccaccio FM, Gubitosa S, Pirrone C. Exploring the interplay between facial expression recognition and emotional intelligence in adults: implications for novel learning methods. *Educ Sci*. 2023;13(11):1112. <https://doi.org/10.3390/educsci13111112>.
28. Fang X, Rychlowska M, Lange J. Cross-cultural and inter-group research on emotion perception. *J Cult Cogn Sci*. 2022;6(1):1–7. <https://doi.org/10.1007/s41809-022-00102-2>.
29. Guarnera M, Magnano P, Pellerone M, Cascio MI, Squatrito V, Buccheri SL. Facial expressions and the ability to recognize emotions from the eyes or mouth: a comparison among old adults, young adults, and children. *J Genet Psychol*. 2018;179(5):297–310. <https://doi.org/10.1080/00221325.2018.150920>.
30. Leime JL, Rique Neto J, Alves SM, Torro-Alves N. Recognition of facial expressions in children, young adults and elderly people. *Estudos De Psicologia (Campinas)*. 2013;30:161–7.
31. Dykens EM, Roof E, Hunt-Hawkins H, Daniell C, Jurgensmeyer S. Profiles and trajectories of impaired social cognition in people with prader-Willi syndrome. *PLoS ONE*. 2010;14(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223162>.
32. Famelart N, Diene G, Çabal-Berthoumieu S, Glattard M, Molinas C, Guidetti M, et al. Equivocal expression of emotions in children with prader-Willi syndrome: what are the consequences for emotional abilities and social adjustment? *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15:1–14. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-1333-9>.
33. Capps L, Yirmiya N, Sigman M. Understanding of simple and complex emotions in non-retarded children with autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 1992;33(7):1169–82. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1992.tb00936.x>.
34. Prior M, Dahlstrom B, Squires TL. Autistic children's knowledge of thinking and feeling states in other people. *J Child Psychol Psychiatry*. 1990;31(4):587–601. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1990.tb00799.x>.
35. Robel L, Ennouri K, Piana H, Vaivre-Douret L, Perier A, Flament MF, et al. Discrimination of face identities and expressions in children with autism: same or different? *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2004;13:227–33. <https://doi.org/10.1007/s00787-004-0409-8>.

36. Durand K, Gally M, Seigneuric A, Robichon F, Baudouin JY. The development of facial emotion recognition: the role of configural information. *J Exp Child Psychol*. 2007;97(1):14–27. <https://doi.org/10.1016/j.jecp.2006.12.001>.
37. Golan O, Gordon I, Fichman K, Keinan G. Specific patterns of emotion recognition from faces in children with ASD: results of a cross-modal matching paradigm. *J Autism Dev Disord*. 2017;48(3):844–52. <https://doi.org/10.1007/s10803-017-3389-5>.
38. Harms MB, Martin A, Wallace GL. Facial emotion recognition in autism spectrum disorders: a review of behavioral and neuroimaging studies. *Neuropsychol Rev*. 2010;20:290–322. <https://doi.org/10.1007/s11065-010-9138-6>.
39. Gallagher HL, Frith CD. Functional imaging of theory of mind. *Trends Cogn Sci*. 2003;7:77–83. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(02\)00025-6](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(02)00025-6).
40. Hughes C, Russell J, Robbins TW. Evidence for executive dysfunction in autism. *Neuropsychologia*. 1994;32(4):477–92. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(94\)90092-2](https://doi.org/10.1016/0028-3932(94)90092-2).
41. Pellicano E. Links between theory of mind and executive function in young children with autism: clues to developmental primacy. *Dev Psychol*. 2007;43(1):974–90. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.43.4.974>.
42. Serrano Scott AM, Fandiño García EM. La cognición social Y La teoría De La Mente (TOM) en niños con espectro autista (TEA). Universidad Cooperativa de Colombia; 2019.
43. Thevenet M, Machabert R, Georgieff N. Toward an intersubjective conception of theories of mind in autism: results of a qualitative action research project. *La Psychiatrie De Lenfant*. 2019;62(2):395–416.
44. Pérez-Pichardo MF, Ruz-Sahur A, Barrera-Morales K, Moo-Estrella J. Medidas directas e indirectas de las funciones ejecutivas en niños con trastorno de espectro autista. *Acta pediátrica De México*. 2018;39(1):13–22. <https://doi.org/10.18233/apm1no1pp13-221536>.
45. Russell J. El Autismo como trastorno de la función ejecutiva. Médica Panamericana; 2000.
46. Talero-Gutiérrez C, Echeverría Palacio CM, Sánchez Quiñones P, Morales Rubio G, Vélez-van-Meerbeke A. Trastorno Del espectro autista y función ejecutiva. *Acta Neurológica Colombiana*. 2015;31(3):246–52. <https://doi.org/10.22379/2422402237>.
47. Chevalère J, Postal V, Jauregui J, Copet P, Laurier V, Thuilleaux D. Executive functions and Prader-Willi syndrome: global deficit linked with intellectual level and syndrome-specific associations. *Am J Intellect Dev Disabil*. 2015;120(3):215–29. <https://doi.org/10.1352/1944-7558-120.3.215>.
48. Orzi MM, Stegmann J. Síndrome De Prader-Willi: La evaluación Del lenguaje su relación con El Ci verbal. *Revista Fonoaudiológica*. 2022;69(2):5–13.
49. Rice LJ, Einfeld SL. Cognitive and behavioural aspects of prader–Willi syndrome. *Curr Opin Psychiatry*. 2015;28(2):102–6. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000135>.
50. Fernández-Pinto I, López-Pérez B, Márquez M. Empatía: medidas, teoría y aplicaciones en revisión. *Anales De Psicología*. 2008;24(2):284–98.
51. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, Plumb I. The “Reading the mind in the eyes” test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 2001;42(2):241–51. <https://doi.org/10.1111/1469-7610.00715>.
52. Decety J. Perspective taking as the royal avenue to empathy. Other minds: how humans bridge the divide between self and others. Guilford Press. 2005;143:157.
53. Lecannelier FA. Los aportes de la teoría de la mente (ToM) a la psicopatología del desarrollo. *Terapia psicológica*. 2004;22(1):61–7.
54. Abdel-Hamid M, Niklewski F, Heßmann P, Guberina N, Kownatka M, Kraemer M, et al. Impaired empathy but no theory of mind deficits in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Brain Behav*. 2019;9(10):e01401. <https://doi.org/10.1002/brb3.1401>.
55. Eisenberg N, Strayer J. Empathy and its development. Cambridge University Press Archive; 1987.
56. Davis M. A social psychological approach. Westview; 1996.
57. Castilla Ortiz M. Empatía Y autismo: una revisión bibliográfica (Trabajo De Fin De Grado). Universidad de Jaén; 2021.
58. Luna LMB, Martí-Vilar M, Sala FG. Revisión sistemática De intervenciones en prosocialidad y empatía en personas con TEA. *Revista De Investigación Educativa*. 2020;38(2):359–77. <https://doi.org/10.6018/rie.395421>.
59. Mul CL, Stagg SD, Herbelin B, Aspell JE. The feeling of me feeling for you: interoception, alexithymia and empathy in autism. *J Autism Dev Disord*. 2018;48:2953–67. <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3564-3>.
60. Ruggieri VL. Empatía, cognición social y trastornos del espectro autista. *Revista De Neurología*. 2013;56(1):13–21.
61. Rutter M, Bailey A, Lord C. SCQ Social Communication Questionnaire. Western Psychological Services; 2003.
62. Oliva-Macías M. Reconocimiento de expresión facial emocional en niños y adolescentes con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad mediante un instrumento de realidad virtual (Tesis doctoral). Universidad de Deusto; 2015.
63. Rutter M, Bailey A, Lord C. SCQ Cuestionario de Comunicación Social. TEA; 2005.
64. Wechsler D. Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition. WISC-IV. Psychological Corporation; 2003.
65. Corral S, Arribas D, Santamaría P, Sueiro MJ, Pereña J. Adaptación española Escala De inteligencia de wechsler para niños-IV (WISC-IV). TEA; 2005.
66. Korkman M, Kirk U, Kemp S. NEPSY-Second Edition (NEPSY-II). Harcourt Assessment; 2007.
67. Korkman M, Kirk U, Kemp S. NEPSY-II: Evaluación Neuropsicológica Infantil. Pearson Educación; 2014.
68. Kessler H, Bayerl P, Deighton RM, Traue HC. Facially expressed emotion labeling (FEEL): PC-Gestützter test zur emotionserkennung. *Verhaltenstherapie Und Verhaltensmedizin*. 2002;23(3):297–306.
69. Lázaro E, Amayra I, López-Paz JF, Martínez O, Pérez M, Berrocoso S, et al. Instrument for assessing the ability to identify emotional facial expressions in healthy children and in children with ADHD: the FEEL test. *J Atten Disord*. 2019;23(6):563–9. <https://doi.org/10.1177/1087054716682335>.
70. Amayra I, López-Paz JF, Lázaro-Pérez E. Deusto-e-Motion 1.0. Evaluación de la capacidad de reconocer expresiones faciales y de la empatía (Programa De Realidad Virtual). Universidad de Deusto; 2015.
71. Lázaro E, Amayra I, López-Paz JF, Martínez O, Pérez Álvarez M, Berrocoso S, et al. Using a virtual serious game (Deusto-e-motion 1.0) to assess the theory of mind in primary school children: observational descriptive study. *JMIR Serious Games*. 2020;8(2):e12971. <https://doi.org/10.2196/12971>.
72. Ferguson CJ. An effect size primer: a guide for clinicians and researchers. *Professional psychology. Res Pract*. 2009;40(5):532–8. <https://doi.org/10.1037/a0015808>.
73. Rosenthal R. Meta-analytic procedures for social research. 2nd ed. Sage; 1991.
74. Gepner B, Deruelle C, Grynfeldt S. Motion and emotion: a novel approach to the study of face processing by young autistic children. *J Autism Dev Disord*. 2001;31:37–45.
75. Ozonoff S, Pennington BF, Rogers SJ. Are there emotion perception deficits in young autistic children? *J Child Psychol Psychiatry*. 1990;31(3):343–61. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1990.tb01574.x>.
76. Piggot J, Kwon H, Mobbs D, Blasey C, Lotspeich L, Menon V, et al. Emotional attribution in high-functioning individuals with autistic spectrum disorder: a functional imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43(4):473–80. <https://doi.org/10.1097/00004583-200404000-00014>.
77. Fridenson-Hayo S, Berggren S, Lassalle A, Tal S, Pigat D, Bölte S, et al. Basic and complex emotion recognition in children with autism: cross-cultural findings. *Mol Autism*. 2016;7(1):52. <https://doi.org/10.1186/s13229-016-0113-9>.
78. Deruelle C, Rondan C, Gepner B, Tardif C. Spatial frequency and face processing in children with autism and Asperger syndrome. *J Autism Dev Disord*. 2004;34:199–210.
79. Howard MA, Cowell PE, Boucher J, Brooks P, Mayes A, Farrant A, et al. Convergent neuroanatomical and behavioural evidence of an amygdala hypothesis of autism. *NeuroReport*. 2020;11(13):2931–5. <https://doi.org/10.1097/00001756-200009110-00020>.
80. Ruggieri V, Arberas C. Trastornos Generalizados Del desarrollo: aspectos clínicos y genéticos. *Medicina*. 2007;67(6):569–85.
81. Rosset D, Santos A, Da Fonseca D, Rondan C, Poinso F, Deruelle C. More than just another face in the crowd: evidence for an angry superiority effect in children with and without autism. *Res Autism Spectr Disord*. 2011;5(2):949–56. <https://doi.org/10.1016/j.jrasd.2010.11.005>.
82. Mourelo Álvarez E, Ruiz Ortega M, Sandois 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.
83. Martínez MJC. Funciones ejecutivas cálidas y su relación con la teoría de la mente. *Revista de Investigación de la Escuela de Ciencias Psicológicas*. 2021;4(4):10–10. <https://doi.org/10.57247/riec.vi4.74>.
84. Gómez-Tabares AS. Asociación entre las funciones ejecutivas y la teoría de la mente en niños: evidencia empírica e implicaciones teóricas. *Revista de Psicología Clínica Con Niños, y Adolescentes*. 2022;9(3):2. <https://doi.org/10.21134/rpcna.2022.09.3.2>.

85. Losh M, Martin GE, Klusek J, Hogan-Brown AL, Sideris J. Social communication and theory of mind in boys with autism and fragile X syndrome. *Front Psychol.* 2012;3(266):1–12. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00266>.

### **Publisher's Note**

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

### **Artículo III**



# Systematic Review of Intervention Programs Designed to Improve the Socioemotional Skills of Children and Adolescents With Prader-Willi Syndrome

*Ane Perosanz, Oscar Martínez, Néstor Roselli, Paula Pérez-Núñez, Samuel Anguiano, and Juan Francisco López-Paz*

## Abstract

The present study is a systematic review of intervention programs designed to improve the socioemotional skills of children and adolescents with Prader-Willi syndrome (PWS). The search was conducted in the Web of Science and Pubmed databases following the PRISMA guidelines. A total of six studies made up the final sample and were organized based on the following psychological domains: social cognition and emotional competence. The findings suggest that these learning models may contribute to the development of socioemotional skills in children and adolescents with PWS. In addition, it appears that remote intervention through telehealth may be effective as a treatment option.

*Keywords:* Prader-Willi syndrome, intervention program, social cognition, emotional competence, theory of mind

## Introduction

The term Prader-Willi syndrome (PWS) was first described by Langdon Down in 1887, and subsequently by Drs. Prader, Labhart, and Willi in 1956 (Down, 1887; Prader et al., 1956). PWS is a rare or infrequent neurodevelopmental disorder that results from the loss of paternal expression of genes in the 15q11-q13 region (Tucci et al., 2019). About 60–70% of cases are caused by a deletion (DEL), 25–30% are due to maternal uniparental disomy (mUPD; Butler et al., 2018) and approximately 4% of cases are caused by imprinting defects (Butler et al., 2019). PWS has an estimated incidence of 1:10000 to 1:30000 births and a prevalence of 1:10000 to 1:20000 persons in the United States (Bohonowych et al., 2019; Driscoll et al., 2017). In Europe, the prevalence is estimated at 1:50000 inhabitants and the annual incidence at 1:30000 births (Gwenaëlle & Maithé, 2019).

Individuals with PWS are characterized by narrow foreheads, almond-shaped eyes, drooping corners of the mouth, and small feet and

hands (Cassidy et al., 2012). Their development is marked by severe hypotonia and feeding deficits that begin in the neonatal period, followed by a period of hyperphagia and food obsession that often leads to severe obesity from childhood to adulthood (Poitou et al., 2023). They also have short stature due to growth hormone deficiency (Høybye & Tauber, 2022) and hypogonadism that can lead to incomplete pubertal development (Noordam et al., 2021).

From a cognitive perspective, individuals with PWS show mild to moderate levels of intellectual disability (average IQ 60–70) comprising cognitive deficits, delayed motor and language development, and learning deficits (Høybye & Tauber, 2022). In addition, they often present difficulties in the mastery of executive functions, especially in planning, problem solving, working memory (Chevalère et al., 2015), attention, and task switching (Woodcock et al., 2009). At the behavioral level, frequent symptoms include temper outbursts, impulsivity and rigidity, and obsessive-compulsive symptoms (Høybye & Tauber, 2022; Tunncliffe et al., 2014).

In terms of social skills, individuals with PWS often present difficulties in maintaining friendships and getting along with others (Dimitropoulos et al., 2013; Dykens et al., 2017). These interpersonal difficulties are associated with them presenting deficits in social cognition (Dykens et al., 2019), emotional competence (Famelart et al., 2022), and theory of mind (Lo et al., 2013).

Social cognition is a neuropsychological domain that is defined as the cognitive ability to adequately understand social situations and act accordingly (Henry et al., 2016). Individuals with PWS are at increased risk for difficulties with the following aspects of social cognition: reciprocal communication and interpretation of social cues (Dimitropoulos et al., 2013), facial and emotional discrimination (Dykens et al., 2019; Debladis et al., 2019), and imaginary (symbolic) play or pretend play (Dimitropoulos et al., 2019; Zyga & Dimitropoulos, 2020). Krasnor and Pepler (1980) defined pretend play based on four specific criteria: nonliteralism, positive affect, intrinsic motivation, and flexibility. Pretend play has been shown to relate to and impact areas such as social adaptation and communication, understanding others' emotional states, and socioemotional development (Barnett, 1990; Fehr & Russ, 2016; Singer & Singer, 2009).

Emotional competence refers to the ability to use emotions on a daily basis, including their expression, recognition, understanding, and regulation (Mikolajczak, 2020). People with PWS present difficulties in recognizing and understanding basic emotions. In fact, they make on average 10% to 20% more errors in identifying and assigning emotions than the typical population, even when compared by developmental age (Dykens et al., 2019; Whittington & Holland, 2017). In addition, the emotional expressions of children with PWS are particularly poor and equivocal, making them difficult to interpret (Famelart et al., 2020).

Theory of mind is defined as a metacognitive and socioemotional process that enables an individual to understand one's own and others' emotions, beliefs, and intentions (Premack & Woodruff, 1978). Children with PWS have less developed social skills, and often present difficulties in recognizing and understanding affective information and understanding others' points of view (Lo et al., 2013).

Findings from the literature argue that socioemotional competencies are useful as protective factors that facilitate the adaptation of the individual to the context and that favor better coping in the face of different life situations (Gutiérrez-Cobo et al., 2017; Mikulic et al., 2015). In the educational area, it has been evidenced that an adequate learning of socioemotional competencies favors the learning process, academic success, and problem solving (Bisquerra Alzina & Pérez Escoda, 2007; Gómez-Ortiz et al., 2017; Zins et al., 2004). In the area of mental health, it has been found that the development of socioemotional competencies contributes to the achievement of good psychosocial adjustment and emotional well-being favoring physical and mental health (Mayer et al., 2008; Pacheco & Fernández-Berrocal, 2013).

Systematic review is a methodological research tool that offers the possibility of updating and integrating the information available in the literature efficiently with systematic and explicit methods to identify, select, and assess relevant research (Meca & Ausina, 2010; Perestelo-Pérez, 2013). Therefore, this tool could be very useful for the study of intervention programs aimed at promoting the socioemotional skills of the infant-juvenile population with PWS.

Considering that deficits in social cognition, emotional competence, and theory of mind, together with behavioral problems, are important determinants of the functioning and quality of life of the PWS population, an exhaustive systematic review of socioemotional skills intervention programs for children and adolescents with PWS was carried out. It is hoped that the findings will provide learning models by which children or adolescents with PWS can improve their social cognition, emotional competence, and socioemotional skills, with which to acquire greater psychosocial adjustment and quality of life. Likewise, it is hoped that the systematic review will provide an understanding of the current state of socioemotional skills intervention programs, so that future lines of research can design and develop intervention programs in accordance with the needs of the infant and adolescent population with PWS.

### Research Questions

To provide a comprehensive overview of existing intervention programs and their outcomes, the analysis in this review aimed to answer the

general review questions of “what works, for whom, and under what circumstances” (Popay et al., 2006).

The first research question addressed the effects of the intervention program on the target population, “what works for whom”:

1. What is the existing evidence on intervention programs that are effective in improving the social cognition, emotional competence, and theory of mind of children and adolescents with PWS?

The second research question provided an overview of existing intervention programs and contextual factors to clarify “what circumstances” fostered intervention effects:

2. How do contextual factors, such as the type of intervention (face-to-face or online) and the sample (size and inclusion/exclusion of control group), affect the effect of the intervention?

## Method

### Design

A systematic review was conducted following the PICOS criteria (Table 1) and the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines (Page et al., 2021). The study protocol has been registered in the Open Science Framework (OSF; Associated project: [osf.io/2znaf](https://osf.io/2znaf)).

**Table 1**

*Search Strategy According to PICOS (Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study Design) Criteria*

P	Children and adolescents diagnosed with PWS.
I	Intervention programs that assess socioemotional skills.
C	Any group comparisons using normative data for comparison.
O	Performance of socioemotional skills (longitudinal studies).
S	Empirical intervention programs (any sample size).

*Note.* PWS = Prader-Willi syndrome.

### Eligibility Criteria

The inclusion and exclusion criteria for the present systematic review are presented in Table 2.

### Search Strategies

A literature search was conducted to identify intervention programs that assessed the socioemotional skills of children and adolescents with PWS. The search was conducted in December 2024 in the Web of Science and PubMed databases. The search terms used were (a) Prader-Willi syndrome, (b) socioemotional skills, (c) social skills, (d) social cognition, (e) theory of mind, (f) emotional competencies, (g) intervention, (h) strategies, (i) program, (j) therapy, and (k) proposal. Table 3 shows the combination of these keywords. A filter was applied with respect to the year of publication (2014–2024) in both databases.

### Selection of Studies

A preliminary search identified a total of 41 studies. This first study selection process was carried out by the first author of the study (A.P.). After eliminating four duplicate studies, 37 were reviewed by two independent authors (P.P. and S.A.) who analyzed titles and abstracts. When there was a disagreement, a fourth reviewer helped to achieve a consensus (J.F.L.P.). After screening and reviewing for inclusion and exclusion criteria, a total of six studies were selected for full, systematic review (A.P., P.P., S.A. and J.F.L.P.). The detailed selection process is illustrated in Figure 1.

### Data Extraction

Data were collected on the six studies included in the systematic review. The following variables were analyzed: author and name of the program, sample size, intervention program, psychological tests or tasks, and results. This data collection process was carried out by the first author of the study (A.P.). After that, two independent authors (J.F.L.P. and O.M.) reviewed and confirmed the data.

### Risk of Bias

The modified Newcastle-Ottawa Scale (Bawor et al., 2014) was used to evaluate the risk of bias of the included studies. The aim of this scale is to examine the quality of each study in the following domains: sample selection (selection bias), control confounding (conduct bias), statistical method (detection bias), and outcome measures (reporting bias).

**Table 2**  
*Inclusion and Exclusion Criteria for the Systematic Review*

Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
- Participant: children or adolescents with PWS.	- Accessibility: full-text not available.
- Type of study: empirical and longitudinal intervention programs.	- Type of study: - Cross-sectional studies.
- Assessment: psychological or neuropsychological tasks or tests to assess socioemotional skills.	- Single-case studies.
- Publication date: studies published between 2014 and 2024.	- Review studies.
- Language: studies published in English or Spanish.	- Training intervention programs for carers of children and adolescents with PWS.
	- Intervention programs aimed at the adult population with PWS.
	- Thematic: no reference to socioemotional aspects.

Note. PWS = Prader-Willi syndrome.

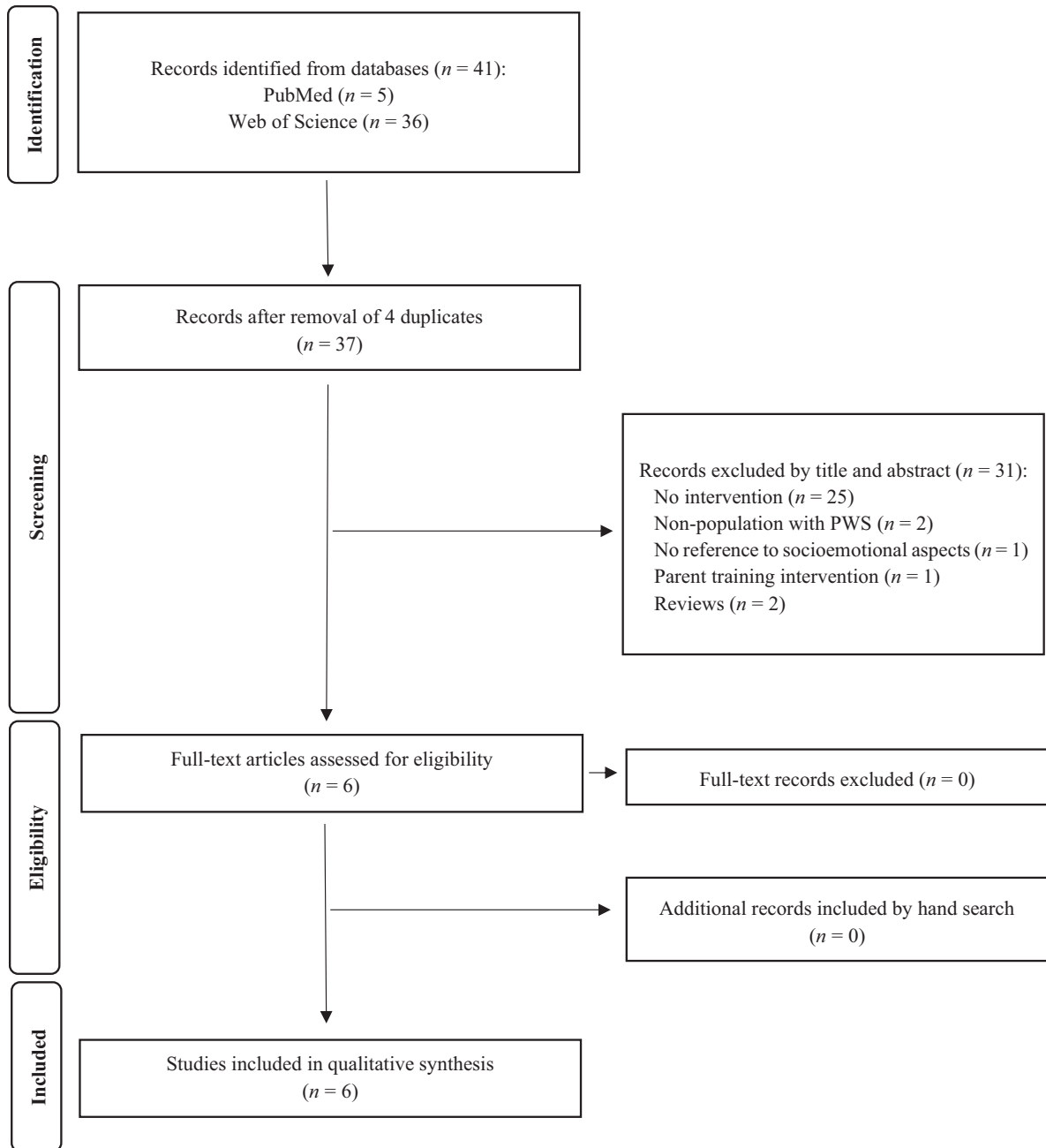
**Table 3**  
*Search Strategies*

PubMed
(Prader Willi Syndrome[Title/Abstract] AND (socioemotional skills[Title/Abstract] AND ((intervention[Title/Abstract] OR (strategies[Title/Abstract] OR (program[Title/Abstract] OR (therapy[Title/Abstract] OR (proposal[Title/Abstract])))
(Prader Willi Syndrome[Title/Abstract] AND (social skills[Title/Abstract] AND ((intervention[Title/Abstract] OR (strategies[Title/Abstract] OR (program[Title/Abstract] OR (therapy[Title/Abstract] OR (proposal[Title/Abstract])))
(Prader Willi Syndrome[Title/Abstract] AND (social cognition[Title/Abstract] AND ((intervention [Title/Abstract] OR (strategies[Title/Abstract] OR (program[Title/Abstract] OR (therapy[Title/Abstract] OR (proposal[Title/Abstract])))
(Prader Willi Syndrome[Title/Abstract] AND (theory of mind[Title/Abstract] AND ((intervention [Title/Abstract] OR (strategies[Title/Abstract] OR (program[Title/Abstract] OR (therapy[Title/Abstract] OR (proposal[Title/Abstract])))
(Prader Willi Syndrome[Title/Abstract] AND (emotional competences[Title/Abstract] AND ((intervention[Title/Abstract] OR (strategies[Title/Abstract] OR (program[Title/Abstract] OR (therapy[Title/Abstract] OR (proposal[Title/Abstract])))
Web of Science
(TI=(Prader-Willi Syndrome)) AND (TS=(socioemotional skills)) AND (TS=(intervention) OR TS=(proposal) OR TS=(program) OR TS=(strategies) OR TS=(therapy))
(TI=(Prader-Willi Syndrome)) AND (TS=(social skills)) AND (TS=(intervention) OR TS=(proposal) OR TS=(program) OR TS=(strategies) OR TS=(therapy))
(TI=(Prader-Willi Syndrome)) AND (TS=(social cognition)) AND (TS=(intervention) OR TS=(proposal) OR TS=(program) OR TS=(strategies) OR TS=(therapy))
(TI=(Prader-Willi Syndrome)) AND (TS=(theory of mind)) AND (TS=(intervention) OR TS=(proposal) OR TS=(program) OR TS=(strategies) OR TS=(therapy))
(TI=(Prader-Willi Syndrome)) AND (TS=(emotional competencies)) AND (TS=(intervention) OR TS=(proposal) OR TS=(program) OR TS=(strategies) OR TS=(therapy))

Note. TI = title; TS = topic.

**Figure 1**

*A PRISMA Flow Diagram of the Search Strategy for Studies on Socioemotional Skills Intervention Programs for Children and Adolescents With PWS*



## Results

Initially, 41 studies were found, of which only six studies were selected that met the eligibility criteria.

Analysis of study quality and potential biases in the eligible articles revealed shortcomings in sample-related methods. To strengthen future research,

these methods should be enhanced. Key challenges for improvement include the need for larger participant groups (Table 4).

Table 5 shows the studies on intervention programs designed to develop socioemotional skills in children and adolescents with PWS. The table shows different characteristics of the studies,

**Table 4**  
*Risk of Bias Assessment for Reviewed Studies*

	Methods to Control Confounding			Statistical Methods		Methods for Measuring Outcomes	
	Method for Selecting Sample	Sample Size	Identification of Confounders	Appropriate Analyses	Missing Data	Outcome Measures	Objective Assessment
Dykens et al., 2022	Moderate	Moderate	Moderate	Low	Low	Low	Low
Vascelli et al., 2023	Moderate	High	High	Moderate	Moderate	Low	Moderate
Dimitropoulos et al., 2021	Moderate	High	Moderate	Moderate	Low	Moderate	Low
Dimitropoulos et al., 2022	Moderate	High	Moderate	Low	Low	Low	Moderate
Dimitropoulos et al., 2024	Moderate	High	Moderate	Low	Low	Low	Moderate
Famelart et al., 2022	Moderate	High	Moderate	Moderate	Low	Moderate	Moderate

*Note.* The modified Newcastle-Ottawa scale (Bawor et al., 2014) has been used to analyze the risk of bias of the studies reviewed. High risk of bias = High; Moderate risk of bias = Moderate; Low risk of bias = Low.

such as the author and name of the program, the sample size, the description of the intervention analyzed, the psychological tests or tasks used, and the significant results found.

