



**TESIS DOCTORAL**

**LA FENILCETONURIA Y LA HIPERACTIVIDAD: RESULTADOS EN NIÑOS  
EXTREMEÑOS**

**VIRGILIO GARCÍA APARICIO**

**DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA Y ANTROPOLOGÍA**

**2016**



**TESIS DOCTORAL**

**LA FENILCETONURIA Y LA HIPERACTIVIDAD: RESULTADOS EN NIÑOS EXTREMEÑOS**

**VIRGILIO GARCÍA APARICIO**

**DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA Y ANTROPOLOGÍA**

**Conformidad del Director:**

**Fdo:** Florencio Vicente Castro

2016

*“Quiero agradecer en primer lugar a mi director de tesis, Florencio Vicente Castro, ya que gracias a él y a su ilimitada paciencia hemos hecho posible la presente investigación. Es quien me ha orientado todos estos años en un sinfín de ocasiones y ha depositado en mí toda su confianza.*

*Agradecer también a la Asociación de Fenilcetonúricos de Extremadura, sobre todo a su presidente David San Carlos; al Hospital Perpetuo Socorro de Badajoz, dónde encontré la guía del Dr. José Ramón Gutierrez; y al Colegio Público de Prácticas de Cáceres, quienes han dedicado de forma altruista mucho tiempo y esfuerzo.*

*A mis compañeros del Instituto Nacional de Administración Pública, especialmente a Daniel, que me han ayudado y facilitado el trabajo cuando lo necesitaba para realizar mis investigaciones.*

*Y sobre todo a mi familia, a mis padres, a mis hermanos – Jorge y Estrella – y a mi pareja Leticia, que me han servido de inspiración y apoyo; que han aguantado, animado y me han sabido entender en este intenso proceso.*

*A todos vosotros, GRACIAS.”*

## NOTAS ACLARATORIAS:

1. En todo el texto se emplea el género masculino, salvo mención explícita, como referencia a ambos sexos.
2. Los términos Fenilcetonuria, Hiperactividad, TDAH y PKU se refieren, salvo especificación de los conceptos, al espectro general de los trastornos, es decir, sin distinguir entre subtipos.

## EXPLANATORY NOTES:

1. Throughout the text male gender is used, unless explicitly mention, as reference for both genders.
2. The terms Phenylketonuria, Hyperactivity, ADHD and PKU refers to, except in concept specifications, general spectrum disorders. That is to say, without distinguishing between subtypes.

## JUSTIFICACIÓN

*La presente tesis doctoral versa sobre la Hiperactividad en la Fenilcetonuria, centrándose en el panorama extremeño. He escogido la Comunidad Autónoma de Extremadura puesto que es mi tierra natal, y además, es el contexto en el que se ha desarrollado mi vida. Es por esto que le da sentido a la investigación.*

*La elección de este tema tan poco usual no es fruto del azar, sino más bien por un interés personal en el mismo. A mi hermana pequeña le diagnosticaron fenilcetonuria al nacer, por lo que a mi familia y a mí nos afecta directamente. Desde edad temprana notamos que existían ciertas dificultades para el desarrollo normal de algunas actividades, especialmente las relacionadas con lo académico. Siendo esto así, tras consultas a profesionales en la materia, le detectaron indicios de déficit de atención, que se engloba como subtipo dentro del trastorno por déficit de atención e hiperactividad.*

*Es a partir de este momento en el que me empiezo a interesar por este trastorno del que tanto había escuchado hablar pero que al mismo tiempo desconocía, no más de lo que en la facultad me habían contado a grandes rasgos. Todos estos interrogantes generaron una idea que a posteriori se convirtió en hipótesis, “¿existirá alguna relación entre el TDAH y la PKU?”. Traté de dar respuesta e investigué, siendo tanto así que podemos encontrar en las próximas líneas el desarrollo de esta hipótesis.*

## JUSTIFICATION

*This PhD thesis will focus on Hyperactivity in Phenylketonuria (PKU), situated in the Extremadura Region. I have chosen the Region of Extremadura since it is my homeland, and it is also the context where my life has been developed. This is why it makes sense to the research*

*The choice of this topic being so unusual is no accident, but rather a personal interest in it. My youngest sister was diagnosed with PKU at birth, so this is something that affects my family and me directly. Since she was a child we noticed that there were some difficulties in the normal development of some activities, mainly focused on academic skills. This being so, professionals in the field were consulted. They detected evidence of attention deficit, which is a sub type of attention deficit disorder and hyperactivity.*

*This is the time where I start being interested in this disorder, the one I heard a lot to talk about and I barely knew, the only information I had about it came from the university and it was general information. This generated an idea that later one became and hypothesis, which was: "Is there any connection between ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) and PKU?". From this very moment I decided I had to research about this matter. Being this so, we can find the hypothesis development in the following lines.*

## RESUMEN

---

La *Fenilcetonuria* (PKU) pertenece a un tipo de hiperfenilalaninemias, éstas son un grupo de errores innatos en el metabolismo del aminoácido fenilalanina, que se caracterizan normalmente por producir un retraso mental severo e incluso la muerte cuando no se tratan adecuadamente. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), está catalogada como enfermedad rara. Por otro lado, el *Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad* (TDAH) es uno de los trastornos con mayor prevalencia en niños en edad escolar. Consiste en un patrón persistente de déficit que incluye la falta de atención y/o hiperactividad e impulsividad, y se presenta con una frecuencia y una gravedad que es inconsistente y no adaptativa en relación con el nivel de desarrollo del niño (American Psychiatric Association, 2002). Lo que vamos a desarrollar a lo largo de esta tesis doctoral es si existe alguna relación entre los dos trastornos.

**Objetivo:** Comprobar que los niños fenilcetonúricos obtienen resultados significativamente superiores a los niños del grupo control para los indicadores de TDAH.

**Metodología:** la investigación contempla un carácter descriptivo y cuantitativo, se utilizaron las *herramientas* de entrevista y el cuestionario Connors (padres y profesores) en una *muestra* de ocho niños extremeños fenilcetonúricos, que representan la población total de fenilcetonúricos en el rango de edad de entre ocho a trece años después de tener en cuenta los criterios de exclusión, y ocho niños extremeños de edad similar como grupo control.

**Resultados:** Tras analizar los datos obtenidos con el programa estadístico SPSS 17.0 hemos encontrado que los niños fenilcetonúricos tienen las puntuaciones totales para ambos cuestionarios más altas. Una vez realizado el análisis inferencial, vemos que los resultados para el cuestionario de padres, aunque los resultados sean más altos para los fenilcetonúricos, no existen diferencias significativas. Por el contrario, en el cuestionario para profesores, se encuentran diferencias significativas entre ambos grupos, resultando los fenilcetonúricos más tendentes a padecer TDAH.

**Conclusiones:** podemos defender que se han encontrado diferencias entre los grupos en relación con la puntuación obtenida de los datos recogidos, tanto de los cuestionarios para padres como de los cuestionarios para los profesores, donde percibimos al grupo fenilcetonúrico como más propenso a presentar la sintomatología típica del TDAH en sus diferentes subtipos.

**Palabras Clave:** Fenilcetonuria, PKU, Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad, TDAH, Cuestionario Connors, Extremadura.



## SUMMARY

---

Phenylketonuria (PKU) is a type of hyperphenylalaninemias, which are an inborn group of errors of the amino acid phenylalanine metabolism that are usually characterized by producing a severe mental retardation and even death if it is not treated properly. According to the World Health Organization (WHO), it is classified as rare disease. On the other hand, Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is one of the most prevalent disorders in schoolchildren. It consists of a persistent deficit pattern that includes lack of attention and / or hyperactivity and impulsivity, and it is present with an inconsistent and non adaptative frequency and severity with regard to the child's development stage (American Psychiatric Association, 2002). What we will develop throughout this PdH thesis is the answer to whether there is a connection between these two disorders or whether there is no connection.

**Objective:** To check that PKU children get significantly higher results than the control group of children for ADHD indicators.

**Methodology:** the research includes a descriptive and quantitative approach. Interview *tools* were used as well as Conners Questionnaire (parents and teachers) in a sample of eight phenylketonuric children from Extremadura, who represents the total population of PKU children aged 8 – 13, taking into account the exclusion criteria, and eight children from Extremadura aged similarly as control group.

**Results:** After analyzing the data obtained with the statistical software SPSS 17.0 we have found that PKU children have overall higher scores for both questionnaires. Once completed the inferential analysis, we can see that the parent's questionnaire results, although higher for PKU children, do not show significant differences comparing them to the control group's ones. However, in teacher's questionnaire, significant differences can be found between both groups, being PKU children more likely to have ADHD.

**Conclusions:** we can state that differences have been found between both groups regarding the obtained score from the collected data in both questionnaires, where we perceive the PKU group as more likely to have typical ADHD symptoms in its subtypes.

**Keywords:** Phenylketonuria, PKU, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD, Conners Questionnaire, Extremadura.

## PRÓLOGO

---

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) es por todos conocido como un trastorno muy habitual en la edad infanto-juvenil, sobre esta temática se han realizado una gran cantidad de estudios que ofrecen un amplio conocimiento sobre el significado de estas cuatro siglas, sobre todo en el ámbito psicoeducativo. En cuanto a lo que a fenilcetonuria (PKU) se refiere, existen muy pocos trabajos fuera del campo de la medicina que traten con esta problemática. La proporción de nacimientos de niños con esta enfermedad en España es de 1:10000, existiendo actualmente unos 300 casos de personas fenilcetonúricas de todas las edades en Extremadura. Siendo esto así, la mayoría de los esfuerzos científicos han estado siempre más orientados al ámbito médico y posibilidades dietéticas que se ofrecen, dejando en un segundo plano el desarrollo psicológico general del niño afectado y la forma en la que interactúan con su medio.

La presente tesis pretende reflejar si existe relación entre la PKU y el TDAH, definiéndolas pormenorizadamente a lo largo de sus capítulos y marcando las diferencias y similitudes entre ambos trastornos. En este caso concreto, es sabido que cualquier enfermedad o trastorno en comorbilidad con otro agrava los síntomas de ambas enfermedades. Atendiendo a este orden de hechos, la presente investigación a través del estudio empírico y teórico dará respuesta a las hipótesis marcadas, con lo que podremos comprobar si los afectados con fenilcetonuria tienden a padecer con mayor frecuencia de TDAH que el resto de población. Para ello, se tendrán en cuenta todos los factores que intervienen en la evolución del niño fenilcetonúrico, es decir: contexto familiar, social, escolar, y sobre todo, con lo referente a la dieta restrictiva a la que estos niños se atienen.

Para esta investigación, se ha utilizado una muestra de ocho sujetos fenilcetonúricos que representan la población total existente en Extremadura, tras filtrar la aptitud de esta muestra según los criterios de inclusión y exclusión. Hemos contado con otro grupo control con la misma edad y características,

advirtiendo y descartando las posibles variables que pudieran sesgar es estudio. Toda esta información se recoge con mayor detalle en la segunda parte de la tesis.

En cuanto a los instrumentos utilizados, se ha decidido proceder a la encuesta semiestructurada y, posteriormente, extrapolar los datos junto a padres y profesores al cuestionario Connors, de donde se han obtenido los datos sobre la sintomatología dada en la muestra. La metodología empleada se caracteriza por ser cuantitativa descriptiva.

A modo de resumen, en lo que a los datos se refiere, podemos destacar que los profesores son más perspicaces a la hora de detectar los síntomas del TDAH en los niños, pudiendo diferenciar que los profesores de los niños fenilcetonúricos obtienen para este cuestionario resultados que muestran índices de TDAH significativamente más altos que los alumnos del grupo control en las puntuaciones totales.

En última estancia, el propósito de esta tesis sería abrir nuevas líneas de investigación diferentes a la médica, haciendo que la perspectiva desde la que se estudia esta enfermedad se amplíe, y de este modo, se faciliten más respuestas a las necesidades que los niños fenilcetonúricos tienen en sus día a día. Con esto conseguiríamos obtener un conocimiento y comprensión holístico del problema, fundamental para facilitar la vida de muchas personas afectadas.

## PROLOGUE

---

Attention Deficit Disorder and Hyperactivity (ADHD) is well known as an usual disorder in child and adolescent ages. There have been a large number of researches about this issue, which offer a broad knowledge about the meaning of these four acronyms, especially in the psychoeducational field.

As for what Phenylketonuria (PKU) concerns, there are few researches that deal with this issue outside the medical field. The proportion of children births with this disease in Spain is 1:10000. Currently, there are 300 cases of people of all ages suffering from phenylketonuria in Extremadura. Being this so, most of scientific efforts have always been oriented to the field of medicine and the dietary possibilities offered, leaving behind the scenes the general psychological development of affected children and the way they interact with their environment.

This PdH thesis aims to reflect if there is a connection between PKU and ADHD disorders, defining them in detail along the chapters and noticing the differences and similarities of both disorders. In this concrete case, it is known that any disease or disorders in comorbidity with other aggravates the symptoms of both diseases. This being so, this research, through empiric and theoretical research, will give an answer to the formulated hypothesis, so we will be able to check if people suffering from Phenylketonuria are more likely to have ADHD than the rest of the population. In order to do that, all factors involved in the development of the PKU child will be taken into account, that is to say: familiar, social, school context, and especially everything related to the restrictive diet these children have.

For this research, a sample of eight PKU subjects which represent the current total population in Extremadura, after filtering the suitability of this sample according to inclusion and exclusion criteria. Having also in the study another control group being the same age and having similar characteristics, warning and discarding possible variables that could bias this research. This information is detailed in the second part of this thesis.

As for the instruments used, it has been used a semi structured questionnaire and, later on, extrapolate that data with parent and teacher Conners' Questionnaire, from which symptoms data of the sample have been obtained. The methodology used is characterized for having a quantitative and descriptive approach.

To conclude, as for what data concerns, we may highlight that teachers are more accurate when detecting ADHD symptoms in children, being able to notice that PKU children's teachers obtain significantly higher rates of ADHD children than in the control group taking into account total scores.

Last but not least, the purpose of this PdH thesis is to open new lines of research apart from the medicine field, making the perspective from which this disease is studied broader, and thus, more answers can be given to PKU children needs in their daily lives. This way we could obtain a holistic knowledge and comprehension about the issue, essential to facilitate life to many affected people.

