

# Perfil neuropsicológico de niños y adolescentes con el Síndrome de Bardet Biedl en Puerto Rico

Rafael E. Oliveras-Rentas<sup>1</sup>, Walter Rodríguez-Irizarry<sup>2</sup>,  
Frances P. Crespo<sup>1</sup>, Alberto Santiago Cornier<sup>3</sup> y Simón Carlo<sup>4</sup>

## Resumen

**Objetivo.** Se describe el perfil neurocognitivo de niños y adolescentes con el Síndrome Bardet Biedl en Puerto Rico.

**Método.** Se seleccionaron por disponibilidad nueve participantes con el diagnóstico del SBB de Puerto Rico entre los 7 y 15 años de edad. Todos recibían servicios en una clínica de genética del suroeste de Puerto Rico. La información fue recogida con un cuestionario de datos sociodemográficos, y la administración de las pruebas EIWN-R PR, RFCT, DWSMB, BRIEF y BASC-2.

**Resultados.** El 75% de los participantes presentan una habilidad intelectual entre el nivel limítrofe y normal. El aprovechamiento escolar se mantuvo en un rango promedio bajo, con mayores dificultades en el desarrollo de las destrezas asociadas al cálculo matemático. Las destrezas visoconstruccionales se presentaron un rango muy bajo. Sin embargo, en las destrezas de memoria visual se obtuvieron puntuaciones en un rango promedio bajo al recordar la información mediante reconocimiento. Las destrezas motoras variaron por la naturaleza de las tareas solicitadas, presentando mayor impedimento en la oscilación dactilar, marcha y prueba de Romberg. Los participantes fueron calificados en el BRIEF y el BASC-2 con un funcionamiento ejecutivo y conductual dentro de los límites normales, pero con tendencia a tener dificultades en la memoria de trabajo y el aislamiento social.

**Conclusión.** El perfil neuropsicológico de los participantes puertorriqueños con el Síndrome Bardet Biedl está caracterizado por amplia heterogeneidad, aunque prevalentes puntajes bajo el promedio en medidas cognoscitivas generales y puntajes muy bajos en medidas de destrezas visoconstruccionales.

## Palabras clave:

Bardet Biedl, Perfil, Niños, Adolescentes, Neuropsicología, Puerto Rico

## Autor de correspondencia:

Rafael E. Oliveras-Rentas, Psy.D.  
School of Behavioral and Brain Sciences  
Ponce Health Sciences University  
P.O. Box 7004  
Ponce, Puerto Rico 00732-7004  
Tel: (1) 787-840-2575 (Ext. 5575)  
Correo electrónico: roliveras@psm.edu

<sup>1</sup>Ponce Health Sciences University, Puerto Rico

<sup>2</sup>Ponce Health Sciences University, Inter American University at San Germán, Puerto Rico

<sup>3</sup>San Jorge Children's Hospital, Ponce Health Sciences University, Universidad Central del Caribe, Puerto Rico

<sup>4</sup>Ponce Health Sciences University, Puerto Rico, Mayagüez Medical Center, Puerto Rico

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Bardet Biedl (SBB) es un desorden genético autosómico recesivo, de impacto multisistémico. Se reconoce como una alteración ciliopática, en la cual las mutaciones genéticas impactan la estructura y funcionalidad de los cilios, afectando el desarrollo patológico renal, esquelético, cognitivo y retinal<sup>1, 2</sup>. Se sabe que la manifestación fenotípica se caracteriza por una elevada variabilidad entre los individuos que la padecen. Como consecuencia, su manifestación se ha clasificado por la prevalencia de síntomas tales como, la retinitis pigmentosa, obesidad, polidactilia, hipogonadismo, desórdenes renales y discapacidad intelectual (anteriormente llamado retraso mental), así como retraso del desarrollo, retraso del habla, diabetes, anomalías dentales, condiciones cardíacas congénitas, braquidactilia o sindactilia, ataxia o pobre coordinación motora, anosmia o hiposmia<sup>3</sup>.

El SSB es considerado un síndrome genético raro. La prevalencia mundial es de 1 en 100 000<sup>3</sup>, siendo más prevalente en la isla de Terranova, Canadá, con una proporción de 1 en 18 000<sup>3</sup>. Aunque en Puerto Rico (PR) no se han hecho estimados de prevalencia formales, se reportaron unos 51 expedientes de pacientes con SBB en una clínica privada de genetistas en el sur de Puerto Rico<sup>4</sup>. De considerarse estos 51 casos como un universo hipotético de los individuos con SBB en PR y con una población 3.2 millones de personas, según el censo de Estados Unidos de América (EUA)<sup>5</sup>, podía extrapolarse que 1 de cada 62 000 tendrían la condición. Asumiendo como correctos estos datos, haría de PR uno de los países con mayor prevalencia de la condición, en comparación con otras partes del mundo. Incluso, se conoce que los casos reportados de PR fueron parte de un esfuerzo mundial por identificar el gen más común del SBB<sup>6</sup>. Siendo un trastorno genético recesivo, esta situación bien pudiese explicarse por el alto riesgo de endogamia como consecuencia a los límites territoriales de la Isla.

Genotípicamente, hasta el 2015 se habían identificado 19 genes involucrados en el SBB<sup>3</sup>. Sin embargo, cada gen no se manifiesta a través de un fenotipo específico, por lo que independientemente del gen o

genes afectados, el fenotipo sigue siendo heterogéneo y multisistémico. Consecuentemente, por esta variabilidad, el diagnóstico puede demorar por la lenta aparición de signos y síntomas a través del desarrollo<sup>3</sup>.

Por esta razón, la mayoría de los casos son diagnosticados clínicamente por un genetista<sup>3, 4</sup>. Los síntomas asociados al SBB han sido clasificados como primarios y secundarios. Los síntomas primarios incluyen retinitis pigmentosa, polidactilia, obesidad, hipogonadismo, dificultades renales y dificultades cognoscitivas en el aprendizaje. Algunas de las anomalías secundarias incluyen otros dominios cognoscitivos entre los cuales se especifican los siguientes: retraso en el lenguaje, retraso en desarrollo, dificultades en el caminar, problemas de equilibrio, dificultad en el andar y bajo tono muscular. Para el diagnóstico clínico se deben documentar cuatro manifestaciones primarias, o tres manifestaciones primarias y dos secundarias<sup>7</sup>.

Así que entre la caracterización fenotípica de los individuos con SBB se identifican déficits cognoscitivos<sup>7</sup>. Sin embargo, pese a que se ha descrito la discapacidad intelectual como síntoma primario, ésta no constituye un rasgo constante<sup>8</sup>. Existen estudios que aluden a que la presentación cognoscitiva general se asocia con más frecuencia a algún trastorno de aprendizaje que a una discapacidad intelectual. Por ejemplo, Moore y colegas<sup>9</sup> realizaron un estudio prospectivo y comprensivo del genotipo y fenotipo del SBB en Canadá. En su investigación evaluaron el historial de 46 sujetos entre las edades de 1 a 67 años de edad. Cabe destacar que los datos obtenidos coincidieron con los reportados en estudios previos<sup>10</sup>. Entre los resultados, estimaron una variada amplitud del Coeficiente Intelectual (CI) Verbal (53-102,  $M = 75$ ) y de Ejecución (44-105,  $M = 83$ ), pero en el rango promedio bajo y fronterizo, según medidos por las escalas Wechsler. Sólo una tercera parte de los participantes se mantenían por debajo los índices asociados a la discapacidad intelectual, es decir, debajo del puntaje estándar de 70.