The results of the systematic review showed the efficacy of six intervention programs designed to improve the socioemotional skills of children and adolescents with PWS. From the review of these studies, the results were organized based on the following psychological domains: social cognition ( $N = 5$ ), composed of studies on socialization and communication skills ( $N = 2$ ) and pretend play skills ( $N = 3$ ); and emotional competence ( $N = 1$ ). The results for each domain are presented in the following sections.

### Social Cognition

#### *Socialization and Communication Skills*

We found two online intervention programs that aimed to improve social and communication skills of adolescents with PWS.

Dykens et al. (2022) developed the BOSS (Building Our Social Skills) online social skills program in which 51 adolescents and young adults with PWS participated. The 30-minute sessions were group-based (6–8 participants) and ran three times per week for 10 weeks using Zoom. The results showed an interesting effect of the program on socialization. The participants acquired social skills, as well as a greater number of friends and contact with them, thus reducing their feelings of loneliness. However, the study did not include a control group, which limits the effectiveness of the intervention.

Vascelli et al. (2023) designed an online socialization program in which two adolescents with PWS conversed with elderly individuals and adolescents selected from the Ciciarapp program (Berardo et al., 2020; Berardo et al., 2021), with whom they were to have conversations. Conversation sessions with an average duration of 30 minutes were held once a week via Skype. Two specific training phases were implemented. In the first phase, a 1-second delay was used to present the textual message, whereas, in the second phase, a 5-second delay was included. The number of initiations and follow-up questions (responses) were taken into account. The results of the study suggested that participants improved their social communication skills during online socialization with their partners. In addition, the

**Table 5**  
*Results of the Review of Studies on Intervention Programs Designed to Develop Socioemotional Skills in Children and Adolescents With PWS*

Authors	Program	Sample	Intervention	Psychological Test/Task	Results
Dykens et al., 2022	BOSS online social skills program.	51 adolescents and young adults with PWS ( $M = 20.8$ ) and their parents.	Group sessions (6-8 participants) of 30 minutes, three times a week, for 10 weeks using Zoom, and 3-month follow-up.	Social Responsiveness Scale-2 (SRS-2) Child Behavior Checklist (CBCL)	Adolescents improved their social skills, got along better with their peers, improved the quality of their interactions, and had more friends and less loneliness. Adolescents improved their social communication skills. The number of spontaneous responses increased significantly in Phase 2 in adolescents with PWS.
Vascelli et al., 2023	Online socialization program with elderly and adolescent conversation partners.	2 adolescents with PWS (19 years), and 4 elderly and 2 adolescents selected from the Ciciarapp Program.	30-minute conversation sessions, once a week via Skype. Phase 1: 1-second delay to present the textual message. Phase 2: 5-second delay.	Vineland Adaptive Behavior Scales (VABS) Reinforcement Inventories for Children and Adults (RICA) UCLA Loneliness Scale School Intervention Rating Form (SIRF)	Adolescents improved their social communication skills. The number of spontaneous responses increased significantly in Phase 2 in adolescents with PWS.
Dimitropoulos et al., 2021	Telehealth intervention program based on the pretend play.	15 children with PWS (6-12 years) and their parents.	15-minute sessions, twice a week for 6 weeks between interventionist and child via videoconference. Three additional sessions of 5-10 minutes between parent and child. Postintervention session after 4 weeks.	Kaufman Brief Intelligence Test – Second Edition (KBIT-2) Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition (Vineland –II) Affect in Play Scale (APS) Multidimensional Stimulus Fluency Measure (MSFM)	Children demonstrated significantly improved cognitive and affective processes in the pretend play. Cognitive flexibility and divergent thinking fluency increased in children with PWS.
Dimitropoulos et al., 2022	PRETEND program based on the remote symbolic play.	Study 1: 30 children with PWS (3-5 years) divided into: intervention group ( $n = 15$ ) and wait-list control group ( $n = 15$ ), and their parents. Study 2: 18 children with PWS (3-5 years) divided into: intervention mUPD ( $n = 6$ ), wait-list mUPD ( $n = 6$ ), intervention DEL ( $n = 4$ ) and wait-list DEL ( $n = 2$ ), and their parents.	Study 1: 12 parent training sessions of 30-45 minutes, two times a week remotely. The child was not directly involved. Postintervention session at 4 weeks. Study 2: Eight sessions of 45-60 minutes once a week. Three live play sessions of 15-20 minutes and play tasks between parent and child. Postintervention session after 4 weeks. At the end of the protocol, the waiting list control groups received the intervention.	Mullen Scales of Early Learning (MSEL) Peabody Picture Vocabulary Test (PPVT-4) Social Skills Improvement System Rating Scales (SSIS) Social Communication Questionnaire (SCQ) Parenting Stress Inventory (PSI-4) Affect in Play Scale – Preschool (APS-P)	The PRETEND program demonstrated efficacy when live-training play sessions incorporated children into the intervention. Significant improvements in cognitive and affective play skills, and increased time spent playing, in children with the mUPD subtype who underwent the intervention compared to those on the waiting list.

(Table 5 continued)

**Table 5**  
*Continued*

Authors	Program	Sample	Intervention	Psychological Test/Task	Results
Dimitropoulos et al., 2024	Remote intervention based on the pretend play.	19 children with PWS (6-9 years old) divided into: intervention group ( $n = 10$ ) and waiting list control group ( $n = 9$ ), and their parents.	Eight weekly sessions of direct play between interventionist and child via videoconference. Four biweekly parent education sessions. Four biweekly sessions of joint play between parent and child. At the end of the protocol, the waiting list control group received the intervention.	Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition (Vineland-II) Social Skills Improvement System Rating Scales (SSIS) Parenting Stress Inventory (PSI-4) Social Communication Questionnaire (SCQ) Affect in Play Scale (APS) Kaufman Brief Intelligence Test – Second Edition (KBIT-2)	Participants who received the intervention demonstrated significant improvements in the organization of pretend play and in the frequency of affect expression, positive social interactions, and number of themes exhibited in the game.
Famelart et al., 2022	EMO-T emotional competence training program.	25 children with PWS (5-10 years) divided into: experimental group ( $n = 13$ ) and control group ( $n = 12$ ), and 50 typically developing (TD) children (3-10 years) matched with PWS by sex and chronological age ( $n = 25$ ) and by sex and age of intellectual development ( $n = 25$ ).	One pre-intervention assessment session for all children. Weekly 30-minute sessions for 6 weeks to children with PWS in the experimental group and their regular therapist. Children with PWS in the control group continued with their usual rehabilitation program. Two postintervention sessions to all children with PWS, at the end of the program and 3 months later. At the end of the protocol, children with PWS in the control group received the intervention.	EMOrea Task EMOmin Task Identification Task Matching Task Naming Task Affective Judgment Questionnaire (AJQ) Emotion Regulation Checklist (ERC-French version)	PWS children in the experimental group showed significant and sustainable improvement in emotion expression, recognition and comprehension skills, matching the baseline level of all TD children. PWS children in the experimental group improved in emotion regulation, although they did not receive specific training in that skill.

number of spontaneous responses increased significantly in the second phase. However, the study had a very small sample size and also did not include a control group.

### *Pretend Play Skills*

We also identified three studies assessing the efficacy of three telehealth intervention programs based on symbolic play aimed at developing socioemotional skills in children with PWS.

Dimitropoulos et al. (2022) conducted a follow-up of the initial PRETEND program feasibility and acceptability of telehealth in a training intervention for parents of children with PWS (Zyga et al., 2018). They reported the preliminary efficacy of the program in improving pretend play skills and cognitive and social skills in preschool children with PWS through two studies. Study 1 described the pilot parent training program in a format of 12 sessions of 30–45 minutes two times per week in remote. Study 2 refined the program by directly involving the children. There were eight sessions of 45–60 minutes delivered once per week and included three live play sessions of 15–20 minutes and play tasks assigned to the parent-child dyads. The PRETEND program demonstrated efficacy when play sessions with live coaching incorporated children into the intervention. Specifically, increased time spent in play and significant improvements in cognitive and affective play skills were observed in children with the mUPD subtype who underwent the intervention compared to children with wait-listed mUPD. However, the study sample lacked diversity and was quite small, making it difficult to generalize the results to a larger population of preschool children with PWS.

Dimitropoulos et al. (2021) conducted a follow-up study on feasibility and acceptability of telehealth for direct intervention in children with PWS (Dimitropoulos et al., 2017) and reported on the effectiveness of this program based on symbolic play. The program included 15–20 minutes sessions, two times per week for 6 weeks in which the interventionist played with the child via videoconferencing. The program worked on play skills, emotional expression and recognition, and behavioral self-management techniques. In addition, parents had three additional 5–10-minute sessions with their children. Overall, the program was effective in improving

the children's social, emotional, cognitive, and behavioral functioning. The children obtained significantly improved cognitive and affective processes in pretend play, and an increase in their cognitive flexibility and divergent thinking fluency. However, the lack of a control group limits the implications that can be made about the efficacy of the intervention.

Dimitropoulos et al. (2024) conducted a new intervention program in which they added the waiting list control group condition to further support the efficacy of the telehealth intervention program based on symbolic play (Dimitropoulos et al., 2021). The program included eight weekly direct play sessions between the interventionist and the child via videoconference, and four biweekly parent education sessions and parent-child joint play sessions. Participants who received the intervention demonstrated significant improvements in the organization of pretend play and in the frequency of affect expression, positive social interactions, and number of themes exhibited during play. However, the sample size was relatively small and treatment-related differences among PWS genetic subtypes were not assessed, making it difficult to generalize the results.

### **Emotional Competence**

Famelart et al. (2022) designed an intervention program to directly improve emotional skills in children with PWS. The study showed that children who participated in the EMO-T program of emotional competence (EC) training for 6 weeks showed significant and sustainable improvement in the ability of voluntary expression, recognition, and understanding of emotions, matching the baseline level of children with typical development (TD). Likewise, they improved in emotion regulation, despite not receiving specific training in that skill. However, the study had a small sample size and did not include a standardized methodology for direct observations.

### **Discussion**

The results of this systematic review indicate the efficacy of six intervention programs designed to improve the social and affective skills of children and adolescents with PWS.

The EMO-T program (Famelart et al., 2022) was effective in improving all aspects of emotional competence, including emotional regulation skills despite not being directly exercised in the program.

These results support the developmental model of emotional competence, which shows that emotion regulation skills require prior emotional skills (expression, recognition, and comprehension skills) and should be more fully considered in future intervention programs (Famelart et al., 2020; Famelart et al., 2022).

Two studies reported the efficacy of two online intervention programs aimed at developing socialization and communication skills. The BOSS intervention was practical and well tolerated in improving social skills, promoting friendships, and reducing feelings of loneliness in adolescents with PWS (Dykens et al., 2022). The online socialization program with elderly and adolescent conversation partners (Vascelli et al., 2023) indicated improvements in conversational skills and an increase in the number of spontaneous responses in adolescents with PWS during the second intervention phase. Through these programs, adolescents with PWS can acquire social skills that allow them to improve their interactions and increase their friendships. However, future lines of research should focus on designing interventions that reduce feelings of loneliness due to its negative consequences for mental health and well-being, especially in individuals with intellectual disability.

Three studies indicated promising findings on three symbolic play-based telehealth intervention programs aimed at developing socioemotional skills in children with PWS. Dimitropoulos et al. (2021) found that children acquired significantly improved cognitive and affective processes in pretend play, and an increase in their cognitive flexibility and divergent thinking fluency after the intervention. Dimitropoulos et al. (2024) observed that several cognitive and affective processes in pretend play improved after intervention, such as organization in play, frequency of affect expression, positive social interactions, and the number of themes exhibited in play. Similarly, the PRETEND program was effective in developing cognitive and affective play skills (Dimitropoulos et al., 2022). These interventions are effective not only in improving children's individual pretend play skills, but also in improving children's emotional and behavioral understanding and functioning through the use of play.

In relation to symbolic play, evidence suggests that play behavior may vary as a function of genetic subtype in individuals with PWS. Differences in cognitive, social, and behavioral skills between the

two main PWS subtypes and parental characteristics, such as stress, may result in responding differently (Hartley et al., 2005; Hogart et al., 2010; Ihara et al., 2014; Whittington & Holland, 2010). Dimitropoulos et al. (2019) found that children with the DEL subtype scored higher than children with the mUPD subtype and autism spectrum disorder (ASD) in the organization and time spent in symbolic play and in the frequency with which they incorporated affect into play. However, Dimitropoulos et al. (2022) using the PRETEND program among different genetic subtypes of PWS found increased time spent in play and significant improvements in cognitive and affective play skills in children with the mUPD subtype who underwent the intervention, but not in children with the DEL subtype. Thus, it appears that future interventions for this population should be tailored to each genetic subtype in order to obtain similar improvements in functioning.

It is noteworthy that five programs employed a remote or online methodology in their interventions rather than traditional face-to-face treatment. So, it appears that remote intervention via telehealth may serve as a promising alternative to face-to-face treatment in the PWS population. In fact, it is becoming increasingly prevalent in the rare disease community (Cox et al., 2012; McGeary et al., 2012). Dimitropoulos et al. (2017) in a pilot study reporting on the feasibility of using telehealth for direct intervention to eight children aged 6-12 children with PWS found promising results in terms of both the use of telehealth as a treatment option in PWS, as well as direct intervention to a child with developmental delay. Similarly, Zyga et al. (2018) supported the use of telehealth in a training intervention to parents of children with PWS aged 3 to 6 years.

All three symbolic play-based intervention programs support the use of telehealth. Overall, studies evidence that remote intervention delivered directly to the child can be effective in increasing pretend play skills in children with PWS (Dimitropoulos et al., 2021; Dimitropoulos et al., 2022; Dimitropoulos et al., 2024). Given that play skills are associated with socioemotional and sociocognitive functioning, the findings of these studies indicate an important new avenue of feasible and accessible behavioral intervention for school-aged children with PWS.

In terms of limitations, it should be noted that the number of studies selected in the

systematic review was very small. The search strategy was conducted in the Web of Science and PubMed databases, which were considered to guarantee the principles of completeness and relevance, respectively. However, it is possible that a greater number of intervention programs could have been obtained with other databases or by relaxing the inclusion and exclusion criteria. Nevertheless, because PWS is a rare disease, very few interventions have been performed to date in this population. Therefore, it is necessary to take into consideration these studies that showed beneficial results by which children and adolescents with PWS can acquire a learning model to improve their socioemotional skills and achieve greater psychosocial adjustment.

All the studies evidenced beneficial results in the social cognition and emotional competence of children and adolescents with PWS. However, none of them studied theory of mind. Therefore, it would be desirable that future intervention programs address this construct so that individuals with PWS can acquire a better understanding of affective information and of their own and others' beliefs and intentions.

It should be mentioned that one of the studies included in the systematic review, the BOSS program, was not only aimed at adolescents but also at young adults ( $M = 20.8$ ; Dykens et al., 2022). However, it was decided to include it in the systematic review because it was aimed at adolescents and because the program addressed the constructs that were the focus of the study, coinciding with the inclusion criteria.

Another limitation to consider is that three of the articles of the systematic review did not include a control group. However, rare population trials generally have smaller sample sizes and tend to use single-group, nonrandomized, unblinded designs compared to trials in common diseases (Bell & Tudur Smith, 2014). The remaining three articles employed a control group that received the intervention at the end of the protocol. Nevertheless, it is worth mentioning that using a placebo control group could help to obtain a more accurate and rigorous evaluation of the intervention, as it is considered a possible and effective treatment in psychological interventions (Gaab et al., 2019; Zhu et al., 2014).

Therefore, more research is needed in this field that includes interventions with larger sample sizes and greater scope to increase the efficacy

and generalizability of the results found. Likewise, it is important that future studies incorporate a randomized control group, if possible, that received a placebo intervention to confirm that any observed outcome is the direct result of the intervention. In addition, without a control group, the possible influence of developmental change over time is unknown. Future studies should also take into account the genetic subtype of PWS when carrying out the intervention. On the other hand, very little is known about the long-term maintenance of improvements in socioemotional skills after these interventions, so it would be advisable to conduct postintervention sessions over time. Future lines of research should take these considerations into account to improve the quality and validity of the findings.

## Conclusion

The results of the systematic review demonstrate the efficacy of six intervention programs as a viable treatment option for the development of socioemotional skills in children and adolescents with PWS. The EMO-T program was effective in developing and improving emotional competence (Famelart et al., 2022); the conversation program with elders and adolescents (Vascelli et al., 2023) and the BOSS intervention (Dykens et al., 2022) were beneficial in improving socialization and communication skills in adolescents with PWS. Pretend play-based interventions proved a promising avenue for acquiring improvements in social, emotional, cognitive, and behavioral functioning (Dimitropoulos et al., 2021; Dimitropoulos et al., 2022; Dimitropoulos et al., 2024). Furthermore, it appears that remote intervention through telehealth may be effective in implementing socioemotional skills.

These findings suggest that these learning models may contribute to the development of social cognition and emotional competence in children and adolescents with PWS. However, further research, including larger sample sizes, control groups, and long-term follow-up, is needed to determine whether these gains translate into lasting improvements in psychosocial adjustment and quality of life.

## References

- Barnett, L. A. (1990). Developmental benefits of play for children. *Journal of Leisure Research*, 22(2),

- 138–153. <https://doi.org/10.1080/00222216.1990.11969821>
- Bawor, M., Dennis, B. B., Anglin, R., Steiner, M., Thabane, L., & Samaan, Z. (2014). Sex differences in outcomes of methadone maintenance treatment for opioid addiction: a systematic review protocol. *Systematic Reviews*, 3, 1–7. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-3-45>
- Bell, S. A., & Tudur Smith, C. (2014). A comparison of interventional clinical trials in rare versus non-rare diseases: An analysis of ClinicalTrials.gov. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9, 1–11. <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0170-0>
- Berardo, F., Gueli, G., Guandalini, S., Vascelli, L., & Cavallini, F. (2020). *Helping two kinds of solitude: Increasing well-being levels for adolescents with developmental disability and for elderly persons* [Conference presentation]. ABAI 46th Annual Convention, Washington, DC, United States.
- Berardo, F., Vascelli, L., Gueli, G., Laganà, G., & Cavallini, F. (2021). Ciciarapp: trasformare la solitudine in chiacchiere attraverso interventi evidence-based. *XXXIII Congresso Nazionale AIP della Sezione di Psicologia dello Sviluppo e dell'Educazione*.
- Bisquerra Alzina, R., & Pérez Escoda, N. (2007). Las competencias emocionales. *Educación XXI*, 10, 61–82.
- Bohonowych, J., Miller, J., McCandless, S. E., & Strong, T. V. (2019). The global Prader-Willi syndrome registry: Development, launch, and early demographics. *Genes*, 10(9), 713. <https://doi.org/10.3390/genes10090713>
- Butler, M. G., Hartin, S. N., Hossain, W. A., Manzardo, A. M., Kimonis, V., Dykens, E., Gold, J. A., Kim, S., Weisensel, N., Tamura, R., Miller, J. L., & Driscoll, D. J. (2018). Molecular genetic classification in Prader-Willi syndrome: A multisite cohort study. *Journal of Medical Genetics*, 56(3), 149. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2018-105301>
- Butler, M. G., Miller, J. L., & Forster, J. L. (2019). Prader-Willi syndrome-clinical genetics, diagnosis and treatment approaches: An update. *Current Pediatric Reviews*, 15(4), 207–244. <https://doi.org/10.2174/1573396315666190716120925>
- Cassidy, S. B., Schwartz, S., Miller, J. L., & Driscoll, D. J. (2012). Prader-Willi syndrome. *Genetics in Medicine*, 14(1), 10–26. <https://doi.org/10.1038/gim.0b013e31822bead0>
- Chevalère, J., Postal, V., Jauregui, J., Copet, P., Laurier, V., & Thuilleaux, D. (2015). Executive functions and Prader-Willi syndrome: global deficit linked with intellectual level and syndrome-specific associations. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 120(3), 215–229. <https://doi.org/10.1352/1944-7558-120.3.215>
- Cox, N. S., Alison, J. A., Rasekaba, T., & Holland, A. E. (2012). Telehealth in cystic fibrosis: A systematic review. *Journal of Telemedicine and Telecare*, 18(2), 72–78. <https://doi.org/10.1258/jtt.2011.110705>
- Debladis, J., Valette, M., Strenilkov, K., Mantoulan, C., Thuilleaux, D., Laurier, V., Molinas, C., Baronel, P., & Tauber, M. (2019). Face processing and exploration of social signals in Prader-Willi syndrome: A genetic signature. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14, 1–13. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1221-3>
- Dimitropoulos, A., Doernberg, E. A., Gordon, R. A., Vargo, K., Nichols, E., & Russ, S. W. (2024). Efficacy of a remote play-based intervention for children with Prader-Willi syndrome. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 129(4), 279–293. <https://doi.org/10.1352/1944-7558-129.4.279>
- Dimitropoulos, A., Doernberg, E. A., Russ, S. W., & Zyga, O. (2022). Intervention response by genetic subtype: pretend-preschool program for children with Prader-Willi syndrome via remote parent training. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 52(12), 5191–5206. <https://doi.org/10.1007/s10803-022-05695-9>
- Dimitropoulos, A., Ho, A., & Feldman, B. (2013). Social responsiveness and competence in Prader-Willi syndrome: Direct comparison to autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 43, 103–113. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1547-3>
- Dimitropoulos, A., Zyga, O., Doernberg, E., & Russ, S. W. (2021). Show me what happens next: Preliminary efficacy of a remote play-based intervention for children with Prader-Willi syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, 108, 103820. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2020.103820>
- Dimitropoulos, A., Zyga, O., & Russ, S. W. (2019). Early social cognitive ability in preschoolers with Prader-Willi syndrome and autism spectrum disorder. *Journal of Autism*

- and Developmental Disorders*, 49(11), 4441–4454. <https://doi.org/10.1007/s10803-019-04152-4>
- Dimitropoulos, A., Zyga, O., & Russ, S. W. (2017). Evaluating the feasibility of a play-based telehealth intervention program for children with Prader–Willi syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 47, 2814–2825. <https://doi.org/10.1007/s10803-017-3196-z>
- Down, J. L. (1887). Lettsomian lectures on some of the mental affections of childhood and youth. *British Medical Journal*, 1(1362), 256. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.1362.256>
- Driscoll, D. J., Miller, J. L., Schwartz, S., & Cassidy, S. B. (2017). Prader-Willi syndrome. *GeneReviews*.
- Dykens, E. M., Roof, E., Hunt-Hawkins, H., Daniell, C., & Jurgensmeyer, S. (2019). Profiles and trajectories of impaired social cognition in people with Prader-Willi syndrome. *PloS One*, 14(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223162>
- Dykens, E. M., Roof, E., Hunt-Hawkins, H., Dankner, N., Lee, E. B., Shivers, C. M., Daniell, C., & Kim, S. J. (2017). Diagnoses and characteristics of autism spectrum disorders in children with Prader-Willi syndrome. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 9(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s11689-017-9200-2>
- Dykens, E. M., Roof, E., Hunt-Hawkins, H., & McDonald, C. (2022). The feasibility and effectiveness of a novel, on-line social skills intervention for individuals with Prader-Willi syndrome. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 863999. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.863999>
- Famelart, N., Diene, G., Çabal-Berthoumieu, S., Glattard, M., Molinas, C., Guidetti, M., & Tauber, M. (2020). Equivocal expression of emotions in children with Prader-Willi syndrome: What are the consequences for emotional abilities and social adjustment? *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 15, 1–14. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-1333-9>
- Famelart, N., Diene, G., Çabal-Berthoumieu, S., Glattard, M., Molinas, C., Tauber, M., & Guidetti, M. (2022). What underlies emotion regulation abilities? An innovative programme based on an integrative developmental approach to improve emotional competencies: Promising results in children with Prader–Willi syndrome. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 1038223. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.1038223>
- Fehr, K. K., & Russ, S. W. (2016). Pretend play and creativity in preschool-age children: Associations and brief intervention. *Psychology of Aesthetics, Creativity, and the Arts*, 10(3), 296. <https://doi.org/10.1037/aca0000054>
- Gaab, J., Kossowsky, J., Ehlert, U., & Locher, C. (2019). Effects and components of placebos with a psychological treatment rationale—Three randomized-controlled studies. *Scientific Reports*, 9(1), 1421. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37945-1>
- Gómez-Ortiz, O., Romera, E. M., & Ortega-Ruiz, R. (2017). La competencia para gestionar las emociones y la vida social y su relación con el fenómeno del acoso y la convivencia escolar. *Revista Interuniversitaria de Formación del Profesorado*, 88, 27–38.
- Gutiérrez-Cobo, M. J., Cabello-González, R., & Fernández-Berrocal, P. (2017). *Programas para mejorar la inteligencia emocional desde el modelo de Mayer y Salovey: sus beneficios en el ámbito psicoeducativo*. III Congreso Internacional de Inteligencia Emocional y Bienestar.
- Gwenaëlle, D., & Maithé, T. (2019). Le syndrome de Prader-Willi. *Encyclopédie Orphanet Grand Public*.
- Hartley, S. L., MacLean, W. E., Jr, Butler, M. G., Zarcone, J., & Thompson, T. (2005). Maladaptive behaviors and risk factors among the genetic subtypes of Prader–Willi syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 136(2), 140–145. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30771>
- Henry, J. D., Von Hippel, W., Molenberghs, P., Lee, T., & Sachdev, P. S. (2016). Clinical assessment of social cognitive function in neurological disorders. *Nature Reviews Neurology*, 12(1), 28–39. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2015.229>
- Hogart, A., Wu, D., LaSalle, J. M., & Schanen, N. C. (2010). The comorbidity of autism with the genomic disorders of chromosome 15q11.2–q13. *Neurobiology of Disease*, 38(2), 181–191. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2008.08.011>
- Höybye, C., & Tauber, M. (2022). Approach to the patient with Prader–Willi Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 107(6), 1698–1705. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac082>

- Ihara, H., Ogata, H., Sayama, M., Kato, A., Gito, M., Murakami, N., Kido, Y., & Nagai, T. (2014). QOL in caregivers of Japanese patients with Prader-Willi syndrome with reference to age and genotype. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 164(9), 2226–2231. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36634>
- Krasnor, L. R., & Pepler, D. J. (1980). The study of children's play: Some suggested future directions. *New Directions for Child and Adolescent Development*, 1980(9), 85–95. <https://doi.org/10.1002/cd.23219800908>
- Lo, S. T., Siemensma, E., Collin, P., & Hokken-Koelega, A. (2013). Impaired theory of mind and symptoms of autism spectrum disorder in children with Prader-Willi syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, 34(9), 2764–2773. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2013.05.024>
- Mayer, J. D., Roberts, R. D., & Barsade, S. G. (2008). Human abilities: Emotional intelligence. *Annual Review of Psychology*, 59(1), 507–536. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093646>
- McGeary, D. D., McGeary, C. A., & Gatchel, R. J. (2012). A comprehensive review of telehealth for pain management: Where we are and the way ahead. *Pain Practice*, 12(7), 570–577. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2012.00534.x>
- Meca, J., & Ausina, J. (2010). Revisión sistemática y meta-análisis: Herramientas para la práctica profesional. *Papeles del Psicólogo*, 31(1), 7–17.
- Mikolajczak, M. (2020). Emotional competence. In *The Wiley encyclopedia of personality and individual differences: Personality processes and individual differences* (pp. 137–141). <https://doi.org/10.1002/9781119547174.ch200>
- Mikulic, I. M., Crespi, M., & Radusky, P. (2015). Construcción y validación del inventario de competencias socioemocionales para adultos (ICSE). *Interdisciplinaria*, 32(2).
- Noordam, C., Höybye, C., & Eiholzer, U. (2021). Síndrome de Prader-Willi e hipogonadismo: un artículo de revisión. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(1). <https://doi.org/10.3390/ijms22052705>
- Pacheco, N. N. E., & Fernández-Berrocal, P. (2013). Inteligencia emocional en adolescentes. *Padres y Maestros/Journal of Parents and Teachers*, 352, 34–39.
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ Journal*, 372. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Perestelo-Pérez, L. (2013). Standards on how to develop and report systematic reviews in psychology and health. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 13(1), 49–57.
- Poitou, C., Holland, A., Höybye, C., de Graaff, L. C., Bottius, S., Otterlei, B., & Tauber, M. (2023). The transition from pediatric to adult care in individuals with Prader-Willi syndrome. *Endocrine Connections*, 12(1). <https://doi.org/10.1530/EC-22-0373>
- Popay, J., Roberts, H., Sowden, A., Petticrew, M., Arai, L., Rodgers, M., Britten, N., Roen, K., & Duffy, S. (2006). *Guidance on the conduct of narrative synthesis in systematic reviews: A product from the ESRC Methods Programme*. <https://citeseerx.ist.psu.edu/document?repid=rep1&type=pdf&doi=ed8b23836338f6fdea0cc55e161b0fc5805f9e27>
- Prader, A., Labhart, A., & Willi, H. (1956). Ein syndrom von adipositas, kleinwuchs, kryptorchismus und oligophrenie nach myatonieartigem zustand im neugeborenenalter. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 86, 1260–1261.
- Premack, D., & Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral and Brain Sciences*, 1(4), 515–526. <https://doi.org/10.1017/S0140525X00076512>
- Singer, D. G., & Singer, J. L. (2009). *The house of make-believe: Children's play and the developing imagination*. Harvard University Press.
- Tucci, V., Isles, A. R., Kelsey, G., Ferguson-Smith, A. C., Bartolomei, M. S., Benvenisty, N., & Wilkins, J. (2019). Genomic imprinting and physiological processes in mammals. *Cell*, 176(5), 952–965. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.043>
- Tunnicliffe, P., Woodcock, K., Bull, L., Oliver, C., & Penhallow, J. (2014). Temper outbursts in Prader-Willi syndrome: Causes, behavioural and emotional sequence and responses by carers. *Journal of Intellectual Disability Research*, 58(2), 134–150. <https://doi.org/10.1111/jir.12010>
- Vascelli, L., Berardo, F., Iacomini, S., Scorza, M., & Cavallini, F. (2023). Effects of textual prompting

- and constant time delay on social communication skills of young adults with Prader Willi syndrome during online socialisation activities. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*, 36(2), 259–269. <https://doi.org/10.1111/jar.13052>
- Whittington, J., & Holland, A. (2017). Cognition in people with Prader-Willi syndrome: Insights into genetic influences on cognitive and social development. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 72, 153–167. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.09.013>
- Whittington, J., & Holland, A. (2010). Neurobehavioral phenotype in Prader-Willi syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetic*, 154(4), 438–447. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30283>
- Woodcock, K., Oliver, C., & Humphreys, G. (2009). Associations between repetitive questioning, resistance to change, temper outbursts and anxiety in Prader-Willi and fragile-X syndromes. *Journal of Intellectual Disability Research*, 53(3), 265–278. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2008.01122.x>
- Zins, J. E., Weissberg, R. P., Wang, M. C., & Walberg, H. J. (2004). *Building academic success on social and emotional learning. What does the research say?* Teachers College Press.
- Zhu, Z., Zhang, L., Jiang, J., Li, W., Cao, X., Zhou, Z., Zhang, T., & Li, C. (2014). Comparison of psychological placebo and waiting list control conditions in the assessment of cognitive behavioral therapy for the treatment of generalized anxiety disorder: A meta-analysis. *Shanghai archives of psychiatry*, 26(6), 319. <https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.214173>
- Zyga, O., & Dimitropoulos, A. (2020). Preliminary characterization of parent-child interaction in preschoolers with Prader-Willi syndrome: The relationship between engagement and parental stress. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 125(1), 76–84. <https://doi.org/10.1352/1944-7558-125.1.76>
- Zyga, O., Russ, S. W., & Dimitropoulos, A. (2018). The PRETEND Program: Evaluating the feasibility of a remote parent-training intervention for children with Prader-Willi syndrome. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 123(6), 574–584. <https://doi.org/10.1352/1944-7558-123.6.574>
- 
- Received 10/14/2024, accepted 4/7/2025.*
- 
- This study was funded by a grant from the Department of Education of the Basque Government “Programa Predoctoral de Formación de Personal Investigador No Doctor” (BOPV, June 20, 2023) (PRE\_2023\_2\_0218).*
- 
- Authors:**  
**Ane Perosanz** and **Oscar Martínez**, University of Deusto, Bilbao Biscay, Spain; **Néstor Roselli**, Pontifical Catholic University of Argentina, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina; **Paula Pérez-Núñez**, **Samuel Anguiano**, and **Juan Francisco López-Paz**, University of Deusto, Bilbao Biscay, Spain.
- Correspondence concerning this article should be addressed to Ane Perosanz, MSc, Faculty of Health Sciences, Department of Psychology, University of Deusto, Bilbao Biscay, Spain (email: perosanz.ane@deusto.es).