# ÍNDICE DE CONTENIDOS

---

## PRIMERA PARTE: MARCO TEÓRICO

### Capítulo 1. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Introducción .....	2
1. PRIMERAS DEFINICIONES DEL TRASTORNO.....	4
1.1 Desde el prisma Europeo. ....	5
1.2 Desde el prisma Anglosajón .....	7
2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS .....	15
2.1 Criterios diagnósticos propuestos por la Organización Mundial de la Salud: la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE).....	15
2.2 Criterios diagnósticos propuestos por la Asociación Americana de Psiquiatría (APA): Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM).....	19
3. TERMINOLOGÍA, EPIDEMIOLOGÍA, DEFINICIÓN Y DESCRIPCIÓN DE SÍNTOMAS DEL TDAH <sup>29</sup>	
3.1 Aproximación terminológica .....	29
3.2 Epidemiología y prevalencia del TDAH .....	30
3.3 Definición y descripción de síntomas del TDAH.....	32
4. COMORBILIDAD DEL TDAH .....	40
4.1 Comorbilidad con trastornos específicos del aprendizaje .....	41
4.2 Comorbilidad con problemas de conducta .....	43
4.3 Comorbilidad con trastornos de ansiedad .....	48
4.4 Comorbilidad con trastornos del estado de ánimo .....	48
4.5 Reflexiones finales .....	50
5. CORRELATOS BIOLÓGICOS .....	52
5.1 Factores Genéticos.....	52
5.2 Factores neuroquímicos y neuroanatómicos.....	53
5.3 Factores ambientales y contextuales.....	55
6. EVALUACIÓN DEL TDAH .....	60
6.1 Entrevista .....	61
6.2 Escala de Conners para padres y profesores .....	62

### Capítulo 2. La Fenilcetonuria

Introducción .....	66
1. LA INSTRUCTIVA HISTORIA DE LA FENILCETONURIA .....	68

2.	BASES GENÉTICAS DE LAS HIPERFENILALANINEMIAS.....	77
2.1	Sistema enzimático implicado en la hidroxilación de la fenilalanina.....	78
2.2	Clasificación de las hiperfenilalaninemias.....	82
2.3	Detección de portadores de hiperfenilalaninemias.....	84
2.4	Pruebas neonatales de hiperfenilalaninemias.....	87
3.	FENILCETONURIA CLÁSICA.....	91
3.1	Cuadro clínico de la FC clásica.....	91
3.2	Diagnóstico.....	94
3.3	Tratamiento.....	96
3.4	Cálculo de riesgo de recurrencia.....	97
4.	HIPERFENILALANINEMIA PERSISTENTE O BENIGNA.....	101
5.	FENILCETONURIA MALIGNA.....	102
6.	TERAPIA GENÉTICA E HIPERFENILALANINEMIAS.....	103
7.	HIPERFENILALANINEMIAS Y EL EMBARAZO.....	104
7.1	Síndrome de FC materna.....	105
7.2	Control de Hiperfenilalaninemias.....	106
8.	RECOMENDACIONES MULTIDISCIPLINARES PARA TRATAR LA FENILCETONURIA.....	108
8.1	Educación.....	108
8.2	Tratamiento psicológico.....	108
8.3	Tratamiento social.....	109

### **Capítulo 3. La hiperactividad y la fenilcetonuria**

Introducción.....	111
1. PATOLOGÍA NEURONAL ASOCIADA A LA FENILCETONURIA Y QUE SE SOLAPA CON EL TDAH.....	113
2. LOS SÍNTOMAS COGNITIVOS Y CONDUCTUALES ASOCIADOS A LA FENILCETONURIA Y QUE SE SOLAPA CON EL TDAH.....	114
3. EL ROL DE LOS GENES Y DE LA DOPAMINA.....	116
4. ANOMALÍAS EN LA MATERIA BLANCA DEL CEREBRO.....	118
5. DEFICIENCIA EN LOS AMINOÁCIDOS.....	119
6. DÉFICITS EN EL CONTROL MOTOR.....	120
7. IMPEDIMENTOS VISUALES.....	121
8. MEMORIA.....	122
9. ATENCIÓN.....	123
10. VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO.....	124
11. FLEXIBILIDAD MENTAL Y PLANIFICACIÓN.....	125
12. INHIBICIÓN.....	126

13.	PKU Y TDAH COMO TRASTORNOS DE INHIBICIÓN EN EL COMPORTAMIENTO.....	127
14.	CONCLUSIONES.....	129

## **SEGUNDA PARTE: MARCO EMPÍRICO**

### **Capítulo 4. Características del estudio empírico\_Toc431856920**

Introducción .....	131
1. OBJETIVOS GENERALES.....	132
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	133
3. METODOLOGÍA .....	134
3.1 Participantes .....	134
3.2 Criterios de Inclusión del grupo experimental.....	135
3.3 Criterios de Inclusión del grupo control.....	135
3.4 Criterios de Exclusión tanto para el grupo experimental como para el grupo control ..	135
3.5 Diseño de la investigación empírica.....	136
3.6 Descripción de la Asociación de PKU y OTM de Extremadura.....	138
3.7 Descripción del C. P. de Prácticas en Cáceres.....	141
4. PROCEDIMIENTO.....	144

### **Capítulo 5: Análisis de datos**

Introducción .....	149
1. DESCRIPTIVOS GENERALES.....	150
2. DIMENSIONES DEL CUESTIONARIO.....	153
3. PUNTUACIONES TOTALES DEL CUESTIONARIO.....	157
4. ANÁLISIS DE LOS ÍTEMS.....	159
5. CONTRASTE DE HIPÓTESIS.....	164

### **Capítulo 6: Discusión**

Resultados .....	169
1. POSIBLES FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN .....	173
2. POSIBLES MEJORAS Y LIMITACIONES DEL TRABAJO .....	174

<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>185</b>
Apéndice 1a.....	225
Apéndice 1b.....	233
Apéndice 2.....	236
Apéndice 3.....	237



## ÍNDICE DE FIGURAS

---

<b>Figura 1.</b> <i>Fragmento de la historia de “The Story of Fidgety Philip”</i> .....	5
<b>Figura 2.</b> <i>Modelo de los cinco niveles de conexión anatómica implicados en el TDAH</i> .....	55
<b>Figura 3.</b> <i>Vía metabólica de hidroxilación de la fenilalanina</i> .....	78
<b>Figura 4.</b> <i>Sistema enzimático implicado en la hidroxilación de la fenilalanina</i> .....	79
<b>Figura 5.</b> <i>Cromosoma 12</i> .....	80
<b>Figura 6.</b> <i>Curva de degradación de fenilalanina en suero de sujetos normales</i> .....	85
<b>Figura 7.</b> <i>Curva de degradación de fenilalanina en suero de sujetos heterocigóticos</i> .....	86
<b>Figura 8.</b> <i>Curva de degradación de fenilalanina en suero de sujetos hiperfenilalaninémicos</i> .....	87
<b>Figura 9.</b> <i>Riesgo de recurrencia según la pareja de portadores con FC</i> .....	98
<b>Figura 10.</b> <i>Riesgo de recurrencia según la pareja de enfermos de FC</i> .....	100
<b>Figura 11.</b> <i>Riesgo de recurrencia de pareja enferma y portadora</i> .....	100
<b>Figura 12.</b> <i>Diagrama de las células neuronales</i> .....	113

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

---

<b>Gráfico 1.</b> <i>Diagrama representativo de la muestra fenilcetonúrica y control.....</i>	150
<b>Gráfico 2.</b> <i>Diagrama sobre las edades de los sujetos de ambas muestras.....</i>	151
<b>Gráfico 3.</b> <i>Diagrama representativo en cuanto al sexo de ambas muestras.....</i>	152
<b>Gráfico 4.</b> <i>Comparación de ambos grupos en las diferentes subescalas del cuestionario Conners para Padres.....</i>	154
<b>Gráfico 5.</b> <i>Comparación de ambos grupos en las diferentes subescalas del cuestionario Conners para Profesores.....</i>	156
<b>Gráfico 6.</b> <i>Puntuación total del cuestionario Conners para Padres.....</i>	157
<b>Gráfico 7.</b> <i>Puntuación total del cuestionario Conners para Profesores.....</i>	158
<b>Gráfico 8.</b> <i>Tendencia de puntuación en el cuestionario Conners del grupo fenilcetonúrico cumplimentado por padres.....</i>	160
<b>Gráfico 9.</b> <i>Tendencia de puntuación en el cuestionario Conners del grupo control cumplimentado por padres.....</i>	161
<b>Gráfico 10.</b> <i>Tendencia de puntuación en el cuestionario Conners del grupo fenilcetonúrico cumplimentado por profesores.....</i>	162
<b>Gráfico 11.</b> <i>Tendencia de puntuación en el cuestionario Conners del grupo control cumplimentado por profesores.....</i>	163
<b>Gráfico 12.</b> <i>Comparativa de la Puntuación Total de los padres en ambos grupos.....</i>	164
<b>Gráfico 13.</b> <i>Comparativa de la Puntuación Total de los profesores en ambos grupos.....</i>	166
<b>Gráfico 14.</b> <i>Prueba de Kolmogorov-Smirnov para la muestra fenilcetonúrica en la puntuación.....</i>	237
<b>Gráfico 15.</b> <i>Prueba de Rachas para la muestra fenilcetonúrica en la puntuación total padres.....</i>	237
<b>Gráfico 16.</b> <i>Prueba de Kolmogorov-Smirnov para la muestra control en la puntuación total de padres.....</i>	238
<b>Gráfico 17.</b> <i>Prueba de Rachas para la muestra control en la puntuación total de padres.....</i>	238
<b>Gráfico 18.</b> <i>Prueba de Levene para ambas muestras en la puntuación total de padres.....</i>	239

<b>Gráfico 19.</b> Prueba <i>T</i> para muestras independientes en la puntuación total de padres.....	240
<b>Gráfico 20.</b> Prueba de Kolmogorov-Smirnov para la muestra fenilcetonúrica en la puntuación total de profesores.....	241
<b>Gráfico 21.</b> Prueba de Rachas para la muestra fenilcetonúrica en la puntuación total de profesores.....	241
<b>Gráfico 22.</b> Prueba de Kolmogorov-Smirnov para la muestra control en la puntuación total de profesores.....	242
<b>Gráfico 23.</b> Prueba de Rachas para la muestra control en la puntuación total de profesores.....	242
<b>Gráfico 24.</b> Prueba de Levene para ambas muestras en la puntuación total de profesores.....	243
<b>Gráfico 25.</b> Prueba <i>U</i> de Mann Whitney para ambas muestras en la puntuación total de profesores.....	243

## ÍNDICE DE TABLAS

---

<b>Tabla 1.</b> <i>Resumen de la evolución del concepto de hiperactividad</i> .....	13
<b>Tabla 2.</b> <i>Criterios diagnósticos del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM)</i> .....	28
<b>Tabla 3.</b> <i>Síntomas del DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV, del DSM-IV-TR y del DSM-5 para la hiperactividad</i> .....	36
<b>Tabla 4.</b> <i>Síntomas del DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV, del DSM-IV-TR y DSM-5 para la impulsividad</i> .....	39
<b>Tabla 5.</b> <i>Relación entre defecto enzimático y tipo de hiperfenilalaninemia</i> .....	84
<b>Tabla 6.</b> <i>Datos de las diferentes subescalas del cuestionario Conners para Padres</i> .....	155
<b>Tabla 7.</b> <i>Datos de las diferentes subescalas del cuestionario Conners para Profesores</i> .....	156
<b>Tabla 8.</b> <i>Análisis inferencial de los datos obtenidos de los padres</i> .....	165
<b>Tabla 9.</b> <i>Análisis inferencial de los datos obtenidos de los profesores</i> .....	166

## GLOSARIO DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

---

- AACPA: Academia Americana de Psiquiatría Infantil y Adolescente.
- AAS: Sistema de Atención Anterior.
- ADN: Ácido desiorribonucleico.
- APA: Asociación Americana de Psiquiatría.
- ARN: Ácido ribonucleico.
- BH4: Tetrahidrobiopterina.
- CD: Trastornos de Conducta (Conduct Disorder).
- CI: Cociente Intelectual.
- CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades.
- CPT: Tareas de Rendimiento Continuo.
- DCM: Disfunción Cerebral Mínima.
- DHPR: Enzima dihidropterina reductasa.
- DPN: Diagnóstico prenatal.
- DSM: Manual diagnóstico y estadístico de los Trastornos Mentales.
- EEG: Encefalograma.
- FA: Fenilalanina.
- FAH: Fenilalanina hidroxilasa.
- FC: Fenilcetonuria.
- GTP: Guanosín trifosfato.
- H1: Hipótesis de trabajo 1.
- H2: Hipótesis de trabajo 2.
- H3: Hipótesis de trabajo 3.
- H4: Hipótesis de trabajo 4.
- HD: Hemisferio derecho.
- HFA: Hiperfenilalaninemias.
- HI: Hemisferio izquierdo.
- ILF: Fluidez a partir de una letra inicial.
- INTEF: Instituto Nacional de Tecnologías Educativas y Formación del Profesorado.
- LD: Trastorno de aprendizaje.
- LI: Déficit en el lenguaje.

LOCE: Ley Orgánica de Ordenación Educativa.

LOE: Ley de Organización Escolar.

LOGSE: Ley de Ordenación General del Sistema Educativo.

LOMCE: Ley Orgánica de Mejora de la Calidad Educativa.

MTA: Tratamiento multimodal en estudio de niños con TDAH.

MRI: Imagen por Resonancia Magnética.

NICE: Instituto Nacional para la Excelencia Clínica.

ODD: Trastorno negativista desafiante.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OPD: Otros trastornos psiquiátricos.

OTM: Otras enfermedades metabólicas.

PAL: Aprendizaje de pares asociados.

PAS: Sistema de Atención Posterior.

Phe: Fenilalanina.

PKU: Fenilcetonuria.

PSQ: Cuestionario de síntomas para padres.

RD: Trastorno de la lectura.

RFLP: Polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción.

RM: Retraso Mental.

RN: Recién nacido.

SD: Síndrome disejecutivo.

SCF: Fluidez por categorías semánticas.

SNC: Sistema Nervioso Central.

TC: Tomografía Computerizada.

TDA: Trastorno por déficit de atención.

TDAH: Trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

TH: Tirosina hidroxilasa.

TPH: Triptófano hidroxilasa.

TR: Tiempo de reacción.

TSQ: Cuestionario de Síntomas para profesores.

WISC: Escala de inteligencia para niños de Wechsler.

WCST: Test de clasificación de cartas de Wisconsin.

**PRIMERA  
PARTE:**

**MARCO TEÓRICO**

---

# CAPÍTULO 1: TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD

---

## **Organización del capítulo:**

### 1. PRIMERAS DEFINICIONES DEL TRASTORNO

- 1.1 Desde el prisma Europeo.
- 1.2 Desde el prisma Anglosajón

### 2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

- 2.1 Criterios diagnósticos propuestos por la Organización Mundial de la Salud: la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE)
- 2.2 Criterios diagnósticos propuestos por la Asociación Americana de Psiquiatría (APA): Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM).

### 3. TERMINOLOGÍA, EPIDEMIOLOGÍA, DEFINICIÓN Y DESCRIPCIÓN DE SÍNTOMAS DEL TDAH

- 3.1 Aproximación terminológica
- 3.2 Epidemiología y prevalencia del TDAH
- 3.3 Definición y descripción de síntomas del TDAH.

### 4. COMORBILIDAD DEL TDAH

- 4.1 Comorbilidad con trastornos específicos del aprendizaje
- 4.2 Comorbilidad con problemas de conducta
- 4.3 Comorbilidad con trastornos de ansiedad
- 4.4 Comorbilidad con trastornos del estado de ánimo
- 4.5 Reflexiones finales

### 5. CORRELATOS BIOLÓGICOS

- 5.1 Factores Genéticos
- 5.2 Factores neuroquímicos y neuroanatómicos
- 5.3 Factores ambientales y contextuales

### 6. EVALUACIÓN DEL TDAH

- 6.1 Entrevista
- 6.2 Escala de Connors para padres y profesores



## INTRODUCCIÓN

---

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) viene caracterizado esencialmente por la presencia de cinco síntomas principales:

- Un bajo control sobre los impulsos o conductas impulsivas.
- Una facilidad para la distracción de moderada a severa.
- Periodos de atención breves.
- Inquietud motora.
- Inestabilidad emocional.

Es un trastorno bastante prevalente que, haciendo estimaciones, afecta entre un 8% y un 12% de la población infanto-juvenil, apareciendo con mayor intensidad entre varones, siendo unas tres veces superior que entre féminas. A nivel escolar, en una clase de 30 alumnos, este porcentaje se traduce en uno o dos estudiantes por aula con TDAH.

Los neurotransmisores, en el circuito frontoestriado, están asociados en la patogenia del trastorno. Además, los factores genéticos y ambientales parecen cumplir un papel fundamental cuando nos referimos a la etiología del TDAH.

Esta disfunción neurobiológica se identifica primeramente en la edad infantil, pero a medida que se profundiza en la comprensión del trastorno, se reconoce su carácter crónico, ya que persiste y se manifiesta pasada ya la adolescencia, siendo un alto porcentaje de niños con TDAH que continúan presentando síntomas en la vida adulta.