También, Brinkmann y sus colegas<sup>11</sup> reportaron datos de la capacidad intelectual de 42 personas entre las edades de 2 a 61 años de EUA clínicamente diagnosticados con SBB. Luego de administrarle una

batería neuropsicológica, los participantes presentaron habilidades intelectuales entre el rango promedio bajo a fronterizo, según medido por las escalas Wechsler. Por su parte, Kerr et al.<sup>12</sup> reportaron que la mayoría de los 24 sujetos canadienses de entre 6-38 años evaluados con la Escala Abreviada de Wechsler Revisada poseía habilidades intelectuales entre un rango promedio a promedio bajo. Barnett y sus colegas<sup>13</sup> habían reportado en el único estudio del perfil cognitivo en población infantil y adolescente con SBB que cerca de la mitad de los 21 participantes ingleses evaluados presentaban puntajes en el rango de discapacidad intelectual leve.

La literatura reporta variabilidad en los CI estimados para el SBB. Algunos autores han sugerido que estas inconsistencias probablemente se relacionen al resultado del impacto de las deficiencias sensoriales visuales que no son tomadas como factor en la evaluación de estas funciones cognitivas<sup>1,9,11</sup>. Así mismo, la variabilidad cognoscitiva pudiese atribuirse en parte a la secuela de los síntomas secundarios, de los cuales la mayoría son trastornos del neurodesarrollo, tales como los rezagos generales o del lenguaje, las anormalidades conductuales, y problemas de la coordinación motora<sup>1,3</sup>. Además, se ha reportado en la literatura la presencia de síntomas neuropsiquiátricos y lento proceso del pensamiento<sup>9,11,12-14</sup>, las cuales pudiesen también impactar aspectos del desempeño en evaluaciones cognoscitivas formales. Algunos investigadores han sugerido que las habilidades cognitivas intelectuales de los pacientes con SBB deben ser mejor evaluadas durante la edad temprana, dada la tendencia al deterioro de funciones sensoriales, como las visuales, según avanzan en edad<sup>11</sup>.

Otros aspectos cognoscitivos del SBB evaluados en estudios previos incluyen las funciones ejecutivas. Por ejemplo, no se han hallado deficiencias significativas en tareas de fluidez verbal en la mayoría de las muestras mixtas de niños y adultos<sup>11,12</sup>. Sin embargo, más de una tercera parte de los casos fueron identificados como presentando elevadas frecuencias de conductas asociadas a dificultades en el funcionamiento ejecutivo en el diario vivir, según medido en el *Behavioral Rating Inventory of Executive Functions* (BRIEF)<sup>12</sup>.

En términos de otros dominios neurocognitivos, como la memoria, no se han documentado impedimentos significativos en la mayor parte de los individuos evaluados con pruebas de aprendizaje verbal. Sin embargo, una gran parte de la muestra presenta puntajes generales en el rango promedio bajo<sup>11,12</sup>.

Del mismo modo, se han documentado puntajes en rangos promedio bajo en pruebas académicas de lectura y matemáticas, aunque solo un estudio fue encontrado en el que hace referencia a estas destrezas<sup>11</sup>.

Como reportado anteriormente, es común ver impedimentos motores en el SBB. Por ejemplo, Moore y colegas<sup>9</sup> documentaron síntomas muy frecuentes de ataxia y dificultades en la coordinación motora. Más aun, los puntajes obtenidos a través de pruebas formales se mantenían entre tres a cuatro desviaciones estándar por debajo de la media para medidas de ejecución motor fina<sup>11</sup>.

A su vez, existen datos que apuntan a una serie de características neuropsiquiátricas y conductuales en la población con SBB. Varios estudios coinciden en la presencia de ansiedad y depresión, y conductas atípicas, ritualistas y de carácter obsesivo compulsivo<sup>9,12,13</sup>. Así mismo, se ha descrito la presencia de conductas de aislamiento, déficits en la cognición social y características de autismo en elevados porcentajes de los participantes, incluyendo cuando sólo se evalúa la población infantil y adolescente<sup>11-13</sup>.

Del mismo modo, las dificultades adaptativas pareciesen ser otro aspecto común en individuos con SBB. Por ejemplo, Kerr y colegas<sup>12</sup> reportaron que casi tres cuartas partes de la muestra presentaba deficiencias significativas en el comportamiento adaptativo. Es posible que éstas sean secuela de las deficiencias cognitivas, motoras o conductuales.

Estas características del fenotipo cognoscitivo del SBB son derivadas mayormente de muestras mixtas de niños y adultos de Canadá y EUA. En PR, no se encontraron estudios sobre el funcionamiento cognitivo de los individuos con SBB. La

limitada investigación realizada con el SBB se centra en sus manifestaciones ortopédicas<sup>15</sup> y retinitis pigmentosa<sup>16</sup>.

Por tanto, la presente investigación representa un estudio descriptivo sobre las características neuropsicológicas de los niños y adolescentes con SBB en PR. Específicamente los objetivos son: 1) describir las variables sociodemográficas de los participantes, 2) conocer el nivel de funcionamiento intelectual, 3) especificar el nivel aprovechamiento escolar, 4) describir el funcionamiento neuropsicológico a través de los dominios visoestructurales, de memoria, motor y ejecutivo y 5) conocer el nivel de funcionamiento conductual y adaptativo de los niños con SBB. En síntesis, dado el limitado conocimiento sobre esta población, se espera aportar una descripción fenotípica cognitiva y conductual de este síndrome.

## MÉTODO

### Participantes

La muestra estuvo compuesta por nueve niños y adolescentes con diagnóstico previo de SBB que sus padres respondieron a la invitación publicada en las oficinas clínicas de un grupo de genetistas que dan servicio en el sur de Puerto Rico. Los criterios de elegibilidad para participar fueron: a) niños puertorriqueños, b) tener diagnóstico clínico de SBB realizado por un genetista y c) tener entre 6 a 16 años de edad.

Un total de 10 participantes fueron reclutados. Sin embargo, uno no participó porque no se logró establecer un horario viable para el proceso de administración de las pruebas. La muestra final consistió en nueve niños residentes de la región central y sur de Puerto Rico con diagnóstico de SBB entre las edades de 7 a 15 años y cursando los niveles escolares entre cuarto y décimo grado. Los datos demográficos se presentan en la tabla 1-1.