## **VI. Discusión**



## 6. Discusión

Esta tesis se estructura en dos fases de investigación. La primera fase, integrada por los dos primeros estudios, se centra en la caracterización sociocognitiva y psicoafectiva de la población pediátrica con SPW, prestando especial atención a su rendimiento neuropsicológico en CS. Con el objetivo de responder a las principales necesidades neuro-psicosociales identificadas en esta etapa, la segunda fase consistió en una revisión sistemática exhaustiva de programas de intervención psicosocial orientados a mejorar la CS y la CE en estos menores. Esta revisión constituye el tercer estudio de la tesis.

El objetivo del primer estudio presentado (*Artículo 1*) fue comparar la capacidad de reconocimiento de expresiones faciales emocionales (tanto en términos de precisión de respuesta como de tiempo de reacción) entre niños con DEL SPW, mUPD SPW y un grupo control con desarrollo típico. Para ello, se distinguieron dos tipos de escenarios: no contextualizados (identificación directa de una expresión facial emocional, es decir, tarea de reconocimiento emocional) y contextualizados (asociación de una expresión facial emocional con una situación de interacción social en un entorno de RV, es decir, tarea de empatía). Los resultados mostraron que los niños con SPW, independientemente del subtipo genético, obtuvieron un rendimiento inferior al del grupo control en el reconocimiento emocional en ambas condiciones. Aunque no se hallaron diferencias significativas entre los subtipos de SPW en los escenarios no contextualizados, en los escenarios contextualizados, y por tanto en términos de empatía, los niños con mUPD SPW presentaron un mayor tiempo de reacción. Este es el primer estudio que evalúa la capacidad de reconocimiento de expresiones faciales emocionales en contextos contextualizados comparando diferentes subtipos de SPW con

un grupo control. Los hallazgos sugieren que algunos de los déficits en CS observados en niños con mUPD SPW podrían asemejarse a los característicos del TEA.

Estos resultados son coherentes con el estudio de Dykens et al. (2019), quienes sostienen que la dificultad para interpretar expresiones faciales emocionales constituye un déficit en la CS característico de los individuos con SPW. En cuanto a los subtipos genéticos, la literatura indica que los niños con DEL SPW suelen obtener mejores puntuaciones en habilidades sociales que aquellos con mUPD SPW, quienes, a su vez, presentan mayores fluctuaciones del estado de ánimo y dificultades en la regulación emocional (Ogata et al., 2014). Asimismo, se ha observado que los niños con mUPD SPW muestran una menor capacidad para el juego simbólico o de simulación, habilidad estrechamente vinculada al desarrollo socioemocional (Dimitropoulos et al., 2019).

Sin embargo, los resultados del presente estudio no confirmaron la hipótesis inicial, que preveía un mejor desempeño (mayor precisión y menor tiempo de reacción) en los niños con DEL SPW en la tarea de reconocimiento emocional en los escenarios no contextualizados. Estos hallazgos se alinean con investigaciones previas, como la de Key et al. (2013), quienes tampoco encontraron diferencias significativas entre los subtipos DEL y mUPD en términos de precisión y tiempo de reacción al detectar rostros sonrientes entre expresiones negativas. De forma similar, Whittington y Holland (2011) no reportaron diferencias entre subtipos genéticos en el procesamiento emocional, ni en el reconocimiento de emociones específicas ni a nivel general. Asimismo, estudios centrados en la discriminación facial en SPW tampoco han evidenciado diferencias significativas según el subtipo genético (Feldman y Dimitropoulos, 2014; Halit et al., 2008).

No obstante, en los escenarios contextualizados, y, por ende, en tareas vinculadas con la empatía, los hallazgos mostraron que los niños con mUPD SPW

presentaron un tiempo de reacción significativamente mayor que los niños con DEL SPW en situaciones que implicaban conducta ilícita, acontecimientos inesperados y tolerancia a la frustración. Estas situaciones correspondían a ítems de empatía cognitiva, ya que exigían al participante inferir el estado emocional de los personajes a partir del contexto, sin necesidad de compartirlo afectivamente. Estos resultados sugieren que el subtipo mUPD experimenta mayores dificultades en ítems que evalúan la empatía cognitiva, la cual exige habilidades de mentalización más complejas que las requeridas para el simple reconocimiento emocional. Una posible explicación de este patrón podría radicar en la mayor propensión del subtipo mUPD a presentar rasgos característicos del TEA, tal como han señalado Dimitropoulos et al. (2019) y Hogart et al. (2010). En este sentido, Dimitropoulos et al. (2019) subrayan que los niños con mUPD SPW presentan déficits en el funcionamiento sociocognitivo similares a los observados en niños con TEA. De hecho, en un estudio previo, Dimitropoulos et al. (2013b) hallaron puntuaciones comparables entre ambos grupos en dominios clave como la comunicación y la motivación social.

Estos hallazgos sugieren que algunos de los déficits sociocognitivos observados en los niños con mUPD SPW podrían asemejarse a los característicos del TEA, lo que podría contribuir a las dificultades que experimentan en la interacción con sus iguales. Aunque estudios recientes señalan una menor prevalencia de TEA en la población con SPW (12.3 %) en comparación con estimaciones previas (25–41 %), una proporción considerable de estos niños continúa presentando dificultades significativas en las interacciones sociales, lo que repercute negativamente tanto en su funcionamiento cotidiano como en su desarrollo a largo plazo (Bennett et al., 2017; Dykens et al., 2017).

En este contexto, resulta fundamental que futuras investigaciones profundicen en el dominio neuropsicológico de la CS en el SPW, prestando especial atención a los distintos subtipos genéticos y a las etapas tempranas del desarrollo. Avanzar en esta línea permitirá diseñar intervenciones más específicas y eficaces, orientadas a fortalecer las competencias sociales y, en consecuencia, a mejorar la calidad de vida de esta población.

Como complemento a los resultados del primer estudio, se desarrolló el segundo trabajo que conforma esta tesis (*Artículo II*), cuyo objetivo principal fue comparar el rendimiento neuropsicológico en CS entre tres grupos: un grupo clínico de niños con SPW, un grupo clínico con diagnóstico de TEA y un grupo control de niños con desarrollo típico. Los resultados evidenciaron que los niños con SPW presentaron una menor precisión de respuesta y un mayor tiempo de reacción que los controles en el reconocimiento emocional, tanto en escenarios no contextualizados como contextualizados. En el caso del grupo con TEA, se observó un tiempo de reacción más lento en comparación con el grupo control en ambos tipos de escenarios. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la precisión de respuesta en los escenarios no contextualizados. Al comparar ambos grupos clínicos, se identificaron diferencias en precisión y tiempo de reacción en el reconocimiento emocional en los dos tipos de escenarios. Este es el primer estudio que evalúa la capacidad de reconocimiento emocional en situaciones contextualizadas comparando directamente a niños con SPW, niños con TEA y un grupo control con desarrollo típico. Los hallazgos aportan información relevante para el diseño de intervenciones específicas que favorezcan un mejor ajuste psicosocial en ambas poblaciones infantiles.

Estos resultados refuerzan las conclusiones del primer estudio y son consistentes con la literatura existente, al evidenciar que los niños con SPW presentan déficits en el

dominio neuropsicológico de la CS (Whittington y Holland, 2017). En los escenarios no contextualizados, el estudio reveló que los niños con SPW mostraron mayores dificultades para identificar emociones como la sorpresa y el asco. Además, se observó una tendencia a responder con mayor rapidez ante estímulos emocionales negativos (como el asco, la tristeza y el enfado) en comparación con emociones positivas, como la alegría. Estos resultados contrastan con los hallazgos de Dykens et al. (2019), quienes sostienen que muchos individuos con SPW experimentan mayores dificultades para reconocer expresiones faciales asociadas a emociones negativas, como la tristeza, la ira y el miedo. Esta discrepancia podría deberse a diferencias metodológicas relacionadas con las características de las muestras estudiadas o con el tipo de tareas empleadas para evaluar la CS.

En lo que respecta al grupo con TEA, los hallazgos son congruentes con los resultados de investigaciones previas como las de Gepner et al. (2001), Ozonoff et al. (1990) y Piggot et al. (2004), quienes sostienen que los individuos con TEA pueden reconocer emociones básicas con una precisión igual o incluso en algunos casos superior a la del grupo control. Sin embargo, estos resultados contradicen la hipótesis inicial del estudio, que preveía mayores dificultades en el reconocimiento emocional por parte del grupo con TEA, en línea con lo planteado por autores como Deruelle et al. (2004), Fridenson-Hayo et al. (2016) y Golan et al. (2018). En relación con el tiempo de reacción, se observó que los niños con TEA requerían más tiempo para responder en comparación con el grupo control. Este hallazgo podría explicarse por la presencia de dificultades en los procesos atencionales (Pérez-Pichardo et al., 2018), alteraciones en la flexibilidad cognitiva o una tendencia hacia la perseveración (Talero-Gutiérrez et al., 2015). Asimismo, al igual que los niños con SPW, los participantes con TEA respondieron más rápidamente a estímulos emocionales negativos (como las

expresiones de miedo, enfado y tristeza) que a los positivos. Este patrón es consistente con estudios previos (Ashwin et al., 2006; Krysko y Rutherford, 2009; Rosset et al., 2011), que indican que los individuos con TEA muestran una mayor eficacia en la detección de expresiones faciales vinculadas a amenazas o emociones negativas en comparación con aquellas de carácter positivo o amistoso.

Al comparar el rendimiento entre los niños con SPW y aquellos con TEA, se observó que los primeros mostraron mayores dificultades en la identificación de la emoción de miedo. No obstante, la evidencia también indica que los niños con TEA presentan déficits en el reconocimiento de esta emoción (Liu et al., 2019b; Masoomi et al., 2025), lo que subraya la necesidad de seguir profundizando en la caracterización de estas alteraciones emocionales en cada condición clínica. En relación con el tiempo de reacción, se identificaron diferencias significativas entre ambos grupos clínicos en todas las emociones básicas, aunque estas diferencias se evidenciaron únicamente en la prueba *FEEL*. Específicamente, los niños con SPW emplearon más tiempo que los niños con TEA para reconocer todas las emociones básicas, con la excepción de la emoción de asco. Cabe señalar que la prueba *FEEL* parece ofrecer una mayor sensibilidad para discriminar el rendimiento en reconocimiento emocional, en comparación con la herramienta *Deusto-e-Motion 1.0*. Esta última, desarrollada en un entorno de RV, incluye 24 ítems de reconocimiento emocional (Amayra et al., 2015), mientras que la prueba *FEEL* contiene 42 ítems con fotografías de rostros reales (Kessler et al., 2002), lo que podría influir en la precisión de la evaluación.

En lo que respecta a los escenarios contextualizados, los resultados mostraron que tanto los niños con SPW como aquellos con TEA presentaron mayores dificultades que el grupo control al asociar una expresión facial emocional con una interacción social en un entorno de RV (tarea de empatía). Estas dificultades se observaron

especialmente en ítems que evaluaron la empatía cognitiva, que requieren de procesos de mentalización más complejos, como la comprensión de la situación social y la inferencia de los estados emocionales de los demás. Estos hallazgos son consistentes con investigaciones previas, como las de Baron-Cohen y Wheelwright (2004), Dziobek et al. (2008) y Mul et al. (2018), quienes documentaron déficits en empatía cognitiva en individuos con TEA. De manera similar, Dykens et al. (2019) observaron que los niños con SPW presentan dificultades en la comprensión de las intenciones de los demás, particularmente al diferenciar entre intenciones sinceras y engañosas. Asimismo, estudios como los de Feldman y Dimitropoulos (2014) y Koenig et al. (2004) señalan que los individuos con SPW tienden a apoyarse en información limitada o poco relevante al juzgar situaciones sociales, lo que refleja dificultades para construir una representación global del contexto y una tendencia a centrarse en detalles menores. En cuanto al tiempo de reacción, ambos grupos clínicos presentaron un mayor retardo que el grupo control en la tarea de empatía. Esta demora se observó en situaciones vinculadas con la inclusión y exclusión social de personas con diversidad funcional y en aquellas que requerían tolerancia a la frustración, entre otras. Al comparar directamente los dos grupos clínicos, se observó que los niños con SPW mostraron una mayor inclinación a responder con la emoción de asco en ítems de empatía cognitiva. Este patrón podría estar relacionado con la mayor rapidez mostrada por los niños con SPW al reconocer la emoción de asco en escenarios no contextualizados, lo que sugiere una sensibilidad particular hacia esta emoción en ambos tipos de tareas.

Asimismo, uno de los objetivos secundarios de este estudio fue analizar, exclusivamente entre los grupos clínicos, si existían diferencias en memoria de trabajo y sintomatología del espectro autista, además de en tareas vinculadas al reconocimiento emocional y a la ToM.

En relación con la memoria de trabajo, la literatura científica señala que tanto los niños con TEA como aquellos con SPW presentan dificultades en esta función ejecutiva. En el caso del TEA, diversos estudios han descrito déficits en el funcionamiento ejecutivo, particularmente en la planificación de conductas complejas, los cuales se encuentran estrechamente relacionados con limitaciones en la memoria de trabajo (Pérez-Pichardo et al., 2018; Russell, 2000; Talero-Gutiérrez et al., 2015). De forma similar, investigaciones como las de Chevalère et al. (2015) y Guinovart et al. (2019) han evidenciado que los niños con SPW presentan dificultades en tareas de planificación, resolución de problemas, inhibición, actualización y estimación cognitiva, y de forma destacada, en memoria de trabajo. Los resultados del presente estudio corroboran la evidencia previa que señala déficits en memoria de trabajo tanto en niños con SPW como en aquellos con TEA. Sin embargo, a diferencia de los estudios anteriores, que no habían comparado directamente ambos grupos, nuestros hallazgos no mostraron diferencias significativas entre ellos, lo que aporta un matiz relevante para la comprensión de esta función ejecutiva en estas condiciones del neurodesarrollo.

En cuanto a la sintomatología del espectro autista, se observó que los niños con TEA presentaron mayores dificultades en las interacciones sociales que los niños con SPW. Este hallazgo coincide con estudios previos que sugieren que, aunque los niños con SPW presentan dificultades sociales, estas no son tan pronunciadas como las observadas en niños con TEA (Dimitropoulos et al., 2013b; Dimitropoulos et al., 2019). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en el dominio de estereotipias, si bien estudios previos, como el de Dykens et al. (2017), sugieren que este tipo de conductas tienden a ser menos prominente en SPW.

En lo que respecta a la CS, se observaron diferencias entre los grupos clínicos tanto en el reconocimiento emocional como en la tarea de ToM. Estos resultados

refuerzan lo previamente observado mediante la prueba *FEEL*, que evidenció diferencias en la capacidad de reconocimiento facial emocional entre ambos grupos. En cuanto a la tarea de ToM, las diferencias encontradas podrían explicarse por el retraso promedio de aproximadamente cuatro años en el desarrollo de habilidades de ToM documentado en niños con SPW (Lo et al., 2013).

Por último, en este segundo estudio se analizaron las correlaciones entre las variables objeto de estudio previamente descritas. No se encontró una correlación estadísticamente significativa entre el Índice de Memoria de Trabajo del *WISC-IV* y la subprueba de TM de la *NEPSY-II*, la cual evalúa ToM. Este resultado contrasta con investigaciones recientes que han reportado una correlación positiva entre la memoria de trabajo y la ToM (Martínez y van Tuylen Domínguez, 2021; Tabares, 2022).

En cambio, sí se identificó una correlación negativa y estadísticamente significativa entre la puntuación total en el cuestionario *SCQ* (indicador de sintomatología del espectro autista) y la subprueba de TM de la *NEPSY-II*. Este hallazgo es coherente con los resultados de Losh et al. (2012), quienes también encontraron que una mayor sintomatología del espectro autista se asocia con un peor rendimiento en tareas de ToM. Además, múltiples estudios han señalado que los niños con TEA presentan déficits tanto en funciones ejecutivas como en ToM, y que existe una relación significativa entre ambas dimensiones (Hughes et al., 1994; Pellicano, 2007).

Asimismo, el estudio reveló una correlación positiva y estadísticamente significativa entre el número total de respuestas correctas en las pruebas *Deusto-e-Motion 1.0* y *FEEL*, lo cual es consistente con los estudios de validación de ambas herramientas (Lázaro et al., 2019; Lázaro et al., 2020). También se observó una correlación negativa significativa entre el tiempo de reacción en la prueba *FEEL* y el

número total de respuestas correctas tanto en el *FEEL* como en el *Deusto-e-Motion 1.0*, así como entre el tiempo de reacción en el *Deusto-e-Motion 1.0* y las respuestas correctas en la prueba *FEEL*. Estos resultados indican que las respuestas no fueron aleatorias y que tiempos de reacción más rápidos se asociaron con una menor precisión, lo que refleja una relación inversa entre velocidad y exactitud en el procesamiento emocional.

Este segundo estudio aporta evidencia novedosa sobre las diferencias y similitudes en CS, memoria de trabajo y sintomatología del espectro autista entre niños con SPW y TEA. Los resultados refuerzan la necesidad de seguir explorando los perfiles neuropsicológicos diferenciados de ambos grupos, especialmente en tareas contextualizadas de empatía y ToM. Estos hallazgos abren nuevas líneas de investigación orientadas al diseño de intervenciones personalizadas que promuevan el desarrollo socioemocional desde edades tempranas.

En síntesis, los resultados obtenidos en el primer y segundo estudio que conforman esta tesis indican que la dificultad para reconocer expresiones faciales emocionales, tanto en escenarios contextualizados como no contextualizados, constituye un déficit central en el dominio de la CS en individuos con SPW. Esta limitación podría contribuir significativamente a las dificultades que presentan para relacionarse con sus iguales con desarrollo típico. De forma inesperada, los resultados del primer estudio mostraron que el reconocimiento de emociones específicas en escenarios no contextualizados no se asocia al subtipo genético de SPW. Sin embargo, en escenarios contextualizados, y, por tanto, en tareas que implican empatía, se observó un mayor tiempo de reacción en los niños con mUPD SPW, lo cual podría reflejar una mayor similitud con el perfil sociocognitivo de niños con TEA, dado su mayor riesgo de presentar características asociadas al espectro autista en comparación con aquellos con

DEL SPW. El segundo estudio, además de confirmar las dificultades en el reconocimiento emocional y en la empatía cognitiva en niños con SPW, evidenció que su rendimiento en tareas de ToM fue inferior al del grupo con TEA. No obstante, los niños con TEA presentaron mayores dificultades en las interacciones sociales, lo que sugiere perfiles diferenciados en la afectación sociocognitiva de ambos grupos clínicos. Cabe destacar que, hasta la fecha, estos dos estudios representan las únicas investigaciones conocidas que han empleado un programa de RV, el *Deusto-e-Motion 1.0*, para evaluar la CS, específicamente el reconocimiento de expresiones faciales emocionales y la empatía, en niños con SPW, lo que constituye una contribución metodológica relevante para futuras investigaciones en este campo.

No obstante, ambos estudios presentan una serie de limitaciones metodológicas que deben ser tenidas en cuenta. En primer lugar, las herramientas *FEEL* y *Deusto-e-Motion 1.0* no han sido validadas específicamente en población con DI o CI límite, lo que puede afectar a la validez de los resultados obtenidos. Además, el número de pruebas empleadas para evaluar el dominio de la CS fue limitado, debido a factores relacionados con la etapa evolutiva, el idioma y el contexto sociocultural de los participantes. Otra limitación relevante es el tamaño muestral reducido, que conlleva una menor potencia estadística. Además, no se controló de manera objetiva la capacidad cognitiva general, ya que no se incluyó una medida estandarizada del CI. Sin embargo, debe señalarse que el grupo control presentó un desarrollo cognitivo acorde a su etapa evolutiva, mientras que los participantes con SPW, al contar con un diagnóstico clínico, debían presentar necesariamente un nivel de DI leve-moderada (Høybye y Tauber, 2022). En esta misma línea, la inclusión de una medida específica del lenguaje habría permitido controlar su posible influencia sobre el rendimiento en tareas de CS. En cuanto a la composición de la muestra, solo se incluyeron participantes con SPW de los

subtipos DEL y mUPD, por lo que futuras investigaciones deberían contemplar todos los subtipos genéticos para lograr una caracterización más completa. Tampoco se controló la variable género, lo cual constituye una limitación importante: en el primer estudio, tanto el grupo control como el subtipo DEL estuvieron compuestos mayoritariamente por varones, mientras que el subtipo mUPD mostró una distribución más equilibrada; en el segundo estudio, el grupo con TEA estuvo conformado exclusivamente por varones. Este sesgo de género podría haber influido en los resultados, especialmente en el caso del TEA, donde se han reportado diferencias fenotípicas entre niños y niñas (Napolitano et al., 2022). En relación con la edad, cabe señalar que, a diferencia del segundo estudio, el primero no controló este factor. El grupo control incluyó participantes de entre 8 y 12 años, mientras que los grupos con SPW (DEL y mUPD) abarcaron un rango más amplio (6 a 14 años). No obstante, no se hallaron diferencias significativas en la edad media entre los tres grupos. Además, la evidencia indica que las personas con SPW siguen una trayectoria atípica en el desarrollo del reconocimiento emocional, de modo que una mayor edad no implica necesariamente un mejor desempeño (Dykens et al., 2019). En conjunto, estas limitaciones deben ser consideradas en futuras investigaciones, con el fin de mejorar la precisión, validez y generalización de los hallazgos.

A pesar de las limitaciones señaladas, las conclusiones derivadas de ambos estudios evidencian que los niños con SPW presentan déficits significativos en el dominio neuropsicológico de la CS, tanto en el reconocimiento emocional como en la ToM y la empatía cognitiva. Estos hallazgos proporcionan respaldo empírico a las hipótesis teóricas previamente formuladas por diversos autores sobre las posibles alteraciones en dichos procesos en menores con SPW, ampliando así el marco de comprensión de sus necesidades neuro-psicosociales. En consecuencia, se refuerza la

importancia de diseñar intervenciones específicas que aborden estas áreas con el objetivo de favorecer un mejor ajuste psicosocial y un desarrollo más integral en esta población.

Por otra parte, además de los hallazgos empíricos derivados de los estudios presentados, la literatura científica ofrece diversas hipótesis que permiten profundizar en la comprensión de las alteraciones en la CS en menores con SPW. A nivel neurobiológico, se ha descrito un déficit en las neuronas productoras de oxitocina del núcleo paraventricular del hipotálamo en el cerebro de personas con SPW (Swaab et al., 1995). La oxitocina es un neuropéptido clave en la modulación de las interacciones sociales, al facilitar el reconocimiento de los semejantes y promover el comportamiento de vinculación en múltiples especies (Donaldson y Young, 2008). En humanos, se ha demostrado que la administración intranasal de oxitocina mejora el reconocimiento emocional y el procesamiento facial tanto en personas con desarrollo típico como con TEA. De hecho, diversos estudios han identificado a la oxitocina como una de las principales neurohormonas implicadas en procesos relacionados con la empatía y la ToM (Ditzen et al., 2009; Domes et al., 2007; Domes et al., 2010; Guastella et al., 2008; Guastella et al., 2010; Hollander et al., 2007; Marsh et al., 2010). En este contexto, se ha planteado que el déficit de las neuronas oxitocinérgicas observado en individuos con SPW podría conllevar una disfunción en el sistema de oxitocina, lo cual contribuiría, al menos parcialmente, a su dificultad para reconocer y regular las emociones, así como a sus limitaciones en la adaptación social (Tauber et al., 2011).

En el plano de las habilidades sociales, se ha observado que los niños con SPW suelen presentar dificultades para establecer y mantener amistades, así como para relacionarse de manera adecuada con sus iguales (Dimitropoulos et al., 2013b; Dykens et al., 2017; Holland et al., 2003). Además, presentan un mayor riesgo de experimentar

problemas en la comunicación recíproca y en la interpretación de señales sociales (Dimitropoulos et al., 2013b), así como dificultades en el desarrollo del juego simbólico o de simulación, una habilidad estrechamente vinculada al desarrollo socioemocional (Dimitropoulos et al., 2019; Zyga y Dimitropoulos, 2020). En conjunto, estas dificultades interpersonales podrían estar contribuyendo a los déficits observados en el dominio de la CS. Además, en lo que respecta a la ToM, es fundamental considerar su estrecha relación con otras funciones cognitivas, como el lenguaje y las funciones ejecutivas (Devine y Hughes, 2014; Ebert, 2020; Im-Bolter et al., 2016). Estos dominios, que con frecuencia se encuentran alterados en niños con SPW (Chevalère et al., 2015; Guinovart et al., 2019), podrían influir negativamente en el desarrollo y funcionamiento de la CS, agravando las dificultades ya presentes en esta población.

En relación con los individuos con DI, la literatura sostiene que presentan un reconocimiento más lento y menos preciso de las emociones básicas en comparación con la población con desarrollo típico (Holder y Kirkpatrick, 1991). En esta línea, Barisnikov y Lejeune (2025) encontraron que los niños con síndrome de Down (SD) muestran mayores dificultades para identificar la emoción de miedo respecto a sus pares con desarrollo típico. De forma similar, Kasari et al. (2001), en un estudio longitudinal, evidenciaron que, aunque los niños con SD progresan en la discriminación de emociones básicas con el tiempo, su rendimiento sigue siendo inferior en tareas que implican el etiquetado de emociones y la comprensión emocional en contextos narrativos. Asimismo, Williams et al. (2014) observaron que los individuos con SXF presentan un rendimiento significativamente más bajo en tareas de reconocimiento emocional en comparación con grupos control emparejados tanto por edad cronológica como por edad mental.

Por otro lado, la evidencia científica ha identificado diversos factores que podrían contribuir a explicar el rendimiento limitado en CS de los menores con SPW. Por un lado, se ha sugerido que la capacidad para el reconocimiento emocional depende, al menos en parte, del nivel intelectual, ya que se ha observado que el CI en niños con SPW se correlaciona significativamente con una mayor precisión en estas tareas (Whittington y Holland, 2011). Por otro lado, la sintomatología conductual y emocional también constituye una variable explicativa relevante. De hecho, Whittington y Holland (2011) hallaron que los niños con SPW y antecedentes de depresión tendían a presentar mayores dificultades en el reconocimiento de la emoción de miedo, mientras que aquellos con episodios psicóticos mostraban un rendimiento más bajo en la identificación de la emoción de enfado. En esta línea, la literatura ha señalado que diversas enfermedades psiquiátricas se asocian con dificultades específicas en el reconocimiento emocional (Lembke y Ketter, 2002; Rocca et al., 2009). Así, considerando que los individuos con mUPD SPW son más propensos a desarrollar TP y que aquellos con DEL SPW tienden a presentar trastornos del estado de ánimo (Soni et al., 2007, 2008), resulta plausible que la presencia de estos cuadros clínicos influya de manera significativa en su capacidad para reconocer emociones de forma adecuada.

Asimismo, es fundamental considerar la frecuente comorbilidad del SPW con otros trastornos del neurodesarrollo que inciden en la CS, como el TEA. De hecho, diversos estudios han documentado que muchos menores con SPW manifiestan conductas características del espectro autista, entre ellas comportamientos compulsivos, ritualistas o repetitivos, estereotipias, y dificultades en la reciprocidad de la comunicación social, así como en el reconocimiento y la comprensión de la información afectiva (Dimitropoulos et al., 2019; Dykens et al., 2011; Flores et al., 2011). Estos hallazgos ponen de relieve la necesidad de considerar los factores comórbidos tanto en

la práctica clínica como en la investigación sobre el desarrollo socioemocional en SPW, dado que podrían actuar como moduladores relevantes del desempeño en tareas de CS.