En lo que se refiere al ámbito educativo, en la Ley Orgánica de Mejora de la Calidad Educativa (LOMCE), Ley Orgánica 8/2013, de 9 de diciembre, ha atendido a la demanda de las asociaciones de ayuda a alumnado y adultos con TDAH y sus familias de establecer medidas legislativas, mediante normativa educativa, para que el alumnado con trastorno por déficit de atención e hiperactividad tenga igualdad de oportunidades educativas, con independencia de la comunidad autónoma en la que esté escolarizado. El artículo 71.2 de la LOMCE recoge en su Título II, “Equidad en la Educación”, Capítulo I “Alumnado con necesidad específica de apoyo educativo”:

*2. Corresponde a las Administraciones educativas asegurar los recursos necesarios para que los alumnos y alumnas que requieran una atención educativa diferente a la ordinaria, por presentar necesidades educativas especiales, por dificultades específicas de aprendizaje, TDAH, por su altas capacidades intelectuales, por haberse incorporado tarde al sistema educativo, o por condiciones personales o de historia escolar, puedan alcanzar el máximo desarrollo posible de sus capacidades personales y, en todo caso, los objetivos establecidos con carácter general para todo el alumnado.*

En los siguientes apartados se mostrará un breve repaso a: *las primeras definiciones del trastorno, a los criterios diagnósticos, a la definición y descripción de síntomas del TDAH, a los trastornos asociados, a los correlatos biológicos y a la evaluación del TDAH.*

## 1. PRIMERAS DEFINICIONES DEL TRASTORNO

---

El desarrollo histórico de la Hiperactividad es más bien próximo a nuestro tiempo, puesto que se empezó a diferenciarla a comienzos del siglo XX, aunque muy posiblemente hayan existido desde siempre personas con estas características.

Con la aparición de la revolución industrial en Inglaterra a finales del siglo XIX, la ganadería y la agricultura pasaron a un segundo plano dando paso a las industrias y las fábricas de productos manufacturados. Por ello, los empleados tenían que pasar un gran número de horas al día en el mismo puesto de trabajo. Por otro lado, el colectivo que no encontró trabajo, permaneció desocupado largos periodos de tiempo y en consecuencia se incrementaron notablemente los conflictos y el malestar en la sociedad de aquella época, achacando toda la culpa de dicho malestar a esta nueva clase social desocupada. Los que pertenecían a la clase social sin trabajo se les caracterizaba como personas errantes, que deambulaban por el campo, poco inteligentes, delincuentes y con falta de atención. Y así se fueron constituyendo un agrupamiento de características que con el tiempo fueron formando el núcleo de lo que hoy llamamos Trastorno por Déficit de Atención con o sin Hiperactividad.

Hay que resaltar que no ha sido fácil llegar al consenso actual existente sobre este concepto. Siguiendo a McBurnett, Lahey y Pfiffner (1993), podemos apreciar que en la corta historia en la que se ha definido el trastorno, éste ha tenido una gran cantidad de rótulos diagnósticos diferentes dentro del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM), el cual ha descrito profundamente acerca de las características de dicho trastorno.

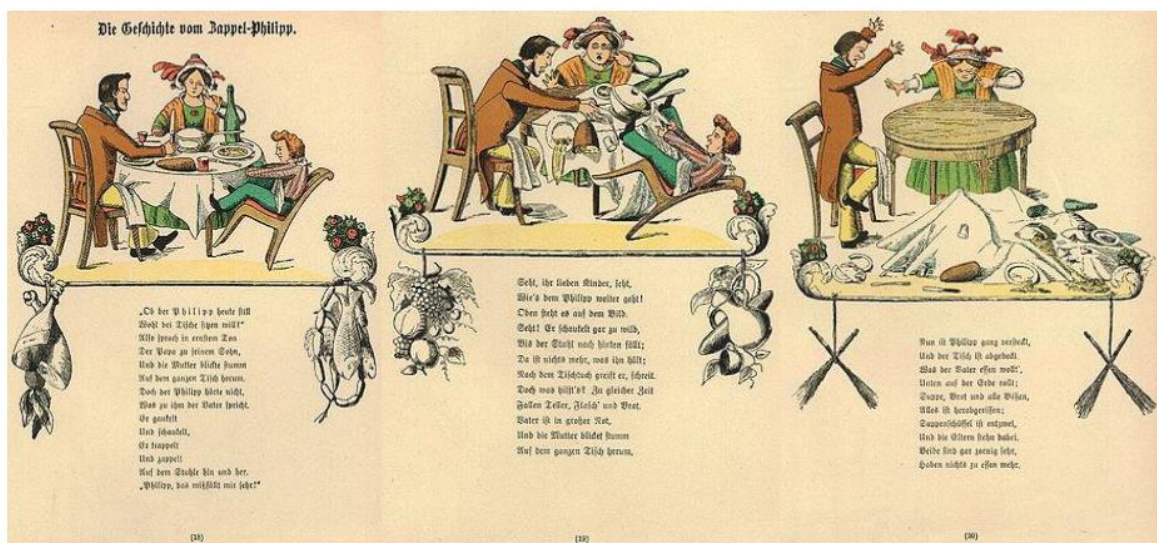
Tal y como hemos señalado, lo que actualmente conocemos como Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) no siempre ha estado denominado así, pudiéndose observar dos grandes frentes: por un lado el europeo y por el otro el anglosajón.

## 1.1 DESDE EL PRISMA EUROPEO.

Como hemos marcado con anterioridad, la denominación de lo que hoy día conocemos como TDAH ha ido evolucionando según el síntoma al que se le ha dado mayor importancia en las investigaciones científicas. Vamos a referirnos a algunos momentos claves dentro de la historia para comprender mejor su evolución a lo largo de los años.

### Figura 1.

*Fragmento de la historia de "The Story of Fidgety Philip"*



Fuente: Heinrich Hoffmann (1845).

Existen evidencias de que los síntomas típicos del TDAH ya fueron descritos en 1845, el médico psiquiatra alemán Fráncfort del Meno Heinrich Hoffmann, escritor e ilustrador de cuentos plasmó sus ideas en una obra titulada “Der Struwwelpeter” (Pedro Melenas), formada por 10 historias breves que presentan varios problemas psiquiátricos de la infancia y adolescencia, entre ellos está “The Story of Fidgety Philip” (La historia de Felipe el nervioso – véase figura 1) dónde se tratan los síntomas típicos de la hiperactividad. En la descripción proporcionada por Hoffman del niño de la historia, reflejaban claramente algunos de los síntomas que hoy día se contemplan en la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10) de la Organización Mundial de Salud (OMS, 1992) para el cuadro de TDAH. Hay que decir que ésta publicación estaba orientada a la lectura para niños, con lo que posiblemente el autor no consideraba estas características como un trastorno en sí

mismo. Lo más seguro es que fuera una ejemplificación de cómo no se deben comportar los niños (Thome y Jacobs, 2004).

Por otro lado, en Francia, Bourneville (1897) detalló, en su libro sobre tratamiento médico-pedagógico para niños con importantes déficits cognitivos e intelectuales, niños con inquietud psicomotora, inatentos, sin obediencia y sin disciplina, aunque con las personas afectivamente cercanas posibilitaban un adecuado comportamiento.

Posteriormente, y de nuevo en Alemania, Denoor (1901) dio el nombre de “Corea mental” al problema que presentan algunos niños con las siguientes características: (1) Cambios repentinos en el estado de ánimo, (2) deficiencia en la capacidad de atención sostenida y en los mecanismos de inhibición, (3) necesidad constante de movimiento y cambios en su entorno inmediato y estimular.

A continuación, el francés Boncourt en 1905, describió al escolar inestable como aquel que poseía dificultades para aprender a causa de su incapacidad para centrar la atención, ya sea para escuchar, responder o comprender. Este autor introdujo la idea de los trastornos específicos, afirmando que estos alumnos podían ser brillantes en unas áreas pero nulos en otras. Hay que especificar que en estos casos iniciales no solo se incluía a niños con “retraso mental” sino a, igualmente, niños con síndrome autista y con otros trastornos del desarrollo.

Consecutivamente el francés Durot, uno de los pioneros en diferenciar entre síntoma y síndrome, en 1913 sostuvo que la hiperactividad era un síntoma propio de los niños con “retraso mental”, anemia, epilepsia, alteraciones cardíacas, alteraciones digestivas y corea.

También en 1913, Dupré consideró que la hiperactividad era consecuencia de un factor constitucional, manifestación de un desequilibrio motor congénito. Formando parte así de otros trastornos de debilidad motora tales como: el temblor esencial, la corea, la epilepsia, el tartamudeo, los tics y las estereotipias motoras (Díaz, 2010).

Heuyer en 1914, fue el primer autor en atribuir a la hiperactividad la etiqueta de síndrome en su tesis “Los niños anormales y los delincuentes juveniles”. Este autor habla de un conjunto de características como el déficit de atención, la hiperactividad y el comportamiento perverso, y de cómo estos comportamientos pueden llevar al niño hasta la delincuencia (Díaz, 2010).

De nuevo Boncourt en 1919, clasificó los alumnos inadaptados en la escuela en diferentes grupos: (1) Indisciplinados sin defecto físico ni moral, (2) Indisciplinados pervertidos, (3) Indisciplinados inestables y pervertidos.

Vermeyleen (1923) propuso dos categorías de niños: los armónicos y los disarmónicos. Dentro de los niños disarmónicos estarían los hiperactivos, los cuales en pruebas que miden la concentración sus resultados serían pobres, mientras que en otras pruebas que midieran la memoria, razonamiento e imaginación llegaban a ser algo mejores (Díaz, 2010).

En 1930 Kramer-Pollnow, con una muestra de 15 niños caracterizado por problemas en articulación en el habla, distraibilidad e inquietud extrema, definió el síndrome como “Trastorno Hiperkinético”, clasificándolo dentro de la psicosis infantil y siendo susceptible de distinción con otros trastornos como la esquizofrenia o el infantilismo demente (Díaz, 2010).

Cabe destacar a un importante psicólogo francés que investiga sobre el desarrollo infantil, Wallon (1979). Este autor describe la hiperactividad como la parada en el desarrollo del niño en uno de los estadios del desarrollo psicomotor, siendo estos: el impulsivo, el emotivo, el sensorio motor y el proyectivo. Entre los síndromes descritos por Wallon (1979), define al niño con TDAH como aquél que tiene hiperactividad y dificultades atencionales, incapaz de desarrollar la capacidad de pensamiento y de la percepción, es por tanto, la definición que más se aproxima a lo que hoy entendemos como TDAH.

---

## 1.2 DESDE EL PRISMA ANGLOSAJÓN

---

Encontramos los primeros registros escritos en 1798, en el libro “Una investigación sobre la naturaleza y el origen de la enajenación mental”, de Sir Alexander Crichton. Este médico escocés describió las características de lo que entendemos actualmente como TDAH predominantemente inatento, denominándolo “Mental Restlessness” (agitación o inquietud mental), haciendo referencia a un estado inquieto y a la incapacidad para atender con constancia. Podemos encontrar referencias sobre problemas conductuales de niños bajo el prisma anglosajón en el legado dado por Maudsley (1867), Clouston (1899), Ireland (1877) y otros autores de la misma época.

La hiperexcitabilidad, descrita por Clouston (1899), pudiera bien ser la precursora de la hiperactividad. Argumentó este autor que la hiperexcitabilidad podría ser dada por una excesiva reactividad del cerebro a los estímulos recibidos, tanto emocionales como mentales, por lo que hipotetizó que dicho trastorno podría ser debido a alguna disfunción en el córtex cerebral. Fernier (1876) se percató de que la ablación del lóbulo frontal en los monos, produce excesiva inquietud motora y pobre concentración. Blau (1936) y Levin (1938), estaban de acuerdo con Fernier, y observaron que los niños hiperactivos tenían un comportamiento parecido al que mostraban los primates que habían sufrido una ablación en el lóbulo frontal. No obstante, las primeras descripciones sobre la hiperactividad más precisas fueron dadas por Sir George Frederick Still (1902) y Alfred T. Tredgold (1908).

Still (1902) definió un síndrome caracterizado por elevada agresividad, conducta desafiante, resistencia a la disciplina, exceso de actividad, labilidad emocional, dificultad para concentrarse y una reducida capacidad de control inhibitorio, de acuerdo con los veinte casos clínicos estudiados por él mismo. Este profesor de pediatría del King's College (Hospital de Londres) atribuyó esta conducta a un "defecto del control moral" de etiología biológica, ya sea innata o adquirida durante el periodo prenatal o postnatal. Hay que tener muy presentes a la hora de interpretar este último párrafo las características sociales de la época ya descritas en la introducción del presente capítulo.

Mientras tanto, Tredgold (1908) continuó en esta línea de argumentación al indicar que la causa de estas conductas problemáticas viene dada por un daño cerebral producido durante el periodo perinatal. Posteriormente, Pasamanick, Knobloch y Lilienfeld (1956) tomaron también la posición que Tredgold tenía sobre la causalidad del problema, siendo esta la teoría del daño en las etapas tempranas del desarrollo del individuo.

Kahn y Cohen (1934), describieron a tres pacientes cuya condición clínica estaba caracterizada por unos movimientos voluntarios bruscos y torpes, hipercinesia e incapacidad para que se mantuvieran estáticos. Según estos autores, estos síntomas eran secundarios con respecto a uno central de anormalidad comportamental e hiperactividad que suponían que era producido por algún tipo de defecto congénito en el sistema de modulación de la actividad del tallo cerebral.

Posteriormente, Charles Bradley descubrió que derivados de anfetamínicos (benzedrine) resultaban ser útiles para la mejora de la atención y de la conducta en niños hiperactivos. (Bradley, 1937; Bradley y Bowen, 1940, 1941; Bradley y Green, 1940; en Sandberg y Barton, 2002).

Hasta 1950, el TDAH se identificaba al “daño cerebral infantil”, apoyados en los trabajos que se fueron haciendo con estos niños y con otros con lesiones cerebrales o enfermedades del sistema nervioso central (SNC). Strauss y Lehtinen (1947) lo definieron como “Síndrome de daño cerebral infantil”, siendo los problemas atencionales y comportamentales causados por discapacidades psíquicas o lesiones cerebrales evidentes. En poco tiempo, se fueron viendo casos de niños con estos mismos problemas atencionales y comportamentales que no presentaban este tipo de lesiones, por los que se les etiquetó con el nombre de “Daño Cerebral Mínimo” que con el tiempo fue evolucionando a “Disfunción Cerebral Mínima” (DCM) (Mackeith y Bax, 1963).

Durante la década de los 50, el término DCM se instauró en el campo de la medicina, y con los avances científicos se pudo concretar el daño estructural. La psicobiología veía la hiperactividad como un problema psicobiológico que requería tratamiento psicofarmacológico. Laufer, Denhoff y Solomons (1957) concluyeron que los niños hiperactivos presentaban un déficit en el área talámica del SNC, ya que les fallaba el sistema de filtraje de la información sensorial y las áreas corticales de estos niños recibían excesiva estimulación. No se pudo hacer una réplica de este estudio ya que la normativa ética no lo permite.

En los años 60, el término DCM cae en desuso (Herbert, 1964; Rapin, 1964). Rapin (1964), Herbert (1964) y Birch (1964) cuestionan el hecho de que si el daño cerebral causa problemas de comportamiento, entonces todos los niños con problemas de comportamiento deberían tener daño cerebral, aunque no haya evidencia psíquica que apoye la presencia de dicho daño.

En un artículo escrito por Stella Chess en 1960, se definió claramente el Trastorno Hiperactivo, dando protagonismo al exceso de actividad en el individuo (“Hiperactividad fisiológica”). Según esta autora, la hiperactividad es el trastorno de conducta de un niño que está continuamente en movimiento y/o que presenta una alta tasa de actividad y precipitación sobre lo que se considera normal. Este artículo



originó que se empezara a olvidar la DCM y que se fuera, poco a poco, centrando en lo que es la hiperactividad.