Para el proceso de reclutamiento los participantes fueron identificados, inicialmente, por referencia de genetistas del sur de PR, quienes han dado servicio a esta población. A los padres y madres contactados se les informó sobre el estudio en

una reunión realizada en el pueblo de Barranquitas, Puerto Rico. Los padres interesados en participar voluntariamente brindaron su información de contacto. Luego que los padres expresaron la disponibilidad de participar se procedió con el proceso de consentimiento y asentimiento informado. Luego que los progenitores consintieron la participación de sus hijos, se procedió a solicitar el asentimiento de los participantes. Este proceso de reclutamiento fue aprobado por la Junta Institucional de Revisión de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud de Ponce. Los investigadores aceptaron y cumplieron a cabalidad los parámetros éticos recomendados al trabajar con poblaciones vulnerables.

**Tabla 1-1.** Características sociodemográficas de los participantes con SBB

Variable	n	Porcentaje
<b>Género</b>		
Masculino	5	56
Femenino	4	44
<b>Edad</b>		
7-9	2	22
10-12	2	22
13-15	5	56
<b>Lugar de residencia</b>		
Centro de PR	7	77
Sur de PR	2	22
<b>Grado escolar</b>		
4-6	3	33
7-10	5	56
Sin información	1	11
<b>Clasificación en educación especial</b>		
Visión	6	66
Habla	2	22
Discapacidad intelectual	1	11

### Instrumentos

**Planilla de datos personales y sociodemográficas.** Se desarrolló una planilla para recopilar datos relacionados a la edad, pueblo de residencia, sexo, clasificación de educación especial e historial de salud mental.

**Escala de Inteligencia Wechsler para Niños – Revisada para Puerto Rico (EIWN-R PR)**<sup>17</sup>. Esta es una prueba de inteligencia adaptada y estandarizada para niños puertorriqueños entre las edades de 6 y 16.11 años de Puerto Rico, y evalúa las capacidades intelectuales. Ésta consta de 12 subpruebas que permiten estimar un Coeficiente Intelectual Total (CIT) y dos índices: Coeficiente Intelectual Verbal (CIV) y Coeficiente Intelectual de Ejecución (CIE).

**Batería III Woodcock Muñoz- Pruebas de Aprovechamiento** (Batería WM-III)<sup>18</sup>. Esta batería representa la versión adaptada y normalizada del Woodcock-Johnson III<sup>19</sup> y consiste de un conjunto de subpruebas normalizadas para medir el aprovechamiento escolar. Las normas son representativas de niños y adultos hispanoparlantes en EUA. Se administraron las subpruebas de Identificación de Letras y Números, Ortografía y Cálculo, las cuales conforman el compuesto de Destrezas Académicas.

**Dean Woodcock Sensory-Motor Battery**<sup>20</sup>. La DWSMB es un sistema que permite evaluar de manera estandarizada las funciones sensoriales y motoras. Este instrumento tiene 16 subpruebas: nueve sensoriales y nueve motoras. Siguiendo las instrucciones en español, se administraron las subpruebas motoras de Marcha, Caminata, la de Romberg, Movimientos Izquierda Derecho, Coordinación Dedo-Nariz, Coordinación Mano-Muslo, *Finger Tapping* y Dinamómetro. Los datos fueron puntuados según las normas provistas por el manual entre los cuales se incluyen participantes hispanos y puertorriqueños residentes en EUA.

**Prueba de la Figura Compleja y Ensayo de Reconocimiento del Rey** (RCFT, por sus siglas en inglés)<sup>21</sup>. Se utilizó el RCFT para evaluar las destrezas visomotoras y la memoria visual organización perceptual, habilidad constructiva, destrezas visoespaciales y la memoria visual. Se administró esta prueba en todas sus fases según establecido en el manual: fase de copia, recuerdo a corto plazo, recuerdo a largo plazo y recuerdo por reconocimiento. Se utilizaron las normas para niños y adolescentes de EUA publicadas en el manual.

**Inventario de Evaluación Conductual de Funciones Ejecutivas** (BRIEF, por sus siglas en inglés)<sup>22</sup>. Este es un inventario conductual completado que evalúa aspectos del funcionamiento ejecutivo en el diario vivir. Se utilizó la versión del inventario para padres, adaptada a la cultura puertorriqueña<sup>23</sup>. Este instrumento calcula índices de Regulación Emocional, compuesto de escalas de Inhibición, Cambio Conceptual y Control Emocional, así como Índice de Metacognición, compuesto por escalas de Iniciación, Memoria de Trabajo, Plan/Organización, Organización de Materiales y Monitoreo. Todas las escalas se utilizan para calcular el Compuesto Global Ejecutivo. Se utilizaron las normas para niños y adolescentes de EUA publicadas en el manual.

**Behavioral Assessment System for Children – Second Edition** (BASC-2)<sup>23</sup>. El BASC-2 es un inventario conductual completado por padres que evalúa el funcionamiento conductual, destrezas adaptativas y la dimensión socio-emocional de cada participante. Se utilizaron las versiones en español “*Parent Rating Scales (PRS) – Child*”, que cubre las edades de 6 a 11 años y el “*Parent Rating Scales (PRS) – Adolescent*”, que cubre las edades de 12 a 21 años. Se utilizaron las normas para niños y adolescentes de EUA según el programa de corrección BASC- 2 ASSIST.

### Procedimiento

El proceso de administración se llevó a cabo en las casas de los respectivos participantes, según la preferencia de sus encargados. En cada hogar, se designó un espacio, que cumpliera lo más posible con las condiciones de un ambiente apropiado para realizar una evaluación: iluminación y ventilación adecuada, comodidad, control de ruidos y libre de distracciones. Luego de completar la hoja de datos sociodemográficos, se procedió a administrar los instrumentos al participante, según los procedimientos estandarizados provistos en cada manual. El orden de administración de los instrumentos a los participantes fue: 1) EIWN-R PR, 2) WM-III 3) RCFT, 4) DWSMB. Mientras se administraban estos instrumentos, los padres contestaban los cuestionarios BASC-2 y BRIEF. El tiempo total de administración fluctuó entre dos horas con treinta minutos y tres horas.

## Análisis de datos

Los datos fueron analizados utilizando SPSS, versión 23, versión para Mac. Se realizaron estadísticas descriptivas, puntuaciones máximas y mínimas obtenidas, la amplitud entre estas, el promedio (*M*) y desviación estándar (*DE*). Los puntajes de las subpruebas del EIWN-R PR se presentan en puntuaciones a escala, mientras que los puntajes compuestos del Coeficiente Intelectual (CI) de esta misma prueba y las puntuaciones del RCFT se presentan en puntuaciones estándar. Los datos de las subpruebas del DWNSB se reportan en percentiles. El BASC-2 y el BRIEF se presentan en puntuaciones T.

## RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados obtenidos divididos por: características demográficas,

habilidades intelectuales, aprovechamiento escolar, destrezas visomotoras y memoria visual, funcionamiento motor, funciones ejecutivas y funcionamiento conductual.