A pesar de los condicionantes identificados, resulta necesario avanzar en la identificación y conceptualización de otros factores que podrían incidir en el desarrollo y funcionamiento de la CS. Es probable que esta capacidad esté modulada por variables neuropsicológicas adicionales o por claves sociales compensatorias que aún no han sido suficientemente exploradas, entre ellas la progresión de la enfermedad, el nivel de funcionalidad y las oportunidades reales de participación social. Asimismo, el estilo de vida constituye una variable de especial relevancia, ya que la inactividad física se asocia con una pérdida progresiva de la capacidad funcional, lo que puede repercutir en la participación social (Battista et al., 2025). En esta línea, la literatura ha señalado que la estimulación ambiental y social desempeña un papel fundamental en el desarrollo de la CS (Soto-Icaza et al., 2015). Por tanto, futuras investigaciones deberían incorporar estas variables para alcanzar una comprensión más integral de los factores que condicionan el funcionamiento sociocognitivo en el SPW.

En síntesis, a través de estas hipótesis y planteamientos se aporta una posible explicación de las debilidades en el ámbito social y de las dificultades de ajuste emocional que con frecuencia presentan los pacientes con SPW, poniendo de manifiesto la importancia de abordar específicamente la adquisición y maduración de la CS. La literatura ha señalado que las competencias socioemocionales actúan como factores protectores, ya que facilitan la adaptación del individuo a su entorno y promueven estrategias de afrontamiento más eficaces frente a diversas situaciones vitales (Mikulic et al., 2015). En el ámbito educativo, se ha demostrado que el adecuado desarrollo de estas competencias favorece el aprendizaje, el rendimiento académico y la resolución de problemas (Bisquerra Alzina y Pérez Escoda, 2007; Gómez-Ortiz et al., 2017; Zins et

al., 2004). Del mismo modo, en el campo de la salud mental, diversos estudios confirman que estas habilidades contribuyen al ajuste psicosocial y al bienestar emocional, y que también benefician la salud física y mental (Mayer et al., 2008; Extremera Pacheco y Fernández-Berrocal, 2013). Finalmente, la evidencia indica que el entrenamiento neuropsicológico en CS con población infantil resulta eficaz para promover la adaptación social (Banerjee et al., 2011) y, en consecuencia, mejorar la calidad de vida de los menores (Fernández-Sotos et al., 2019; Hofmann et al., 2016; Lecce et al., 2014; Maat et al., 2012).

De manera que, en una segunda fase de la investigación se llevó a cabo una revisión sistemática exhaustiva sobre programas de intervención psicosocial con entrenamiento en CS y CE dirigidos a menores con SPW, lo que dio lugar al tercer estudio de esta tesis. Esta revisión se justificó por la necesidad de analizar rigurosamente las propuestas existentes, identificando aquellas que han demostrado eficacia en la mejora de las habilidades sociales y afectivas de esta población. El propósito de este estudio no fue únicamente sintetizar los hallazgos disponibles, sino también identificar las lagunas existentes en la investigación actual, con el fin de orientar el diseño de futuras intervenciones más ajustadas a las necesidades específicas de los menores con SPW y que, potencialmente, contribuyan a favorecer su desarrollo socioemocional y, en consecuencia, su calidad de vida.

Concretamente, en este tercer estudio (*Artículo III*), el objetivo principal fue analizar la evidencia disponible sobre intervenciones psicosociales orientadas a mejorar las habilidades socioemocionales en menores con SPW. Para ello, se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura siguiendo las directrices de la declaración PRISMA. La búsqueda se realizó en dos bases de datos de alto impacto, Web of Science y PubMed, y como resultado del proceso de selección se incluyeron un total de seis

estudios en la muestra final. Estos trabajos abordaban dimensiones clave del desarrollo socioemocional, tales como las habilidades de expresión, reconocimiento, comprensión y regulación emocional; las competencias en socialización y comunicación; y las habilidades relacionadas con el juego simbólico o de simulación.

Los hallazgos de esta revisión sistemática evidenciaron la eficacia de seis programas de intervención como opciones de tratamiento viables para el desarrollo y mejora de habilidades socioemocionales en niños y adolescentes con SPW. El programa EMO-T, centrado en el entrenamiento en CE (Famelart et al., 2022), demostró ser eficaz al promover mejoras significativas en todos los componentes de este dominio socioemocional, incluyendo la expresión, el reconocimiento, la comprensión y la regulación emocional. Asimismo, tanto el programa de socialización en línea con compañeros de conversación conformados por adolescentes y ancianos (Vascelli et al., 2023) como la intervención BOSS (*Building Our Social Skills*) (Dykens et al., 2022) mostraron beneficios en el fortalecimiento de las habilidades de socialización y comunicación en adolescentes con SPW. Finalmente, tres intervenciones basadas en el uso del juego de simulación resultaron prometedoras para fomentar mejoras en múltiples dominios del funcionamiento (social, emocional, cognitivo y conductual) (Dimitropoulos et al., 2021; Dimitropoulos et al., 2022; Dimitropoulos et al., 2024).

Asimismo, uno de los objetivos secundarios de este estudio fue examinar cómo determinados factores contextuales, como las características de la muestra y el tipo de intervención aplicada, podían influir en la eficacia de las intervenciones. En lo que respecta a la muestra, cabe destacar que todos los estudios revisados contaron con tamaños muestrales muy reducidos, y que tres de ellos no incluyeron un grupo control. Esta limitación metodológica puede explicarse, al menos en parte, por la propia naturaleza de las investigaciones con poblaciones afectadas por enfermedades de baja

frecuencia, como es el caso del SPW. En estos contextos, es frecuente el uso de diseños con un solo grupo, no aleatorizados y sin enmascaramiento, en contraposición a los ensayos clínicos tradicionales aplicados a enfermedades más comunes (Bell y Tudur Smith, 2014). En cuanto a los tres estudios restantes, si bien incorporaron un grupo control, este recibió la intervención al finalizar el protocolo. No obstante, sería deseable que futuras investigaciones consideren la utilización de grupos control con placebo, dado que se ha evidenciado que esta estrategia puede contribuir a una evaluación más precisa y rigurosa de la efectividad de las intervenciones psicológicas (Gaab et al., 2019; Zhu et al., 2014).

En relación con el tipo de intervención, cabe destacar que cinco de los seis programas seleccionados implementaron una metodología remota o en línea, en lugar de un formato presencial tradicional. Este hallazgo sugiere que la intervención a distancia, mediante plataformas de telesalud, puede representar una alternativa prometedora al tratamiento presencial en la población con SPW. De hecho, el uso de esta modalidad está cobrando cada vez más relevancia en el ámbito de las ER (Cox et al., 2012; McGeary et al., 2012). En esta línea, Dimitropoulos et al. (2017), en un estudio piloto con una muestra de 8 niños de entre 6 y 12 años con SPW, encontraron resultados alentadores respecto a su viabilidad como forma de intervención directa. De manera complementaria, Zyga et al. (2018) avalaron su utilidad en un programa de capacitación dirigido a progenitores de niños de entre 3 y 6 años con SPW, resaltando el potencial de la intervención familiar mediada por telesalud. Asimismo, los tres programas basados en el juego de simulación incluidos en esta revisión también emplearon formatos remotos, mostrando que la administración directa al niño a través de estas plataformas puede ser eficaz para mejorar las habilidades de juego simbólico (Dimitropoulos et al., 2021; Dimitropoulos et al., 2022; Dimitropoulos et al., 2024). Estos hallazgos refuerzan

la viabilidad y el potencial de la intervención remota como una vía accesible y efectiva para el fortalecimiento de competencias socioemocionales en menores con SPW.

En esta línea, la literatura señala que una de las principales ventajas de las intervenciones remotas mediante telesalud en el colectivo con ER es la reducción de la necesidad de desplazamientos frecuentes a centros especializados, lo cual disminuye significativamente los costes asociados y la carga logística tanto para los pacientes como para sus familias (Amayra et al., 2014; Martínez et al., 2021). Este aspecto resulta especialmente relevante en este ámbito, dado que los tratamientos suelen ser prolongados y requieren un seguimiento clínico constante (Paz et al., 2024). En este contexto, en los últimos años se ha impulsado el uso de ensayos clínicos descentralizados como una alternativa al modelo tradicional, incorporando tecnologías que permiten la comunicación con los participantes desde sus propios hogares. Esta modalidad resulta particularmente beneficiosa para pacientes pediátricos con ER crónicas que presentan discapacidad física, requieren transporte especializado o dependen del acompañamiento constante de sus cuidadores (Ghadessi et al., 2023). En consecuencia, las intervenciones remotas no solo constituyen una opción viable, sino que también pueden representar una alternativa preferente para determinados perfiles de pacientes con ER, especialmente cuando se persigue el desarrollo de habilidades interpersonales y la reducción del aislamiento social.

En síntesis, los hallazgos de esta revisión proporcionan un sustento científico que puede orientar futuras investigaciones y promover el diseño de programas de intervención más ajustados a las necesidades neuro-psicosociales de esta población. Asimismo, se destaca el potencial de la telesalud como una modalidad de intervención accesible y eficaz, lo que plantea nuevas perspectivas de aplicación en contextos clínicos y educativos.

No obstante, este estudio presenta algunas limitaciones que deben ser consideradas. En primer lugar, la estrategia de búsqueda se restringió a dos bases de datos (Web of Science y PubMed), y el número de estudios seleccionados fue muy reducido. En cuanto a los trabajos incluidos, todos presentaron tamaños muestrales limitados y ninguno incorporó un grupo control con placebo, lo que disminuye la solidez metodológica de los resultados. Además, ninguno de los estudios revisados incluyó un entrenamiento específico en ToM y únicamente uno de ellos consideró los subtipos genéticos del SPW en el diseño y aplicación de la intervención. Otra limitación importante es la escasa información sobre el mantenimiento a largo plazo de las mejoras observadas en habilidades socioemocionales tras la intervención, lo que subraya la necesidad de implementar seguimientos postintervención en futuras investigaciones. En conjunto, resulta fundamental que los estudios futuros adopten diseños más sólidos, incluyan muestras representativas y heterogéneas, consideren la influencia de los subtipos genéticos y examinen la persistencia de los efectos a largo plazo, con el fin de obtener evidencias más consistentes y generalizables.

Este tercer estudio tuvo como propósito dar respuesta a las principales necesidades neuro-psicosociales identificadas en los menores con SPW a partir de los dos estudios previos. Como se ha señalado, la revisión sistemática incluyó seis programas de intervención psicosocial orientados a fortalecer el desempeño en CS y CE. Los hallazgos obtenidos sugieren modelos de aprendizaje efectivos mediante los cuales estos menores pueden mejorar su ajuste psicosocial y, en consecuencia, su calidad de vida.

En esta línea, la literatura respalda que el entrenamiento neuropsicológico específico en CS favorece la adaptación social de los menores (Stewart et al., 2019; Waugh y Peskin, 2015), y tiene un impacto positivo en su calidad de vida (Fernández-

Sotos et al., 2019). El fortalecimiento de esta capacidad contribuye a una mejor comprensión de las normas sociales y de las intenciones de los demás (Begeer et al., 2011), lo que a su vez reduce los malentendidos, la frustración y las conductas disruptivas asociadas (Dong et al., 2023; Laugeson et al., 2015). Estas mejoras repercuten en una mayor calidad de las relaciones familiares, escolares y comunitarias (Pickles et al., 2016). Asimismo, el desarrollo de habilidades sociales facilita la adaptación al entorno educativo y promueve una participación más activa y autónoma en contextos grupales, aspectos que resultan fundamentales para el desarrollo académico y emocional del niño (Feraco et al., 2025; Frogner et al., 2022). De manera que, los datos disponibles sugieren que la implementación de intervenciones psicosociales con entrenamiento en CS representa una estrategia idónea para abordar las limitaciones socioemocionales observadas en los menores con SPW.

De hecho, en los últimos años se ha incrementado la implementación de intervenciones psicosociales de rehabilitación neurocognitiva en CS en diversas poblaciones con ER que presentan limitaciones en el ámbito social. Precisamente, García et al. (2024) demostraron la eficacia del entrenamiento en CS a través de una intervención grupal por teleasistencia en menores con enfermedades neuromusculares, evidenciando mejoras significativas en su competencia social y en su capacidad para relacionarse con sus iguales. De manera complementaria, diversos programas psicoeducativos aplicados mediante teleasistencia en pacientes con enfermedades neuromusculares también han demostrado ser efectivos para mejorar no solo su calidad de vida, sino también la de sus familias, al reducir la carga asociada al cuidado y al proporcionar recursos adaptados a sus necesidades específicas (López-Paz et al., 2009; Martínez et al., 2014; Martínez et al., 2021).

Sin embargo, tal y como se evidencia en el tercer estudio de esta tesis, actualmente existen muy pocos programas de intervención psicosocial dirigidos de forma específica a mejorar la CS en la población con SPW y, hasta la fecha, ninguno ha incorporado la RV. En términos generales, la literatura sobre el uso de entornos inmersivos para entrenar habilidades socioemocionales en ER sigue siendo muy limitada. De hecho, las malformaciones cerebelosas congénitas (MCC, por sus siglas en inglés *congenital cerebellar malformations*) constituyen actualmente el único grupo de ER con evidencia de intervención psicosocial en RV orientada a la CS. Precisamente, el programa de entrenamiento en predicción social mediante RV (VR-SPIRIT, por sus siglas en inglés *Virtual Reality Social Prediction Training*) produjo mejoras significativas en la ToM de estos pacientes, con buena aceptación por su parte y un mantenimiento parcial de los efectos a los dos meses (Butti et al., 2025). En contraste, en otros síndromes poco frecuentes como el síndrome de Williams (SW) o el síndrome de Rett (SR), la RV se ha empleado principalmente con fines evaluativos o de rehabilitación motora. En el primer caso, se utilizó para examinar la predicción social en escenarios ecológicos, identificándose limitaciones específicas en la ToM verbal, las cuales mostraron asociaciones significativas con medidas de memoria espacial y facial (Butti et al., 2024). En el segundo, la aplicación se centró fundamentalmente en la rehabilitación motora, mostrando beneficios en la reducción de estereotipias y en la optimización de la ejecución manual (Fabio, 2025). En conjunto, aunque la RV se perfila como un recurso innovador y potencialmente valioso para la estimulación socioemocional en ER, se trata todavía de un campo emergente en el que predominan estudios piloto y aproximaciones indirectas. Ello subraya la importancia de diseñar y validar nuevos programas de intervención que exploren de manera sistemática el potencial de los entornos inmersivos para promover mejoras sostenidas en la CS,

ampliando su aplicación más allá de las MCC y extendiéndola a otros síndromes poco frecuentes.

No obstante, se han desarrollado programas de RV orientados al entrenamiento en CS en diversos trastornos del neurodesarrollo, algunos de ellos comórbidos con el SPW y caracterizados también por limitaciones en el ámbito social. En el caso de los niños con TEA, se han diseñado entornos inmersivos basados en juegos interactivos, como *Emotion Trainer* (Silver y Oakes, 2001) y *FaceSay* (Hopkins et al., 2011), centrados en el reconocimiento emocional y la comprensión social. De manera complementaria, Lorenzo et al. (2019) demostraron mejoras significativas en la expresión emocional y en la interacción social tras la participación en un programa de RV diseñado para simular situaciones sociales cotidianas. En esta línea, Parsons y Cobb (2016) subrayaron que las simulaciones virtuales favorecen un entrenamiento progresivo en ToM, al facilitar la comprensión de los estados mentales ajenos en un entorno seguro y libre de la presión emocional inherente a las interacciones reales. Por su parte, en población con TDAH, Wong et al. (2024) evidenciaron mejoras significativas en habilidades sociales, control emocional, iniciativa y autocontrol mediante un programa de entrenamiento en RV, con una eficacia superior a la del entrenamiento tradicional. En conjunto, estos hallazgos consolidan la RV como una herramienta de intervención psicosocial prometedora e innovadora para el entrenamiento sociocognitivo en trastornos del neurodesarrollo, mostrando beneficios consistentes en reconocimiento emocional, expresión afectiva e interacción social. Si bien aún no se han implementado programas equivalentes en población con SPW, la evidencia disponible en otros trastornos sugiere que este tipo de intervenciones podría constituir una vía particularmente prometedora para abordar las dificultades en CS características de este síndrome.

Además, las intervenciones psicosociales basadas en RV ofrecen una serie de ventajas frente a los enfoques tradicionales para el entrenamiento en CS. En primer lugar, permiten recrear contextos sociales con alta validez ecológica dentro de un entorno controlado y seguro, lo que facilita la práctica de habilidades socioemocionales sin la presión propia de las interacciones reales (Parsons y Cobb, 2016). Asimismo, se ha demostrado que los programas inmersivos incrementan la motivación y la adherencia al tratamiento, especialmente en población infantil y adolescente, al integrar componentes lúdicos y de gamificación (Lorenzo et al., 2019). Además, la RV posibilita la personalización de las tareas, ajustando de manera progresiva la dificultad de las interacciones sociales y proporcionando retroalimentación inmediata, lo que favorece el aprendizaje de competencias como el reconocimiento emocional y la ToM (Butti et al., 2025). Finalmente, ensayos recientes evidencian que estas intervenciones pueden resultar incluso más eficaces que los entrenamientos tradicionales para la mejora de las habilidades sociales y la regulación emocional, como se ha observado en población infantojuvenil con TDAH tras la implantación de un programa específico de RV (Wong et al., 2024). En conjunto, estos hallazgos consolidan la RV como una herramienta prometedora e innovadora para la intervención psicosocial en CS.

De este modo, considerando la evidencia acumulada sobre la eficacia de los programas de intervención psicosocial basados en RV para abordar los déficits en CS en trastornos del neurodesarrollo comórbidos con el SPW, así como en la única ER en la que se ha implementado hasta la fecha (MCC), queda reforzado el potencial de esta tecnología en contextos de intervención. A partir de ello, resulta pertinente que futuras líneas de investigación se orienten hacia el diseño y validación de programas psicosociales específicos de RV dirigidos a la población con SPW. Este enfoque podría

contribuir de manera significativa a optimizar su ajuste psicosocial y, en consecuencia, a mejorar su calidad de vida.

Por último, como conclusión general y reflexionando sobre los hallazgos obtenidos a lo largo de esta tesis, se puede afirmar que, a pesar de la variabilidad y heterogeneidad del perfil neuropsicológico en menores con SPW, resulta fundamental establecer una guía común que permita identificar de manera precisa sus limitaciones específicas en el ámbito sociocognitivo. La delimitación clara de estas áreas problemáticas facilitará el diseño de intervenciones focalizadas que, partiendo de las fortalezas individuales, favorezcan el desarrollo social, afectivo y cognitivo, con el objetivo último de mejorar la calidad de vida de estos menores. En esta línea, y sobre la base de los resultados expuestos, se destaca la importancia de una detección temprana de las necesidades relacionadas con la CS en pacientes pediátricos con SPW, así como la urgencia de promover nuevas investigaciones que profundicen en el conocimiento del rendimiento neuropsicológico en este dominio. Como respuesta a las implicaciones prácticas derivadas de los hallazgos, esta tesis plantea una revisión sistemática de los programas de intervención psicosocial que incorporan el entrenamiento en CS mediante metodologías adaptadas a las características del colectivo con SPW. Esta propuesta constituye un punto de partida sólido para el diseño de intervenciones más eficaces y basadas en la evidencia, capaces de ofrecer una respuesta individualizada a las complejas necesidades de esta población y de guiar futuras líneas de investigación.

En síntesis, esta tesis pone de relieve la importancia de la CS como un factor clave tanto en la detección temprana de las dificultades socioemocionales en menores con SPW, como en el desarrollo e implementación de tratamientos psicosociales eficaces. Si bien hasta la fecha no se han desarrollado intervenciones psicosociales de RV específicamente dirigidas a esta población, la evidencia existente sugiere que los

programas de entrenamiento en CS basados en RV podrían constituir un enfoque prometedor dentro de un modelo multidisciplinar, orientado a optimizar el ajuste y bienestar psicosocial de estos menores. Como reto futuro, se subraya la necesidad de impulsar investigaciones que adapten estas intervenciones al perfil clínico del SPW, con el fin de desarrollar enfoques más eficaces y ajustados a sus necesidades específicas. Esta línea de trabajo contribuirá a consolidar un abordaje integral y basado en la evidencia de las ER, ofreciendo respuestas concretas a los desafíos psicosociales del SPW y proyectando nuevas perspectivas para la mejora de la calidad de vida de quienes lo presentan.



## **VII. Conclusions**



## 7. Conclusions

The main conclusions drawn from the three studies that make up this thesis are summarized below:

- Children with PWS appear to be at risk of difficulties in SC performance, both in emotional recognition and in ToM and empathy. This finding highlights the need to consider SC as a central domain within the neuropsychological approach, given the high cognitive, behavioral, and psychiatric comorbidity that characterizes the syndrome. The incorporation of these neuro-psychosocial needs into screening protocols would facilitate early detection and allow for the design of more tailored interventions. Likewise, limited performance in SC may provide an explanation for the social difficulties classically described in this population (Dimitropoulos et al., 2013b; Holland et al., 2003), as well as the greater presence of prototypical features of neurodevelopmental disorders compared to the typically developing population (Bennett et al., 2015; Guinovart et al., 2019; Shriki-Tal et al., 2017).
- Recognition of specific emotions does not appear to be associated with the genetic subtype of PWS in non-contextualized scenarios (direct identification of emotional expressions task). However, in contextualized scenarios (where an emotional facial expression must be associated with a social interaction situation in a VR environment, empathy task), children with mUPD PWS show a longer reaction time. This pattern could reflect a sociocognitive profile closer to that observed in children with ASD, given the higher risk of manifesting autistic spectrum traits described in this condition compared to cases of DEL PWS (Dimitropoulos et al., 2013b; Dimitropoulos et al., 2019; Hogart et al., 2010). These findings suggest that some of the sociocognitive deficits present in

children with mUPD PWS resemble those described in ASD, which could explain their difficulties in interacting with peers.

- Children with PWS react more quickly than children with ASD to the emotion of disgust in non-contextualized scenarios and also show a greater inclination to respond with this same emotion in cognitive empathy tasks. These results seem to indicate a particular sensitivity to disgust in PWS, which manifests itself consistently both in the basic recognition of emotional expressions and in contexts of greater sociocognitive complexity.
- Compared to children with ASD, children with PWS perform worse on ToM, possibly associated with an average delay of approximately four years in acquiring these skills (Lo et al., 2013). However, ASD is characterized by greater difficulties in social interaction, which coincides with studies describing a less pronounced impairment of social domains in PWS (Dimitropoulos et al., 2013b; Dimitropoulos et al., 2019). These differences underscore the need for differentiated interventions tailored to each profile, prioritizing stimulation strategies aimed at improving SC in PWS and compensatory approaches aimed at mitigating structural difficulties in social interaction in ASD.
- Within the framework of this thesis, the first study using VR to jointly assess the recognition of emotional facial expressions and empathy in children with PWS has been developed, using the *Deusto-e-Motion 1.0* program (Amayra et al., 2015). The results show that VR is an innovative and effective tool for assessing complex components of SC in this population, as it allows for a more in-depth and contextualized analysis of their socioemotional skills. Consequently, it is considered necessary for future lines of research to incorporate VR into their assessments. This technology offers an advanced framework for analyzing

socioemotional functioning in simulated real-life situations, which increases the ecological validity of the results and favors earlier and more accurate detection of the difficulties associated with PWS and other neurodevelopmental disorders.

- With the aim of responding to the main neuro-psychosocial needs identified, a systematic review was conducted on psychosocial intervention programs aimed at improving SC in children with PWS. Six studies were identified that addressed key skills such as expression, recognition, understanding, and emotional regulation, as well as socialization, communication, and pretend play. However, none of them specifically addressed ToM skills. The results show promising intervention models for enhancing SC and EC, contributing to the psychosocial adjustment and quality of life of these children. Although the literature supports the benefits of neuropsychological training in SC (Fernández-Sotos et al., 2019; Stewart et al., 2019; Waugh & Peskin, 2015), interventions specifically targeted at this population remain scarce. Therefore, it is a priority for future research to advance in this area and develop specific, rigorous, and evidence-based intervention programs capable of providing a more tailored response to the needs of children with PWS.
- The findings of this thesis support the use of remote intervention through telehealth not only as a viable option but also as a preferred treatment alternative for individuals with PWS, particularly in cases where the goal is to enhance interpersonal skills and reduce social isolation. The remote modality provides logistical, economic, and therapeutic advantages that make it a highly useful tool in addressing rare diseases (RD) with complex neuropsychological implications.
- To date, no VR-based psychosocial intervention program has been developed specifically to address SC deficits in minors with PWS. However, in other

comorbid neurodevelopmental disorders (ASD, attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), etc.), as well as in one RD (congenital cerebellar malformations (CCM)), significant benefits associated with the use of this type of intervention have been documented. Consequently, it is considered a priority for future research to advance in the design of VR programs with SC training adapted to this group. This would enhance their psychosocial development and contribute significantly to improving their overall well-being.

- In summary, the thesis highlights the importance of SC as a key factor in the early detection of socioemotional difficulties in children with PWS, as well as the need to implement psychosocial treatments, including VR-based interventions with SC training, as an essential part of a multidisciplinary approach. These types of strategies could contribute significantly to optimizing psychosocial adjustment and improving the quality of life of this population.

## 7. Conclusiones

A continuación, se sintetizan las principales conclusiones extraídas de los tres estudios que conforman esta tesis:

- Los menores con SPW parecen estar en riesgo de presentar dificultades en el desempeño en CS, tanto en el reconocimiento emocional como en la ToM y la empatía. Este hallazgo pone de relieve la necesidad de considerar la CS como un dominio central dentro del abordaje neuropsicológico, dada la elevada comorbilidad cognitiva, conductual y psiquiátrica que caracteriza al síndrome. La incorporación de estas necesidades neuro-psicosociales en los protocolos de cribado favorecería su detección precoz y permitiría diseñar intervenciones más ajustadas. Asimismo, el rendimiento limitado en CS puede constituir una base explicativa de las dificultades sociales clásicamente descritas en esta población (Dimitropoulos et al., 2013b; Holland et al., 2003), así como de la mayor presencia de rasgos prototípicos de trastornos del neurodesarrollo en comparación con la población con desarrollo típico (Bennett et al., 2015; Guinovart et al., 2019; Shriki-Tal et al., 2017).
- El reconocimiento de emociones específicas no parece estar asociado al subtipo genético de SPW en escenarios no contextualizados (tarea de identificación directa de expresiones emocionales). Sin embargo, en escenarios contextualizados (donde se requiere asociar una expresión facial emocional con una situación de interacción social en un entorno de RV, tarea de empatía) los niños con mUPD SPW presentan un mayor tiempo de reacción. Este patrón podría reflejar un perfil sociocognitivo más próximo al observado en niños con TEA, dado el mayor riesgo de manifestar rasgos del espectro autista descrito en esta condición en comparación con los casos de DEL SPW (Dimitropoulos et

al., 2013b; Dimitropoulos et al., 2019; Hogart et al., 2010). Estos hallazgos sugieren que algunos de los déficits sociocognitivos presentes en los niños con mUPD SPW se asemejan a los descritos en el TEA, lo que podría explicar sus dificultades en la interacción con los iguales.

- Los niños con SPW reaccionan más rápidamente que los niños con TEA a la emoción de asco en escenarios no contextualizados y, además, muestran una mayor inclinación a responder con esta misma emoción en tareas de empatía cognitiva. Estos resultados parecen indicar una sensibilidad particular hacia el asco en el SPW, que se manifiesta de manera consistente tanto en el reconocimiento básico de expresiones emocionales como en contextos de mayor complejidad sociocognitiva.
- En comparación con los niños con TEA, los niños con SPW presentan un rendimiento inferior en ToM, posiblemente asociado a un retraso medio de aproximadamente cuatro años en la adquisición de estas habilidades (Lo et al., 2013). No obstante, el TEA se caracteriza por mayores dificultades en la interacción social, lo que coincide con estudios que describen una afectación menos pronunciada de los dominios sociales en el SPW (Dimitropoulos et al., 2013b; Dimitropoulos et al., 2019). Estas diferencias subrayan la necesidad de intervenciones diferenciadas y ajustadas a cada perfil, priorizando en el SPW estrategias de estimulación dirigidas a mejorar la CS, y en el TEA, abordajes compensatorios orientados a mitigar las dificultades estructurales en la interacción social.
- En el marco de esta tesis se ha desarrollado el primer estudio que utiliza RV para evaluar de manera conjunta el reconocimiento de expresiones faciales emocionales y la empatía en niños con SPW, a través del programa *Deusto-e-*

*Motion 1.0* (Amayra et al., 2015). Los resultados evidencian que la RV es una herramienta innovadora y eficaz para valorar componentes complejos de la CS en esta población, al permitir un análisis más profundo y contextualizado de sus habilidades socioemocionales. En consecuencia, se considera necesario que futuras líneas de investigación incorporen la RV en sus evaluaciones. Esta tecnología ofrece un marco avanzado para analizar el funcionamiento socioemocional en situaciones simuladas de la vida real, lo que incrementa la validez ecológica de los resultados y favorece una detección más temprana y ajustada de las dificultades propias del SPW y de otros trastornos del neurodesarrollo.

- Con el objetivo de dar respuesta a las principales necesidades neuropsicosociales detectadas, se llevó a cabo una revisión sistemática sobre programas de intervención psicosocial dirigidos a mejorar la CS en niños con SPW. Se identificaron seis estudios que abordaron habilidades clave como la expresión, el reconocimiento, la comprensión y la regulación emocional, así como la socialización, la comunicación y el juego de simulación. Sin embargo, ninguno de ellos abordó específicamente las habilidades de ToM. Los resultados evidencian modelos de intervención prometedores para potenciar la CS y la CE, contribuyendo al ajuste psicosocial y a la calidad de vida de estos menores. Aunque la literatura respalda los beneficios del entrenamiento neuropsicológico en CS (Fernández-Sotos et al., 2019; Stewart et al., 2019; Waugh y Peskin, 2015), las intervenciones dirigidas específicamente para esta población siguen siendo escasas. Por ello, resulta prioritario que futuras investigaciones avancen en este ámbito y desarrollen programas de intervención específicos, rigurosos y

basados en la evidencia, capaces de dar una respuesta más ajustada a las necesidades de los menores con SPW.