A partir de los años 70 se fue cambiando el rumbo hacia los déficits de atención, ocupando estos, finalmente, un primer plano. Esta década estuvo llena de publicaciones especializadas, se editaron manuales para este problema, el concepto se popularizó y se propagó en el ámbito social y escolar, se crearon asociaciones de padres afectados, se popularizó saliendo en los medios de comunicación, etc. Lo más destacable de este periodo es que se presta mucha más atención a la capacidad atencional, la tolerancia a la frustración, la distraibilidad e impulsividad en comparación a otras épocas anteriores. Siendo así, la autora Virginia Douglas y su grupo de la Universidad de McGill, fueron claves para afianzar los términos Trastorno por Déficit de Atención (TDA) con o sin Hiperactividad (Douglas, 1972). Un dato importante a destacar sobre este periodo, fue dado por Feingold en 1975 y posteriormente en el 2002 por Sandberg y Barton, y es que en este periodo se popularizó la idea de que la hiperactividad era debida a una reacción alérgica a determinados alimentos.

En los 80, los términos acuñados por Douglas fueron asumidos por el DSM-III de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA, 1980). Posteriormente, en la edición revisada de este manual (DSM-III-TR) de 1987, solo se definieron criterios diagnósticos para el “Déficit de Atención con Hiperactividad” quedando el “Déficit de Atención sin Hiperactividad” como “Déficit de Atención indiferenciado”, ya que no estaba reconocido este trastorno como entidad clínica. El DSM-III-TR fue acusado de presentar dos trastornos diferenciados de manera apresurada (TDA+H y TDH-H), por lo que tal vez, el DSM-III-TR sostuvo el TDAH como una categorización de una sola dimensión, en un momento donde existían datos consistentes que daban fe de la presencia de un TDA sin hiperactividad diferenciado (Barkley, Grodzinsky y DuPaul, 1992). Los subtipos de TDAH, al final de la época, desencadenan la polémica centrada en la atención e hiperactividad y se incluyen la agresividad, el negativismo, el déficit cognitivo y las alteraciones del lenguaje, la memoria, inteligencia, etc. (Anastopoulos, 2001).

En la década de los 90 el término más utilizado fue el de “función ejecutiva”, siendo usado para referirse a los procesos que incluyen una o más de estas capacidades: la autorregulación, la secuenciación de la conducta, la flexibilidad de pensamiento, la memoria de trabajo, la planificación, la inhibición de respuestas y la organización de

la conducta (Tannock, 1998; Mota y Schachar, 2000). Las recientes teorías sobre el TDAH hacen especial hincapié en el constructor de impulsividad, entendida como pobre inhibición conductual, como la característica fundamental del trastorno (Barkley, 1997; Tannock, 1998). Especialmente: la pobre inhibición conductual, la dificultad para inhibir o retrasar una respuesta conductual, son las características distintivas del trastorno.

Siguiendo a Tannock (1998) podríamos destacar como los modelos más importantes sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad que comparten el énfasis al déficit en la inhibición conductual como principal explicación del TDAH, a los siguientes:

- El déficit en el sistema de control de parámetros relacionados con las señales de premio o castigo (Quay, 1997).
- Los procesos de control poco eficaces (Logan, Cowan y Davis, 1984; Logan y Burkell, 1986; Schachar, Logan, Waschmuth y Chajczyk, 1988; Schachar, Tannock y Logan, 1993).
- El modelo de alteraciones en la motivación asociadas con la situación y dependientes del procesamiento de la información (Sonuga-Barke, Houlberg y Hall, 1994a; Cadesky, Mota y Schachar, 2000) como un funcionamiento alterado del sistema de activación (Sergeant, 1995; Van der Meere, 1996) o como déficits primarios en la inhibición de las respuestas (Barkley, 1997).

El modelo de Barkley (1997) es uno de los modelos más completos del TDAH, este autor dice que los niños con este problema muestran un déficit en la capacidad para inhibir la conducta ante un estímulo. Es por tanto que los niños con TDAH poseen una falta de autodominio y una falta del poder de restricción, no son capaces de controlar las conductas que se interponen con la adquisición y con correcto trabajo de las funciones mentales ejecutivas (Memoria operativa; interiorización del habla; autorregulación de las emociones, la motivación y la atención; la reconstrucción). Los déficits de atención, la hiperactividad y la impulsividad de estos niños estarían ocasionados por un defecto en el sistema de inhibición conductual, acentuándose en el control de la interferencia. Los problemas de atención serían una dificultad para dirigir sus conductas hacia una meta, formular y seguir un plan para conseguir el

objetivo propuesto, conseguir la motivación necesaria para mantener la conducta, prescindir de las distracciones, etcétera.

**Tabla 1.**

*Resumen de la evolución del concepto de hiperactividad.*

AÑO	AUTOR	REFERENCIA
<b><u>PRIMERAS EXPLICACIONES MÉDICAS</u></b>		
1902	Still	Defecto del control moral
1908	Tredgold	Enfermedad neuropática.
1913	Dupré	Manifestación de un desequilibrio motor congénito.
1936	Blau	Lesiones en el lóbulo frontal.
1938	Levin	
1957	Laufer, Denhoff y Solomons	Déficit en el área talámica del SNC.
<b><u>TRASTORNO HIPERCINÉTICO</u></b>		
1846	Hoffman	The story of Fidgety Philip.
1867	Maudsley	Perturbaciones conductuales.
1877	Ireland	
1897	Bourneville	Inquietud psicomotora, inatención, indisciplina, desobediencia.
1899	Clouston	Hiperexcitabilidad.
1901	Denoor	Corea mental
1905	Boncourt	Escolar inestable
1913	Durot	Pionero en diferenciar síntoma y síndrome
1914	Heuyer	La hiperactividad como síndrome

**Tabla 1.***Resumen de la evolución del concepto de hiperactividad (Continuación).*

<b>AÑO</b>	<b>AUTOR</b>	<b>REFERENCIA</b>
1923	Vermeulen	Pionero en introducir variables de tipo Neurocognitivo.
1930	Kramer-Pollnow	Trastorno Hiperkinético.
1934	Kahn y Cohen	Síndrome de impulsividad orgánica.
1947	Strauss y Lehtinen	Síndrome de daño cerebral infantil.
1960	Chess	Trasorno Hiperkinético.
1968	DSM-II	Reacción hiperkinética de la infancia.
1972	Douglas	Trastorno por Déficit de Atención con y sin Hiperactividad.
1975-1977	CIE-9	Trastorno Hiperkinético de la infancia.
1980	DSM-III	Trastorno por Déficit de Atención con y sin Hiperactividad.
1987	DSM-III-TR	Déficit de Atención con Hiperactividad.
1992	CIE-10	Trastorno de la Actividad y de la Atención (en trastornos hiperkinéticos)
1994-2000	DSM-IV	Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad
	DSM-IV-TR	Trastorno por Déficit de Atención y Comportamiento Perturbador
2013	DSM-5	Patrón persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad

Fuente: elaboración propia (2015).

## 2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

---

Gracias a la aparición del sistema de clasificación por categorías como el DSM o la CIE podemos hacer una agrupación de síntomas que facilita el diagnóstico a los profesionales en el tratamiento. Son clasificaciones no etiológicas y descriptivas.

Numerosos autores coinciden en que el trastorno se caracteriza por problemas de atención, hiperactividad e impulsividad (Cabanyes y Polaino, 1997e; Schachar, 1991).

En cuanto a los sistemas de diagnóstico más importantes en la actualidad son la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA)

---

### 2.1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PROPUESTOS POR LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD: LA CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE ENFERMEDADES (CIE)

---

Las referencias de esta clasificación se hallan en la obra de Jacques Bertillon, quien coordinó versiones hasta que en 1929 la OMS se hizo cargo del CIE-4 en adelante.

Siempre se mantuvo la misma estructura hasta que se elaboró la sexta edición CIE-6, la cual incluyó un capítulo específico para las enfermedades mentales, organizado en tres unidades: a) psicosis, b) desórdenes psiconeuróticos, y c) trastornos del carácter de comportamiento y de la inteligencia.

Con la llegada en 1967 del CIE-8 se produjo un consenso internacional, ya que por primera vez se incluía un glosario que definía las principales categorías clínicas con la finalidad de mejorar la fiabilidad del diagnóstico y se añade el Síndrome Hiperactivo de la Infancia como categoría diagnóstica. Clasifica las alteraciones mentales en otras unidades: Psicosis, Neurosis (trastornos de personalidad y trastornos mentales no psicóticos) y Oligofrenia.

En la edición CIE-9 se habla también del Síndrome Hiperactivo de la Infancia, el cual lo define como un trastorno caracterizado principalmente por la falta de atención y la distracción, cuyos síntomas principales eran: la impulsividad, la agresividad, la desinhibición, la pobreza organizativa, la fragilidad emocional y la sobreactividad motora.

Con la aparición del CIE-10 se comienza a utilizar el término de *trastorno*, el cual encuadra la hiperactividad en la sección F.98 denominada *Trastorno del Comportamiento y de las Emociones de Comienzo Habitual en la Infancia y Adolescencia*", caracterizado por niveles anormales de desatención y sobreactividad (Profirio, Fernandes, y Borges, 1998; Fonseca, 1998; Faraone, Biederman y Friedman, 2000).

El diagnóstico del CIE-10 se corresponde con el TDAH de tipo combinado que se habla en el DSM-IV caracterizado por: el *trastorno de la actividad y de la atención*, el *trastorno hiperactivo disocial*, y otros *trastornos hiperactivos*, pero no se especifica el *trastorno por déficit de atención* como tal (OMS, 1992). El trastorno hiperactivo comienza a partir de los primeros cinco años de vida, se caracteriza por un comportamiento hiperactivo, modulado y por una gran falta de atención, entre otros. Estos problemas aparecen en escenarios muy variados y pueden perdurar hasta la madurez. Los trastornos más subrayados son el trastorno disocial y una baja autoestima.

A continuación se muestran los Criterios diagnósticos para el Trastorno Hiperactivo según la CIE-10.

**A. Inatención (Al menos seis de los siguientes):**

1. *Frecuente incapacidad para prestar atención a los detalles junto a errores por descuido en las labores escolares y en otras actividades.*
2. *Frecuente incapacidad para mantener la atención en las tareas o en el juego.*
3. *A menudo aparenta no escuchar lo que se le dice.*
4. *Imposibilidad persistente para cumplimentar las tareas escolares asignadas u otras misiones que le hayan sido encargadas en el trabajo (no originada por un comportamiento deliberado de oposición ni por una dificultad para entender las instrucciones).*

La fenilcetonuria y la hiperactividad: resultados en niños extremeños.

5. *Disminución de la capacidad para organizar tareas y actividades.*
6. *A menudo evita o se siente marcadamente incómodo ante tareas tales como los deberes escolares que requieren un esfuerzo mental sostenido.*
7. *A menudo pierde objetos necesarios para sus actividades, tales como material escolar, libros, lápices, juguetes o herramientas.*
8. *Se distrae fácilmente ante estímulos externos.*
9. *Con frecuencia es olvidadizo en el curso de las actividades diarias.*

**B. Hiperactividad (Al menos tres de los siguientes):**

1. *Con frecuencia muestra inquietud con movimientos de manos o pies o removiéndose en su asiento.*
2. *Abandona el asiento en la clase o en otras situaciones en las que se espera que permanezca sentado.*
3. *A menudo corretea o trepa en exceso en situaciones inapropiadas.*
4. *Es, por lo general, inadecuadamente ruidoso en el juego tienen dificultades para entretenerse tranquilamente en actividades lúdicas.*
5. *Persistentemente exhibe un patrón de actividad excesiva que no es modificable sustancialmente por los requerimientos del entorno social.*

**C. Impulsividad (Al menos uno de los siguientes):**

1. *Con frecuencia hace exclamaciones o responde antes de que se le hagan las preguntas completas.*
2. *A menudo es incapaz de guardar turno en las colas o en situaciones de grupo.*
3. *A menudo interrumpe o se entromete en los asuntos de otros.*
4. *Con frecuencia habla en exceso sin contenerse ante las consideraciones sociales.*

**D. El inicio del trastorno no es posterior a los 7 años.**

**E. Los criterios deben cumplirse en más de una situación.**



- F.** Los síntomas de hiperactividad, déficit de atención e impulsividad ocasionan malestar clínicamente significativo o una alteración en el rendimiento social, académico o laboral.
- G.** Para completar el diagnóstico se deben excluir: (a) Trastornos Generalizados del Desarrollo, (b) Trastornos de Ansiedad, (c) Trastorno Depresivo y (d) Esquizofrenia.

Los Trastornos Hiperkinéticos se clasifican en dos tipos: los Trastornos de la Actividad y de la Atención (sin problemas de conducta) y los Trastornos Hiperkinéticos Disocial (con problemas de conducta).

Para que el CIE-10 presente un diagnóstico, necesita que existan evidencias tanto de déficit de atención (al menos seis criterios) como de hiperactividad (al menos tres criterios), en oposición a esto el DSM-VI necesita de los síntomas de hiperactividad-impulsividad (no tiene por qué existir con los de inatención) para dar lugar a los subtipos inatento e hiperactivo-impulsivo. Para efectuar el diagnóstico, los síntomas deben persistir por lo menos durante 6 meses.

Del artículo de Karlovic se recopilan las principales diferencias e implicaciones entre el sistema diagnóstico del CIE-10 y el DSM-IV:

1. La CIE-10 destaca los niveles anormales de inatención, hiperactividad en el ámbito del hogar y la escuela, y la observación directa de estos síntomas. En cambio el DSM-IV precisa que los síntomas estén presentes en al menos dos situaciones, no requiere la necesidad de la observación directa de estos síntomas en el examen clínico.
2. Si utilizamos el CIE-10 para el diagnóstico, los niños que posean reveladores problemas de hiperactividad pero no de inatención y viceversa pueden resultar falsos negativos.
3. Los niños diagnosticados con el Trastorno Hiperkinético se corresponden probablemente sólo con el subtipo combinado de TDAH pero no con los subtipos inatento o hiperactivo-impulsivo. Por lo tanto los resultados de estudios que utilizan estos tres subtipos de TDAH no se podrán aplicar a los niños con Trastorno Hiperkinético.

La diferencia esencial entre estos dos sistemas es que el CIE-10 presenta menos sensibilidad y mayor especificidad, mientras que el DSM-IV aporta mayor sensibilidad y menor especificidad (Soutullo, 2003).

---

## 2.2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PROPUESTOS POR LA ASOCIACIÓN AMERICANA DE PSIQUIATRÍA (APA): MANUAL DIAGNÓSTICO Y ESTADÍSTICO DE LOS TRASTORNOS MENTALES (DSM).

---

La primera clasificación se creó en 1840, tras esta se fueron haciendo modificaciones hasta que la American Psychiatric Association (APA) desarrolló el DSM-I (1952) partiendo del concepto de *reacción* de Adolf Meyer, el cual definía los trastornos mentales como reacciones a los problemas vitales y a las dificultades del sujeto.

Más tarde aparece el DSM-II (APA, 1968), que fue muy criticado por la falta de conceptualización y sobre todo organización, dando como resultado un modelo similar al CIE-8. En esta publicación la hiperactividad fue denominada *reacción hipercinética de la infancia (o adolescencia)*, cuyos síntomas característicos eran: la sobreactividad, la intranquilidad, la escasa duración de la atención y la fácil distracción.