## Habilidades intelectuales

Las habilidades intelectuales fueron evaluadas con los índices y subpruebas de la EIWN-R PR. Esta prueba se logró administrar a 8 de los 9 participantes, ya que uno presentaba marcados déficits en el lenguaje. En dos de los participantes, el CI de Ejecución se calculó mediante prorrato con 4 de las subpruebas, ya que las subpruebas restantes no pudieron ser administradas por impedimentos visuales. Véase la tabla 1-2 para la descripción de los resultados de los índices del CI Total, CI Verbal y CI de Ejecución, así como de las subpruebas.

**Tabla 1-2.** Resumen de puntuaciones en los índices y subpruebas de la EIWN-R PR

Índices/Subpruebas	n	M (DE)	Mínimo - Máximo	Porcentaje $\geq 2$ DE
<b>Índices</b>				
CI Verbal	8	79.8 (10.7)	59 - 90	25%
CI Ejecución	7	73.8 (23.1)	45 - 106	57%
CI Total	8	73.9 (11.2)	60 - 91	25%
<b>Subpruebas</b>				
Información	8	5.8 (2.6)	3 - 10	44%
Semejanzas	8	8.1 (1.6)	5 - 10	11%
Aritmética	8	6.8 (3.2)	1 - 12	22%
Vocabulario	8	6.1 (3.0)	1 - 10	33%
Comprensión	8	5.4 (4.0)	1 - 8	33%
Retención de dígitos	7	8.0 (4.0)	1 - 13	33%
Figuras incompletas	7	4.3 (3.6)	1 - 9	67%
Ordenamiento de dibujos	5	3.8 (2.7)	2 - 8	78%
Diseño con bloques	7	9.3 (3.4)	4 - 16	22%
Composición de objetos	6	6.0 (3.5)	1 - 11	56%
Claves	7	8.0 (4.0)	3 - 14	33%
Laberintos	4	2.5 (1.0)	1 - 3	100%

Nota: datos reportados en puntuaciones estándar ( $M = 100$ ,  $DE = 15$ ). CI = Cociente Intelectual. Mínimo = Puntuación más baja; Máximo = Puntuación más alta.

Las puntuaciones de los índices del EIWN-R PR revelaron una media del CI Total, CI Verbal y CI de Ejecución en el rango fronterizo de funcionamiento. Sin embargo, en el CI de Ejecución el rango posee una amplitud de 61 puntos, el cual casi duplica la amplitud de 31 puntos del CI Verbal y CI Total. Un 57% de los casos tuvieron puntajes en el rango de discapacidad intelectual en el CI de Ejecución, en contraste con el 25% de los casos que obtuvieron puntajes similares en el CI Verbal o Total.

Dentro de las habilidades verbales medidas con las subpruebas del EIWN-R PR, se obtuvieron puntuaciones relativamente más altas en la subprueba de Semejanzas ( $M= 8.1$ ,  $DE=1.6$ ), manteniendo puntajes entre el rango promedio. Un patrón similar fue visto en la subprueba Retención de Dígitos ( $M = 8.0$ ,  $DE = 4.0$ ), aunque con más amplia desviación estándar. Las puntuaciones más bajas se registraron en las subpruebas de Información ( $M=5.8$ ,  $DE=2.6$ ) y Comprensión ( $M=5.4$ ,  $DE= 4.0$ ), donde los participantes presentaron una ejecución entre el nivel limítrofe. En esta última, un 44% de los individuos con SBB presentaron puntajes en el rango de discapacidad intelectual.

Dentro de las subpruebas dentro del índice de Ejecución del EIWN-R PR, las puntuaciones más elevadas se obtuvieron en la subprueba de Diseño con Bloques ( $M= 9.3$ ,  $DE= 3.4$ ) y la subprueba de Claves ( $M=8.0$ ,  $DE= 4.0$ ), evidenciando un rango

promedio. Las puntuaciones más bajas se registraron en las subpruebas de Ordenamiento de Dibujos ( $M= 3.8$ ,  $DE= 2.7$ ), y Laberintos ( $M= 2.5$ ,  $DE= 1.0$ ), presentando puntajes en un rango extremadamente bajo. En esta última, el 100% de los individuos con SBB presentaron puntajes en el rango de discapacidad intelectual.

**Aprovechamiento escolar**

El aprovechamiento escolar fue evaluado con las subpruebas del Compuesto de Destrezas Académicas de la Batería WM-III. Las subpruebas fueron administradas a 7 de los 9 participantes. A dos de los participantes no fue posible administrarle las subpruebas, a uno debido a la severidad de su condición y al segundo por sus severas dificultades en lenguaje. Los resultados revelan que el Compuesto de Destrezas Académicas promedió un índice bajo promedio ( $M= 83$ ,  $DE= 6.3$ ). Uno de cada cinco presentó un aprovechamiento en un rango muy bajo. Dentro de las destrezas académicas que conforman este compuesto, la áreas de relativa fortaleza se observaron en las destrezas asociadas a la Ortografía, donde se promediaron límites normales ( $M= 92.9$ ,  $DE= 10.7$ ), y donde sólo un 22% puntuó en el rango muy bajo. Sin embargo, las destrezas de Cálculo representaron el área de mayor debilidad, promediando un nivel de aprovechamiento fronterizo ( $M= 70.9$ ,  $DE= 12.3$ ). El 44 % de los participantes presentaron un aprovechamiento muy bajo en las destrezas de cálculo (vea tabla 1-3).

**Tabla 1-3.** Resumen de puntuaciones de la Batería WM-III

Compuesto/Subpruebas	M (DE)	Mínimo - Máximo	Porcentaje $\geq 2$ DE
Compuesto destrezas académicas	83 (6.3)	71 - 91	22%
Identificación de letras y palabras	86.9 (6.0)	77 - 93	11%
Cálculo	70.9 (12.3)	54 - 90	44%
Ortografía	92.9 (10.7)	77 - 111	22%

Nota:  $n= 7$  para todos los índices. Datos reportados en puntuaciones estándar ( $M = 100$ ,  $DE = 15$ ). Mínimo= Puntuación más baja; Máximo = Puntuación más alta.

**Destrezas visomotoras y memoria visual**

Las destrezas visomotoras, visoconstruccionales y de memoria visual fueron evaluadas con el protocolo del RCFT, según el manual de prueba <sup>21</sup>.

Éste incluye un ensayo de copia, de recuerdo libre a corto plazo a los tres minutos, recuerdo libre a largo plazo a los 30 minutos y un ensayo de reconocimiento. Los datos directos fueron transformados a puntuaciones estandarizadas.