- Los hallazgos de esta tesis respaldan el uso de la intervención remota a través de la tele salud no solo como una opción viable, sino como una alternativa preferente de tratamiento en la población con SPW, especialmente en aquellos casos en los que se busca potenciar las habilidades interpersonales y reducir el aislamiento social. La modalidad remota ofrece ventajas logísticas, económicas y terapéuticas que la convierten en una herramienta de gran utilidad en el abordaje de las ER con implicaciones neuropsicológicas complejas.
- Hasta la fecha, no se ha desarrollado ningún programa de intervención psicosocial basado en RV específicamente orientado a abordar los déficits en CS en menores con SPW. No obstante, en otros trastornos del neurodesarrollo comórbidos (TEA, TDAH, etc.), así como en una ER (MCC), se han documentado beneficios significativos asociados al uso de este tipo de intervenciones. En consecuencia, se considera prioritario que futuras investigaciones avancen en el diseño de programas de RV con entrenamiento en CS adaptados a este colectivo. Ello permitiría potenciar su desarrollo psicosocial y contribuir de manera significativa a la mejora de su bienestar general.
- En síntesis, la tesis subraya la relevancia de la CS como un factor clave en la detección temprana de las dificultades socioemocionales presentes en menores con SPW, así como la necesidad de implementar tratamientos psicosociales, incluyendo intervenciones basadas en RV con entrenamiento en CS, como parte esencial de un enfoque multidisciplinar. Este tipo de estrategias podría contribuir de manera significativa a optimizar el ajuste psicosocial y a mejorar la calidad de vida de esta población.

## **VIII. Referencias**



## 8. Referencias

- Abdel-Hamid, M., Niklewski, F., Heßmann, P., Guberina, N., Kownatka, M., Kraemer, M., Scherbaum, N., Dziobek, I., Bartels, C., Wiltfang, J., y Kis, B. (2019). Impaired empathy but no theory of mind deficits in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Brain and Behavior*, 9(10), e01401. <https://doi.org/10.1002/brb3.1401>
- Abreu, A. P., Dauber, A., Macedo, D. B., Noel, S. D., Brito, V. N., Gill, J. C., Cukier, P., Thompson, I. R., Navarro, V. M., Gagliardi, P. C., Rodrigues, T., Kochi, C., Longui, C. A., Beckers, D., de Zeguer, F., Montenegro, L. R., Mendonca, B. B., Carroll, R. S., Hirschhorn, J. N., ... y Kaiser, U. B. (2013). Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *New England Journal of Medicine*, 368(26), 2467–2475. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302160>
- Adamaszek, M., D'Agata, F., Ferrucci, R., Habas, C., Keulen, S., Kirkby, K. C., Leggio, M., Mariën, P., Molinari, M., Moulton, E., Orsi, L., Van Overwalle, F., Papadelis, C., Priori, A., Sacchetti, B., Schutter, D. J., Styliadis, C., y Verhoeven, J. (2017). Consensus paper: Cerebellum and emotion. *The Cerebellum*, 16(2), 552–576. <https://doi.org/10.1007/s12311-016-0815-8>
- Adolphs, R. (2002). Recognizing emotion from facial expressions: Psychological and neurological mechanisms. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*, 1(1), 21–62. <https://doi.org/10.1177/1534582302001001003>
- Adolphs, R. (2009). The social brain: Neural basis of social knowledge. *Annual Review of Psychology*, 60, 693–716. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.60.110707.163514>

- Adolphs, R., Gosselin, F., Buchanan, T. W., Tranel, D., Schyns, P., y Damasio, A. R. (2005). A mechanism for impaired fear recognition after amygdala damage. *Nature*, 433(7021), 68–72. <https://doi.org/10.1038/nature03086>
- Åkefeldt, A., Törnhage, C. J., y Gillberg, C. (1999). A woman with Prader-Willi syndrome gives birth to a healthy baby girl. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 41(11), 789–790.
- Amayra, I., López-Paz, J. F., y Lázaro, E. (2014). *Enfermedades neuromusculares: Bases para la intervención*. Universidad de Deusto.
- Amayra, I., López-Paz, J. F., y Lázaro, E. (2015). *Deusto-e-Motion 1.0. Evaluación de la capacidad de reconocer expresiones faciales y de la empatía (programa de realidad virtual)*. Universidad de Deusto.
- American Psychiatric Association (2022). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition, text revision (DSM-5-TR)*. American Psychiatric Publishing.
- Angulo, M. A., Butler, M. G., y Cataletto, M. E. (2015). Prader-Willi syndrome: A review of clinical, genetic, and endocrine findings. *Journal of Endocrinological Investigation*, 38(12), 1249–1263. <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0312-9>
- Araki, S., Ohji, T., Shiota, N., Dobashi, K., Shimono, M., y Shirahata, A. (2010). Successful risperidone treatment for behavioral disturbances in Prader-Willi syndrome. *Pediatrics International*, 52(1), e1–e3. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2009.02996.x>
- Arnfred, B. T., Bang, P., Winther Davy, J., Larsen, L. Q., Hjorthøj, C., y Christensen, A. B. (2021). Virtual reality exposure in cognitive behavioral group therapy for social anxiety disorder: A qualitative evaluation based on patients' and

- therapists' experiences. *Translational Issues in Psychological Science*, 7(3), 229–247. <https://doi.org/10.1037/tps0000291>
- Ashwin, C., Wheelwright, S., y Baron-Cohen, S. (2006). Finding a face in the crowd: Testing the anger superiority effect in Asperger syndrome. *Brain and Cognition*, 61(1), 78–95. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2005.12.008>
- Austin, C. P., Cutillo, C. M., Lau, L. P. L., Jonker, A. H., Rath, A., Julkowska, D., Thomson, D., Terry, S. F., de Montleau, B., Ardigò, D., Hivert, V., Boycott, K. M., Baynam, G., Kaufmann, P., Taruscio, D., Lochmüller, H., Suematsu, M., Incerti, C., Draghia-Akli, R., ... y Dawkins, H. J. S. (2017). Future of rare diseases research 2017–2027: An IRDiRC perspective. *Clinical and Translational Science*, 11(1), 21–27. <https://doi.org/10.1111/cts.12500>
- Banerjee, R., Watling, D., y Caputi, M. (2011). Peer relations and the understanding of faux pas: Longitudinal evidence for bidirectional associations. *Child Development*, 82(6), 1887–1905. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2011.01669.x>
- Barisnikov, K., y Lejeune, F. (2025). Sensitivity to emotional intensity and emotion expression recognition abilities in children and adults with Down syndrome. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*. <https://doi.org/10.1007/s10882-025-10030-y>
- Baron-Cohen, S., y Wheelwright, S. (2004). The empathy quotient: An investigation of adults with Asperger syndrome or high functioning autism, and normal sex differences. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 34(2), 163–175. <https://doi.org/10.1023/B:JADD.0000022607.19833.00>

- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., y Plumb, I. (2001). The “Reading the Mind in the Eyes” Test revised version: A study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 42(2), 241–251. <https://doi.org/10.1111/1469-7610.00715>
- Battaglia, A. (2005). The inv dup(15) or idic(15) syndrome: A clinically recognisable neurogenetic disorder. *Brain and Development*, 27(5), 365–369. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2004.08.006>
- Battista, F., Duregon, F., Vecchiato, M., Ermolao, A., y Neunhaeuserer, D. (2025). Sedentary lifestyle and physical inactivity: A mutual interplay with early and overt frailty. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 35(6), 103971. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2025.103971>
- Bawor, M., Dennis, B. B., Anglin, R., Steiner, M., Thabane, L., y Samaan, Z. (2014). Sex differences in outcomes of methadone maintenance treatment for opioid addiction: A systematic review protocol. *Systematic Reviews*, 3, 45. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-3-45>
- Begeer, S., Gevers, C., Clifford, P., Verhoeve, M., Kat, K., Hoddenbach, E., y Boer, F. (2011). Theory of mind training in children with autism: A randomized controlled trial. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 41(8), 997–1006. <https://doi.org/10.1007/s10803-010-1121-9>
- Bell, S. A., y Tudur Smith, C. (2014). A comparison of interventional clinical trials in rare versus non-rare diseases: An analysis of ClinicalTrials.gov. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9, 170. <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0170-0>

- Bennett, J. A., Germani, T., Haqq, A. M., y Zwaigenbaum, L. (2015). Autism spectrum disorder in Prader-Willi syndrome: A systematic review. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 167(12), 2936–2944. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37286>
- Bennett, J. A., Hodgetts, S., Mackenzie, M. L., Haqq, A. M., y Zwaigenbaum, L. (2017). Investigating autism-related symptoms in children with Prader-Willi syndrome: A case study. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(3), 517. <https://doi.org/10.3390/ijms18030517>
- Beygo, J., Buiting, K., Ramsden, S. C., Ellis, R., Clayton-Smith, J., y Kanber, D. (2019). Update of the EMQN/ACGS best practice guidelines for molecular analysis of Prader-Willi and Angelman syndromes. *European Journal of Human Genetics*, 27(9), 1326–1340. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0435-0>
- Bisquerra Alzina, R., y Pérez Escoda, N. (2007). Las competencias emocionales. *Educación XXI*, 10, 61–82. <https://doi.org/10.5944/educxx1.1.10.297>
- Bittel, D. C., y Butler, M. G. (2005). Prader-Willi syndrome: Clinical genetics, cytogenetics and molecular biology. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 7(14), 1–20. <https://doi.org/10.1017/S1462399405009531>
- Blakemore, S. J. (2008). The social brain in adolescence. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(4), 267–277. <https://doi.org/10.1038/nrn2353>
- Boccaccio, F. M., Gubitosa, S., y Pirrone, C. (2023). Exploring the interplay between facial expression recognition and emotional intelligence in adults: Implications for novel learning methods. *Education Sciences*, 13(11), 1112. <https://doi.org/10.3390/educsci13111112>

- Bolton, P. F., Dennis, N. R., Browne, C. E., Thomas, N. S., Veltman, M. W. M., Thompson, R. J., y Jacobs, P. (2001). The phenotypic manifestations of interstitial duplications of proximal 15q with special reference to the autistic spectrum disorders. *American Journal of Medical Genetics*, 105(8), 675–685. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1551>
- Bonnot, O., Cohen, D., Thuilleaux, D., Consoli, A., Cabal, S., y Tauber, M. (2016). Psychotropic treatments in Prader-Willi syndrome: A critical review of published literature. *European Journal of Pediatrics*, 175(1), 9–18. <https://doi.org/10.1007/s00431-015-2670-x>
- Bonnot, O., y Thuilleaux, D. (2012). Psychiatric and cognitive symptoms in Prader-Willi syndrome. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*, 60S(5), S108. <https://doi.org/10.1016/j.neurenf.2012.05.453>
- Boydstun, C. D., Pandita, S., Finkelstein-Fox, L., y Difede, J. (2021). Harnessing virtual reality for disaster mental health: A systematic review. *Translational Issues in Psychological Science*, 7(3), 315–331. <https://doi.org/10.1037/tps0000282>
- Braovac, D., Krnić, N., Dumić Kubat, K., Špehar Uroić, A., Marjanac, I., y Vuković, J. (2021). Use of GLP-1 analog in a patient with Prader-Willi syndrome. En *10th Congress of European Paediatric Association (EPA/UNEPSA) jointly held with 14th Congress of Croatian Paediatric Society*. Department of Pediatrics, University Hospital Center Zagreb.
- Bravo, G. L., Poje, A. B., Perissinotti, I., Marcondes, B. F., Villamar, M. F., Manzardo, A. M., Luque, L., Lepage, J. F., Stafford, D., Fregni, F., y Butler, M. G. (2016). Transcranial direct current stimulation reduces food-craving and measures of hyperphagia behavior in participants with Prader-Willi syndrome. *American*

*Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 171(2), 266–275. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32401>

Burdea, G. C. (2003). Virtual rehabilitation-benefits and challenges. *Methods of Information in Medicine*, 42(5), 519–523. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1634378>

Butti, N., Biffi, E., Romaniello, R., Finisguerra, A., Valente, E. M., Strazzer, S., Borgatti, R., y Urgesi, C. (2025). Feasibility and efficacy of a virtual reality social prediction training in children and young adults with congenital cerebellar malformations. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 55(7), 2463–2479. <https://doi.org/10.1007/s10803-024-06349-8>

Butti, N., Ferrari, E., Oldrati, V., Biffi, E., Gagliardi, C., Romaniello, R., Strazzer, S., Borgatti, R., y Urgesi, C. (2024). News insights into social cognition in Williams syndrome from a comprehensive assessment and a virtual reality task. *Scientific Reports*, 14(1), 28020. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-79289-z>

Butler, M. G. (1990). Prader-Willi syndrome: Current understanding of cause and diagnosis. *American Journal of Medical Genetics*, 35(3), 319–332. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320350306>

Butler, M. G. (2009). Genomic imprinting disorders in humans: A mini-review. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 26(9–10), 477–486. <https://doi.org/10.1007/s10815-009-9353-3>

Butler, M. G. (2017). Benefits and limitations of prenatal screening for Prader-Willi syndrome. *Prenatal Diagnosis*, 37(1), 81–94. <https://doi.org/10.1002/pd.4914>

- Butler, M. G. (2023). Prader-Willi syndrome and chromosome 15q11.2 BP1-BP2 region: A review. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(5), 4271. <https://doi.org/10.3390/ijms24054271>
- Butler, M. G., Bittel, D. C., Kibiryeve, N., Talebizadeh, Z., y Thompson, T. (2004). Behavioral differences among subjects with Prader-Willi syndrome and type I or type II deletion and maternal disomy. *Pediatrics*, *113*(3), 565–573. <https://doi.org/10.1542/peds.113.3.565>
- Butler, M. G., Fischer, W., Kibiryeve, N., y Bittel, D. C. (2008). Array comparative genomic hybridization (aCGH) analysis in Prader-Willi syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, *146A*(7), 854–860. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32249>
- Butler, M. G., Hartin, S. N., Hossain, W. A., Manzardo, A. M., Kimonis, V., Dykens, E., Gold, J. A., Kim, S., Weisensel, N., Tamura, N., Miller, J. L., y Driscoll, D. J. (2019a). Molecular genetic classification in Prader-Willi syndrome: A multisite cohort study. *Journal of Medical Genetics*, *56*(3), 149–153. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2018-105301>
- Butler, M. G., Lee, P. D., y Whitman, B. Y. (2022). *Management of Prader-Willi Syndrome*. Springer Nature.
- Butler, M. G., Manzardo, A. M., Heinemann, J., Loker, C., y Loker, J. (2017). Causes of death in Prader-Willi syndrome: Prader-Willi Syndrome Association (USA) 40-year mortality survey. *Genetics in Medicine*, *19*(6), 635–642. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.178>

- Butler, M. G., Miller, J. L., y Forster, J. L. (2019b). Prader-Willi syndrome-clinical genetics, diagnosis and treatment approaches: An update. *Current Pediatric Reviews*, 15(4), 207–244. <https://doi.org/10.2174/1573396315666190716120925>
- Butler, M. G., y Palmer, C. G. (1983). Parental origin of chromosome 15 deletion in Prader-Willi syndrome. *The Lancet*, 321(8336), 1285–1286. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(83\)92745-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(83)92745-9)
- Butler, M. G., y Thompson, T. (2000). Prader-Willi syndrome: Clinical and genetic findings. *The Endocrinologist*, 10(4 Suppl. 1), 3S–16S. <https://doi.org/10.1097/00019616-200010041-00002>
- Capriotti, A., Moret, S., Del Bello, E., Federici, A., y Lucertini, F. (2025). Virtual reality: A new frontier of physical rehabilitation. *Sensors*, 25(10), 3080. <https://doi.org/10.3390/s25103080>
- Cassidy, S. B., Dykens, E., y Williams, C. A. (2000). Prader-Willi and Angelman syndromes: Sister imprinted disorders. *American Journal of Medical Genetics*, 97(2), 136–146. [https://doi.org/10.1002/1096-8628\(200022\)97:2<136::AID-AJMG5>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/1096-8628(200022)97:2<136::AID-AJMG5>3.0.CO;2-V)
- Cassidy, S. B., Schwartz, S., Miller, J. L., y Driscoll, D. J. (2012). Prader-Willi syndrome. *Genetics in Medicine*, 14(1), 10–26. <https://doi.org/10.1038/gim.0b013e31822bead0>
- Castaño Roldán, V., Carreño Parra, L. M., González Sanabria, P., y Suárez Méndez, A. F. (2021). Uso de la realidad virtual en la neurorrehabilitación de pacientes con lesión del sistema nervioso central: Revisión sistemática. En M. del Mar Molero Jurado, Á. Martos Martínez, A. Belén Barragán Martín, y

- M. del Mar Simón Márquez (Coords.), *Investigación e intervención en salud: Revisiones sobre los nuevos retos* (pp. 481–489). Dykinson.
- Castro, R., de Chalendar, M., Vajda, I., van Breukelen, S., Courbier, S., Hedley, V., Montefusco, M., Nielsen, S. J., y Dan, D. (2021). Rare diseases. En V. Amelung, V. Stein, E. Suter, N. Goodwin, E. Nolte, y R. Balicer (Eds.), *Handbook integrated care* (pp. 763–782). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-69262-9\\_44](https://doi.org/10.1007/978-3-030-69262-9_44)
- Cattanach, B., y Kirk, M. (2004). Differential activity of maternally and paternally derived chromosome regions in mice. En P. S. Harper (Ed.), *Landmarks in medical genetics: Classic papers with commentaries* (Vol. 51, pp. 245–247). Oxford University Press.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2025). *Data and statistics on autism spectrum disorder*. <https://www.cdc.gov/autism/data-research/index.html>
- Chen, C., Visootsak, J., Dills, S., y Graham Jr, J. M. (2007). Prader-Willi syndrome: An update and review for the primary pediatrician. *Clinical Pediatrics*, 46(7), 580–591. <https://doi.org/10.1177/0009922807299314>
- Cherestal, S., Schare, M. L., Grimaldi, S., Costello, K., y DeJesus, C. (2021). Remotely conducted versus office-based virtual reality treatment for aviophobia: Questions of feasibility and accessibility. *Translational Issues in Psychological Science*, 7(3), 218–228. <https://doi.org/10.1037/tps0000303>
- Chevalère, J., Postal, V., Jauregui, J., Copet, P., Laurier, V., y Thuilleaux, D. (2015). Executive functions and Prader-Willi syndrome: Global deficit linked with intellectual level and syndrome-specific associations. *American Journal on*

*Intellectual and Developmental Disabilities*, 120(3), 215–229.

<https://doi.org/10.1352/1944-7558-120.3.215>

Ciampi, E., Uribe-San-Martin, R., Vásquez, M., Ruiz-Tagle, A., Labbe, T., Cruz, J. P.,

Lillo, P., Slachevsky, A., Reyes, D., Reyes, A., y Cárcamo-Rodríguez, C.

(2018). Relationship between social cognition and traditional cognitive

impairment in progressive multiple sclerosis and possible implicated

neuroanatomical regions. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 20, 122–

128. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.01.013>

Clausi, S., Olivito, G., Lupo, M., Siciliano, L., Bozzali, M., y Leggio, M. (2019). The

cerebellar predictions for social interactions: Theory of mind abilities in patients

with degenerative cerebellar atrophy. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12,

510. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00510>

Clayson, P. E., Kern, R. S., Nuechterlein, K. H., Knowlton, B. J., Bearden, C. E.,

Cannon, T. D., Fiske, A. P., Ghermezi, L., Hayata, J. N., Helleman, G. S.,

Horan, W. P., Kee, K., Lee, J., Subotnik, K. L., Sugar, C. A., Ventura, J., Yee,

C. M., y Green, M. F. (2019). Social vs. non-social measures of learning

potential for predicting community functioning across phase of illness in

schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 204, 104–110.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.07.046>

Consoli, A., Çabal Berthoumieu, S., Raffin, M., Thuilleaux, D., Poitou, C., Coupaye,

M., Pinto, G., Lebbah, S., Zahr, N., Tauber, M., Cohen, D., y Bonnot, O. (2019).

Effect of topiramate on eating behaviours in Prader-Willi syndrome:

TOPRADER double-blind randomised placebo-controlled study. *Translational*

*Psychiatry*, 9(1), 274. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0597-0>

- Corral, S., Arribas, D., Santamaría, P., Sueiro, M. J., y Pereña, J. (2005). *Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños-IV (WISC-IV): Adaptación española*. TEA Ediciones.
- Cox, N. S., Alison, J. A., Rasekaba, T., y Holland, A. E. (2012). Telehealth in cystic fibrosis: A systematic review. *Journal of Telemedicine and Telecare*, 18(2), 72–78. <https://doi.org/10.1258/jtt.2011.110705>
- Crino, A., Schiaffini, R., Ciampalini, P., Spera, S., Beccaria, L., Benzi, F., Bosio, L., Gargantini, C. L., Salvatoni, A., Trifiro, T. G., Livieri, E., y Genetic Obesity Study Group of Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (SIEDP). (2003). Hypogonadism and pubertal development in Prader-Willi syndrome. *European Journal of Pediatrics*, 162(5), 327–333. <https://doi.org/10.1007/s00431-002-1132-4>
- Dan, O. (2020). Recognition of emotional facial expressions in adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Adolescence*, 82, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.adolescence.2020.04.010>
- d'Arma, A., Isernia, S., Di Tella, S., Rovaris, M., Valle, A., Baglio, F., y Marchetti, A. (2021). Social cognition training for enhancing affective and cognitive theory of mind in schizophrenia: A systematic review and a meta-analysis. *The Journal of Psychology*, 155(1), 26–58. <https://doi.org/10.1080/00223980.2020.1818671>
- Davis, M. H. (1996). *Empathy: A social psychological approach*. Routledge.
- Debladis, J., Valette, M., Strenilkov, K., Mantoulan, C., Thuilleaux, D., Laurier, V., Molinas, C., Baronel, P., y Tauber, M. (2019). Face processing and exploration of social signals in Prader-Willi syndrome: A genetic signature. *Orphanet*

*Journal of Rare Diseases*, 14(1), 262. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1221-3>

Decety, J. (2010). The neurodevelopment of empathy in humans. *Developmental Neuroscience*, 32(4), 257–267. <https://doi.org/10.1159/000317771>

Decety, J., y Cowell, J. M. (2014). The complex relation between morality and empathy. *Trends in Cognitive Sciences*, 18(7), 337–339. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2014.04.008>

Decety, J., y Svetlova, M. (2012). Putting together phylogenetic and ontogenetic perspectives on empathy. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 2(1), 1–24. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2011.05.003>

deLeyer-Tiarks, J. M., Bray, M. A., Chafouleas, S. M., Kaufman, J. C., y Li, M. G. (2021). Investigating virtual reality for the delivery of self-modeling interventions: Virtual reality self-modeling as an intervention for stuttering. *Translational Issues in Psychological Science*, 7(3), 271–283. <https://doi.org/10.1037/tps0000294>

Deruelle, C., Rondan, C., Gepner, B., y Tardif, C. (2004). Spatial frequency and face processing in children with autism and Asperger syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 34(2), 199–210. <https://doi.org/10.1023/B:JADD.0000022610.09668.4c>

Devine, R. T., y Hughes, C. (2014). Relations between false belief understanding and executive function in early childhood: A meta-analysis. *Child Development*, 85(5), 1777–1794. <https://doi.org/10.1111/cdev.12237>

Dimitropoulos, A., Doernberg, E. A., Gordon, R. A., Vargo, K., Nichols, E., y Russ, S. W. (2024). Efficacy of a remote play-based intervention for children with

- Prader-Willi syndrome. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 129(4), 279–293. <https://doi.org/10.1352/1944-7558-129.4.279>
- Dimitropoulos, A., Doernberg, E. A., Russ, S. W., y Zyga, O. (2022). Intervention response by genetic subtype: PRETEND-Preschool program for children with Prader-Willi syndrome via remote parent training. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 52(12), 5191–5206. <https://doi.org/10.1007/s10803-022-05695-9>
- Dimitropoulos, A., Ferranti, A., y Lemler, M. (2013a). Expressive and receptive language in Prader-Willi syndrome: Report on genetic subtype differences. *Journal of Communication Disorders*, 46(2), 193–201. <https://doi.org/10.1016/j.jcomdis.2012.12.001>
- Dimitropoulos, A., Feurer, I. D., Butler, M. G., y Thompson, T. (2001). Emergence of compulsive behavior and tantrums in children with Prader-Willi syndrome. *American Journal on Mental Retardation*, 106(1), 39–51. [https://doi.org/10.1352/0895-8017\(2001\)106<0039:EOCBAT>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1352/0895-8017(2001)106<0039:EOCBAT>2.0.CO;2)
- Dimitropoulos, A., Ho, A., y Feldman, B. (2013b). Social responsiveness and competence in Prader-Willi syndrome: Direct comparison to autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 43(1), 103–113. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1547-3>
- Dimitropoulos, A., Zyga, O., Doernberg, E., y Russ, S. W. (2021). Show me what happens next: Preliminary efficacy of a remote play-based intervention for children with Prader-Willi syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, 108, 103820. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2020.103820>

- Dimitropoulos, A., Zyga, O., y Russ, S. W. (2017). Evaluating the feasibility of a play-based telehealth intervention program for children with Prader-Willi syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 47(9), 2814–2825. <https://doi.org/10.1007/s10803-017-3196-z>
- Dimitropoulos, A., Zyga, O., y Russ, S. W. (2019). Early social cognitive ability in preschoolers with Prader-Willi syndrome and autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 49(11), 4441–4454. <https://doi.org/10.1007/s10803-019-04152-4>
- Dittrich, B., Robinson, W. P., Knoblauch, H., Buiting, K., Schmidt, K., Gillissen-Kaesbach, G., y Horsthemke, B. (1992). Molecular diagnosis of the Prader-Willi and Angelman syndromes by detection of parent-of-origin specific DNA methylation in 15q11-13. *Human Genetics*, 90(3), 313–315. <https://doi.org/10.1007/BF00220089>
- Ditzen, B., Schaer, M., Gabriel, B., Bodenmann, G., Ehlert, U., y Heinrichs, M. (2009). Intranasal oxytocin increases positive communication and reduces cortisol levels during couple conflict. *Biological Psychiatry*, 65(9), 728–731. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.10.011>
- Domes, G., Heinrichs, M., Michel, A., Berger, C., y Herpertz, S. C. (2007). Oxytocin improves “mind-reading” in humans. *Biological Psychiatry*, 61(6), 731–733. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.07.015>
- Domes, G., Lischke, A., Berger, C., Grossmann, A., Hauenstein, K., Heinrichs, M., y Herpertz, S. C. (2010). Effects of intranasal oxytocin on emotional face processing in women. *Psychoneuroendocrinology*, 35(1), 83–93. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.06.016>

- Donaldson, Z. R., y Young, L. J. (2008). Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality. *Science*, 322(5903), 900–904. <https://doi.org/10.1126/science.1158668>
- Dong, X., Burke, M. D., Ramirez, G., Xu, Z., y Bowman-Perrott, L. (2023). A meta-analysis of social skills interventions for preschoolers with or at risk of early emotional and behavioral problems. *Behavioral Sciences*, 13(11), 940. <https://doi.org/10.3390/bs13110940>
- Dong, Y., Liu, S., Li, J., Li, J., Chen, Q., Luo, J., Li, C., Li, H., Qi, H., y Li, R. (2019). Possibility of early diagnosis in a fetus affected by Prader-Willi syndrome with maternal hetero-UPD15: A lesson to be learned. *Molecular Medicine Reports*, 20(1), 95–102. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10246>
- Donze, S. H., Damen, L., Mahabier, E. F., y Hokken-Koelega, A. C. (2020). Cognitive functioning in children with Prader-Willi syndrome during 8 years of growth hormone treatment. *European Journal of Endocrinology*, 182(4), 405–411. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0479>
- Donze, S. H., Kuppens, R. J., Bakker, N. E., van Alfen-van der Velden, J. A., y Hokken-Koelega, A. C. (2018). Bone mineral density in young adults with Prader-Willi syndrome: A randomized, placebo-controlled, crossover GH trial. *Clinical Endocrinology*, 88(6), 806–812. <https://doi.org/10.1111/cen.13567>
- Dooms, M. (2023). Orphan medical devices have come a long way. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 18, 71. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02685-7>
- Down J. L. (1887). Lettsomian lectures on some of the mental affections of childhood and youth. *British Medical Journal*, 1(1362), 256–259. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.1362.256>

- Downs, J., Blackmore, A. M., Chen, W., Nixon, G. M., y Choong, C. S. (2022). Strengths and challenging behaviors in children and adolescents with Prader-Willi syndrome: Two sides to the coin. *American Journal of Medical Genetics Part A*, *188*(5), 1488–1496. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62671>
- Durst, R., Rubin-Jabotinsky, K., Raskin, S., Katz, G., y Zislin, J. (2000). Risperidone in treating behavioural disturbances of Prader-Willi syndrome. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *102*(6), 461–465. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2000.102006461.x>
- Dykens, E. M., Lee, E., y Roof, E. (2011). Prader-Willi syndrome and autism spectrum disorders: An evolving story. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, *3*(3), 225–237. <https://doi.org/10.1007/s11689-011-9092-5>
- Dykens, E. M., Roof, E., Hunt-Hawkins, H., Daniell, C., y Jurgensmeyer, S. (2019). Profiles and trajectories of impaired social cognition in people with Prader-Willi syndrome. *PloS ONE*, *14*(10), e0223162. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223162>
- Dykens, E. M., Roof, E., Hunt-Hawkins, H., Dankner, N., Lee, E. B., Shivers, C. M., Daniell, C., y Kim, S. J. (2017). Diagnoses and characteristics of autism spectrum disorders in children with Prader-Willi syndrome. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, *9*, 18. <https://doi.org/10.1186/s11689-017-9200-2>
- Dykens, E. M., Roof, E., Hunt-Hawkins, H., y McDonald, C. (2022). The feasibility and effectiveness of a novel, on-line social skills intervention for individuals with Prader-Willi syndrome. *Frontiers in Psychiatry*, *13*, 863999. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.863999>

- Dziobek, I., Rogers, K., Fleck, S., Bahnemann, M., Heekeren, H. R., Wolf, O. T., y Convit, A. (2008). Dissociation of cognitive and emotional empathy in adults with Asperger syndrome using the Multifaceted Empathy Test (MET). *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38(3), 464–473. <https://doi.org/10.1007/s10803-007-0486-x>
- Ebert, S. (2020). Theory of mind, language, and reading: Developmental relations from early childhood to early adolescence. *Journal of Experimental Child Psychology*, 191, 104739. <https://doi.org/10.1016/j.jecp.2019.104739>
- Eisenberg, N., y Miller, P. A. (1987). The relation of empathy to prosocial and related behaviors. *Psychological Bulletin*, 101(1), 91–119. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.101.1.91>
- Eisenberg, N., y Strayer, J. (1990). *Empathy and its development*. CUP Archive.
- Ekman, P., y Friesen, W. V. (2003). *Unmasking the face: A guide to recognizing emotions from facial clues*. Ishk.
- Extremera Pacheco, N., y Fernández-Berrocal, P. (2013). Inteligencia emocional en adolescentes. *Padres y Maestros / Journal of Parents and Teachers*, 352, 34–39. <https://revistas.comillas.edu/padresymaestros/article/view/1170>
- Fabio, R. A., Semino, M., Perina, M., Martini, M., Riccio, E., Pili, G., Pani, D., y Chessa, M. (2025). Virtual reality as a tool for upper limb rehabilitation in Rett syndrome: Reducing stereotypies and improving motor skills. *Pediatric Reports*, 17(2), 49. <https://doi.org/10.3390/pediatric17020049>
- Famelart, N., Diene, G., Çabal-Berthoumieu, S., Glattard, M., Molinas, C., Tauber, M., y Guidetti, M. (2022). What underlies emotion regulation abilities? An innovative programme based on an integrative developmental approach to

- improve emotional competencies: Promising results in children with Prader-Willi syndrome. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 1038223.  
<https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.1038223>
- Fan, Y., Duncan, N. W., De Greck, M., y Northoff, G. (2011). Is there a core neural network in empathy? An fMRI based quantitative meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(3), 903–911.  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.10.009>
- Fang, X., Rychlowska, M., y Lange, J. (2022). Cross-cultural and inter-group research on emotion perception. *Journal of Cultural Cognitive Science*, 6(1), 1–7.  
<https://doi.org/10.1007/s41809-022-00102-2>
- Feldman, B. H., y Dimitropoulos, A. (2014). Face discrimination skills in Prader-Willi syndrome and autism spectrum disorder. *Journal of Mental Health Research in Intellectual Disabilities*, 7(3), 264–285.  
<https://doi.org/10.1080/19315864.2013.857744>
- Feraco, T., Pellegrino, G., Casali, N., Carretti, B., y Meneghetti, C. (2025). Social, emotional, and behavioral skills in students with or without specific learning disabilities. *Learning and Individual Differences*, 117, 102581.  
<https://doi.org/10.1016/j.lindif.2024.102581>
- Ferguson, C. J. (2009). An effect size primer: A guide for clinicians and researchers. *Professional Psychology: Research and Practice*, 40(5), 532–538.  
<https://doi.org/10.1037/a0015808>
- Fermaglich, L. J., y Miller, K. L. (2023). A comprehensive study of the rare diseases and conditions targeted by orphan drug designations and approvals over the forty

years of the Orphan Drug Act. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 18, 163.  
<https://doi.org/10.1186/s13023-023-02790-7>

Fernandes, J., Saudubray, J. M., Van den Berghe, G., y Walter, J. H. (2006). *Inborn metabolic diseases: Diagnosis and treatment*. Springer Science & Business Media.