Con la aparición del DSM-III (APA, 1980), el cual supuso un gran avance en la especificación y definición de los criterios diagnósticos, además de grandes cambios como: un nuevo avance en la especificación y el desarrollo de un sistema *ateórico y descriptivo*, la definición de todas las categorías diagnósticas mediante criterios explícitos de inclusión y exclusión, y la propuesta de categorías en las que integrar a los sujetos que no se ajustaban a los criterios definidos para cada categoría. En este marco a la hiperactividad la denominaron *Trastorno por Déficit de Atención con o sin Hiperactividad*, caracterizada principalmente por la dificultad en la atención y por la hiperactividad. Con respecto a la atención se referían a la focalización y mantenimiento, y en cuanto a la hiperactividad hacían referencia al exceso de actividad motora, no obstante en el siguiente esquema se muestra más detalladamente los criterios diagnósticos para el TDA con hiperactividad elaborado por el DSM-III,1980:

**A. Inatención (Al menos tres de los siguientes):**

- 1. A menudo fracasa al terminar las tareas que empieza.*
- 2. A menudo parece no escuchar.*
- 3. Se distrae fácilmente.*
- 4. Muestra dificultad para concentrarse en tareas escolares o en otras tareas que requieran atención sostenida.*
- 5. Tiene dificultades para seguir un juego.*

**B. Impulsividad (Al menos tres de los siguientes):**

- 1. A menudo actúa antes de pensar.*
- 2. Cambia excesivamente de una actividad a otra.*
- 3. Tiene dificultades para organizar su trabajo (no es debido a un déficit cognitivo).*
- 4. Necesita mucha supervisión.*
- 5. Frecuentemente llama la atención en clase.*
- 6. Tiene dificultades para esperar su turno en juegos o situaciones de grupo.*

**C. Hiperactividad (Al menos dos de los siguientes):**

- 1. Corre o salta sobre las cosas excesivamente.*
- 2. Tiene dificultades para mantenerse tranquilo o se mueve excesivamente.*
- 3. Tiene dificultades para permanecer sentado.*
- 4. Se mueve en exceso durante el sueño.*
- 5. Está siempre “en marcha” o actúa como si “tuviera un motor”.*

**D. Comienzo antes de los 7 años.**

**E. Duración de la conducta de al menos seis meses.**

**F. No se debe a Esquizofrenia, Trastorno Afectivo o Retraso Mental severo o profundo.**

Los criterios diagnósticos para detectar el TDAH sin hiperactividad son los mismos que para el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad con la particularidad de que los sujetos no muestran síntomas de hiperactividad.

En 1987 surgen una serie de cambios en la reorganización de categorías y en la mejora de los ejes IV y V (estresores psicosociales y nivel de adaptación del individuo a su entorno) gracias al DSM-III-R (APA). En cuanto a la hiperactividad se suprimió el concepto anterior y se definió como *Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad* que se incluyó dentro de la categoría de los Trastornos por Conducta Perturbadora (Volkman y Schwab-Stone, 1996; Morgan, Hynd, Riccio y Hall, 1996; McBurnett, Pfiffner y Frick, 2001). El trastorno se ve pues como un único trastorno de inatención, impulsividad e hiperactividad, en el cual si se dan 8 de los 14 síntomas relacionados con la *inatención, impulsividad e hiperactividad* en un periodo de seis meses de evolución se puede establecer el diagnóstico. A este grupo también se incluyen el DSM-IV (APA, 1995), y en el DSM-IV-TR (2001), dentro del apartado de Trastornos por Déficit de Atención y Comportamiento Perturbador. En este trastorno se hace una clasificación de síntomas: (A1) síntomas de desatención y (A2) síntomas de hiperactividad-impulsividad.

El DSM-IV vuelve a considerar subtipos de TDAH: el de tipo combinado (seis o más síntomas de Inatención y seis o más síntomas de Hiperactividad- Impulsividad que han persistido durante al menos 6 meses), de tipo predominantemente inatento (Seis o más síntomas de Inatención pero menos de seis síntomas de Hiperactividad- Impulsividad que han persistido durante al menos 6 meses) y el predominantemente hiperactivo-impulsivo (Seis o más síntomas de Hiperactividad- Impulsividad pero menos de seis síntomas de Inatención que han persistido durante al menos 6 meses) (DSM-IV-TR, APA, 2000).

A continuación se muestra un esquema de los Criterios Diagnósticos para el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (DSM-III-TR), dónde Hay que considerar que el criterio se cumple sólo si el comportamiento es considerablemente más frecuente que el del resto de individuos de la misma edad mental:

**A.** Una alteración de al menos seis meses durante los cuales al menos ocho de los siguientes criterios están presentes:

1. *Inquietud frecuente que se manifiesta por movimientos de pies y manos o por moverse constantemente en el asiento (en el adolescente puede corresponder a sensaciones de intranquilidad).*
2. *Dificultad para permanecer sentado cuando debe hacerlo.*
3. *Se distrae fácilmente por estímulos externos.*
4. *Le cuesta esperar su turno en situaciones de juego o de grupo.*
5. *Responde a menudo antes de que se le termine la pregunta.*
6. *Dificultad para cumplir instrucciones (no porque se niegue ni por mala comprensión).*
7. *Dificultad para mantener la atención en tareas o actividades lúdicas.*
8. *Cambios frecuentes de actividad sin completar la anterior.*
9. *Dificultad para jugar tranquilo.*
10. *A menudo habla en exceso (verborreico).*
11. *A menudo interrumpe o molesta a otros niños.*
12. *A menudo parece no escuchar lo que se le dice.*
13. *Con frecuencia pierde los útiles escolares.*
14. *A menudo realiza actividades físicamente peligrosas, sin considerar las posibles consecuencias.*

**B.** Comienza antes de los siete años.

**C.** No se cumplen los criterios para el Trastorno Generalizado del Desarrollo.

El TDAH puede mostrarse de tres formas: con predominio del déficit de atención, con predominio hiperactivo-impulsivo o tipo combinado (Morgan, 1996; Cantwell, 1996; Seidman, Biederman, Farone, Weber y Oullete, 1997a; Wolraich, Hannah, Baugaertel y Feurer, 1998; Zental, Hall y Lee, 1998).

Existe una gran controversia entre algunos autores, ya que los que defienden que los niños con TDAH subtipo hiperactivo-impulsivo son los que presentan más problemas

de conducta (Barkley, 1990a; Cantwell y Baker, 1991; Edelbrock, Rende, Plornin y Thompson, 1995; Lahey y Carlson, 1991), son más impulsivos (Cantwell y Baker, 1991; Hynd et al., 1993; Lahey et al., 1994), menos ansiosos (Lahey, 1994), etc. Otros defienden que los niños con TDAH con predominio del déficit de atención son más tímidos, aislados socialmente (Edelbrock, 1995; Lahey et al., 1998), presentan problemas asociados de tipo internalizante como ansiedad, depresión, timidez (Barkley, 1997) y mayor comorbilidad con problemas de aprendizaje (Edelbrock, 1995; Hyndet, 1993).

En el año 2013 se publicó la quinta edición del DSM (APA, 2013), pero no ha sido hasta el 2014 la publicación en castellano del DSM-5. A continuación podemos observar cuales son los criterios diagnósticos que se consideran para la detección del TDAH en este manual.

**A Patrón persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad que interfiere con la función o el desarrollo, caracterizado por (1) y/o (2)**

1. Inatención: 6 o más de los siguientes síntomas, o al menos 5 para mayores de 16 años, con persistencia durante al menos 6 meses hasta un grado inconsistente con el nivel de desarrollo y que impacta negativamente en las actividades sociales y académicas/ ocupacionales.

*(a) A menudo no presta atención suficiente a los detalles o incurre en errores por descuido en las tareas escolares, en el trabajo o en otras actividades.*

*(b) A menudo tiene dificultades para mantener la atención en tareas o en actividades lúdicas.*

*(c) A menudo parece no escuchar cuando se le habla directamente.*

*(d) A menudo no sigue instrucciones y no finaliza tareas escolares, encargos, u obligaciones en el centro de trabajo.*

*(e) A menudo tiene dificultades para organizar tareas y actividades.*

*(f) A menudo evita, le disgusta o es renuente en cuanto a dedicarse a tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido.*

*(g) A menudo extravía objetos necesarios para tareas o actividades.*

*(h) A menudo se distrae fácilmente por estímulos irrelevantes.*

*(i) A menudo es descuidado en las actividades diarias.*

2. Hiperactividad e impulsividad: 6 o más de los siguientes síntomas, o al menos 5 para mayores de 16 años, con persistencia durante al menos 6 meses hasta un grado inconsistente con el nivel de desarrollo y que impacta negativamente en las actividades sociales y académicas/ocupacionales.

*(a) A menudo mueve en exceso manos o pies, o se remueve en su asiento.*

*(b) A menudo abandona su asiento en la clase o en otras situaciones en que se espera que permanezca sentado.*

*(c) A menudo corre o salta excesivamente en situaciones en que es inapropiado hacerlo.*

*(d) A menudo tiene dificultades para jugar o dedicarse tranquilamente a actividades de ocio.*

*(e) A menudo “está en marcha” o suele actuar como si tuviera un motor.*

*(f) A menudo habla en exceso.*

*(g) A menudo precipita respuestas antes de haber sido completadas las preguntas.*

*(h) A menudo tiene dificultades para guardar turno.*

*(i) A menudo interrumpe o se inmiscuye en las actividades de otros.*

**B** Algunos síntomas de desatención o hiperactividad-impulsividad estaban presentes antes de los 12 años de edad.

**C** Algunos síntomas de inatención o hiperactividad-impulsividad se presentan en dos o más ambientes (por ejemplo, en casa, escuela o trabajo; con amigos o familiares; en otras actividades).

**D** Existen pruebas claras de que los síntomas interfieren o reducen la calidad de la actividad social, académica o laboral.

**E** Los síntomas no aparecen exclusivamente motivados por esquizofrenia u otro trastorno psicótico, y no se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental (trastornos del estado de ánimo, ansiedad, trastorno disociativo, trastorno de la personalidad, abuso de sustancias o síndrome de abstinencia).

En función de los resultados se podrán clasificar las siguientes presentaciones:

- Presentación combinada: Si se cumplen el Criterio A1 (inatención) y el Criterio A2 (hiperactividad-impulsividad) durante los últimos 6 meses.
- Presentación predominante con falta de atención: Si se cumple el Criterio A1 pero no se cumple el criterio A2 (hiperactividad-impulsividad) durante los últimos 6 meses.
- Presentación predominante hiperactiva/impulsiva: Si se cumple el Criterio A2 (hiperactividad- impulsividad) y no se cumple el Criterio A1 (inatención) durante los últimos 6 meses.

A continuación, procedemos a presentar los cambios que incluye el DSM-5 en relación a las versiones anteriores (INTEF, 2014):

- *Categorización:* En el DSM- IV-TR, el TDAH estaba incluido dentro de la categoría de Trastornos por déficit de atención y comportamiento perturbador, junto a otros trastornos como el disocial, el negativista desafiante o el trastorno de comportamiento perturbador no especificado. En el DSM-5, el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad pasa a incluirse dentro de la categoría Trastornos del neurodesarrollo, separándolo de los trastornos del comportamiento. Esta modificación remarca el origen genético o neurofisiológico y la alteración de las funciones ejecutivas y del procesamiento de la información, características propias de los trastornos del neurodesarrollo y que van adquiriendo relevancia en el TDAH con los últimos avances científicos.
- *El TDAH en adultos:* Otra novedad es el reconocimiento de que el TDAH puede perdurar hasta la edad adulta y que no desaparece al llegar a ésta. La aceptación del TDAH adulto asegura a la vez la continuidad del tratamiento a lo largo de la vida del paciente.
- *Edad de inicio de los síntomas:* Para posibilitar el diagnóstico en adultos, la edad de inicio de los síntomas, que en el DSM-IV-TR era antes de los 7 años, ahora se amplía hasta antes de los 12 años. El estudio de los casos nos muestra que pocos adultos con TDAH recuerdan el inicio de los síntomas sobre los 7 años. En cambio, un importante porcentaje de los



adultos con el trastorno sí lo situaba sobre los 12 años, precisamente cuando se incrementa la exigencia escolar y se agravan las dificultades en el TDAH.

- *Síntomas requeridos para el diagnóstico:* Como en el DSM-IV-TR, los síntomas se dividen en dos categorías: déficit de atención, e hiperactividad-impulsividad. Sin embargo, hay novedades en el número de síntomas requeridos para el diagnóstico. En la edad infantil se siguen necesitando al menos 6 síntomas de uno o ambos grupos (inatención / hiperactividad-impulsividad), mientras que en los adolescentes (a partir de los 17 años) y en los adultos se reducen a 5 el número de síntomas requeridos para diagnosticar un TDAH. Aunque los criterios diagnósticos del DSM-IV permanecen sin cambios, en el DSM-5 se incluyen descripciones y ejemplos para ilustrar los síntomas en cada etapa evolutiva.
- *Subtipos:* Otro punto que también ha sufrido modificaciones es el referente a los subtipos. En un principio, se esperaba que se reconociera un cuarto subtipo, el TDA puro, conocido como tempo cognitivo lento o sluggish cognitive tempo, pero se ha descartado de nuevo ante la duda de incluirlo como otro subtipo o como un trastorno diferente. Las personas con tempo cognitivo lento se caracterizan por ser hipoactivas (mental y físicamente, con síntomas de lentitud, letargo e, incluso, somnolencia), parece que les falta energía, son muy tímidas, con apenas motivación, procesan muy lentamente la información, y un tiempo de reacción ralentizado. En el tratamiento, tienen una pobre respuesta a los psicoestimulantes. Finalmente, el tempo cognitivo lento ha quedado inscrito como un subgrupo no formalizado dentro del subtipo predominantemente inatento. En la actualización del DSM-5, los tradicionales subtipos dejan de existir como tales y pasan a denominarse presentaciones clínicas del trastorno, que especificarían qué síntomas están más acentuados en el paciente. No obstante, se sigue diferenciando tres tipos de presentaciones de TDAH (antes subtipos): inatento, hiperactivo-impulsivo o combinado. Como novedad, en esta edición se acepta que estas presentaciones pueden variar en el transcurso de la vida

La fenilcetonuria y la hiperactividad: resultados en niños extremeños.

del afectado, describiendo de mejor manera la evolución del trastorno durante las diferentes etapas de la vida.

- *Incompatibilidad diagnóstica de TDAH y autismo:* En el DSM-IV-TR era incompatible diagnosticar un TDAH junto a los trastornos del espectro autista (TEA). En el DSM-5, este es uno de los cambios significativos, al permitirse el diagnóstico de TDAH en presencia de Autismo, puesto que los síntomas de ambos trastornos pueden ocurrir simultáneamente.

El sistema DSM de la APA ha conseguido más reconocimiento que el sistema anterior (CIE de la OMS), debido a su aportación en materia de diagnóstico clínico e investigación. En la siguiente tabla (Tabla 2) se plasman los cambios más importantes que se han producido en los criterios diagnósticos del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM).

**Tabla 2.***Criterios diagnósticos del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM).*

<b>CRITERIOS</b>	<b>DSM-II (1968)</b>	<b>DSM-III (1980)</b>	<b>DSM-III- TR (1987)</b>	<b>DSM-IV (1994/2000)</b>	<b>DSM-5 (2013)</b>
Agrupación de síntomas	1 factor	3 factores	1 factor	2 factores	2 factores
Subtipos	No	TDA-H <sup>1</sup> TDA	TDAH	TDAH/CT <sup>2</sup> TDAH/IT TDAH/HI	TDAH/CT TDAH/IT TDAH/HI
Aparición de los síntomas	-----	Antes de los 7 años	Antes de los 7 años	Antes de los 7 años	Antes de los 12 años
Duración de los síntomas.	-----	Al menos 6 meses	Al menos 6 meses	Al menos 6 meses	Al menos 6 meses
Desvío con respecto al desarrollo.	-----	-----	Sí	Sí	Si
Generalización Inter situacional.	-----	-----	-----	Sí	Si
Déficit funcional.	-----	-----	-----	Sí	Si
<i>Condiciones de exclusión.</i>	Daño cerebral orgánico	Esquizofrenia, Trastorno Afectivo y Retraso Mental	T.G.D <sup>3</sup>	T.G.D, Esquizofrenia, Trastorno Psicótico, Disociativo, de Ansiedad, del Ánimo y de la Personalidad.	T.G.D, Esquizofrenia, Trastornos Psicótico, del Ánimo, Ansiedad, Disociativo, Personalidad, abuso de sustancias o síndrome de abstinencia

Fuente: elaboración propia (2015).

<sup>1</sup> TDA-H: Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad; TDA: Trastorno por Déficit de Atención.<sup>2</sup> TDAH/CT: TDAH subtipo combinado; TDAH/IT: TDAH subtipo inatento; TDAH/HI: TDAH subtipo hiperactivo-impulsivo.<sup>3</sup> T. G. D: Trastorno Generalizado del Desarrollo.