**Tabla 1-4.** Puntuaciones en la Figura Compleja de Rey (RCFT)

Índice	n	M (DE)	Mínimo - Máximo	Porcentaje $\geq 2$ DE
Copia	7	65.1 (27.3)	50-118	77%
Recuerdo a corto plazo	7	60.7 (13.8)	43-85	77%
Recuerdo a largo plazo	7	61.9 (19.8)	50-104	88%
Reconocimiento	6	87.5 (19.1)	65-117	44%

Nota: datos reportados en puntuaciones estándar ( $M = 100$ ,  $DE = 15$ ). Mínimo= Puntuación más baja; Máximo = Puntuación más alta

La tabla 1-4 muestra el resumen de las puntuaciones estandarizadas en el RCFT en cada uno de los ensayos de la prueba. La prueba fue administrada a 7 de los 9 participantes. No fue posible administrarla a dos participantes por la severidad de su condición visual y dificultades en lenguaje receptivo y expresivo. Los resultados revelaron puntuaciones en el rango bajo (más de dos desviaciones estándar) para las fases de copia, y recuerdos a corto y largo plazo. Sobre tres cuartas partes de los participantes obtuvieron puntuaciones por debajo a dos desviaciones estándar en los ensayos de copia, recuerdo a corto plazo y recuerdo a largo plazo. Una fortaleza relativa fue notable en el recuerdo mediante reconocimiento, aunque la media de puntajes obtenida estuvo bajo el promedio y el 44 % ejecutaron por debajo a dos desviaciones estándar.

### Funcionamiento motor

El funcionamiento motor fue evaluado con varias subpruebas del DWSMB. Las subpruebas fueron evalua-

das, corregidas y puntuadas según el manual técnico de la DWSMB. Las subpruebas fueron administradas a 8 de los 9 participantes. No fue posible administrarla a uno de los participantes por dificultades severas en lenguaje receptivo y expresivo. Debido al nivel de dificultad registrado en los participantes los resultados se reportaron en percentiles. Los resultados revelaron habilidades motoras, en general, en un rango percentil bajo promedio, con mayores fortalezas en la fuerza del agarre (mano dominante  $M=50.4$ ,  $DE=20.2$ ), y mayores debilidades en la prueba Romberg ( $M=1.2$ ,  $DE=1.2$ ) y tareas de *Finger Tapping* (mano derecha  $M=1.2$ ,  $DE=1.7$ ). El 78% o más de los participantes con SBB presentaron percentiles  $\leq 2$  en las siguientes pruebas: Marcha, Romberg, Coordinación dedo-nariz y *Finger Tapping* (vea tabla 1-5).

### Funciones ejecutivas

Las funciones ejecutivas fueron evaluadas con el BRIEF. Los resultados fueron obtenidos corrigiendo el instrumento según el manual profesional de esta

**Tabla 1-5.** Funcionamiento motriz según el *Dean Woodcock Neuropsychological Battery*

Subprueba	n	M (DE)	Mínimo - Máximo	Porcentaje $\leq 2$ percentila
Marcha	7	6.3 (17.6)	.1-50	88%
Romberg	8	1.2 (1.2)	.1-50	78%
Coordinación dedo - nariz mano Derecha	8	12.6 (23.1)	.1-50	78%
Coordinación dedo - nariz mano Izquierda	8	18.8 (25.8)	.1-50	67%
Coordinación mano - muslo mano derecha	8	8 (6.9)	3-23	22%
Coordinación mano - muslo mano izquierda	8	7.9 (4.4)	.1-50	22%
<i>Finger Tapping</i> mano derecha	8	1.2 (1.7)	.1-5	56%
<i>Finger Tapping</i> mano izquierda	8	6.3 (11.0)	.1-30	78%
Dinamómetro mano dominante	7	50.4 (20.2)	16-77	22%
Dinamómetro mano no dominante	7	37.3 (25.1)	1-50	33%

Nota: datos reportados en rangos percentiles. Mínimo= Puntuación más baja; Máximo = Puntuación más alta

**Tabla 1-6.** Funcionamiento ejecutivo según escala y puntuaciones compuestas del BRIEF

Índice	M (DE)	Mínimo - Máximo	Porcentaje $\geq 1.5$ DE
Inhibición	52.2 (10.2)	40 - 70	11%
Cambio conceptual	58.6 (8.7)	47 - 72	33%
Control emocional	57.9 (11.9)	42 - 80	33%
Índice de regulación conductual	57.1 (9.1)	47 - 73	22%
Iniciación	54.4 (10.1)	36 - 74	11%
Memoria de trabajo	59.7 (8.8)	49 - 77	22%
Plan-Organización	54.1 (6.9)	45 - 63	0%
Organización de materiales	48.9 (7.6)	37 - 58	0%
Monitoreo	54.8 (8.3)	43 - 67	11%
Índice de metacognición	53.9 (10.5)	32 - 71	11%
Compuesto ejecutivo global	56.0 (8.2)	43 - 72	11%

Nota: datos reportados en puntuación T ( $M = 50$ ,  $DE = 10$ ). Mínimo= Puntuación más baja; Máximo = Puntuación más alta

prueba <sup>22</sup>. El cuestionario fue completado por los padres de los 9 participantes. La tabla 1-6 muestra los promedios de cada escala y compuestos en puntuaciones T, con sus respectivos promedios, desvia-

ción estándar y amplitud de las puntuaciones. Como reportado, todas las escalas e índices promediaron puntajes dentro de los rangos normales. Una tercera parte de los participantes presentaron puntajes ele-

**Tabla 1-7.** Funcionamiento conductual según escala y puntuaciones compuestas del BASC-2

Índice	M (DE)	Mínimo - Máximo	Porcentaje $\geq 2$ DE
Hiperactividad	48.7 (7.7)	36 - 60	0%
Agresión	45.2 (6.1)	38 - 57	0%
Problemas de conducta	48.9 (10.0)	34 - 69	0%
Índice de externalización	46.4 (7.0)	35 - 57	0%
Ansiedad	52.1 (9.9)	29 - 66	0%
Depresión	55.1 (15.9)	39 - 82	22%
Somatización	55.1 (14.8)	41 - 79	22%
Índice de internalización	55.0 (9.7)	43 - 72	11%
Conducta atípica	54.0 (9.9)	41 - 73	11%
Aislamiento	60.8 (13.3)	44 - 86	22%
Problemas de atención	53.2 (11.2)	40 - 72	11%
Índice de síntomas conductuales	53.4 (9.9)	38 - 72	22%
Adaptabilidad	45.2 (11.5)	21 - 59	0%
Destrezas sociales	44.1 (14.2)	16 - 65	0%
Liderazgo	40.8 (12.3)	22 - 59	0%
Actividades de la vida diaria	44.0 (12.1)	24 - 61	0%
Comunicación funcional	42.6 (12.0)	27 - 57	0%
Índice de destrezas adaptativas	44.0 (12.1)	24 - 61	0%

Nota:  $n = 9$  para todos los índices. Datos reportados en puntuación T ( $M = 50$ ,  $DE = 10$ ). Mínimo= Puntuación más baja; Máximo = Puntuación más alta

vados a 1.5 desviaciones estándar través de las escalas, la cual es el punto de corte de esta prueba para describir los puntajes clínicamente significativos<sup>22</sup>. Sí, se observó una relativa elevación en el índice de Memoria de Trabajo, el cual promedió  $M = 59.7$ ,  $DE = 8.8$ , seguido por el índice de Cambio Conceptual con un promedio de  $M = 58.6$  y  $DE = 8.7$ . En éstas, cerca de un respectivo 22% y 33% de los participantes presentaría puntajes elevados en estas escalas.