Fernández-Pinto, I., López-Pérez, B., y Márquez, M. (2008). Empatía: Medidas, teorías y aplicaciones en revisión. *Anales de Psicología / Annals of Psychology*, 24(2), 284–298.

Fernández-Sotos, P., Torio, I., Fernández-Caballero, A., Navarro, E., González, P., Dompablo, M., y Rodríguez-Jimenez, R. (2019). Social cognition remediation interventions: A systematic mapping review. *PloS ONE*, 14(6), e0218720.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218720>

Filippova, E., y Astington, J. W. (2010). Children's understanding of social-cognitive and social-communicative aspects of discourse irony. *Child Development*, 81(3), 913–928. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2010.01442.x>

Flores, C. G., Valcante, G., Guter, S., Zaytoun, A., Wray, E., Bell, L., Jacob, S., Lewis, M. H., Driscoll, D. J., Cook Jr, E. H., y Kim, S. J. (2011). Repetitive behavior profiles: Consistency across autism spectrum disorder cohorts and divergence from Prader-Willi syndrome. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 3(4), 316–324. <https://doi.org/10.1007/s11689-011-9094-3>

Forster, J., Duis, J., y Butler, M. G. (2021). Pharmacogenetic testing of cytochrome P450 drug metabolizing enzymes in a case series of patients with Prader-Willi syndrome. *Genes*, 12(2), 152. <https://doi.org/10.3390/genes12020152>

- Foundation for Prader-Willi Research. (2025). CRISPR breakthrough brings us closer to gene therapy for PWS. *FPWR*. <https://www.fpwr.org/blog/crispr-breakthrough-brings-us-closer-to-gene-therapy-for-pws>
- Fox, R., Sinatra, R. B., Mooney, M. A., Feurer, I. D., y Butler, M. G. (1999). Visual capacity and Prader-Willi syndrome. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus*, 36(6), 331–336. <https://doi.org/10.3928/0191-3913-19991101-08>
- Fox, R., Yang, G. S., Feurer, I. D., Butler, M. G., y Thompson, T. (2001). Kinetic form discrimination in Prader-Willi syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 45(4), 317–325. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2788.2001.00326.x>
- Fridenson-Hayo, S., Berggren, S., Lassalle, A., Tal, S., Pigat, D., Bölte, S., Baron-Cohen, S., y Golan, O. (2016). Basic and complex emotion recognition in children with autism: Cross-cultural findings. *Molecular Autism*, 7(1), 52. <https://doi.org/10.1186/s13229-016-0113-9>
- Frogner, L., Hellfeldt, K., Ångström, A. K., Andershed, A. K., Källström, Å., Fanti, K. A., y Andershed, H. (2022). Stability and change in early social skills development in relation to early school performance: A longitudinal study of a Swedish cohort. *Early Education and Development*, 33(1), 17–37. <https://doi.org/10.1080/10409289.2020.1857989>
- Fu, I. N., Chen, K. L., Liu, M. R., Jiang, D. R., Hsieh, C. L., y Lee, S. C. (2023). A systematic review of measures of theory of mind for children. *Developmental Review*, 67, 101061. <https://doi.org/10.1016/j.dr.2022.101061>
- Gaab, J., Kossowsky, J., Ehlert, U., y Locher, C. (2019). Effects and components of placebos with a psychological treatment rationale—three randomized-controlled

studies. *Scientific Reports*, 9(1), 1421. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37945-1>

García, I., Rodríguez, A. A., Angelini, C., García-Sanchoyerto, M., Espinosa-Blanco, P., y Martínez, O. (2024). Effects of coping strategies on health-related quality of life of people with neuromuscular diseases. *Muscles*, 3(2), 110–120. <https://doi.org/10.3390/muscles3020011>

Garcia, S. E., y Tully, E. C. (2020). Children's recognition of happy, sad, and angry facial expressions across emotive intensities. *Journal of Experimental Child Psychology*, 197, 104881. <https://doi.org/10.1016/j.jecp.2020.104881>

Gepner, B., Deruelle, C., y Grynfeldt, S. (2001). Motion and emotion: A novel approach to the study of face processing by young autistic children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 31(1), 37–45. <https://doi.org/10.1023/A:1005609629218>

Ghadessi, M., Di, J., Wang, C., Toyozumi, K., Shao, N., Mei, C., Demanuele, C., Tang, R. S., McMillan, G., y Beckman, R. A. (2023). Decentralized clinical trials and rare diseases: A Drug Information Association Innovative Design Scientific Working Group (DIA-IDSWG) perspective. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 18, 79. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02693-7>

Göbel, A., Henning, A., Möller, C., y Aschersleben, G. (2016). The relationship between emotion comprehension and internalizing and externalizing behavior in 7- to 10-year-old children. *Frontiers in Psychology*, 7, 1917. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01917>

Golan, O., Gordon, I., Fichman, K., y Keinan, G. (2018). Specific patterns of emotion recognition from faces in children with ASD: Results of a cross-modal matching

paradigm. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 48(3), 844–852.  
<https://doi.org/10.1007/s10803-017-3389-5>

Gómez-Ortiz, O., Romera, E. M., y Ortega-Ruiz, R. (2017). La competencia para gestionar las emociones y la vida social y su relación con el fenómeno del acoso y la convivencia escolar. *Revista Interuniversitaria de Formación del Profesorado*, 88, 27–38.  
<https://redined.educacion.gob.es/xmlui/handle/11162/137343>

Griggs, J. (2019). Single-case study of appetite control in Prader-Willi syndrome, over 12-years by the Indian extract *Caralluma fimbriata*. *Genes*, 10(6), 447.  
<https://doi.org/10.3390/genes10060447>

Gross-Tsur, V., Hirsch, H. J., Benarroch, F., y Eldar-Geva, T. (2012). The FSH-inhibin axis in Prader-Willi syndrome: Heterogeneity of gonadal dysfunction. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 10, 39.  
<https://doi.org/10.1186/1477-7827-10-39>

Guastella, A. J., Einfeld, S. L., Gray, K. M., Rinehart, N. J., Tonge, B. J., Lambert, T. J., y Hickie, I. B. (2010). Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders. *Biological Psychiatry*, 67(7), 692–694.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.020>

Guastella, A. J., Mitchell, P. B., y Dadds, M. R. (2008). Oxytocin increases gaze to the eye region of human faces. *Biological Psychiatry*, 63(1), 3–5.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.06.026>

Guinovart, M., Coronas, R., y Caixàs, A. (2019). Psychopathological disorders in Prader-Willi syndrome. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English Edition)*, 66(9), 579–587. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.03.004>

- Gunay-Aygun, M., Schwartz, S., Heeger, S., O'Riordan, M. A., y Cassidy, S. B. (2001). The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics*, 108(5), e92. <https://doi.org/10.1542/peds.108.5.e92>
- Halit, H., Grice, S. J., Bolton, P., y Johnson, M. H. (2008). Face and gaze processing in Prader-Willi syndrome. *Journal of Neuropsychology*, 2(1), 65–77. <https://doi.org/10.1348/174866407X243305>
- Hanchett, J. M. (1996). Menstrual periods in Prader-Willi syndrome women. *American Journal of Medical Genetics*, 64(4), 11.
- Hartin, S. N., Hossain, W. A., Weisensel, N., y Butler, M. G. (2018). Three siblings with Prader-Willi syndrome caused by imprinting center microdeletions and review. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 176(4), 886–895. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38627>
- Hartley, S. L., MacLean Jr, W. E., Butler, M. G., Zarcone, J., y Thompson, T. (2005). Maladaptive behaviors and risk factors among the genetic subtypes of Prader-Willi syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 136(2), 140–145. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30771>
- Henry, J. D., Von Hippel, W., Molenberghs, P., Lee, T., y Sachdev, P. S. (2016). Clinical assessment of social cognitive function in neurological disorders. *Nature Reviews Neurology*, 12(1), 28–39. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.229>
- Herba, C., y Phillips, M. (2004). Annotation: Development of facial expression recognition from childhood to adolescence: Behavioural and neurological

perspectives. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45(7), 1185–1198.  
<https://doi.org/10.1111/j.14697610.2004.00316.x>

Hermans, K., Achterhof, R., Myin-Germeys, I., Kasanova, Z., Kirtley, O., y Schneider, M. (2019). Improving ecological validity in research on social cognition. En K. E. Lewandowski y A. Moustafa (Eds.), *Social cognition in psychosis* (pp. 249–268). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815315-4.00010-0>

Ho, A. Y., y Dimitropoulos, A. (2010). Clinical management of behavioral characteristics of Prader-Willi syndrome. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 6(1), 107–118. <https://doi.org/10.2147/ndt.s5560>

Hoffman, H. G., Meyer, W. J., Drever, S. A., Soltani, M., Atzori, B., Herrero, R., Alhalabi, W., Richards, T. L., Sharar, S. R., Jensen, M. P., y Patterson, D. R. (2019). Virtual reality distraction to help control acute pain during medical procedures. En A. Rizzo y S. Bouchard (Eds.), *Virtual reality for psychological and neurocognitive interventions* (pp. 195–208). Springer.

Hofmann, S. G., Doan, S. N., Sprung, M., Wilson, A., Ebesutani, C., Andrews, L. A., Curtiss, J., y Harris, P. L. (2016). Training children's theory-of-mind: A meta-analysis of controlled studies. *Cognition*, 150, 200–212.  
<https://doi.org/10.1016/j.cognition.2016.01.006>

Hogart, A., Wu, D., LaSalle, J. M., y Schanen, N. C. (2010). The comorbidity of autism with the genomic disorders of chromosome 15q11.2-q13. *Neurobiology of Disease*, 38(2), 181–191. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2008.08.011>

Holder, H. B., y Kirkpatrick, S. W. (1991). Interpretation of emotion from facial expressions in children with and without learning disabilities. *Journal of*

*Learning Disabilities*, 24(3), 170–177.

<https://doi.org/10.1177/002221949102400305>

Holland, A. J., Whittington, J. E., Butler, J., Webb, T., Boer, H., y Clarke, D. (2003).

Behavioural phenotypes associated with specific genetic disorders: Evidence from a population-based study of people with Prader-Willi syndrome. *Psychological Medicine*, 33, 141–153.

<https://doi.org/10.1017/S0033291702006736>

Hollander, E., Bartz, J., Chaplin, W., Phillips, A., Sumner, J., Soorya, L., Anagnostu,

E., y Wasserman, S. (2007). Oxytocin increases retention of social cognition in autism. *Biological Psychiatry*, 61(4), 498–503.

<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.05.030>

Holm, V. A., Cassidy, S. B., Butler, M. G., Hanchett, J. M., Greenswag, L. R.,

Whitman, B. Y., y Greenberg, F. (1993). Prader-Willi syndrome: Consensus diagnostic criteria. *Pediatrics*, 91(2), 398–402.

<https://doi.org/10.1542/peds.91.2.398>

Holsen, L. M., Zarcone, J. R., Chambers, R., Butler, M. G., Bittel, D. C., Brooks, W.

M., Thompson, T. I., y Savage, C. R. (2009). Genetic subtype differences in neural circuitry of food motivation in Prader-Willi syndrome. *International Journal of Obesity*, 33(2), 273–283. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.255>

Honea, R. A., Holsen, L. M., Lepping, R. J., Perea, R., Butler, M. G., Brooks, W. M., y

Savage, C. R. (2012). The neuroanatomy of genetic subtype differences in Prader-Willi syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 159(2), 243–253.

<https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32022>

- Hopkins, I. M., Gower, M. W., Perez, T. A., Smith, D. S., Amthor, F. R., Casey Wimsatt, F., y Biasini, F. J. (2011). Avatar assistant: Improving social skills in students with an ASD through a computer-based intervention. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *41*(11), 1543–1555. <https://doi.org/10.1007/s10803-011-1179-z>
- Howe-Davies, H., Hobson, C., Waters, C., y van Goozen, S. H. M. (2023). Emotional and socio-cognitive processing in young children with symptoms of anxiety. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *32*(10), 2077–2088. <https://doi.org/10.1007/s00787-022-02050-2>
- Høybye, C., Holland, A. J., Driscoll, D. J., y Clinical and Scientific Advisory Board of The International Prader-Willi Syndrome Organisation. (2021). Time for a general approval of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *16*(1), 69. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01651-x>
- Høybye, C., y Tauber, M. (2022). Approach to the patient with Prader-Willi syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *107*(6), 1698–1705. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac082>
- Høybye, C., Thoren, M., y Böhm, B. (2005). Cognitive, emotional, physical and social effects of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, *49*(4), 245–252. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2005.00641.x>
- Hughes, C., Russell, J., y Robbins, T. W. (1994). Evidence for executive dysfunction in autism. *Neuropsychologia*, *32*(4), 477–492. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(94\)90092-2](https://doi.org/10.1016/0028-3932(94)90092-2)

- Hurren, B. J., y Flack, N. A. (2016). Prader-Willi syndrome: A spectrum of anatomical and clinical features. *Clinical Anatomy*, 29(5), 590–605.  
<https://doi.org/10.1002/ca.22686>
- Iacoboni, M. (2009). Imitation, empathy, and mirror neurons. *Annual Review of Psychology*, 60, 653–670.  
<https://doi.org/10.1146/annurev.psych.60.110707.163604>
- Im-Bolter, N., Agostino, A., y Owens-Jaffray, K. (2016). Theory of mind in middle childhood and early adolescence: Different from before? *Journal of Experimental Child Psychology*, 149, 98–115.  
<https://doi.org/10.1016/j.jecp.2015.12.006>
- Imuta, K., Henry, J. D., Slaughter, V., Selcuk, B., y Ruffman, T. (2016). Theory of mind and prosocial behavior in childhood: A meta-analytic review. *Developmental Psychology*, 52(8), 1192–1205.  
<https://doi.org/10.1037/dev0000140>
- Jolliffe, D., y Farrington, D. P. (2006). Development and validation of the basic empathy scale. *Journal of Adolescence*, 29(4), 589–611.  
<https://doi.org/10.1016/j.adolescence.2005.08.010>
- Jonker, A. H., Buckinx, T., Pannese, L., Klap, P., Sahel, J. A., y Dooms, M. (2024). Lessons learned from the RE(ACT) conference on medical devices for rare diseases. *European Journal of Medical Genetics*, 72, 104976.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2024.104976>
- Kalron, A., Fonkatz, I., Frid, L., Baransi, H., y Achiron, A. (2016). The effect of balance training on postural control in people with multiple sclerosis using the CAREN virtual reality system: A pilot randomized controlled trial. *Journal of*

*Neuroengineering and Rehabilitation*, 13(1), 13. <https://doi.org/10.1186/s12984-016-0124-y>

Kalsner, L., y Chamberlain, S. J. (2015). Prader-Willi, Angelman, and 15q11-q13 duplication syndromes. *Pediatric Clinics of North America*, 62(3), 587–606. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2015.03.004>

Kasari, C., Freeman, S. F., y Hughes, M. A. (2001). Emotion recognition by children with Down syndrome. *American Journal on Mental Retardation*, 106(1), 59–72. [https://doi.org/10.1352/0895-8017\(2001\)106<0059:ERBCWD>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1352/0895-8017(2001)106<0059:ERBCWD>2.0.CO;2)

Kawa, R., Saemundsen, E., Lóa Jónsdóttir, S., Hellendoorn, A., Lemcke, S., Canal-Bedia, R., García-Primo, P., y Moilanen, I. (2017). European studies on prevalence and risk of autism spectrum disorders according to immigrant status—A review. *The European Journal of Public Health*, 27(1), 101–110. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckw206>

Kessler, H., Bayerl, P., Deighton, R. M., y Traue, H. C. (2002). Facially expressed emotion labeling (FEEL): PC-gestützter Test zur Emotionserkennung. *Verhaltenstherapie und Verhaltensmedizin*, 23(3), 297–306.

Key, A. P., Jones, D., y Dykens, E. M. (2013). Social and emotional processing in Prader-Willi syndrome: Genetic subtype differences. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 5(1), 7. <https://doi.org/10.1186/1866-1955-5-7>

Kim, S. E., Jin, D. K., Cho, S. S., Kim, J. H., Hong, S. D., Paik, K. H., Oh, Y. J., Kim, A., H., Kwon, E. K., y Choe, Y. H. (2006). Regional cerebral glucose metabolic abnormality in Prader-Willi syndrome: A 18F-FDG PET study under sedation. *Journal of Nuclear Medicine*, 47(7), 1088–1092.

- Kim, Y., Lee, Y. J., Kim, S. Y., Cheon, C. K., y Lim, H. H. (2020). Successful rapid weight reduction and the use of liraglutide for morbid obesity in adolescent Prader-Willi syndrome. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 25(1), 52–56. <https://doi.org/10.6065/apem.2020.25.1.52>
- Kim, Y., Wang, S. E., y Jiang, Y. H. (2019). Epigenetic therapy of Prader-Willi syndrome. *Translational Research*, 208, 105–118. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2019.02.012>
- Koenig, K., Klin, A., y Schultz, R. (2004). Deficits in social attribution ability in Prader-Willi syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 34(5), 573–582. <https://doi.org/10.1007/s10803-004-2551-z>
- Korkman, M., Kirk, U., y Kemp, S. (2007). *NEPSY-Second Edition (NEPSY-II)*. Harcourt Assessment.
- Korkman, M., Kirk, U., y Kemp, S. (2014). *NEPSY-II: Evaluación neuropsicológica infantil*. Pearson Educación.
- Korkmaz, B. (2011). Theory of mind and neurodevelopmental disorders of childhood. *Pediatric Research*, 69(5), 101–108. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e318212c177>
- Krysko, K. M., y Rutherford, M. D. (2009). A threat-detection advantage in those with autism spectrum disorders. *Brain and Cognition*, 69(3), 472–480. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2008.10.002>
- Laamanen, P., Kiuru, N., Kiviruusu, O., y Lindblom, J. (2024). Facial emotion recognition and social-emotional problems in middle childhood: Assessment of directional effects. *International Journal of Behavioral Development*, 48(4), 291–303. <https://doi.org/10.1177/01650254241233522>

- Lamm, C., Decety, J., y Singer, T. (2011). Meta-analytic evidence for common and distinct neural networks associated with directly experienced pain and empathy for pain. *Neuroimage*, *54*(3), 2492–2502. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.10.014>
- Langouët, M., Gorka, D., Orniacki, C., Dupont-Thibert, C. M., Chung, M. S., Glatt-Deeley, H. R., Germain, N., Crandall, L. J., Cotney, J. L., y Chamberlain, S. J. (2020). Specific ZNF274 binding interference at SNORD116 activates the maternal transcripts in Prader-Willi syndrome neurons. *Human Molecular Genetics*, *29*(19), 3285–3295. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddaa210>
- Laugeson, E. A., Gantman, A., Kapp, S. K., Orenski, K., y Ellingsen, R. (2015). A randomized controlled trial to improve social skills in young adults with autism spectrum disorder: The UCLA PEERS® program. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *45*(12), 3978–3989. <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2504-8>
- Lawrence, K., Campbell, R., y Skuse, D. (2015). Age, gender, and puberty influence the development of facial emotion recognition. *Frontiers in Psychology*, *6*, 761. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00761>
- Lázaro, E., Amayra, I., López-Paz, J. F., Martínez, O., Pérez, M., Berrocoso, S., Al-Rashaida, M., García, M., Luna, P., Pérez-Núñez, P., Rodríguez, A. A., Fernández, P., Parada-Fernández, P., y Oliva-Macías, M. (2020). Using a virtual serious game (Deusto-e-motion 1.0) to assess the theory of mind in primary school children: Observational descriptive study. *JMIR Serious Games*, *8*(2), e12971. <https://doi.org/10.2196/12971>

- Lázaro, E., Amayra, I., López-Paz, J. F., Martínez, O., Pérez, M., Berrocoso, S., García, M., Jometón, A., Al-Rashaida, M., Oliva, M., Parada, P., y Hoffmann, H. (2019). Instrument for assessing the ability to identify emotional facial expressions in healthy children and in children with ADHD: The FEEL test. *Journal of Attention Disorders*, 23(6), 563–569. <https://doi.org/10.1177/1087054716682335>
- Lecannelier, F. (2004). Los aportes de la teoría de la mente (ToM) a la psicopatología del desarrollo. *Terapia Psicológica*, 22(1), 61–67.
- Lecce, S., Bianco, F., Devine, R. T., Hughes, C., y Banerjee, R. (2014). Promoting theory of mind during middle childhood: A training program. *Journal of Experimental Child Psychology*, 126, 52–67. <https://doi.org/10.1016/j.jecp.2014.03.002>
- Lecce, S., y Devine, R. T. (2022). Theory of mind at school: Academic outcomes and the influence of the school context. *Infant and Child Development*, 31(1), e2274. <https://doi.org/10.1002/icd.2274>
- Lecka-Ambroziak, A., Wysocka-Mincewicz, M., Doleżal-Ołtarzewska, K., Zygmunt-Górska, A., Wędrychowicz, A., Żak, T., Noczyńska, A., Birkholz-Walerzak, D., Stawerska, R., Hilczer, M., Obara-Moszyńska, M., Rabska-Pietrzak, B., Gołębiowska, E., Dudek, A., Petriczko, E., Szalecki, M., y Polish Coordination Group for rhGH Treatment. (2021). Effects of recombinant human growth hormone treatment, depending on the therapy start in different nutritional phases in paediatric patients with Prader-Willi syndrome: A polish multicentre study. *Journal of Clinical Medicine*, 10(14), 3176. <https://doi.org/10.3390/jcm10143176>

- Ledbetter, D. H., Riccardi, V. M., Airhart, S. D., Strobel, R. J., Keenan, B. S., y Crawford, J. D. (1981). Deletions of chromosome 15 as a cause of the Prader-Willi syndrome. *New England Journal of Medicine*, 304(6), 325–329. <https://doi.org/10.1056/NEJM198102053040604>
- Lembke, A., y Ketter, T. A. (2002). Impaired recognition of facial emotion in mania. *American Journal of Psychiatry*, 159(2), 302–304. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.2.30>
- Liu, C., Zhang, X., Wang, J., Zhang, Y., Wang, A., Lu, J., Huang, Y., Liu, S., Wu, J., Du, L., Yang, J., Ding, H., Liu, L., Zhao, X., y Yin, A. (2019a). Genetic testing for Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome in the clinical practice of Guangdong Province, China. *Molecular Cytogenetics*, 12(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s13039-019-0420-x>
- Liu, T. L., Wang, P. W., Yang, Y. H. C., Hsiao, R. C., Su, Y. Y., Shyi, G. C. W., y Yen, C. F. (2019b). Deficits in facial emotion recognition and implicit attitudes toward emotion among adolescents with high functioning autism spectrum disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 90, 7–13. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2018.12.010>
- Lo, S. T., Collin, P. J., y Hokken-Koelega, A. C. (2015). Visual-motor integration in children with Prader-Willi syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 59(9), 827–834. <https://doi.org/10.1111/jir.12197>
- Lo, S. T., Siemensma, E., Collin, P., y Hokken-Koelega, A. (2013). Impaired theory of mind and symptoms of autism spectrum disorder in children with Prader-Willi syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, 34(9), 2764–2773. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2013.05.024>

- López-Paz, J. F., Amayra, I., Lázaro, E., De la Cruz Beldarrain, A., y Alday, E. (2009). Effectiveness of a psycho-educational online program directed to children and teenagers with neuromuscular disease. *Journal of eHealth Technology and Application*, 7(2), 72–77.
- Lorenzo, G., Lledó, A., Pomares, J., y Roig, R. (2019). Design and application of an immersive virtual reality system to enhance emotional skills for children with autism spectrum disorders. *Computers & Education*, 98(1), 192–205. <https://doi.org/10.1016/j.compedu.2016.03.018>
- Losh, M., Martin, G. E., Klusek, J., Hogan-Brown, A. L., y Sideris, J. (2012). Social communication and theory of mind in boys with autism and fragile X syndrome. *Frontiers in Psychology*, 3, 266. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00266>
- Lukoshe, A., White, T., Schmidt, M. N., van der Lugt, A., y Hokken-Koelega, A. C. (2013). Divergent structural brain abnormalities between different genetic subtypes of children with Prader-Willi syndrome. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 5(1), 31. <https://doi.org/10.1186/1866-1955-5-31>
- Maat, A., Fett, A. K., Derks, E., y Group Investigators. (2012). Social cognition and quality of life in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 137(1–3), 212–218. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.02.017>
- Maggio, M. G., Cezar, R. P., Milardi, D., Borzelli, D., De Marchis, C., D'avella, A., Quartarone, A., y Calabrò, R. S. (2023). Do patients with neurological disorders benefit from immersive virtual reality? A scoping review on the emerging use of the computer-assisted rehabilitation environment. *European Journal of Physical*

*and Rehabilitation Medicine*, 60(1), 37–43. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.23.08025-5>

Malatesta, G., D'Anselmo, A., Prete, G., Lucafò, C., Faieta, L., y Tommasi, L. (2024). The predictive role of the posterior cerebellum in the processing of dynamic emotions. *The Cerebellum*, 23(2), 545–553. <https://doi.org/10.1007/s12311-023-01574-w>

Manning, K. E., McAllister, C. J., Ring, H. A., Finer, N., Kelly, C. L., Sylvester, K. P., Fletcher, P. C., Morrell, N. W., Garnett, M. R., Manford, M. R. A., y Holland, A. J. (2016). Novel insights into maladaptive behaviours in Prader-Willi syndrome: Serendipitous findings from an open trial of vagus nerve stimulation. *Journal of Intellectual Disability Research*, 60(2), 149–155. <https://doi.org/10.1111/jir.12203>

Manzardo, A. M., Loker, J., Heinemann, J., Loker, C., y Butler, M. G. (2018). Survival trends from the Prader-Willi syndrome association (USA) 40-year mortality survey. *Genetics in Medicine*, 20(1), 24–30. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.92>

Marsh, A. A., Yu, H. H., Pine, D. S., y Blair, R. J. R. (2010). Oxytocin improves specific recognition of positive facial expressions. *Psychopharmacology*, 209(3), 225–232. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-1780-4>

Martínez, M. J. C., y van Tuylen Domínguez, N. (2021). Funciones ejecutivas cálidas y su relación con la teoría de la mente. *Revista de Investigación de la Escuela de Ciencias Psicológicas*, (4), 53–62. <https://doi.org/10.57247/riec.vi4.74>

Martínez, O., Amayra, I., López-Paz, J. F., Lázaro, E., Caballero, P., García, I., Rodríguez, A. A., García, M., Luna, P. M., Pérez-Núñez, P., Barrera, J., Passi, N., Berrocoso, S., Pérez, M., y Al-Rashaida, M. (2021). Effects of teleassistance

on the quality of life of people with rare neuromuscular diseases according to their degree of disability. *Frontiers in Psychology*, *12*, 637413. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.637413>

Martínez, O., Jometón, A., Pérez, M., Lázaro, E., Amayra, I., López-Paz, J. F., Oliva, M., Parada, P., Berrocoso, S., Iglesias, A., Caballero, P., De Nicolás y Martínez, L., y Bárcena, J. E. (2014). Effectiveness of teleassistance at improving quality of life in people with neuromuscular diseases. *The Spanish Journal of Psychology*, *17*, E86. <https://doi.org/10.1017/sjp.2014.89>

Martínez Pérez, L., Muñoz Ruata, J., y García García, E. (2010). El síndrome Prader-Willi: Características cognitivas e implicaciones educativas. *Psicología Educativa*, *16*(1), 41–51. <https://doi.org/10.5093/ED2010V16N1A4>

Masoomi, M., Saeidi, M., Cedeno, R., Shahrivar, Z., Tehrani-Doost, M., Ramirez, Z., Aishwarya Gandi, D., y Gunturu, S. (2025). Emotion recognition deficits in children and adolescents with autism spectrum disorder: A comprehensive meta-analysis of accuracy and response time. *Frontiers in Child and Adolescent Psychiatry*, *3*, 1520854. <https://doi.org/10.3389/frcha.2024.1520854>

Mayer, J. D., Roberts, R. D., y Barsade, S. G. (2008). Human abilities: Emotional intelligence. *Annual Review of Psychology*, *59*, 507–536. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093646>

McDonald, N. M., y Messinger, D. S. (2011). The development of empathy: How, when, and why. En A. Acerbi, J. A. Lombo, y J. J. Sanguineti (Eds.), *Free will, emotions, and moral actions: Philosophy and neuroscience in dialogue* (pp. 333–359). IF-Press.