### 3. TERMINOLOGÍA, EPIDEMIOLOGÍA, DEFINICIÓN Y DESCRIPCIÓN DE SÍNTOMAS DEL TDAH

---

En este apartado de la investigación, se va a tratar de explicar de forma sintetizada los diferentes aspectos que nos van a ayudar a entender mejor el TDAH.

---

#### 3.1 APROXIMACIÓN TERMINOLÓGICA

---

Como hemos visto en el primer y segundo apartado de la presente tesis, la conceptualización del TDAH ha ido variando a lo largo de los años. Primeramente fue tratado como Daño Cerebral Mínimo, posteriormente como Disfunción Cerebral Mínima, a partir de los años 50 como Síndrome hiperkinético y así a lo largo de los años enfatizando en unos u otros aspectos del trastorno hasta nuestros días.

Con referencia a los sistemas oficiales de clasificación, podríamos destacar la evolución de la terminología del trastorno en las siguientes:

- DSM (APA, 1952): No se contempla el trastorno como tal.
- DSM-II (APA, 1968): Reacción Hiperkinética de la infancia.
- DSM-III (APA, 1980): Trastorno por Déficit de Atención (con o sin hiperactividad).
- DSM-III-TR (APA, 1987): Déficit de atención con Hiperactividad.
- DSM-IV / DSM-IV-TR (APA, 1994/2000): TDAH con tres subtipos: Combinado, predominantemente inatento y predominantemente hiperactivo.
- DSM-5 (APA, 2013): TDAH con tres subtipos: Combinada, predominante con falta de atención y predominante hiperactiva/impulsiva.

En la actualidad, tanto el DSM-5 como la CIE-10 de la OMS, están en un aceptable grado de equiparabilidad en lo que se refiere a los criterios diagnósticos para el TDAH.

En el DSM-5 (APA, 2013) el TDAH está incluido dentro de los “Trastornos del neurodesarrollo”. Dónde también están incluidos los siguientes trastornos: (1) Trastornos del desarrollo intelectual, (2) Trastornos de la comunicación, (3) Trastorno del espectro autista, (4) Trastornos del aprendizaje, (5) Trastornos de las habilidades motoras.

Mientras tanto la CIE-10 incluye el TDAH dentro de los “Trastornos de la Infancia y la Adolescencia”. Estos están divididos en dos categorías principales:

(1) Se contemplan los trastornos del desarrollo psicológico determinados por un déficit o retraso en la aparición, pudiendo ser de carácter cognitivo o bien cerebrales específicas. (2) Se encuentran los trastornos conductuales y emocionales, entre ellos el trastorno Hiperactivo (Trastorno por déficit de atención con hiperactividad en el DSM-IV), los trastornos de la conducta y los trastornos emocionales de la niñez, incluida la depresión (OMS, 2001),

Por otro lado, el trastorno Hiperactivo está clasificado en dos tipos: (1) Trastorno de la actividad y de la atención (sin problemas de conducta), (2) Trastorno Hiperactivo Disocial (con problemas de conducta).

---

### 3.2 EPIDEMIOLOGÍA Y PREVALENCIA DEL TDAH

---

Muchos autores coinciden en que el TDAH es el trastorno más frecuente en la infancia (Shaywitz y Shaywitz, 1991b; Barkley et al. 1991a; Biederman et al., 1996a; Wolraich, Hannah, Pinnock, Baumgaertel y Brown, 1996), y todo parece indicar que persiste en la adolescencia y la edad adulta (Barkley, Fischer, Edelbrock, y Samllish, 1990b; Biederman et al., 1996b; Fergusson, Horwood y Lynskey, 1993b; Kazdin y Johnson, 1994). En cambio, como hemos visto con anterioridad, la divergencia histórica en las definiciones de la hiperactividad y en las opiniones respecto a los procedimientos de evaluación que se han considerado más adecuados en las distintas épocas, ha acarreado sustanciales diferencias respecto a los datos aportados por las investigaciones epidemiológicas desarrolladas.

Dichas variaciones entre los estudios ha sido provocada esencialmente por factores tales como la diversidad de criterios diagnósticos utilizados, el rango de edades

heterogéneas incluidas en las muestras y la variedad de informantes que llevaron a cabo la valoración (padres, profesores o clínicos), así como el método empleado para integrar dicha información. Considerando estos factores, estudios recientes apoyan que el TDAH afecta entre el 8 y el 12% de los niños de todos el mundo (Biederman y Faraone, 2005). No obstante, estas cifras son ligeramente diferentes en relación a las que contemplan los dos sistemas de clasificación más empleados, DSM-5 y CIE-10. Ambas clasificaciones incluyen niños que muestran niveles inapropiados de inatención, hiperactividad e impulsividad que comienzan en la infancia, llegando a afectar al funcionamiento escolar, rendimiento intelectual habilidades sociales, así como en etapas adultas, en aspectos como la conducción, y el funcionamiento ocupacional.

Teniendo en cuenta cómo se contempla el TDAH en la CIE-10, se observa que los criterios son más restrictivos que los empleados en el DSM-5 para el diagnóstico del TDAH, dado que se necesita la presencia de mayor número de síntomas. De acuerdo con la definición de cada sistema y los diferentes subtipos que proponen, los índices de prevalencia también varían. Mientras que la CIE-10, basada en criterios diagnósticos más rigurosos, presenta un índice de prevalencia de entre el 1 y el 4% de la población general, el DSM-5, que permite el diagnóstico incluso en presencia de comorbilidad y por la diferenciación de tres subtipos de TDAH, la prevalencia es mayor, situándose entre un 5 y un 9%. En resumen, cuando se utilizan definiciones operativas de TDAH, que sería el criterio más adecuado y la pauta que generalmente han seguido las últimas investigaciones, las diferencias de las tasas de hiperactividad en los distintos países se reducen considerablemente y aparece una panorámica más acorde.

Junto a los criterios adoptados para el diagnóstico, otro importante factor que está determinando oscilaciones significativas que afectan incluso las tasas de prevalencia estimadas en los diferentes subtipos de TDAH, es el procedimiento de extracción de las muestras. En los estudios llevados a cabo con poblaciones que carecen de una remisión clínica, el subtipo fundamentalmente inatento ha demostrado una tasa más elevada de prevalencia que los otros subtipos, esto es, el subtipo fundamentalmente Hiperactivo/Impulsivo y el subtipo Combinado, que se presentan ambos en proporciones casi idénticas (Gaub y Carlson, 1997, en Miranda, 1999a). Sin embargo, en poblaciones con remisión clínica, dos estudios realizados (Lahey, 1994; McBurnett et al., 1995, ambos en Miranda, 1999a) han encontrado una prevalencia

significativamente superior del subtipo combinado respecto al subtipo con predominio del déficit de atención, hallando además ratios muy altas entre el subtipo combinado y el subtipo fundamentalmente hiperactivo-impulsivo.

---

### 3.3 DEFINICIÓN Y DESCRIPCIÓN DE SÍNTOMAS DEL TDAH.

---

El trastorno por déficit de Atención con hiperactividad abarca un conjunto de síntomas estables como son la falta de atención y la hiperactividad/impulsividad (una de las dos para el DSM-5 y ambas para el CIE-10) con mínimo de un periodo de 6 meses.

Para realizar un diagnóstico, hay que tener presente la edad del individuo y su nivel intelectual. Este trastorno puede identificarse a cualquier edad, pero deben apreciarse muestras de disminución de la atención o apreciación de hiperactividad/impulsividad antes de los 12 años de edad. Este trastorno debe presentarse en al menos 2 o más contextos diferentes de la vida cotidiana del que lo padece.

---

#### 3.3.1 PROBLEMAS DE ATENCIÓN

---

En palabras de Tudela (1992), el estudio de la atención no ha recibido demasiados esfuerzos científicos en los últimos cincuenta años, ya que bajo el yugo del paradigma conductista, la psicología ha estado condicionada a él. Sobre los años cincuenta del siglo XX, los investigadores se centraron en la atención desde la perspectiva de actividad fisiológica, como sistema de alarma. Progresivamente, y a consecuencia de la revolución cognitiva, fueron centrándose más en el aspecto selectivo de la atención. Con la consolidación del paradigma cognitivo, los investigadores le fueron dando mayor importancia al estudio de la capacidad del procesamiento y la capacidad de distribución de los recursos atencionales (Roselló, 1998).

Desde lo que llamamos Neurociencia Cognitiva, definimos la atención como “el mecanismo central múltiple, fundamentalmente modular, que se orienta básicamente hacia los sistemas sensoriales y efectores, y que funciona como

mecanismo de control activando los procesos necesarios para optimizar la elaboración de la información, e inhibir todo aquello que pueda crear interferencia". Bajo esta perspectiva, las funciones esenciales de la atención son:

- Asegurar un procesamiento perceptivo de los mensajes sensoriales relevantes para nuestra meta.
- Procurar una ejecución igualmente adecuada de las acciones pertinentes para lograrla, unidas con los mecanismos motivacionales (López y García, 1997; Posner, Nissen y Ogden, 1978; Allport, Tipper y Chmiel, 1985).

Tudela, considerado uno de los investigadores más relevantes de España en este campo, dice que se puede definir la atención como "Un mecanismo central de capacidad limitada cuya función primordial es controlar y orientar la actividad consciente del organismo de acuerdo con un objetivo determinado" (Tudela, 1992). Por lo que se pueden distinguir estos diferentes tipos de atención: (1) Atención mantenida o sostenida, (2) la búsqueda de la información, (3) la atención selectiva y (4) la atención dividida (García, 1994). La alteración de uno o más de estos procesos podría originar un trastorno de atención en el individuo. El estudio en niños con TDAH se ha orientado a estos cuatro tipos o variantes de la atención (Shelton y Barkley, 1994). Siguiendo a White y Sprague (1992), los niños con TDAH tienen mayores dificultades en lo que se refiere a la atención selectiva, por lo que no pueden seleccionar la respuesta correcta entre un conjunto de alternativas. En definitiva, estos niños son menos eficaces a la hora de planificar y de hacer una búsqueda activa de la información, o lo que es lo mismo, utilizan estrategias atencionales menos efectivas.

La atención sostenida está identificada como la capacidad del organismo para sostener el foco atencional. Por lo que hay autores que coinciden en que la atención sostenida tiene mucho que ver con la voluntad y motivación del individuo, lo que le lleva a escoger y utilizar determinadas estrategias. Partiendo de aquí, se entiende que los niños con TDAH suelen cometer más errores por omisión y suelen ser más lentos en la realización de las tareas escolares (Douglas, 1983; Barkley, 1991; Douglas, Barr, Desilets y Sherman, 1995). Según Hooks (1994), los niños con TDAH muestran una deficiencia en la atención sostenida, como se muestra en el *Continuous Performance Test* por la cantidad de errores de omisión y la bajada de rendimiento



en función de la duración de la actividad. Por otro lado, el estudio de la atención dividida se ha orientado más a los déficits que aparecen a causa de la exposición simultánea de información o de la realización de varias actividades a la vez. En las que los niños con TDAH utilizan estrategias de exploración menos efectivas, inmaduras e insuficientes.

En general, podemos decir que existen varios tipos de problemas atencionales y estos vienen condicionados por el tipo de TDAH que el individuo posea, es decir, un niño con TDAH predominantemente desatento, mostraría mayores deficiencias en la rapidez del procesamiento de la información y en la atención selectiva. Mientras que un niño con TDAH con predominio hiperactivo/impulsivo, tendría mayores dificultades en su capacidad de atención sostenida y en la capacidad para no atender a los estímulos irrelevantes (Barkley, 1991a).

Por todo esto, la falta de atención en los niños con TDAH hacen que se manifiesten los distintos comportamientos y formas de actuar: se distraen con mucha facilidad ante estímulos irrelevantes, son descuidados y olvidadizos tanto con sus actividades diarias como con sus objetos personales, suelen evitar o les supone un gran esfuerzo el realizar actividades que exijan esfuerzo mental sostenido por lo que suelen dejar las tareas a medio hacer, suelen aparecer errores y descuidos en la realización de dichas tareas, parece que no escuchan cuando se les habla directamente, como si tuvieran la mente en otra parte (Barkley, 1997).

### 3.3.2 PROBLEMAS DE HIPERACTIVIDAD

---

La hiperactividad consiste en que el individuo que la padece produce excesiva cantidad de movimientos, considerando como una actividad excesiva cuando sobrepasa, de forma persistente, los límites considerados normales, siendo en la mayoría de los casos una conducta excesivamente enérgica. También está caracterizada por inquietud, nerviosismo e incapacidad para estar quieto durante un periodo de tiempo no necesariamente demasiado largo y hablar en demasía. Se trata, por tanto, de una actividad inoportuna y desorganizada, porque parece que sus actos no están acordes con las demandas situacionales (August, Braswell y Thuras, 1998; Avila y Plaino-Lorente, 1997). Algunos lo comparan como si los afectados llevaran un motor encendido dentro. Barkley (1990b) define a los niños con TDAH con

problemas motores como aquellos que en su cuadro se incluyen tanto un exceso de actividad como una actividad inoportuna, en función de su edad y circunstancias. También se dice que son bulliciosos, que no pueden estarse quietos en sus asientos o sin molestar a sus compañeros de clase (Whalen, Henker y Hinshaw, 1985; Whalen, y Henker, 1991a; Arnold et al. 1997b). Por otro lado, parece que los niños hiperactivos tienen problemas para regular sus acciones según los deseos de otras personas o de la exigencia del contexto (Teichner, 1996; Solanto, 2001; Slusarek, Velling, Bunk y Eggers, 2001).

En las diferentes revisiones del DSM se puede apreciar una mejora en la descripción de los síntomas de la hiperactividad. Pudiéndose ver en la última versión del DSM la agrupación de los síntomas de la hiperactividad (Tabla 3) y de la impulsividad (Tabla 4).

**Tabla 3.**

*Síntomas del DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV, del DSM-IV-TR y del DSM-5 para la hiperactividad.*

Síntomas del DSM-III (1980) para la hiperactividad	Síntomas del DSM-III-R (1991) para la hiperactividad	Síntomas del DSM-IV (1995) y DSM-IV-TR (2002) para la hiperactividad	Síntomas del DSM-5 (2013) para la hiperactividad
<p>1. Corre de un lado a otro en exceso, o se sube a los muebles.</p> <p>2. Le cuesta mucho quedarse quieto en un sitio o se mueve excesivamente.</p> <p>3. Le cuesta estar sentado.</p> <p>4. Se mueve mucho durante el sueño.</p> <p>5. Está siempre “en marcha” o actúa “como si lo moviese un motor”.</p>	<p>1. Inquietud frecuente, que se aprecia por movimientos de manos o pies o por moverse en el asiento (en los adolescentes puede estar limitado a sensaciones subjetivas de impaciencia e inquietud).</p> <p>2. Dificultad para permanecer sentado cuando la situación lo requiere.</p> <p>3. Dificultad para jugar con tranquilidad.</p> <p>4. A menudo habla excesivamente, verborrea.</p> <p>5. A menudo interrumpe o se implica en actividades de otros niños; como por ejemplo, interrumpiendo el juego que han comenzado.</p>	<p>1. A menudo mueve en exceso manos o pies, o se remueve en su asiento</p> <p>2. A menudo abandona su asiento en a clase o en otras situaciones en que se espera que permanezca sentado</p> <p>3. A menudo corre o salta excesivamente en situaciones en que es inapropiado hacerlo (en adolescentes o adultos puede limitarse a sentimientos subjetivos de inquietud)</p> <p>4. A menudo no tiene dificultades para jugar o dedicarse tranquilamente a actividades de ocio</p> <p>5. A menudo “está en marcha” o suele actuar como si tuviera un motor</p> <p>6. A menudo habla en exceso</p>	<p>1. Con frecuencia juguetea o golpea con las manos o los pies o se retuerce en el asiento.</p> <p>2. Con frecuencia se levanta en situaciones en que se espera que permanezca sentado (por ejemplo, se levanta en clase, en la oficina o en otro lugar de trabajo, en situaciones que requieren mantenerse en su lugar.</p> <p>3. Con frecuencia corretea o trepa en situaciones en las que no resulta apropiado. (Nota: En adolescentes o adultos, puede limitarse a estar inquieto.).</p> <p>4. Con frecuencia es incapaz de jugar o de ocuparse tranquilamente en actividades recreativas.</p> <p>5. Con frecuencia está “ocupado”, actuando como si “lo impulsara un motor” (p.e., es incapaz de estar o se siente incómodo estando quieto durante un tiempo prolongado; los otros pueden pensar que está intranquilo o que le resulta difícil seguirlos).</p> <p>6. Con frecuencia habla excesivamente.</p>

Fuente: elaboración propia (2015).