### **Funcionamiento conductual**

Las funciones conductuales fueron evaluadas con el BASC-2, completados por los padres de los 9 participantes. La tabla 1-7 resume los datos descriptivos de los resultados de esta prueba. Como es notable, los índices puntúan dentro del rango de la normalidad, con excepción del índice de Aislamiento, que puntúa a una desviación estándar ( $M = 60$ ,  $DE = 13.3$ ). 55% de los individuos con SBB presentaron elevaciones en esta escala a una desviación estándar, y sólo un 22% a dos desviaciones estándar.

## **DISCUSIÓN**

La presente investigación describe el funcionamiento neurocognitivo de nueve niños y adolescentes con el diagnóstico de SBB en Puerto Rico. Se estableció el nivel funcionamiento en las dimensiones intelectuales, escolares, visoconstruccionales, motrices, ejecutivos y conductuales. Los hallazgos de esta investigación representan el primer estudio sobre el fenotipo neurocognitivo del SBB en población pediátrica de Puerto Rico.

De los datos demográficos, se desprende que la gran mayoría son provenientes de la región central de Puerto Rico. Este resultado es consistente con datos epidemiológicos que sugieren que la mayor concentración de la población con SBB se encuentran en la zona central del país<sup>4</sup>. Otro dato demográfico destacable es que más de la mitad de la muestra fueron adolescentes. Reconociendo que la muestra fue reclutada por disponibilidad, este dato pudiese representar la demora en el diagnóstico clínico de SBB<sup>1</sup>. Por ejemplo, se estima que la totalidad de los casos con SBB presentan retinitis pigmentosa como síntoma primario, pero el

deterioro visual asociado suele observarse durante la segunda década de vida<sup>25</sup>. Consistente con la investigación revisada, la totalidad de la muestra está recibiendo servicios de educación especial, mayormente por los impedimentos visuales<sup>25</sup>.

### **Habilidades intelectuales**

En términos del funcionamiento intelectual, los hallazgos evidenciaron que los participantes presentan habilidades intelectuales heterogéneas, mayormente entre un rango promedio a fronterizo. El 25% presentó puntuaciones bajo el rango de discapacidad intelectual en los índices del CI Total o el CI Verbal, mientras que el porcentaje se duplicaría cuando se utiliza el CI de Ejecución. Esto concuerda con los estudios más recientes sobre la capacidad cognoscitiva general en individuos con SBB<sup>9,11,12</sup>, aunque contrasta con los resultados de la población pediátrica reportados previamente<sup>13</sup>.

Cabe señalar que los datos sobre funcionamiento intelectual fueron obtenidos con la EIWN-R PR el cual tiene normas para niños puertorriqueños con antecedentes demográficos similares a los participantes en la investigación<sup>17</sup>. Sin embargo, aunque los resultados se consideran confiables, los datos normativos de dicha prueba corresponden a inicios de los años 1990. Es decir, cabe la posibilidad de que los datos puedan representar una relativa sobre estimación de la capacidad intelectual de los participantes como resultado del efecto Flynn<sup>26</sup>.

Se registraron discrepancias entre el CI Verbal y el CI Ejecución la cual puede asociarse a las demandas visoperceptuales, motoras y ejecutivas que requiere este último<sup>17</sup>, las cuales son funciones que han sido identificadas como debilidad en población con SBB<sup>13,9,11</sup>. Incluso, no fue posible administrar algunas de estas subpruebas a los participantes en este estudio por razones similares. Esto sugiere que el CI Verbal parece ser un mejor indicador de habilidades intelectuales en pacientes con SBB, particularmente si éstos son evaluados posterior a la etapa de adolescencia<sup>11</sup>.

En el análisis de las subpruebas verbales del EIWN-R PR, fue notable una mejor ejecución en las

subpruebas de Semejanzas y Retención de Dígitos. Por el contrario, las subpruebas con puntajes relativamente menores recaen en Información y Comprensión. En comparación con las otras subpruebas verbales, Semejanzas y Retención de Dígitos son subpruebas que requieren tanto de procesamiento de estímulos verbales cortos como de respuestas verbales cortas. Estas demandas verbales son inversas en la subprueba de Comprensión e Información.

Con respecto a las subpruebas bajo el CI de Ejecución, la fortaleza mayor se identificó en la subprueba de Diseño con Bloques, que a su vez, es donde menos se reporta el porcentaje de individuos que puntúan por debajo de las dos desviaciones estándar (22%). Sin embargo, las puntuaciones más bajas se obtuvieron en las subpruebas de Ordenamiento de Dibujos y Laberintos, y donde la gran mayoría obtuvo puntajes que excedieron las dos desviaciones estándar por debajo de la media. Estas últimas fueron subpruebas que no lograron administrarse a todos los participantes por impedimentos visuales, lo que haría de la muestra aún más pequeña para la interpretación de este perfil como un todo. Sin embargo, se entiende que ambas tareas, requieren de agudeza visual para apreciar los detalles de los estímulos y planificar propiamente las respuestas<sup>17</sup>. Dado a que las fortalezas obtenidas en Diseño con Bloques y Claves también requieren de destrezas motor finas, es posible que esta función no sea una interferencia principal en el EIWN-R PR.

### **Aprovechamiento escolar**

En cuanto al aprovechamiento escolar, se documentaron habilidades generales en un rango general promedio bajo. En el análisis de los puntajes de las subpruebas que conformaron el Compuesto de Destrezas Académicas, se destaca que la ortografía es la destreza escolar mejor desarrollada con la posibilidad de alcanzar el nivel promedio para su grupo de edad. La lectura de palabras presenta un nivel de funcionamiento normal bajo. Sí, fue notable una mayor debilidad en tareas de cálculo aritmético, el cual promedió dos desviaciones estándar por debajo de la media. Este patrón es

similar a lo reportado en la literatura, pero con mayor discrepancia entre las tareas<sup>11</sup>. Beales *et al.*<sup>1</sup> reportó que las matemáticas en pocas ocasiones representaba una fortaleza en esta población. Una interrogante que se desprende es si los trastornos del aprendizaje que se han descrito en la literatura hasta en un 62% de los casos según una encuesta<sup>1</sup> revelarían una tendencia a presentar algún trastorno en las matemáticas.