- McDonald, S., Wearne, T., y Kelly, M. (2023). Calling on clinicians to get social and emotional. *The Clinical Neuropsychologist*, 37(3), 506–544. <https://doi.org/10.1080/13854046.2022.2085176>
- McGeary, D. D., McGeary, C. A., y Gatchel, R. J. (2012). A comprehensive review of telehealth for pain management: Where we are and the way ahead. *Pain Practice*, 12(7), 570–577. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2012.00534.x>
- Medina Déniz, K. (2020). *Teoría de la mente y empatía, ¿relacionadas o independientes?* [Trabajo de fin de grado, Universidad de La Laguna]. Universidad de La Laguna.
- Meinhardt-Injac, B., Daum, M. M., y Meinhardt, G. (2020). Theory of mind development from adolescence to adulthood: Testing the two-component model. *The British Journal of Developmental Psychology*, 38(2), 289–303. <https://doi.org/10.1111/bjdp.12320>
- de Mello, C. B., da Silva Gusmão Cardoso, T., y Alves, M. V. C. (2023). Social cognition development and socioaffective dysfunction in childhood and adolescence. En P. S. Boggio, T. S. H. Wingenbach, M. L. da Silveira Coêlho, W. E. Comfort, L. Murrins Marques, y M. V. C. Alves (Eds.), *Social and affective neuroscience of everyday human interaction: From theory to methodology* (pp. 161–175). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-08651-9\\_10](https://doi.org/10.1007/978-3-031-08651-9_10)
- Méndez-Rosado, L. A., García, D., Molina-Gamboa, O., García, A., de León, N., Lantigua-Cruz, A., y Liehr, T. (2020). Algorithm for the diagnosis of patients with neurodevelopmental disorders and suspicion of a genetic

syndrome. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 118(1), 47–60.  
<https://doi.org/10.5546/aap.2020.eng.52>

Mestre, M. V., Samper, P., Frías, M. D., y Tur, A. M. (2009). Are women more empathetic than men? A longitudinal study in adolescence. *The Spanish Journal of Psychology*, 12(1), 76–83. <https://doi.org/10.1017/S1138741600001499>

Metternich, B., Wagner, K., Geiger, M. J., Schulze-Bonhage, A., Hirsch, M., y Schöenberg, M. (2022). Affective empathy, theory of mind and social functioning in patients with focal epilepsy. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 887411. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.887411>

Mikolajczak, M. (2020). Emotional competence. En B. J. Carducci y C. S. Nave (Eds.), *The Wiley encyclopedia of personality and individual differences: Personality processes and individual differences* (pp. 137–141). John Wiley & Sons. <https://doi.org/10.1002/9781119547174.ch200>

Mikolajczak, M., Avalosse, H., Vancorenland, S., Verniest, R., Callens, M., van Broeck, N., Fantini-Hauwel, C., y Mierop, A. (2015). A nationally representative study of emotional competence and health. *Emotion*, 15(5), 653–667. <https://doi.org/10.1037/emo0000034>

Mikulic, I. M., Crespi, M., y Radusky, P. (2015). Construcción y validación del inventario de competencias socioemocionales para adultos (ICSE). *Interdisciplinaria*, 32(2), 307–329.

Miller, J. L., Couch, J. A., Schmalfuss, I., He, G., Liu, Y., y Driscoll, D. J. (2007). Intracranial abnormalities detected by three-dimensional magnetic resonance imaging in Prader-Willi syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 143(5), 476–483. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31508>

- Miller, J. L., Lynn, C. H., Driscoll, D. C., Goldstone, A. P., Gold, J. A., Kimonis, V., Dykens, E., Butler, M. G., Shuster, J. J., y Driscoll, D. J. (2011). Nutritional phases in Prader-Willi syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, *155*(5), 1040–1049. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33951>
- Mitchell, R. L., y Phillips, L. H. (2015). The overlapping relationship between emotion perception and theory of mind. *Neuropsychologia*, *70*, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.02.018>
- Monaghan, K. G., Wiktor, A., y Van Dyke, D. L. (2002). Diagnostic testing for Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome: A cost comparison. *Genetics in Medicine*, *4*(6), 448–450. <https://doi.org/10.1097/01.GIM.0000035619.13886.AE>
- Morales Hidalgo, P., Voltas Moreso, N., y Canals Sans, J. (2021). Autism spectrum disorder prevalence and associated sociodemographic factors in the school population: EPINED study. *Autism*, *25*(7), 1999–2011. <https://doi.org/10.1177/1362361321100771>
- Mourelo Álvarez, E., Ruiz Ortega, M., Sandonís Ruiz, L. M., Sainz Lobato, I., y San Millán de Clascá, I. (2017). *Guía de actuación en el síndrome de Prader-Willi: Guía dirigida a personal sanitario para el adecuado conocimiento y manejo de una enfermedad poco frecuente llamada síndrome de Prader-Willi*. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco.
- Moya-Albiol, L., Herrero, N., y Bernal, M. C. (2010). The neural bases of empathy. *Revista de Neurología*, *50*(2), 89–100.
- Mul, C. L., Stagg, S. D., Herbelin, B., y Aspell, J. E. (2018). The feeling of me feeling for you: Interoception, alexithymia and empathy in autism. *Journal of Autism*

and *Developmental Disorders*, 48(9), 2953–2967.

<https://doi.org/10.1007/s10803-018-3564-3>

Napolitano, A., Schiavi, S., La Rosa, P., Rossi-Espagnet, M. C., Petrillo, S., Bottino, F., Tagliente, E., Longo, D., Lupi, E., Casula, L., Valeri, G., Piemonte, F., Trezza, V., y Vicari, S. (2022). Sex differences in autism spectrum disorder: Diagnostic, neurobiological, and behavioral features. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 889636. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.889636>

Navarro, E. (2022). What is theory of mind? A psychometric study of theory of mind and intelligence. *Cognitive Psychology*, 136, 101495. <https://doi.org/10.1016/j.cogpsych.2022.101495>

Nelis, D., Kotsou, I., Quoidbach, J., Hansenne, M., Weytens, F., Dupuis, P., y Mikolajczak, M. (2011). Increasing emotional competence improves psychological and physical well-being, social relationships, and employability. *Emotion*, 11(2), 354–366. <https://doi.org/10.1037/a0021554>

Nguengang Wakap, S., Lambert, D. M., Olry, A., Rodwell, C., Gueydan, C., Lanneau, V., Murphy, D., Le Cam, Y., y Rath, A. (2020). Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: Analysis of the Orphanet database. *European Journal of Human Genetics*, 28(2), 165–173. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0508-0>

Nicholls, R. D., Knoll, J. H., Butler, M. G., Karam, S., y Lalande, M. (1989). Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in non-deletion Prader-Willi syndrome. *Nature*, 342(6247), 281–285.

- Nilsson, N. C., Nordahl, R., y Serafin, S. (2016). Immersion revisited: A review of existing definitions of immersion and their relation to different theories of presence. *Human Technology*, 12(2), 108–134.
- Noordam, C., Höybye, C., y Eiholzer, U. (2021). Prader-willi syndrome and hypogonadism: A review article. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5), 2705. <https://doi.org/10.3390/ijms22052705>
- Ogata, H., Ihara, H., Murakami, N., Gito, M., Kido, Y., y Nagai, T. (2014). Autism spectrum disorders and hyperactive/impulsive behaviors in Japanese patients with Prader-Willi syndrome: A comparison between maternal uniparental disomy and deletion cases. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 164(9), 2180–2186. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36615>
- O'Grady, C., Kliesch, C., Smith, K., y Scott-Phillips, T. C. (2015). The ease and extent of recursive mindreading, across implicit and explicit tasks. *Evolution and Human Behavior*, 36(4), 313–322. <https://doi.org/10.1016/j.evolhumbehav.2015.01.004>
- Ogura, K., Fujii, T., Abe, N., Hosokai, Y., Shinohara, M., Takahashi, S., y Mori, E. (2011). Small gray matter volume in orbitofrontal cortex in Prader-Willi syndrome: A voxel-based MRI study. *Human Brain Mapping*, 32(7), 1059–1066. <https://doi.org/10.1002/hbm.21089>
- Oliva Macías, M. (2015). *Reconocimiento de expresión facial emocional en niños y adolescentes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad mediante un instrumento de realidad virtual* [Tesis doctoral, Universidad de Deusto]. Universidad de Deusto.

- Oliveira, C., Faria, S., Simões de Almeida, R., Queirós, C., y Marques, A. (2021). Virtual reality in social skills training for people with schizophrenia. *Translational Issues in Psychological Science*, 7(3), 248–260. <https://doi.org/10.1037/tps0000301>
- Osborne-Crowley, K. (2020). Social cognition in the real world: Reconnecting the study of social cognition with social reality. *Review of General Psychology*, 24(2), 144–158. <https://doi.org/10.1177/1089268020906483>
- Ozonoff, S., Pennington, B. F., y Rogers, S. J. (1990). Are there emotion perception deficits in young autistic children? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 31(3), 343–361. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1990.tb01574.x>
- Pacoricona Alfaro, D. L., Lemoine, P., Ehlinger, V., Molinas, C., Diene, G., Valette, M., Pinto, G., Coupaye, M., Poitou-Bernert, C., Thuilleaux, D., Arnaud, C., y Tauber, M. (2019). Causes of death in Prader-Willi syndrome: Lessons from 11 years' experience of a national reference center. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14(1), 238. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1214-2>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E.W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... y Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Parsons, S., y Cobb, S. (2016). State-of-the-art of virtual reality technologies for children on the autism spectrum. En A. Shamir y M. Margalit (Eds.), *Technology and students with special educational needs* (pp. 77–88). Routledge.

- Paz, E. V., Giacchino, M., Leist, M., Chirilla, C., Petracca, L., y Agosta, G. (2024). Telerrehabilitación de sujetos con trastornos del neurodesarrollo durante el confinamiento por COVID-19. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 53(2), 149–157. <https://doi.org/10.1016/j.rcpeng.2022.03.002>
- Pellicano, E. (2007). Links between theory of mind and executive function in young children with autism: Clues to developmental primacy. *Developmental Psychology*, 43(4), 974–990. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.43.4.974>
- Pennington, S., Stutzman, D., y Sannar, E. (2021). Pitolisant in an adolescent with Prader-Willi syndrome. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 26(4), 405–410. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-26.4.405>
- Pérez-Pichardo, M. F., Ruz-Sahrur, A., Barrera-Morales, K., y Moo-Estrella, J. (2018). Medidas directas e indirectas de las funciones ejecutivas en niños con trastorno de espectro autista. *Acta Pediátrica de México*, 39(1), 13–22. <https://doi.org/10.18233/apm1no1pp13-221536>
- Pickles, A., Le Couteur, A., Leadbitter, K., Salomone, E., Cole-Fletcher, R., Tobin, H., Gammer, I., Lowry, J., Vamvakas, G., Byford, S., Aldred, C., Slonims, V., McConachie, H., Howlin, P., Parr, J., Charman, T., y Green, J. (2016). Parent-mediated social communication therapy for young children with autism (PACT): Long-term follow-up of a randomised controlled trial. *The Lancet*, 388(10059), 2501–2509. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31229-6](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31229-6)
- Pierce, J. E., y Péron, J. (2020). The basal ganglia and the cerebellum in human emotion. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 15(5), 599–613. <https://doi.org/10.1093/scan/nsaa076>

- Piggot, J., Kwon, H., Mobbs, D., Blasey, C., Lotspeich, L., Menon, V., Bookheimer, S., y Reiss, A. L. (2004). Emotional attribution in high-functioning individuals with autistic spectrum disorder: A functional imaging study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 43(4), 473–480. <https://doi.org/10.1097/00004583-200404000-00014>
- Popay, J., Roberts, H., Sowden, A., Petticrew, M., Arai, L., Rodgers, M., Britten, N., Roen, K., y Duffy, S. (2006). *Guidance on the conduct of narrative synthesis in systematic reviews: A product from the ESRC Methods Programme*. Lancaster University.
- Posada, M., Martín-Arribas, C., Ramírez, A., Villaverde, A., y Abaitua, I. (2008). Enfermedades raras: Concepto, epidemiología y situación actual en España. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 31(2), 9–20.
- Prader, A., Labhart, A., y Willi, H. (1956). Ein syndrom von adipositas, kleinwuchs, kryptorchismus und oligophrenie nach myatonieartigem zustand im neugeborenenalter. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 86, 1260–1261.
- Premack, D., y Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral and Brain Sciences*, 1(4), 515–526. <https://doi.org/10.1017/S0140525X00076512>
- Rakoczy, H. (2022). Foundations of theory of mind and its development in early childhood. *Nature Reviews Psychology*, 1(4), 223–235. <https://doi.org/10.1038/s44159-022-00037-z>
- Reynoso, C., Rangel, M. J., y Melgar, V. (2017). El trastorno del espectro autista: Aspectos etiológicos, diagnósticos y terapéuticos. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 55(2), 214–222.

- Riera-Mestre, A. (2022). Las enfermedades minoritarias en España: Una mirada hacia adelante. *Medicina Clínica*, 158(6), 274–276.  
<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.10.006>
- Riva, G., Gutiérrez-Maldonado, J., Dakanalis, A., y Ferrer-García, M. (2019). Virtual reality in the assessment and treatment of weight-related disorders. En A. Rizzo y S. Bouchard (Eds.), *Virtual reality for psychological and neurocognitive interventions* (pp. 163–193). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9482-3\\_7](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9482-3_7)
- Rizzo, A., Goodwin, G. J., De Vito, A. N., y Bell, J. D. (2021). Recent advances in virtual reality and psychology: Introduction to the special issue. *Translational Issues in Psychological Science*, 7(3), 213–217.  
<https://doi.org/10.1037/tps0000316>
- Rizzo, A., y Koenig, S. T. (2017). Is clinical virtual reality ready for primetime? *Neuropsychology*, 31(8), 877–899.  
<https://doi.org/10.1037/neu0000405>
- Rocca, C. C. A., Heuvel, E., Caetano, S. C., y Lafer, B. (2009). Facial emotion recognition in bipolar disorder: A critical review. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 31(2), 171–180. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462009000200015> linkcopy
- Rocha, C. F., y Paiva, C. L. (2014). Prader-Willi-like phenotypes: A systematic review of their chromosomal abnormalities. *Genetic and Molecular Research*, 13(1), 2290–2298. <https://doi.org/10.4238/2014.March.31.9>
- Rogers, C. R. (1961). *On becoming a person: A therapist's view of psychotherapy*. Houghton Mifflin.

- Rosenberg, A. G., Wellink, C. M., Tellez Garcia, J. M., Pellikaan, K., Van Abswoude, D. H., Davidse, K., Van Zutven, L. J., Brüggewirth, H. T., Resnick, J. L., Van der Lely, A. J., y De Graaff, L. C. (2022). Health problems in adults with Prader-Willi syndrome of different genetic subtypes: Cohort study, meta-analysis and review of the literature. *Journal of Clinical Medicine*, *11*(14), 4033. <https://doi.org/10.3390/jcm11144033>
- Rosenthal, R. (1991). *Meta-analytic procedures for social research* (Rev. ed.). SAGE Publications.
- Rosset, D., Santos, A., Da Fonseca, D., Rondan, C., Poinso, F., y Deruelle, C. (2011). More than just another face in the crowd: Evidence for an angry superiority effect in children with and without autism. *Research in Autism Spectrum Disorders*, *5*(2), 949–956. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2010.11.005>
- Rothbaum, B. O., Price, M., Jovanovic, T., Norrholm, S. D., Gerardi, M., Dunlop, B., Davis, M., Bradley, B., Duncan, E. J., Rizzo, A., y Ressler, K. J. (2014). A randomized, double-blind evaluation of D-cycloserine or alprazolam combined with virtual reality exposure therapy for posttraumatic stress disorder in Iraq and Afghanistan war veterans. *American Journal of Psychiatry*, *171*(6), 640–648. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13121625>
- Russell, J. (2000). *El autismo como trastorno de la función ejecutiva*. Médica Panamericana.
- Rutter, M., Bailey, A., y Lord, C. (2003). *SCQ: Social Communication Questionnaire*. Western Psychological Services.
- Rutter, M., Bailey, A., y Lord, C. (2005). *SCQ: Cuestionario de Comunicación Social*. TEA Ediciones.

- Sanchez-Vives, M. V., y Slater, M. (2005). From presence to consciousness through virtual reality. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(4), 332–339.
- Schanen, N. C. (2006). Epigenetics of autism spectrum disorders. *Human Molecular Genetics*, 15(Suppl. 2), R138–R150. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddl213>
- Schlaffke, L., Lissek, S., Lenz, M., Juckel, G., Schultz, T., Tegenthoff, M., Schmidt-Wilcke, T., y Brüne, M. (2015). Shared and nonshared neural networks of cognitive and affective theory-of-mind: A neuroimaging study using cartoon picture stories. *Human Brain Mapping*, 36(1), 29–39. <https://doi.org/10.1002/hbm.22610>
- Schlegel, K., Palese, T., Mast, M. S., Rammsayer, T. H., Hall, J. A., y Murphy, N. A. (2020). A meta-analysis of the relationship between emotion recognition ability and intelligence. *Cognition and Emotion*, 34(2), 329–351. <https://doi.org/10.1080/02699931.2019.1632801>
- Schulze, A., Mogensen, H., Hamborg-Petersen, B., Graem, N., Østergaard, J. R., y Brøndum-Nielsen, K. (2001). Fertility in Prader-Willi syndrome: A case report with Angelman syndrome in the offspring. *Acta Paediatrica*, 90(4), 455–459. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2001.tb00451.x>
- Shamay-Tsoory, S. G. (2011). The neural bases for empathy. *The Neuroscientist*, 17(1), 18–24. <https://doi.org/10.1177/1073858410379268>
- Shamay-Tsoory, S. G., y Aharon-Peretz, J. (2007). Dissociable prefrontal networks for cognitive and affective theory of mind: A lesion study. *Neuropsychologia*, 45(13), 3054–3067. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.05.021>
- Shamay-Tsoory, S. G., Aharon-Peretz, J., y Perry, D. (2009). Two systems for empathy: A double dissociation between emotional and cognitive empathy in inferior

frontal gyrus versus ventromedial prefrontal lesions. *Brain*, 132(3), 617–627.

<https://doi.org/10.1093/brain/awn279>

Shriki-Tal, L., Avrahamy, H., Pollak, Y., Gross-Tsur, V., Genstil, L., Hirsch, H. J., y Benarroch, F. (2017). Psychiatric disorders in a cohort of individuals with Prader-Willi syndrome. *European Psychiatry*, 44, 47–52. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.03.007>

Silver, M., y Oakes, P. (2001). Evaluation of a new computer intervention to teach people with autism or Asperger syndrome to recognize and predict emotions in others. *Autism*, 5(3), 299–316. <https://doi.org/10.1177/1362361301005003007>

Simcock, G., McLoughlin, L. T., De Regt, T., Broadhouse, K. M., Beaudequin, D., Lagopoulos, J., y Hermens, D. F. (2020). Associations between facial emotion recognition and mental health in early adolescence. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(1), 330. <https://doi.org/10.3390/ijerph17010330>

Simmons, K. L. (2018). *The official autism 101 manual*. Skyhorse Publishing.

Slater, M., Neyret, S., Johnston, T., Iruretagoyena, G., Crespo, M. Á. C., Alabèrnia-Segura, M., Spanlang, B., y Feixas, G. (2019). An experimental study of a virtual reality counselling paradigm using embodied self-dialogue. *Scientific Reports*, 9, 10903. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46877-3>

Smith, E. R., y Semin, G. R. (2004). Socially situated cognition: Cognition in its social context. En M. P. Zanna (Ed.), *Advances in experimental social psychology* (pp. 53–117). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0065-2601\(04\)36002-8](https://doi.org/10.1016/S0065-2601(04)36002-8)

Soni, S., Whittington, J., Holland, A. J., Webb, T., Maina, E., Boer, H., y Clarke, D. (2007). The course and outcome of psychiatric illness in people with Prader-

Willi syndrome: Implications for management and treatment. *Journal of Intellectual Disability Research*, 51(1), 32–42. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2006.00895.x>

Soni, S., Whittington, J., Holland, A. J., Webb, T., Maina, E., Boer, H., y Clarke, D. (2008). The phenomenology and diagnosis of psychiatric illness in people with Prader-Willi syndrome. *Psychological Medicine*, 38(10), 1505–1514. <https://doi.org/10.1017/S0033291707002504>

Soto-Icaza, P., Aboitiz, F., y Billeke, P. (2015). Development of social skills in children: Neural and behavioral evidence for the elaboration of cognitive models. *Frontiers in Neuroscience*, 9, 333. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00333>

Srebnik, N., Gross Even-Zohar, N., Salama, A., Sela, H. Y., Hirsch, H. J., Gross-Tsur, V., y Eldar-Geva, T. (2020). Recognizing the unique prenatal phenotype of Prader-Willi syndrome (PWS) indicates the need for a diagnostic methylation test. *Prenatal Diagnosis*, 40(7), 878–884. <https://doi.org/10.1002/pd.5712>

Stasolla, F., Akbar, K., Passaro, A., Dragone, M., Di Gioia, M., y Zullo, A. (2024). Integrating reinforcement learning and serious games to support people with rare genetic diseases and neurodevelopmental disorders: Outcomes on parents and caregivers. *Frontiers in Psychology*, 15, 1372769. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2024.1372769>

Stasolla, F., y Di Gioia, M. (2023). Combining reinforcement learning and virtual reality in mild neurocognitive impairment: A new usability assessment on patients and caregivers. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 15, 1189498. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1189498>

- Stasolla, F., Passaro, A., Di Gioia, M., Curcio, E., y Zullo, A. (2023). Combined extended reality and reinforcement learning to promote healthcare and reduce social anxiety in fragile X syndrome: A new assessment tool and a rehabilitative strategy. *Frontiers in Psychology, 14*, 1273117.  
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1273117>
- Steffen, J. H., Gaskin, J. E., Meservy, T. O., Jenkins, J. L., y Wolman, I. (2019). Framework of affordances for virtual reality and augmented reality. *Journal of Management Information Systems, 36*(3), 683–729.  
<https://doi.org/10.1080/07421222.2019.1628877>
- Steuer, J. (1992). Defining virtual reality: Dimensions determining telepresence. *Journal of Communication, 42*(4), 73–93.
- Stevens, T. M., y Sherrill, A. M. (2021). A clinician's introduction to 360° video for exposure therapy. *Translational Issues in Psychological Science, 7*(3), 261–270.  
<https://doi.org/10.1037/tps0000302>
- Stewart, E., Catroppa, C., y Lah, S. (2019). A novel cognitive behavioural intervention with theory of mind (ToM) training for children with epilepsy: Protocol for a case series feasibility study. *Pilot and Feasibility Studies, 5*(12), 1–14.  
<https://doi.org/10.1186/s40814-019-0393-x>
- Strata, P. (2015). The emotional cerebellum. *Cerebellum, 14*(5), 570–577.  
<https://doi.org/10.1007/s12311-015-0649-9>
- Swaab, D. F., Purba, J. S., y Hofman, M. A. (1995). Alterations in the hypothalamic paraventricular nucleus and its oxytocin neurons (putative satiety cells) in Prader-Willi syndrome: A study of five cases. *The Journal of Clinical*

*Endocrinology and Metabolism*, 80(2), 573–579.

<https://doi.org/10.1210/jcem.80.2.7852523>

Szabadi, S., Sila, Z., Dewey, J., Rowland, D., Penugonda, M., y Ergun-Longmire, B. (2022). A review of Prader-Willi syndrome. *Endocrines*, 3(2), 329–348. <https://doi.org/10.3390/endocrines3020027>

Tabares, A. S. G. (2022). Asociación entre las funciones ejecutivas y la teoría de la mente en niños: Evidencia empírica e implicaciones teóricas. *Revista de Psicología Clínica con Niños y Adolescentes*, 9(3), 1–17. <https://doi.org/10.21134/rpcna.2022.09.3.2>

Talero-Gutiérrez, C., Echeverría Palacio, C. M., Sánchez Quiñones, P., Morales Rubio, G., y Vélez-van-Meerbeke, A. (2015). Trastorno del espectro autista y función ejecutiva. *Acta Neurológica Colombiana*, 31(3), 246–252. <https://doi.org/10.22379/2422402237>

Tan, Q., Orsso, C. E., Deehan, E. C., Triador, L., Field, C. J., Tun, H. M., Han, J. C., Müller, T. D., y Haqq, A. M. (2020). Current and emerging therapies for managing hyperphagia and obesity in Prader-Willi syndrome: A narrative review. *Obesity Reviews*, 21(5), e12992. <https://doi.org/10.1111/obr.12992>

Tangye, S. G., Al-Herz, W., Bousfiha, A., Chatila, T., Cunningham-Rundles, C., Etzioni, A., Luis Franco, J., Holland, S. M., Klein, C., Morio, T., Ochs, H. D., Oksenhendler, E., Picard, C., Puck, J., Torgerson, T. R., Casanova, J., y Sullivan, K. E. (2020). Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of Clinical Immunology*, 40(1), 24–64. <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x>

- Tauber, M., y Hoybye, C. (2021). Endocrine disorders in Prader-Willi syndrome: A model to understand and treat hypothalamic dysfunction. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 9(4), 235–246.
- Tauber, M., Mantoulan, C., Copet, P., Jauregui, J., Demeer, G., Diene, G., Rogé, B., Laurier, V., Ehlinger, V., Arnaud, C., Molinas, C., y Thuilleaux, D. (2011). 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 Journal of Rare Diseases*, 6, 47. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-47>
- The Lancet Global Health. (2024). The landscape for rare diseases in 2024. *The Lancet Global Health*, 12(3), e341. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(24\)00056-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(24)00056-1)
- Tirapu-Ustárroz, J., Pérez-Sayes, G., Erekatxo-Bilbao, M., y Pelegrín-Valero, C. (2007). ¿Qué es la teoría de la mente? *Revista de Neurología*, 44(8), 479–489. <https://doi.org/10.33588/rn.4408.2006295>
- Torri, F., Vadi, G., Meli, A., Loprieno, S., Schirinzi, E., Lopriore, P., Ricci, G., Siciliano, G., y Mancuso, M. (2024). The use of digital tools in rare neurological diseases towards a new care model: A narrative review. *Neurological Sciences*, 45(10), 4657–4668. <https://doi.org/10.1007/s10072-024-07631-4>
- Traisrisilp, K., Sirikunlai, P., Sirilert, S., Chareonsirisuthigul, T., y Tongsong, T. (2022). Cardiac rhabdomyoma as a possible new prenatal sonographic feature of Prader-Willi syndrome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 48(1), 239–243. <https://doi.org/10.1111/jog.15073>
- Tucci, V., Isles, A. R., Kelsey, G., Ferguson-Smith, A. C., Bartolomei, M. S., Benvenisty, N., y Wilkins, J. (2019). Genomic imprinting and physiological

processes in mammals. *Cell*, 176(5), 952–965.

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.043>

Tumiene, B., Peters, H., Meleggh, B., Peterlin, B., Utkus, A., Fatkulina, N., Pfliegler, G., Graessner, H., Hermanns, S., Scarpa, M., Blay, J. Y., Ashton, S., McKay, L., y Baynam, G. (2022). Rare disease education in Europe and beyond: Time to act. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 17(1), 441. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02527-y>

Urquiza García, I. (2025). *Efectos de un programa neuro-psicosocial de teleasistencia destinado a menores con enfermedad neuromuscular* [Tesis doctoral, Universidad de Deusto]. Universidad de Deusto.