### 3.3.3 PROBLEMAS DE IMPULSIVIDAD

---

La impulsividad es considerada como un déficit en la inhibición de la conducta, que se caracteriza por hacer las cosas sin pensarlas (Douglas, 1983). El niño impulsivo, por tanto, está condicionado a la inquietud, a la distraibilidad, a la inconstancia en el trabajo, a la incapacidad para guardar el turno, a interrumpir a los demás, a no poder pensar antes de actuar y a la inclinación de la realización de actividades físicas arriesgadas. Los niños impulsivos cometen un mayor número de errores en las actividades que hacen y son incapaces utilizar fructíferamente el tiempo extraordinario que se les pueda dar para hacerlas (Sonuga-Barke, Lamparelli, Stevenson, Thompson y Henry, 1994b; Sonuga-Barke, Taylor y Hepinstall, 1992). Se trata de niños con una imposibilidad de autocontrolarse, de actuar según las demandas del contexto en el que se mueven e incapaces de demorar la gratificación. Según Barkley (1997), existe una naturaleza multidimensional en esta sintomatología, consistente en aspectos cognitivos y comportamentales. Las conductas que se asocian a la impulsividad e hiperactividad son las de desinhibición social, falta de precaución ante situaciones peligrosas y el no acatar las normas sociales impuestas. Para todos estos problemas, se han desarrollado una gran gama de técnicas orientadas para su subsanación, como son: el modelamiento, la autoinstrucción, la resolución de problemas, la autoobservación, la autoevaluación y el autorrefuerzo. Todas estas dirigidas para la mejora del autocontrol del niño.

Actualmente la impulsividad es considerada como uno de los síntomas principales del TDAH y a pesar de su importancia en la caracterización del trastorno, no existe una unanimidad a la hora de conceptualizarlo. Existen varias perspectivas desde las que se puede hacer referencia, como son:

Desde la perspectiva del procesamiento de la información, no existe un enfoque homogéneo, aunque dentro de este enfoque podemos destacar los trabajos de Jerome Kagan sobre Reflexibilidad-Impulsividad, basados en la decodificación, la memoria, la generación de hipótesis, la evolución y la deducción (Kagan, Rossman, Day, Albert y Phillips, 1964). Estos estudios están muy relacionados con las pautas de análisis visual.

Como rasgo de personalidad, la impulsividad está dentro del constructo de la sociabilidad y de la búsqueda de sensaciones. Ya que las personas impulsivas tienen

como característica una alta actividad, incapacidad para demorar la gratificación, dificultad para mantener relaciones interpersonales de larga duración y por mostrar conductas de tipo antisocial con mayor frecuencia (Eysenck, Easting y Pearson, 1984; Velting y Whitehurst, 1997; White et al., 1994; Solanto, 2001).

Desde el enfoque cognitivo-conductual destacan autores como Bandura, Meichenbaum, Kendall y Braswell. Pero uno de los modelos más completos bajo este enfoque es el de Barkley (1997), dice que el TDAH está provocado por un fallo en la interiorización de las conductas que gestionan la inhibición conductual, una de estas conductas es la interiorización del lenguaje. Esta interiorización nos permite reflexionar sobre los acontecimientos vividos, solucionar problemas, generar reglas y estrategias según la situación lo exija. Además favorece a la aparición de habilidades como la comprensión lectora, el razonamiento, la interiorización de normas, etcétera (Amador, Forns, Martorell, 2001). Según Barkley (1997), los problemas de atención sostenida e impulsividad de los niños con TDAH son debidos a un pobre control de la interferencia.

Las diferencias existentes en los diferentes enfoques anteriormente citados, se ponen de manifiesto en las diferentes versiones del DSM (tabla 4), en cuanto a la impulsividad como conducta que interfiere en el desarrollo personal y social del niño.

**Tabla 4.**

*Síntomas del DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV, del DSM-IV-TR y DSM-5 para la impulsividad.*

Síntomas del DSM-III (1980) para la impulsividad	Síntomas del DSM-III-R (1991) para la impulsividad	Síntomas del DSM-IV (1995) y DSM-IV-TR (2002) para la impulsividad	Síntomas del DSM-5 (2013) para la impulsividad
<p>1. A menudo actúa antes de Pensar.</p> <p>2. Cambia con excesiva frecuencia de una actividad a otra.</p> <p>3. Tiene dificultades para organizarse en el trabajo (sin que haya un déficit cognitivo).</p> <p>4. Necesita supervisión Constantemente.</p> <p>5. Hay que llamarle la atención en casa con frecuencia.</p> <p>6. Le cuesta guardar turno en los juegos o en las situaciones grupales.</p>	<p>1. Dificultad para aguardar turno en los juegos o situaciones de grupo.</p> <p>2. Frecuencia de respuestas precipitadas antes de que se acaben de formular las preguntas.</p> <p>3. Frecuentes cambios de una actividad incompleta a otra.</p>	<p>1. A menudo precipita respuestas antes de haber sido completadas las preguntas.</p> <p>2. A menudo tiene dificultades para guardar turno.</p> <p>3. A menudo interrumpe o se inmiscuye en las actividades de los otros (por ejemplo, se entromete en conversaciones o juegos).</p>	<p>1. Con frecuencia responde inesperadamente o antes de que se haya concluido una pregunta (por ejemplo, termina las frases de otros; no respeta el turno de conversación).</p> <p>2. Con frecuencia le es difícil esperar su turno (por ejemplo, mientras espera una cola).</p> <p>3. Con frecuencia interrumpe o se inmiscuye con otros (por ejemplo, se mete en las conversaciones, juegos o actividades; puede empezar a utilizar las cosas de otras personas sin esperar o recibir permiso; en adolescentes y adultos, puede inmiscuirse o adelantarse a lo que hacen los otros).</p>

Fuente: elaboración propia (2015).

#### 4. COMORBILIDAD DEL TDAH

---

En los últimos años, se han podido observar indicios que nos muestran un alto porcentaje de casos TDAH que presentan un acompañamiento de una gran variedad de otros trastornos psicopatológicos (Zarin, Suarez, Pincus, Kupersanin y Zito, 1998; Bennett, 2000; INTEF, 2014). Es por esto que existe una mayor dificultad para el estudio clínico de la hiperactividad, ya que puede coexistir con un gran abanico de trastornos, como pueden ser: cuadros de depresión mayor, los trastornos de ansiedad, el trastorno negativista-desafiante, el trastorno disocial, y los trastornos de aprendizaje (Epstein, Shaywitz, Shaywitz y Woolston, 1991; Abikoff y Klein, 1992; August, Realmulto, MacDonald-III, Nugent y Grosby, 1996a). La consideración de los problemas comórbidos es fundamental para mostrar que los perfiles cognitivos de los sujetos con TDAH son independientes de dichos problemas asociados (Nigg, 1999; Nigg, Hinshaw, Carte y Treuting, 1998).

El análisis de la comorbilidad trata de definir los límites entre los trastornos que están relacionados, examinando los síntomas comunes y el papel potencial de cada uno de ellos. Hay poco estudios donde se hayan comparado las formas puras de los trastornos con las formas comórbidas en sus diferentes ámbitos (Jensen, 2003). Es sobre TDAH donde existen más cantidad de estos estudios (Biederman, Baldessarini, Wright, Keenan y Faraone, 1993; Biederman, Milberger, Faraone, Guite y Wharburton, 1994; Biederman, Newcorn y Sprich, 1991; Brown, 2000; Conners, March, Erhardt y Butcher, 1995; Jensen et al., 2001; Jensen, Martin y Cantwell, 1997; Jensen, Shervette, Xenakis y Richters, 1993; Marchetta, Hurks, Krabbendam y Jolles, 2008; Multimodal Treatment in study in children with ADHD (MTA), 1999a, 1999b; Sprich-Buckminster, Biederman, Milberger, Faraone y Lehman, 1993).

Existe en los niños con TDAH entre un 45% y un 65% con diferentes problemas asociados, como son: problemas de conducta y/o emocionales, trastorno disocial, trastorno oposicionista-desafiante, trastornos de ansiedad-depresión, etc. (Faraone, Biederman, Mennin, Wozniak y Spencer, 1997a). Estos altos índices de comorbilidad han llevado a considerar el TDAH como un trastorno heterogéneo,

que suele ir acompañado de otros problemas psicopatológicos, los cuales interactúan y modifican el constructo diagnóstico de forma importante, tanto en la fenomenología clínica como en las características psicológicas, en las consecuencias psicosociales, en el curso clínico, en el pronóstico, y en la respuesta al tratamiento de esta compleja asociación (Fergusson y Horwood, 1993a; McBurnett, et al., 1999).

Por lo tanto, desde el punto de vista clínico, los niños que presentan TDAH ligados a otros trastornos poseen mayor gravedad, y se ven perjudicados en otros ámbitos del desarrollo infantil (conducta social, académica, emocional y física). Además la evolución que siguen es más desfavorable que los niños con TDAH sin comorbilidad (Jensen et al., 1996; Rapport, Scanlan y Denney, 1999).

---

#### 4.1 COMORBILIDAD CON TRASTORNOS ESPECÍFICOS DEL APRENDIZAJE

---

Los trastornos específicos de aprendizaje incluidos en el DSM-IV son: (1) Trastorno de la Lectura, (2) Trastorno del Cálculo, (3) Trastorno de la Expresión Escrita y (4) Trastorno del Aprendizaje no especificado. Según el DSM-IV “se diagnostican trastornos del aprendizaje cuando el rendimiento del individuo en lectura, cálculo o expresión escrita es sustancialmente inferior a lo esperado por edad, escolarización y nivel de inteligencia, según indican pruebas normalizadas administradas individualmente. Los problemas de aprendizaje interfieren significativamente el rendimiento académico o las actividades de la vida cotidiana que requieren lectura, cálculo o escritura” (DSM-IV, 1994).

En el DSM-5 se incluye un solo diagnóstico de trastorno específico de aprendizaje que agrupa los tres trastornos del aprendizaje que existían en el DSM-IV. Mantiene el concepto de trastorno de lectura de manera similar, incluyendo los errores en decodificación lectora, fluidez, entonación y comprensión. Incluye las dificultades para deletrear que no aparecía en el DSM-IV-TR aunque sí en la CIE-10. En lo que respecta a la escritura, sigue sin incluir los problemas de caligrafía o de ortografía, manteniendo las dificultades para la redacción o expresión escrita. En relación a



las alteraciones del cálculo, mantiene las alteraciones en el cálculo además de las alteraciones en conceptos matemáticos básicos, incluyendo las dificultades en solucionar problemas matemáticos.

Los trastornos de aprendizaje aparecen como un trastorno comórbido al TDAH. Los índices de prevalencia de los trastornos de aprendizaje en los sujetos con TDAH oscilan entre el 26% y el 41% (Holbrow y Berry, 1986).

Los trastornos atencionales son, según la mayor parte de las investigaciones, la causa del fracaso escolar o de las dificultades de aprendizaje. Según Kuljis (1999) en el TDAH puede no existir una dificultad formal pero sí errores de cálculo, Trastorno de la Lectura en la familia y Depresión (Barrickman et al., 1995; Biederman, Mick y Faraone, 2000; Elia, 1991; Faraone, Biederman, Mennin, Wozniak y Spencer, 1997; Findling, 1996; Milberger, Biederman, Faraone, Murphy y Tsuang, 1995; Shaywitz y Shaywitz, 1991, cit. en Kuljis). Cuando se emplean criterios estrictos en términos de discrepancias significativas entre inteligencia y aprendizaje de la lectura, escritura y matemáticas observamos que entre un 19% y un 26% de los niños con TDAH muestran un tipo de incapacidad específica para el aprendizaje (Barkley, DuPaul y McMurray, 1990; Barkley, Fischer et al., 1990; Denckla, 1989). Según Cabanyes-Truffino y Polaino-Lorente, (1991) la mayoría de estudios “muestran una diferencia significativa en las estrategias de manejo de la información comparadas con los niños normales. Estas diferencias parecen centrarse en el área de la atención, en sus diferentes elementos, lo que demuestra el importante papel de esta función neuropsicológica en el aprendizaje, refrendando los datos obtenidos sobre la trascendencia de la atención en la realización de tareas que valoran la inteligencia fluida (Horn, 1986) (...)”.

Siguiendo a Navarro (2009), son muchos los estudios que consideran los trastornos de aprendizaje como un trastorno comórbido con el fin de controlar los resultados y asegurarse de que las dificultades son atribuibles al TDAH y no a estos trastornos.

Seidman, Biederman, Monuteaux, Doyle y Faraone (2001) encontraron que los niños con TDAH y un trastorno de aprendizaje comórbido muestran de forma significativa mayores déficits tanto en las funciones ejecutivas como en las no

ejecutivas que los niños con TDAH pero sin el trastorno de aprendizaje comórbido. Seidman et al. (2006) evaluó el funcionamiento neuropsicológico en niñas con TDAH con y sin trastornos de aprendizaje. La muestra se constituyó por niñas con TDAH y niñas sin TDAH como grupo de control con edades comprendidas entre los 6 y los 17 años. Hay un 9% de niñas en el grupo de control que muestran problemas de aprendizaje frente a un 35% en el grupo con TDAH. Las medidas en las que fueron evaluadas incluyen pruebas de vigilancia (CPT con estímulos auditivos), de planificación y organización (fase de copia del test de Rey), de inhibición de respuesta (test Stroop), de cambio y categorización (WCST), de aprendizaje verbal y memoria (Test de Memoria y Aprendizaje o Wide Range Achievement Test of Memory and Learning: WRAML) y de organización del aprendizaje visual y de la memoria (fase de reproducción de memoria del test de Rey). Los resultados muestran que los trastornos de aprendizaje comórbidos tienen un fuerte efecto sobre el funcionamiento neuropsicológico de las niñas con TDAH provocando un menor rendimiento con respecto al grupo control y con respecto al grupo con sólo TDAH (este último grupo también rinde por debajo del grupo de control).

En resumen, un gran número de estudios coinciden en que los trastornos de aprendizaje son un trastorno comórbido al TDAH. La mayoría de investigaciones tienden a considerar los trastornos de aprendizaje comórbidos como los culpables de una reducción del rendimiento en las variables neuropsicológicas. . De nuevo, en palabras de Navarro (2009), existen desacuerdos para confirmar si dicho trastorno comórbido es el causante de las alteraciones en los procesos inhibitorios o si estas alteraciones son debidas al propio TDAH.

---

#### 4.2 COMORBILIDAD CON PROBLEMAS DE CONDUCTA

---

Según Iborra (2014), dentro DSM-IV-TR se recogen todos los trastornos de conducta que podían presentar los menores en el apartado de los trastornos de inicio en la infancia, niñez y adolescencia, y, dentro de estos, en la categoría de trastornos por déficit de atención y comportamiento perturbador. En ellos, se

establecía 4 diagnósticos posibles: Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, Trastorno disocial, Trastorno negativista desafiante y Trastorno de comportamiento perturbador no especificado. (DSM- IV-TR, APA, 2002).