### **Destrezas visomotoras y memoria visual**

La ejecución de las funciones visoconstruccionales y de memoria visual en el RCFT presentaron un funcionamiento variado que fluctúa entre el nivel muy deficiente al normal. Estas diferencias pueden deberse tanto a las dificultades visoperceptuales del SBB como a factores en el funcionamiento ejecutivo al requerir transcribir y recordar libremente una figura compleja. La gran mayoría presentó puntajes significativamente bajos. Se esperaba este hallazgo según ha sido reportado en diferentes investigaciones<sup>3</sup>. En términos de la memoria visual, sólo se sabía que la memoria verbal no era un área de significativo impedimento en la población con SBB<sup>11,12</sup>, pero no existen datos sobre las habilidades de memoria visual. Sin embargo, una particular fortaleza fue notable en la capacidad para recordar información visual mediante el formato de reconocimiento, donde la ejecución promedió un rango normal bajo. Según los datos del manual<sup>21</sup>, este tipo de perfil revela necesidades en la evocación de la información, proveyéndole claves que facilitan el recuerdo. Por tanto, si la fase de reconocimiento del RCFT demanda menos esfuerzo en la evocación de la información, es posible que existan variantes en la ejecución de los individuos con SBB que limiten el recuerdo libre tanto a corto como a largo plazo.

### **Funcionamiento motor**

Cónsono con lo descrito en la literatura de individuos con SBB<sup>3,9</sup>, los participantes demostraron una amplia variabilidad en su desempeño motor. Excepcionalmente las tareas de fuerza en el agarre y una tarea de coordinación, las medias se mantuvieron en el rango bajo promedio. Los puntajes marcadamente

bajos en la Marcha y Romberg pudiesen atribuirse tanto a los déficits visuales como debilidades en la coordinación motora. Así mismo, los puntajes bajos vistos en la prueba de oscilación dactilar pudiesen correlacionar con la lenta destreza y velocidad motor final documentadas en otros estudios a través de tareas de colocación de clavijas <sup>11</sup>.

### **Funciones ejecutivas**

Los participantes, según la percepción de los padres en el BRIEF, presentaron un funcionamiento ejecutivo dentro de los límites normales. Solamente el cambio conceptual y la memoria de trabajo presentan una tendencia a puntajes cercanos del nivel límite. Sin embargo, esto contrasta con los resultados de Kerr y colegas <sup>12</sup>, quienes, utilizando la misma prueba, obtuvieron puntajes significativos en una tercera parte de su muestra en los índices de regulación conductual, metacognición, y global ejecutivo.

### **Funcionamiento conductual**

En términos del funcionamiento conductual, según el BASC-2, los padres adjudicaron puntuaciones dentro de los límites normales en todas las dimensiones del instrumento. No obstante, se destaca que los padres observan en sus hijos una tendencia al aislamiento. Estos síntomas son consistentes con hallazgos reportados en otros estudios <sup>11,13</sup>. Incluso, en combinación con el relativo acercamiento del puntaje del índice de Cambio Conceptual del BRIEF a niveles significativos, el aislamiento, junto con la rigidez mental pudiese asociarse a características del espectro autista. Este hallazgo se ha asociado con cierta prevalencia en población con SBB en comparación con la población general <sup>11</sup>. Así mismo, sugiere la posibilidad que existan variables en la expresión fenotípica del SBB a través de dominios dentro de la cognición social.

Sin embargo, en términos generales, no se documentaron los síntomas neuropsiquiátricos ni conductuales que se han reportado en otros estudios, como la ansiedad, depresión y síntomas obsesivo-compulsivos <sup>12,13</sup>. Esto pudiese explicarse en parte a la posibilidad de que los trastornos neuropsiquiátricos tengan un inicio tardío durante el desarrollo.

Esta explicación de la edad temprana de los individuos con SBB pudiese ser además generalizable a los resultados del comportamiento adaptativo en esta misma escala. Es decir, no se reportaron rezagos en las destrezas adaptativas, contrario a otros estudios en que sí se documentaron a modo significativo <sup>12</sup>.

En síntesis, nuestros resultados proveen una descripción neuropsicológica del perfil heterogéneo de la población infantil con SBB en Puerto Rico. Esta variabilidad en la ejecución puede ser explicada por la amplitud de expresiones genéticas y la interacción entre las disposiciones biológicas y condiciones ambientales, como establecido en el modelo del desarrollo cerebral atípico <sup>27</sup>, así como factores epigenéticos <sup>28</sup>. A su vez, los hallazgos son consistentes con la literatura e implican que parte de los niños pueden alcanzar, en algunos casos, un nivel de funcionamiento dentro de los límites normales. El déficit visual puede explicar parte de la variabilidad en las habilidades intelectuales. Su desempeño escolar puede también alcanzar rangos normales, aunque mostrando vulnerabilidades con las matemáticas. Las destrezas de construcción y memoria visual lucen comprometidas, pero pueden recordar mejor con claves y selección múltiple. En esta población sus padres no suelen describir problemas ejecutivos, conductuales o adaptativos en el diario vivir, fuera de relativa debilidad en la memoria de trabajo y una tendencia al aislamiento social.

Una de las limitaciones de este estudio es que utilizó un muestreo por disponibilidad. Aunque se reconoce que existe la probabilidad que esta muestra, aunque pequeña, representa una porción sustancial diagnosticada y que ha recibido los servicios en Puerto Rico, se entiende que hay casos dentro del síndrome que posiblemente no han sido diagnosticados o que estén inaccesibles a los servicios de salud o educativos del país.

Además, los hallazgos de la investigación proveen una descripción dentro de niveles razonables del fenotipo cognitivo y conductual del SBB en comparación a las muestras normativas de los instrumentos utilizados. Es decir, no todas las pruebas utilizadas cuentan con datos normativos específicos para puertorriqueños, por lo que la ejecución

de los participantes fue comparada con los datos normativos de cada prueba, que son mayormente de EUA. Más aun, las referencias normativas utilizada para valorar los instrumentos son diversos marcos muestrales lo cual pueden provocar variabilidad dentro de los sujetos<sup>29</sup>. La falta de pruebas con datos normativos locales es una de las limitaciones principales de los neuropsicólogos del país y Latinoamérica<sup>30</sup>.

Dado los resultados, se generan nuevas preguntas que merecen consideración para investigaciones

futuras. Una de estas es evaluar la manifestación de síntomas según el síndrome evoluciona en las diferentes etapas de desarrollo. Además, se debe lograr comparaciones con la población adulta que permita comparar los diferentes grupos de edad. Sería prudente además establecer la correlación entre el fenotipo neurocognitivo y los diferentes genes identificados en el paciente con SBB. Esto asistiría en la identificación y la provisión temprana de servicios educativos, terapéuticos y de apoyo para los individuos y las familias con esta condición.

### Declaración de intereses

Ninguno.