Van den Ouweland, A. M., van der Est, M. N., Swaay, E. W. V., Tijmensen, T. S., Los, F. J., Van Hemel, J. O., Hennekam, R. C. M., Meijers-Heijboer, H. J., Niermeijer, M. F., y Halley, D. J. (1995). DNA diagnosis of Prader-Willi and Angelman syndromes with the probe PW71 (D15S63). *Human Genetics*, 95(5), 562–567. <https://doi.org/10.1007/BF00223870>

Van der Graaff, J., Branje, S., De Wied, M., Hawk, S., Van Lier, P., y Meeus, W. (2014). Perspective taking and empathic concern in adolescence: Gender differences in developmental changes. *Developmental Psychology*, 50(3), 881–888. <https://doi.org/10.1037/a0034325>

Vascelli, L., Berardo, F., Iacomini, S., Scorza, M., y Cavallini, F. (2023). Effects of textual prompting and constant time delay on social communication skills of young adults with Prader-Willi syndrome during online socialisation activities. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*, 36(2), 259–269. <https://doi.org/10.1111/jar.13052>

- Vorstman, J. A. S., Staal, W. G., Van Daalen, E., Van Engeland, H., Hochstenbach, P. F. R., y Franke, L. (2006). Identification of novel autism candidate regions through analysis of reported cytogenetic abnormalities associated with autism. *Molecular Psychiatry*, *11*(1), 18–28.  
<https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001757>
- Wade, E., y Winstein, C. J. (2011). Virtual reality and robotics for stroke rehabilitation: Where do we go from here? *Topics in Stroke Rehabilitation*, *18*(6), 685–700.  
<https://doi.org/10.1310/tsr1806-685>
- Ward, A. J., Murphy, D., Marron, R., McGrath, V., Bolz-Johnson, M., Cullen, W., Daly, A., Hardiman, O., Lawlor, A., Lynch, S. A., MacLachlan, M., McBrien, J., Ni Bhriain, S., O'Byrne, J. J., O'Connell, S. M., Turner, J., y Treacy, E. P. (2022). Designing rare disease care pathways in the Republic of Ireland: A cooperative model. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *17*(1), 162.  
<https://doi.org/10.1186/s13023-022-02309-6>
- Warden, D., y Mackinnon, S. (2003). Prosocial children, bullies and victims: An investigation of their sociometric status, empathy and social problem-solving strategies. *British Journal of Developmental Psychology*, *21*(3), 367–385.  
<https://doi.org/10.1348/026151003322277757>
- Waugh, C., y Peskin, J. (2015). Improving the social skills of children with HFASD: An intervention study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *45*(9), 2961–2980. <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2459-9>
- Wechsler, D. (2003). *Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition (WISC-IV)*. The Psychological Corporation.

- Weiss, P. L. T., Raban, D. R., Geifman, D., y Keshner, E. A. (2019). Dissemination of research in virtual reality-based rehabilitation: Journal publication profiles. En *2019 International Conference on Virtual Rehabilitation (ICVR)* (pp. 1–6). IEEE.
- Whittington, J., y Holland, A. (2017). Cognition in people with Prader-Willi syndrome: Insights into genetic influences on cognitive and social development. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *72*, 153–167. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.09.013>
- Whittington, J., y Holland, T. (2011). Recognition of emotion in facial expression by people with Prader-Willi syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, *55*(1), 75–84. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2010.01348.x>
- Williams, T. A., Porter, M. A., y Langdon, R. (2014). Social approach and emotion recognition in fragile X syndrome. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, *119*(2), 133–150. <https://doi.org/10.1352/1944-7558-119.2.133>
- Witt, S., Schuett, K., Wiegand-Grefe, S., Boettcher, J., y Quitmann, J. (2023). Living with a rare disease-experiences and needs in pediatric patients and their parents. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *18*, 242. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02837-9>
- Wong, K. P., Zhang, B., Lai, C. Y. Y., Xie, Y. J., Li, Y., Li, C., y Qin, J. (2024). Empowering social growth through virtual reality-based intervention for children with attention-deficit/hyperactivity disorder: 3-arm randomized controlled trial. *JMIR Serious Games*, *12*, e58963. <https://doi.org/10.2196/58963>

- Yang, L., Zhou, Q., Ma, B., Mao, S., Dai, Y., Zhu, M., y Zou, C. (2020). Perinatal features of Prader-Willi syndrome: A Chinese cohort of 134 patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 15, 24. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-1306-z>
- Zabala, M. L., Richard's, M. M., Breccia, F., y López, M. (2018). Relaciones entre empatía y teoría de la mente en niños y adolescentes. *Pensamiento Psicológico*, 16(2), 47–57. <https://doi.org/10.11144/Javerianacali.PPSI16-2.retm>
- Zhang, L., Liu, X., Zhao, Y., Wang, Q., Zhang, Y., Gao, H., Zhang, B., Cui, W., y Zhao, Y. (2022). Genetic subtypes and phenotypic characteristics of 110 patients with Prader-Willi syndrome. *Italian Journal of Pediatrics*, 48, 121. <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01319-1>
- Zhang, Y., Wang, J., Zhang, G., Zhu, Q., Cai, W., Tian, J., Zhang, Y. E., Miller, J. L., Wen, X., Ding, M., Gold, M. S., y Liu, Y. (2015). The neurobiological drive for overeating implicated in Prader-Willi syndrome. *Brain Research*, 1620, 72–80. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.05.008>
- Zhu, Z., Zhang, L., Jiang, J., Li, W., Cao, X., Zhou, Z., Zhang, T., y Li, C. (2014). Comparison of psychological placebo and waiting list control conditions in the assessment of cognitive behavioral therapy for the treatment of generalized anxiety disorder: A meta-analysis. *Shanghai Archives of Psychiatry*, 26(6), 319–331. <https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.214173>
- Zins, J. E., Weissberg, R. P., Wang, M. C., y Walberg, H. J. (2004). *Building academic success on social and emotional learning*. Teachers College Press.
- Zupan, B., y Eskritt, M. (2023). Facial and vocal emotion recognition in adolescence: A systematic review. *Adolescent Research Review*, 9(3), 253–277. <https://doi.org/10.1007/s40894-023-00219-7>

Zyga, O., y Dimitropoulos, A. (2020). Preliminary characterization of parent-child interaction in preschoolers with Prader-Willi syndrome: The relationship between engagement and parental stress. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 125(1), 76–84. <https://doi.org/10.1352/1944-7558-125.1.76>

Zyga, O., Russ, S. W., y Dimitropoulos, A. (2018). The PRETEND Program: Evaluating the feasibility of a remote parent-training intervention for children with Prader-Willi syndrome. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 123(6), 574–584. <https://doi.org/10.1352/1944-7558-123.6.574>



## **IX. Anexos**



## 9. Anexos

### 9.1. Anexo 1: Consentimiento Informado

Por medio de la presente, declaro que he sido debidamente informado/a y que doy mi consentimiento para que los psicólogos investigadores del Equipo de Investigación Neuro-e-Motion (Equipo de Investigación sobre aspectos Psicosociales de las Enfermedades Raras Neuromusculares, Neuromotoras y del Neurodesarrollo) de la Universidad de Deusto realicen una evaluación neuropsicológica a mi hijo/a en el marco de un proyecto de investigación.

Declaro haber sido informado/a de lo siguiente:

1. Me han informado de que podré formular cualquier pregunta sobre el estudio a los investigadores principales, el Dr. Juan Francisco López-Paz (jlopez@deusto.es) y el Dr. Óscar Martínez Gutiérrez (oscar.martinez@deusto.es), así como a la investigadora colaboradora, Ane Perosanz Hidalgo (perosanz.ane@deusto.es).
2. Que mi hijo/a será evaluado/a mediante diferentes pruebas neuropsicológicas destinadas exclusivamente a fines de investigación.
3. Que su participación es totalmente voluntaria, y que podrá interrumpirse en cualquier momento, por cualquier motivo y sin que esto suponga perjuicio alguno.
4. Que la confidencialidad de los datos personales y de evaluación está plenamente garantizada. El tratamiento, comunicación y cesión de dichos datos se ajusta a la normativa vigente en materia de protección de datos: Reglamento General de Protección de Datos (RGPD, UE 2016/679) y Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos

digitales. De acuerdo con esta legislación, puedo ejercer los derechos de acceso, rectificación, supresión, limitación, oposición y portabilidad de los datos, dirigiéndome a la persona responsable del estudio.

5. Que los datos recogidos podrán ser almacenados en una base de datos del equipo de investigación para su uso en futuros estudios relacionados, siempre respetando el carácter anónimo y confidencial de la información.
6. Que no existe ninguna compensación económica o material por participar en esta evaluación. La colaboración es totalmente voluntaria y gratuita.

Firmar este documento implica que he comprendido la información proporcionada y que autorizo la participación de mi hijo/a en la evaluación descrita.

Firma del progenitor o tutor legal:

Nombre completo:

Fecha:

## **9.2. Anexo 2: Entrevista sobre Información Sociodemográfica y Clínica**

Esta entrevista ha sido diseñada con el fin de recabar información sociodemográfica y clínica relevante sobre el/la menor que va a participar en el estudio.

### **I. Datos Evolutivos**

1. Edad cronológica del progenitor o tutor legal
2. Edad cronológica del menor
3. Fecha de nacimiento del menor
4. Curso escolar actual (indicar también si ha repetido algún curso)
5. Tipo de escolarización (educación ordinaria, educación especial, modalidad combinada, etc.)

### **II. Datos Familiares**

1. Número total de miembros en el núcleo familiar conviviente
2. Número de hijos/as
3. Posición del menor entre sus hermanos/as (si los hubiera)

### **III. Datos Geográficos**

1. Provincia de residencia

### **IV. Datos Clínicos del Menor**

1. Diagnóstico confirmado
2. Edad en la que se estableció el diagnóstico
3. Tipo, subtipo o grado de la condición clínica

4. Tratamiento farmacológico actual (si lo hubiera)
5. Tratamiento psicológico actual (especificar frecuencia, si aplica)
6. Otros tratamientos recibidos (psicopedagogía, psiquiatría, logopedia, terapia ocupacional, nutrición, fisioterapia, etc.)
7. Presencia de otros diagnósticos médicos o psicológicos

#### V. Otros Datos Relevantes

- A. Información sobre el embarazo y el parto
- B. Antecedentes familiares de enfermedades médicas o psicológicas (actuales o pasadas)
- C. Desarrollo psicomotor (edad de inicio de la marcha, del lenguaje, en otros hitos relevantes)
- D. Desarrollo cognitivo e intelectual (nivel general de funcionamiento cognitivo y lingüístico; si dispone de información de evaluaciones previas, puede incluirla)
- E. Desarrollo socioafectivo (calidad de la interacción con figuras parentales, hermanos/as, familiares, compañeros/as y profesorado)
- F. Enfermedades previas relevantes o problemas emocionales anteriores
- G. Otros datos que considere de interés

### **9.3. Anexo 3: Estudio de Validación del Programa “Deusto-e-Motion 1.0”**

El Equipo de Investigación Neuro-e-Motion (Equipo de Investigación sobre aspectos Psicosociales de las Enfermedades Raras Neuromusculares, Neuromotoras y del Neurodesarrollo) de la Universidad de Deusto, dirigido por el Dr. Imanol Amayra Caro, lleva a cabo diferentes actividades científicas dirigidas a la evaluación e intervención mediante nuevas tecnologías.

La presente propuesta de estudio tiene como objetivo validar el programa de realidad virtual Deusto-e-Motion 1.0, diseñado para estimular el aprendizaje de valores y competencias sociales como la empatía, la solidaridad y las habilidades sociales.

Para ello, se invitará a participar a niñas y niños de entre 8 y 12 años (de 3º a 6º de Educación Primaria), sin diagnóstico clínico y seleccionados aleatoriamente, quienes realizarán una sesión individual de aproximadamente 20 minutos. Durante esta sesión, el menor interactuará con un programa informático en un entorno controlado y supervisado por un profesional del equipo investigador.

La participación es completamente voluntaria y los datos obtenidos se registrarán de forma anónima y confidencial, formando parte de un estudio más amplio con escolares del País Vasco.

Declaro haber sido informado/a de lo siguiente:

1. Puedo plantear cualquier pregunta relacionada con el estudio a través del siguiente correo electrónico: [proyectodeusto@yahoo.es](mailto:proyectodeusto@yahoo.es).
2. Que mi hijo/a participará como parte del grupo control, lo que implica que no presenta un diagnóstico y que su contribución servirá como comparación para la validación del programa.

3. Que la actividad consiste en el uso de una aplicación informática con fines únicamente investigadores, y no diagnósticos ni terapéuticos.
4. Que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento, sin necesidad de justificar el motivo y sin que ello tenga consecuencias negativas.
5. Que los datos obtenidos serán tratados conforme a la normativa vigente en el momento de la recogida: Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal y su Reglamento de desarrollo (Real Decreto 1720/2007). Posteriormente, esta normativa ha sido reemplazada por el Reglamento General de Protección de Datos (UE 2016/679) y la Ley Orgánica 3/2018.
6. Que los datos recogidos podrán ser almacenados en una base de datos del equipo de investigación para su uso en futuros estudios relacionados, siempre respetando el carácter anónimo y confidencial de la información.
7. Que la participación no implica ninguna compensación económica o material, y que es totalmente gratuita y voluntaria.

Firmar este documento significa que autorizo la participación de mi hijo/a en el estudio descrito.

Firma del progenitor o tutor legal:

Nombre completo:

Fecha:

#### **9.4. Anexo 4: Estudio de Validación del Programa “Facially Expressed Emotion Labeling (FEEL)”**

El Equipo de Investigación Neuro-e-Motion (Equipo de Investigación sobre aspectos Psicosociales de las Enfermedades Raras Neuromusculares, Neuromotoras y del Neurodesarrollo) de la Universidad de Deusto, dirigido por el Dr. Imanol Amayra Caro, desarrolla diferentes actividades científicas orientadas a la evaluación e intervención mediante nuevas tecnologías.

La presente propuesta de estudio tiene como objetivo validar el programa informático FEEL (Facially Expressed Emotion Labeling), diseñado para evaluar el reconocimiento de expresiones faciales emocionales en niñas y niños.

Para ello, se realizará una sesión individual de aproximadamente 10 minutos de duración, en la que menores de entre 8 y 12 años (de 3º a 6º de Educación Primaria), seleccionados de forma aleatoria utilizarán el programa bajo la supervisión de un profesional del equipo investigador.

La participación es completamente voluntaria, y los datos serán recogidos de forma anónima y confidencial, integrándose en un estudio más amplio con escolares del País Vasco.

Declaro haber sido informado/a de lo siguiente:

1. Puedo formular cualquier pregunta relacionada con el estudio a través del correo electrónico: [proyectodeusto@yahoo.es](mailto:proyectodeusto@yahoo.es).
2. Mi hijo/a participará como parte del grupo control, sin diagnóstico previo, sirviendo como referencia comparativa para el estudio.

3. La actividad consiste en el uso de una aplicación informática destinada exclusivamente a fines científicos y no con finalidad diagnóstica o terapéutica.
4. Puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento, sin necesidad de justificar el motivo y sin consecuencias de ningún tipo.
5. Que los datos obtenidos serán tratados conforme a la normativa vigente en el momento de la recogida: Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal y su Reglamento de desarrollo (Real Decreto 1720/2007). Posteriormente, esta normativa ha sido reemplazada por el Reglamento General de Protección de Datos (UE 2016/679) y la Ley Orgánica 3/2018.
6. Los datos recogidos podrán ser almacenados en una base de datos del equipo de investigación, y utilizados en futuros estudios científicos relacionados, siempre manteniendo su anonimato y confidencialidad.
7. La participación no implica compensación económica o material, siendo completamente voluntaria y gratuita.

Firmar este documento significa que he comprendido la información proporcionada y que autorizo la participación de mi hijo/a en el estudio descrito.

Firma del progenitor o tutor legal:

Nombre completo:

Fecha:

### 9.5. Anexo 5: Esquema del Programa “Deusto-e-Motion 1.0”

<b>Línea base:</b> 1 ejercicio de lateralización y 1 de fijación ocular (orientados a centrar la atención y familiarizar al niño con la herramienta).			
<b>Estímulos</b>	<b>Instrucción-Voces</b>	<b>Posibilidades de Respuesta</b>	<b>Respuestas Registradas</b>
Ver el escenario sin personas.	1. Bienvenido a la escuela virtual. Te invitamos a que participes en las diferentes actividades que te presentamos a continuación. ¿Estás preparado?	Sí-No	
Presentan un punto central con diferentes colores en el centro de la pantalla.	2. Mira con atención al centro de la pizarra. A continuación, se van a presentar círculos de colores. Una vez que termines se presentará un sonido y podrás pasar a la siguiente prueba.		
Presentación del movimiento de una mano (derecha e izquierda). 4 ensayos al azar, 2 veces con cada mano.	3. Mira con atención al centro de la pizarra. A continuación, verás cómo se mueve una mano.  Ahora van a aparecer diferentes pruebas. Estate atento y responde lo más rápidamente posible.		
Presentación del movimiento de una mano (derecha e izquierda). 4 ensayos al azar, 5 segundos.	4. Indica qué mano se está moviendo.	Derecha-Izquierda	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuesta elegida</li> <li>• Tiempo de reacción</li> </ul>

*Nota.* Adaptado de Oliva Macías (2015).

---

**Bloque 1: Reconocimiento emocional (14 ítems de expresiones estáticas y 10 ítems de expresiones dinámicas).**

---

<b>Estímulos</b>	<b>Instrucción-Voces</b>	<b>Posibilidades de Respuesta</b>	<b>Respuestas Registradas</b>
Presentación de 14 expresiones faciales emocionales estáticas. El usuario tiene que elegir el tipo de emoción en un desplegable de opciones.	5. Estate atento porque aparecerán en pantalla distintas caras que expresan emociones. Señala la palabra que se corresponda con cada una de las caras.	Caras con las emociones: Alegría, Tristeza, Asco, Miedo, Sorpresa, Enfado y Neutro.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Respuesta elegida</li><li>• Tiempo de reacción (desde que aparece la cara hasta que responde)</li></ul>
Presentación de 6 expresiones emocionales dinámicas a partir de una expresión neutra.	6. Ahora tienes que elegir el tipo de emoción en un desplegable de opciones.	Caras con las emociones: Alegría, Tristeza, Asco, Miedo, Sorpresa, Enfado y Neutro.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Respuesta elegida</li><li>• Tiempo de reacción</li></ul>
Presentación de 4 expresiones emocionales dinámicas.	7. A continuación, vas a poder ver diferentes caras con distintas emociones. Estas caras irán cambiando hacia otra emoción. Adivínala lo más rápidamente posible.	Caras con las emociones: Alegría, Tristeza, Asco, Miedo, Sorpresa, Enfado y Neutro.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Respuesta elegida</li><li>• Tiempo de reacción</li></ul>

---

*Nota.* Adaptado de Oliva Macías (2015).

---

**Bloque 2:** Escenarios empáticos estáticos (6 situaciones sociales con contenido emocional).

<b>Estímulos</b>	<b>Instrucción-Voces</b>	<b>Posibilidades de Respuesta</b>	<b>Respuestas Registradas</b>
Escenas estáticas que describen la instrucción del narrador.	8. Imagínate que tú quieres ver un programa de televisión y tu padre no te deja:		
	8.1. ¿Cómo te sentirías tú?	Caras con las emociones: Alegría, Tristeza, Asco, Miedo, Sorpresa, Enfado y Neutro.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Respuesta elegida</li><li>• Tiempo de reacción</li><li>• Repetición de la instrucción</li></ul>
	8.2. ¿Cómo se sentiría tu padre?	Caras con las emociones: Alegría, Tristeza, Asco, Miedo, Sorpresa, Enfado y Neutro.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Respuesta elegida</li><li>• Tiempo de reacción</li><li>• Repetición de la instrucción</li></ul>
	9. Imagínate que te quitan una cosa que es tuya sin tu permiso:		
	9.1. ¿Cómo te sentirías tú?	Caras con las emociones: Alegría, Tristeza, Asco, Miedo, Sorpresa, Enfado y Neutro.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Respuesta elegida</li><li>• Tiempo de reacción</li><li>• Repetición de la instrucción</li></ul>
	9.2. ¿Cómo se sentiría el otro?	Caras con las emociones: Alegría, Tristeza, Asco, Miedo, Sorpresa, Enfado y Neutro.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Respuesta elegida</li><li>• Tiempo de reacción</li><li>• Repetición de la instrucción</li></ul>
	10. Imagina que es tu cumpleaños y te hacen una fiesta que no esperabas:		
	10.1. ¿Cómo te sentiría tú?	Caras con las emociones: Alegría, Tristeza, Asco, Miedo, Sorpresa, Enfado y Neutro.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Respuesta elegida</li><li>• Tiempo de reacción</li><li>• Repetición de la instrucción</li></ul>
	10.2. ¿Cómo se sentirían los demás?	Caras con las emociones: Alegría, Tristeza, Asco, Miedo, Sorpresa, Enfado y Neutro.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Respuesta elegida</li><li>• Tiempo de reacción</li><li>• Repetición de la instrucción</li></ul>

*Nota.* Adaptado de Oliva Macías (2015).

---

**Bloque 3:** Escenarios empáticos dinámicos (24 situaciones sociales).

Estímulos	Instrucción-Voces	Posibilidades de Respuesta	Respuestas Registradas
Salida al patio del colegio (durante el recreo).	11. A continuación vamos a salir al patio y van a aparecer una serie de escenas.		
	12. Tus compañeros te invitan a jugar un partido de baloncesto. Dos niños se acercan a ti y te preguntan si quieres jugar con ellos: 12.1. ¿Cómo te sentirías tú?	Caras con las emociones: Alegría, Tristeza, Asco, Miedo, Sorpresa, Enfado y Neutro.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Respuesta elegida</li><li>• Tiempo de reacción</li><li>• Repetición de la instrucción</li></ul>
	14. Un niño quiere jugar, pero está en silla de ruedas, uno de los niños se pregunta que cómo va a jugar si está en silla de ruedas: 14.1. ¿Qué sentirá el niño de la silla de ruedas?	Caras con las emociones: Alegría, Tristeza, Asco, Miedo, Sorpresa, Enfado y Neutro.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Respuesta elegida</li><li>• Tiempo de reacción</li><li>• Repetición de la instrucción</li></ul>
	14.2. ¿Qué expresión sentirá el niño que hace la pregunta?	Caras con las emociones: Alegría, Tristeza, Asco, Miedo, Sorpresa, Enfado y Neutro.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Respuesta elegida</li><li>• Tiempo de reacción</li><li>• Repetición de la instrucción</li></ul>
	14.3. ¿Qué sientes tú?	Caras con las emociones: Alegría, Tristeza, Asco, Miedo, Sorpresa, Enfado y Neutro.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Respuesta elegida</li><li>• Tiempo de reacción</li><li>• Repetición de la instrucción</li></ul>
	15. Otro niño propone que el niño con silla de ruedas podría participar en el juego siendo el árbitro del partido. 15.1. ¿Qué emoción sentirá el niño de la silla de ruedas?	Caras con las emociones: Alegría, Tristeza, Asco, Miedo, Sorpresa, Enfado y Neutro.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Respuesta elegida</li><li>• Tiempo de reacción</li><li>• Repetición de la instrucción</li></ul>
	15.2. ¿Qué emoción sentirá el niño que propone que sea árbitro?	Caras con las emociones: Alegría, Tristeza, Asco, Miedo, Sorpresa, Enfado y Neutro.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Respuesta elegida</li><li>• Tiempo de reacción</li><li>• Repetición de la instrucción</li></ul>

---

---

16. Imagínate que quieres jugar de delantero y te proponen como jugador de defensa:

16.1. ¿Qué emoción sientes tú?

Caras con las emociones: Alegría, Tristeza, Asco, Miedo, Sorpresa, Enfado y Neutro.

- Respuesta elegida
- Tiempo de reacción
- Repetición de la instrucción

17. Hay un niño que nunca juega y justo hoy dice a sus compañeros que quiere participar:

17.1. ¿Qué emoción sentirá el resto del equipo?

Caras con las emociones: Alegría, Tristeza, Asco, Miedo, Sorpresa, Enfado y Neutro.

- Respuesta elegida
- Tiempo de reacción
- Repetición de la instrucción

18. Finalmente, el niño juega y le proponen que sea delantero, el puesto que tú querías:

18.1. ¿Qué emoción sientes tú?

Caras con las emociones: Alegría, Tristeza, Asco, Miedo, Sorpresa, Enfado y Neutro.

- Respuesta elegida
- Tiempo de reacción
- Repetición de la instrucción

19. Una niña quiere jugar al balonmano y se ve obligada a jugar al baloncesto: (La expresión del niño muestra enfado)

19.1. ¿Qué emoción está sintiendo?

Etiquetas con el nombre de: Alegría, Tristeza, Asco, Miedo, Sorpresa, Enfado y Neutro.

- Respuesta elegida
- Tiempo de reacción
- Repetición de la instrucción

19.2. ¿Qué emoción sientes tú?

Etiquetas con el nombre de: Alegría, Tristeza, Asco, Miedo, Sorpresa, Enfado y Neutro.

- Respuesta elegida
- Tiempo de reacción
- Repetición de la instrucción

20. Uno de tus compañeros se acerca a vosotros y dice que nadie le invita nunca: (La expresión y el tono de voz del niño muestran tristeza)

20.1. ¿Qué emoción sientes tú?

Etiquetas con el nombre de: Alegría, Tristeza, Asco, Miedo, Sorpresa, Enfado y Neutro.

- Respuesta elegida
  - Tiempo de reacción
  - Repetición de la instrucción
-

---

22. Dos niños que estaban jugando se han enfadado y uno le pega a otro. Una profesora se acerca para ver lo que está pasando y les intenta separar:

22.1. ¿Cómo se sentirá la profesora al ver que están peleándose?

Caras con las emociones: Alegría, Tristeza, Asco, Miedo, Sorpresa, Enfado y Neutro.

- Respuesta elegida
- Tiempo de reacción
- Repetición de la instrucción
- Respuesta elegida
- Tiempo de reacción
- Repetición de la instrucción

22.2. ¿Cómo se sentirá el niño agredido?

Caras con las emociones: Alegría, Tristeza, Asco, Miedo, Sorpresa, Enfado y Neutro.

23. Has decidido acercarte a una niña que está sentada sola jugando con un videojuego. ¡Imagínate que es el juego que te gustaría tener! Y la niña te invita a jugar con ella:

23.1. ¿Qué emoción sientes tú?

Caras con las emociones: Alegría, Tristeza, Asco, Miedo, Sorpresa, Enfado y Neutro.

- Respuesta elegida
- Tiempo de reacción
- Repetición de la instrucción
- Respuesta elegida
- Tiempo de reacción
- Repetición de la instrucción

23.2. ¿Qué emoción sentiría la niña que te invita?

Caras con las emociones: Alegría, Tristeza, Asco, Miedo, Sorpresa, Enfado y Neutro.

24. Una niña más pequeña que tú intenta buscar algo que ha perdido en el patio. La niña te dice que se le han perdido los cromos y que lleva mucho tiempo buscándolos:

24.1. ¿Qué emoción sientes tú?

Caras con las emociones: Alegría, Tristeza, Asco, Miedo, Sorpresa, Enfado y Neutro.

- Respuesta elegida
- Tiempo de reacción
- Repetición de la instrucción
- Respuesta elegida
- Tiempo de reacción
- Repetición de la instrucción

24.2. ¿Qué emoción sentirá la niña?

Caras con las emociones: Alegría, Tristeza, Asco, Miedo, Sorpresa, Enfado y Neutro.

25. Ves que a un compañero le está persiguiendo una rata:

25.1. ¿Qué emoción sientes tú?

Caras con las emociones: Alegría,

- Respuesta elegida
-

25.2. ¿Qué emoción sentirá tu compañero?	Tristeza, Asco, Miedo, Sorpresa, Enfado y Neutro. Caras con las emociones: Alegría, Tristeza, Asco, Miedo, Sorpresa, Enfado y Neutro.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiempo de reacción</li> <li>• Repetición de la instrucción</li> <li>• Respuesta elegida</li> <li>• Tiempo de reacción</li> <li>• Repetición de la instrucción</li> </ul>
26. Estás agitado y quieres irte a casa. El profesor no te permite marcharte hasta que te recojan tus padres:		
26.1. ¿Qué emoción sentirás?	Caras con las emociones: Alegría, Tristeza, Asco, Miedo, Sorpresa, Enfado y Neutro.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuesta elegida</li> <li>• Tiempo de reacción</li> <li>• Repetición de la instrucción</li> </ul>
27. Los profesores avisan del final del recreo y os piden que forméis filas. Quieres ponerte el último y te dicen que te coloques en primer lugar.		
27.1. ¿Qué emoción sentirás?	Caras con las emociones: Alegría, Tristeza, Asco, Miedo, Sorpresa, Enfado y Neutro.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuesta elegida</li> <li>• Tiempo de reacción</li> <li>• Repetición de la instrucción</li> </ul>

*Nota.* Adaptado de Oliva Macías (2015).



## 9.6. Anexo 6: Dictamen del Comité de Ética



### DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA EN LA INVESTIGACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DE DEUSTO

Ref: ETK-16/22-23

Tras la evaluación del proyecto de investigación: *Reconocimiento de expresión facial emocional y empatía en niños y niñas con Síndrome de Prader-Willi*, que presenta el Dr. D. Juan Francisco López Paz, en calidad de investigador responsable del mismo, el Comité de Ética en Investigación en la Universidad de Deusto, tal y como se hace constar en el acta de la reunión del 3 de abril de 2023 en la que se tomó el acuerdo, emite un **informe favorable**.

El Comité de Ética en Investigación considera que desde el punto de vista ético el proyecto es adecuado en todo lo referente a la protección y evitación de riesgos a los participantes y el respeto a la autonomía. Asimismo, se ajusta a los principios metodológicos, éticos y jurídicos que debe tener este tipo de investigación. No se observan riesgos de ningún tipo para los participantes y se establecen medidas adecuadas que ofrecen suficientes garantías éticas durante su desarrollo.

El proyecto tiene en cuenta la regulación sobre de protección de datos personales (UE 2016/679) aprobada por la Comisión y el Consejo de la UE en abril de 2016 en relación al i) procedimiento de consentimiento informado; ii) acceso a datos personales; iii) el uso de datos para el interés público; y iv) las responsabilidades de los investigadores responsables del proyecto.

Y para que así conste,

DE LA CRUZ  
AYUSO  
MARIA  
CRISTINA  
30626305B

Formado digitalmente por  
DE LA CRUZ AYUSO MARIA  
CRISTINA - 30626305B  
Número de identificación  
DNI=4721  
serial=00000000000000000000  
ISSN, grupo=0000-0000  
CRISTINA, ser=DE LA CRUZ  
#FOLIO MARIA CRISTINA -  
00000000  
Fecha: 2023.04.16 16:16:11  
+0200

Dra. Dña. Cristina de la Cruz Ayuso  
Coordinadora del Comité de Ética en Investigación  
Universidad de Deusto