### REFERENCIAS

1. Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, Parker D, Flinter FA. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. *Journal of Medical Genetics*. 1999; 36: 437-446
2. Baker K, Northam GB, Chong WK, Banks T, Beales P, Baldeweg T. Neocortical and Hippocampal Volume Loss in a Human Ciliopathy: A quantitative MRI study in Bardet Biedl Syndrome. *American Journal of Medical Genetics*. 2011; 155A(1): 1-8
3. Forsythe E, Beales PL. Bardet-Biedl Syndrome. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LH, Stephens K, Amemiya A. (eds.) *GeneReviews*. Seattle, WA; University of Washington, Seattle. 2003 Jul 14 [Updated 2015 Apr 23]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1363/>
4. Cornier, A.S. Entrevista personal. 2013, Marzo 13.
5. Negociado del Censo de los EE.UU, *Censo de Población y Vivienda del 2010, Recuentos de Población y Unidades de Vivienda, CPH-2-53SP*. Puerto Rico: Imprenta del Gobierno de los EE.UU., Washington, DC; 2012
6. Mykytyn K, Nishimura DY, Searby CC, Beck G, Bugge K, Haines HL, Cornier AS, Cox GF, Fulton AB, Carmi R, Iannaccone A, Jacobson SG, Weleber RG, Wright AF, Riise R, Hennekam RC, Lüleci G, Berkner-Karauzum S, Biesecker LG, Stone EM, Sheffield VC. Evaluation of complex inheritance involving the most common Bardet-Biedl syndrome locus (BBS1). *American Journal of Human Genetics*. 2003; Feb72(2): 429-37
7. Beales PL, Katsanis N, Lewis RA, Ansley SJ, Elcioglu N, Raza J, Woods MO, Green JS, Parfrey PS, Davidson WS, Lupski JR. Genetic and mutational analyses of a large multiethnic Bardet-Biedl cohort reveal a minor involvement of BBS6 and delineate the critical intervals of other loci. *American Journal of Human Genetics*. 2001; 68: 606-616
8. Iannello S, Bosco P, Cavaleri A, Camuto M, Milazzo P, Belfiore F. A review of the literature of Bardet-Biedl disease and report of three cases associated with metabolic syndrome and diagnosed after the age of fifty. *Obesity Reviews*, 2002; 3(2), 123-135
9. Moore SJ, Green JS, Fan Y, Bhogal AK, Dicks E, Fernandez BA, Stefanelli M, Murphy C, Cramer BC, Dean JC, Beales PL, Katsanis N, Bassett AS, Davidson WS, Parfrey PS. Clinical and genetic epidemiology of Bardet-Biedl syndrome in Newfoundland: a 22-year prospective, population-based, cohort study. *American Journal of Medical Genetics*. 2005; 132A:352-360

10. Green JS, Parfrey PS, Harnett JD, Farid NR, Cramer BC, Johnson G, Heath O, McManamon PJ, O'Leary E, Pryse-Phillips W. The cardinal manifestations of Bardet-Biedl syndrome, a form of Laurence-Moon-Biedl syndrome. *New England Journal of Medicine*. 1989; 321:1002-1009.
11. Brinckman DD, Keppler-Noreuil KM, Blumhorst C, Biesecker LG, Sapp JC, Johnston, JJ, Wiggs EA. Cognitive, sensory, and psychosocial characteristics in patients with Bardet-Biedl syndrome. *American Journal of Medical Genetics*. 2013; 161A(12): 2964-2971
12. Kerr EN, Bhan A, Héon E. Exploration of the cognitive, adaptive and behavioral functioning of patients affected with Bardet-Biedl syndrome. *Clinical Genetics*. 2015; 89: 426-433
13. Barnett S, Reilly S, Carr L, Ojo I, Beales PL, Charman T. Behavioural phenotype of Bardet-Biedl syndrome. *Journal of Medical Genetics*. 2002; 39:e76
14. Bennouna-Greene V, Kremer S, Stoetzel C, Christmann D, Schuster C, Durand M, Verloes A, Sigaudy S, Holder-Espinasse M, Godet J, Brandt C, Marion V, Danion A, Dietemann JL, Dollfus H. Hippocampal dysgenesis and variable neuropsychiatric phenotypes in patients with Bardet-Biedl syndrome underline complex CNS impact of primary cilia. *Clinical Genetics*. 2011; 80:523-531
15. Ramirez N, Marrero L, Carlo S, Cornier AS. Ortopaedic manifestations of Bardet-Biedl Syndrome. *Journal of Pediatric Orthopedics*. 2004; 24(1): 92-96
16. Tous H, Izquierdo N. Retinitis Pigmentosa in Puerto Rico. *PR Health Science Journal*. 2006; 24(4): 315-318
17. Wechsler D. *Manual de la Escala de Inteligencia Wechsler para Niños, Revisada para Puerto Rico*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 1992.
18. Muñoz-Sandoval AF, Woodcock RW, McGrew KS, Mather N. *Batería III Woodcock-Muñoz: Pruebas de aprovechamiento*. Itasca, IL: Riverside Publishing; 2005.
19. Mather N, Woodcock RW. *Woodcock-Johnson III Tests of Achievement*. Itasca, IL: Riverside Publishing; 2001.
20. Dean RS, Woodcock RW. *Dean-Woodcock Sensory-Motor Battery*. Itasca, IL: Riverside Publishing; 2003.
21. Meyers JE, Meyers KR. *Rey Complex Figure Test and Recognition Trial Professional Manual*. Odessa, FL; Psychological Assessment Resources; 1995.
22. Gioia GA, Isquith PK, Guy SC, Kenworthy L. *Behavior Rating Inventory of Executive Function Professional Manual*. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources; 2000
23. Rodríguez González R. Adaptación del instrumento Behavioral Rating Inventory of Executive Functions – Parent a la cultura puertorriqueña. *Disertación; Universidad Interamericana de Puerto Rico, Recinto de San Germán*: 2009.
24. Reynolds CR, Kamphaus RW. *BASC-2: Behavior Assessment System for Children (2<sup>nd</sup> ed.)*. Circle Pines, MN: American Guidance Service; 2004.
25. Castro-Sánchez S, Álvarez-Satta M, Valverde D. Bardet-Biedl syndrome: A rare genetic disease. *Journal of Pediatric Genetics*. 2013; 2:77-83
26. Torres Díaz P, Romero García I, Rodríguez Irizarry W, Rodríguez Fernández C. Validación concurrente de la Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition, Spanish con la Escala de Inteligencia Wechsler para Niños – Revisada de Puerto Rico. *Revista Puertorriqueña de Psicología*. 2009; 20: 83-102
27. Gilger JW, Kaplan BJ. Atypical brain development: A conceptual framework for understanding developmental learning disabilities. *Developmental Neuropsychology*. 2001; 20(2): 465-481
28. Forsythe E, Beales P. Bardet-Biedl Syndrome: *European Journal of Human Genetics*. 2013; 21: 8-13
29. Lezak MD, Howieson DB, Bigler, ED, Tranel D. *Neuropsychological Assessment (5<sup>ta</sup> ed.)* New York: Oxford University Press; 2012.
30. Arango-Lasprilla JC, Stevens L, Morlett Paredes A, Ardila A, Rivera D. Profession of neuropsychology in Latin America. *Applied Neuropsychology: Adult*, 2017; 24(4): 318-330.