En el DSM-5 se han cambiado varias cuestiones con respecto a su anterior versión. Los tres trastornos que recogía el DSM-IV siguen existiendo, pero dependen de categorías distintas. Se ha mantenido el nombre del Trastorno por déficit de atención con hiperactividad y del Trastorno negativista desafiante, pero ha cambiado el nombre del Trastorno disocial a Trastorno de la conducta. Se ha modificado un trastorno que en el DSM-IV estaba recogido en los Trastornos del control de los impulsos, el Trastorno explosivo intermitente, especificando mejor sus síntomas y condicionantes y precisando que la edad mínima para su diagnóstico son los 6 años.

En general, no ha habido cambios en los criterios diagnósticos de los tres trastornos que se encontraban en el DSM-IV, más allá de leves cambios en la redacción. Los cambios que sí se han presentado en el DSM-5 con respecto a dichos trastornos se resumen a continuación:

- Como hemos mencionado con anterioridad, en el caso del TDAH, cambia la edad a partir de la cual se exige que estuvieran presentes algunos síntomas de inatención o hiperactivo-impulsivos, que se retrasa de los 7 años (en el DSM-IV) a los 12 años (en el DSM-5).
- Los criterios diagnósticos del Trastorno negativista-desafiante se presentan agrupados en tres categorías (enfado/irritabilidad, discusiones/actitud desafiante, y vengativo), pero no se exige un número mínimo de criterios de cada categoría, por lo que esta agrupación no afecta al diagnóstico. Además, aparece una nota aclaratoria sobre la intensidad y la frecuencia en la que deben aparecer los síntomas según la edad del menor, que resulta interesante.
- Por último, en relación al antiguo Trastorno disocial, ahora denominado Trastorno de la conducta, se ofrece en el DSM-5 una diferenciación en función de si el trastorno se da con los siguientes especificadores: con emociones prosociales limitadas; falta de remordimientos o culpabilidad;

insensible, carente de empatía; despreocupado por su rendimiento; o afecto superficial o deficiente.

El trastorno negativista-desafiante y el trastorno disocial (trastorno de conducta), según muchos autores, son parte de una misma entidad nosológica, siendo el trastorno negativista-desafiante una expresión más leve del mismo problema (Hinshaw, 1987a; Heller, Baker, Henker y Hinshaw, 1996). El trastorno de conducta está determinado por un comportamiento que se opone a las normas sociales y se manifiesta mediante una conducta predominantemente agresiva (Biederman, et al., 1996a; Burns, Boe, Walsh, Sommers-Flanagan y Teegarden, 2001). Muchas de las investigaciones llevadas a cabo en este campo están de acuerdo en que existe un alto porcentaje de posibilidades de aparecer conjuntamente, el TDAH y los problemas de conducta son trastornos independientes (Biederman et al., 1993b; Biederman et al., 1995b).

Según Navarro (2009), existe una gran cantidad de hipótesis que se plantean en torno a la existencia de problemas de conducta asociados al TDAH. Encontramos autores que consideran la posibilidad de un déficit de tipo cognitivo, más concretamente, de un mal procesamiento de la información, para explicar tal asociación (Milich, Hartung, Martin y Haigler, 1994); otros autores ponen se centran más en los antecedentes familiares y/o psicosociales (Gomez y Sanson, 1994; Aytaclar, Tarter, Kirisci y Lu, 1999; Frick, 1994a; Faraone et al., 1995; Fletcher, Fischer, Barkley y Smallish, 1996; Tomphson, Riggs, Mikulich y Crowley, 1997), mientras que otros apoyan la relación entre el TDAH y disfunciones metabólicas (Pine, Shaffer, Schonfeld y Davies, 1997) o con el funcionamiento inhibitorio fronto-cortical (Schulz, Halperin, Newcorn y Gabriel, 1997; Gerring, Brady, Chen, Vasa, Grados, Bandeen-Roche, Bryan y Denckla, 1998; Max, 1998).

Cuando el TDAH está asociado al trastorno de conducta, tanto los déficits neuropsicológicos (fundamentalmente en el dominio verbal y de memoria) como el pronóstico a medio y largo plazo (en cuanto a uso y abuso de drogas, accidentes de coche, y comorbilidad psiquiátrica adicional) son peores que cuando se presenta el TDAH sólo o el trastorno de conducta sólo (Tannock, 1998; Biederman,

2001). La comorbilidad de ambos incrementa notoriamente el riesgo de una alta incidencia de conductas antisociales, problemas de alcoholismo, conductas adictivas y psicopatología parental (concretamente, esquizofrenia y depresión) (Abikoff, 1991; Fletcher, Morris y Francis, 1991; Frick, 1994; Tomphson, 1997). Además, es usual encontrarse altos índices de disfunción familiar (familias uniparentales, divorcios, etc.) y modelos educativos inadecuados, ya sea por ausencia o por demasía a la hora de establecer castigos, pudiendo ser estos exagerados e/o inconsistentes (August, 1996b; Tomphson, 1997).

Algunos estudios longitudinales han demostrado que la aparición de conductas problemáticas en la infancia afecta de forma negativa en el ajuste psicosocial del individuo, y sirven de marcador para identificar niños considerados más vulnerables a presentar conductas problemáticas en la etapa adolescente (Barkley, Murphy y Kwasnik, 1996; Nada-Raja et al., 1997).

En una revisión hecha por Abikoff y Klein (1992), concerniente a las características específicas de la hiperactividad y los problemas de conducta en la infancia, se concluye con que la hiperactividad está asociada a una pobre ejecución académica, a un deficiente procesamiento de la información y a una psicopatología parental, mientras que los problemas de conducta están asociados al rechazo maternal, a una pobre supervisión parental y al abuso de alcohol en padres. En otro estudio realizado por Frick et al. (1994) sobre hiperactividad y problemas de conducta en la infancia, se pudo mostrar que la hiperactividad auguraba un bajo rendimiento académico, mientras que los problemas de conducta estaban ligados con el rendimiento académico, sólo cuando estaba asociado con hiperactividad.

Muchas investigaciones indican una correlación elevada entre los trastornos de conducta y el cociente intelectual, por lo que Fergusson, Horwood y Lloyd (1991) elaboraron un modelo dual para explicar la relación entre la inteligencia y la conducta exteriorizada en niños de entre 6 y 10 años (con TDAH y trastorno de conducta), y su futura repercusión en el ajuste social y académico de estos niños en la adolescencia. El modelo dual propuesto por dichos autores sugiere que los déficits de atención estarían relacionados con un pobre logro académico, mientras que los problemas de conducta en la infancia no se asociarían a estas dificultades.

Fergusson, Norwood y Lloyd (1991), evaluaron empíricamente el modelo de desarrollo dual, y demostraron una fuerte continuidad entre los problemas de conducta de inicio en la infancia y los problemas con la justicia en la adolescencia, sin que hallaran relación entre la conducta disocial (lo que actualmente se denomina trastorno de conducta) en la infancia y el rendimiento académico en la adolescencia. Por otro lado, la hiperactividad estuvo relacionada con un bajo logro académico en la adolescencia, pero no con problemas con la justicia cuando se controló la presencia de trastorno de conducta. Se halló una fuerte correlación entre el déficit de atención y la inteligencia, lo que venía a indicar que entre los niños con similar cociente intelectual, aquellos que presentaban hiperactividad mostraban un rendimiento académico inferior.

En el estudio de seguimiento de Fergusson, Horwood y Lynskey (1993b), los resultados que consiguen corroboran las conclusiones del primer estudio, es decir, que los problemas de conducta infantil fueron precursores de posteriores problemas con la justicia en la adolescencia; la asociación de éstos con el logro académico fue significativa cuando los problemas de conducta infantil estaban a su vez correlacionados con hiperactividad e inteligencia. Por otra parte, a mayor hiperactividad infantil menor logro académico en la adolescencia, la hiperactividad no estuvo relacionada con los problemas con la justicia, excepto si la hiperactividad estaba asociada previamente con problemas de conducta en la infancia.

Los niños con TDAH, por regla general, son más activos tanto en juegos individuales como colectivos, muestran más conductas negativas, y perturban al colectivo que le pueda rodear (Meyer y Zentall, 1995; Mitsis, 2000). A su vez, los estudios sobre las relaciones entre los niños con TDAH y sus padres apuntan a que la desatención y la conducta desinhibida provocan una mayor interacción social negativa entre padres e hijos (Gómez, 1994; Faraone, Biederman y Friedman, 2000).

En palabras de Loney (1987), indica que la mayoría de los problemas de conducta tratados en los centros de salud mental son mezclas de tipo hiperactivo-agresivo, mientras que los hiperactivos puros o los agresivos puros son más tolerados por padres y profesores y por tanto solicitan con menor frecuencia tratamientos

específicos. Así mismo, algunos estudios indican que el subtipo hiperactivo-impulsivo del TDAH (DSM-IV) presenta más riesgo para desarrollar un trastorno disocial (Halperin et al., 1990a; Miller, Koplewicz y Klein, 1997; Molina, Smith y Pelham, 2001).

---

#### 4.3 COMORBILIDAD CON TRASTORNOS DE ANSIEDAD

---

Los trastornos de ansiedad abarca un variado grupo de patologías que se caracterizan por temores, preocupación excesiva y repetida, episodios agudos de ansiedad y evitación fóbica (Perrin y Last, 1996).

Entre la población infantil estos trastornos de ansiedad se muestran entre un 8% y un 21% y que por regla general se mantiene durante el ciclo vital del niño de modo crónico (Perrin, 1996). Para la población con TDAH, la ansiedad se presenta en un 20% de la población (Fergusson, 1993a). Y cuando éstos se producen conjuntamente, se dispara el riesgo de desarrollar fobia escolar (Lufi y Parish-Plass, 1995).

---

#### 4.4 COMORBILIDAD CON TRASTORNOS DEL ESTADO DE ÁNIMO

---

Debido a los cambios de estados de ánimos que se producen en las etapas de la infancia y adolescencia, resulta difícil definir con exactitud estos estados. Suelen ser habituales la manifestación de episodios de tristeza, sentimientos de culpabilidad y expresiones de irritabilidad u oposición. Los trastornos del estado de ánimo suelen estar caracterizados por una tristeza o irritabilidad duradera en el tiempo, y en ocasiones puede venir acompañada de una pérdida de interés por casi cualquier actividad, falta de concentración, sensación de cansancio físico, cambios en los horarios de sueño y alimentación, así como quejas somáticas (Jensen, Shervette, Xenakis y Richters, 1993b).

Los síntomas de los trastornos depresivos pueden fluctuar dependiendo de la edad en la que se den (Geller, 2000):

- Antes de los 6 años: Rechazo del juego, agitación, timidez, rabietas, incontinencia de las heces, insomnio, hiperactividad, dificultades para alimentarse y otros síntomas somáticos (Mesman y Koot, 2001).
- De 6 a 12 años: Irritabilidad, inseguridad, resistencia a jugar, dificultades de aprendizaje, timidez, incontinencias urinarias, incontinencia de heces, comerse las uñas, terrores nocturnos, rabietas y síntomas psicósomáticos (Mesman y Koot, 2001).
- De 12 a 18: Abatimiento, sentimientos de inferioridad, pensamientos autolesivos, opresión cefaleas y síntomas físicos.

Existen, además, diferencias con relación al sexo en torno a la depresión (Newcorn, 2001):

- Mujeres: inhibición, ansiedad, dificultades para establecer contacto social, conformismo, mutismo, buen comportamiento, agresividad, incontinencias úricas y compulsión alimentaria.
- Varones: dificultades para establecer contacto social, ansiedad, incapacidad para integrarse, dudas, inhibición, agresividad, llanto inmotivado, alteraciones del sueño o dificultades escolares.

Como en los otros casos de comorbilidad, cuando el TDAH viene acompañado de un cuadro depresivo, los síntomas empeoran significativamente. Varios estudios han demostrado que existe una amplia carga hereditaria para que ambos trastornos se manifiesten (Biederman, Faraone, Milberger y Doyle, 1993a; Biederman, Faraone y Mick, 1995a). En esta línea, Perrin (1996) estudió la incidencia de cuadros de depresión en los familiares de los niños TDAH con depresión, hallando que existía una mayor incidencia, en estos casos, de niños con esta comorbilidad que en el grupo control.



Se estima que entre un 20% y un 30% de los niños con TDAH presentan, en algún momento de su ciclo vital, cuadros de depresión mayor (Schmidt, Stark, Carlson y Anthony, 1988; Jensen, 1993a). Se ha comprobado, además, que este grupo de niños suele presentar una peor opinión sobre sí mismo y menor autoestima (Hoza, Pelham, Milich, Pilow y McBride, 1993; Slomkowski, Klein y Mannuzza, 1995).

---

#### 4.5 REFLEXIONES FINALES

---

En los estudios de seguimiento a largo plazo realizados recientemente en grupos de niños con TDAH, se puede observar que los patrones de comorbilidad son relativamente estables a lo largo de los años en un mismo individuo, ya sea desde el punto de vista académico como psicosocial (Biederman, 1992; Faraone, 1998b; Geller et al. 1998a; Geller, Warner, Williams y Zimmerman, 1998b).

Por lo que podemos diferenciar la evolución de los diferentes subgrupos de trastornos comórbidos para niños con TDAH:

- La comorbilidad del TDAH con trastornos de conducta en la infancia aumenta considerablemente el riesgo de una conducta antisocial, abuso de alcohol o drogas en la adolescencia.
- La asociación con depresión mayor en la infancia anticipa una mayor incidencia de conducta oposicionista y depresión mayor en la adolescencia.
- La comorbilidad con trastornos de aprendizaje incrementa notoriamente el riesgo de fracaso escolar.
- El que estos trastornos comórbidos persistan a lo largo de los años, nos indican que ellos mismos constituyen cuadros psicopatológicos asociados y no solamente como un accesorio que acompaña al TDAH.

Por otra parte, y para concluir este apartado, se ha de remarcar que no existen muchos estudios sobre la comorbilidad entre el TDAH y la Fenilcetonuria ni de

## La fenilcetonuria y la hiperactividad: resultados en niños extremeños.

cómo están afectados estos niños con dichos problemas. No hay una visión clara de los efectos que pueden ocasionar cuando estos dos factores están azarosamente unidos, ni tampoco se puede hacer una aseveración sobre la prevalencia de éstos en nuestro país.

## 5. CORRELATOS BIOLÓGICOS

---

En este quinto apartado de este primer capítulo se van a abordar temas como los factores genéticos, los factores neuroquímicos y neuroanatómicos, y por último, los factores ambientales que intervienen en la formación del TDAH.

A pesar de los estudios realizados para identificar la causalidad anatómica del síndrome, en tan solo un 5% de los casos que se han estudiado se han hallado anomalías inespecíficas. En la actualidad no existe ninguna prueba que diagnostique de forma determinante el TDAH, aunque a pesar de ello, las investigaciones que se vienen realizando en las décadas pasadas nos indican una fuerte relación de los factores biológicos en el TDAH (Swanson et al. 1991b; Pliskza, McCracken y Mass, 1996; Swanson, 1998).

---

### 5.1 FACTORES GENÉTICOS

---

Existen numerosas investigaciones que coinciden en indicar una importante contribución de los factores genéticos en la etiología del TDAH (Faraone, Biederman, Keenan y Tsuang, 1991; Faraone et al., 1993; Faraone et al., 1995; Faraone, 1996; Biederman, Faraone y Mick, 1995a; Scahill, 1999a). Las investigaciones sobre factores genéticos están basadas fundamentalmente en dos tipos de estudios:

- Estudios de familias.
- Estudios de gemelos.

Los estudios con familias demuestran que existen una influencia genética para el TDAH o sus síntomas, en la mayoría de estas investigaciones se puede observar la incidencia de los síntomas en los padres biológicos de los niños TDAH (Shaywitz, 1991; Biederman et al., 1992; Faraone, 1996).

Por otro lado, en los estudios con gemelos, se puede ver como la hipótesis la posibilidad genética en el TDAH se mantiene, ya que existen evidencias de que entre gemelos monocigóticos hay una mayor concordancia que entre los gemelos dicigóticos en la presencia del TDAH. Por lo que estos estudios apoyan la idea de una influencia genética en la etiología del trastorno (Gillis, Gilber, Pennington y Defries, 1991; Sherman, Iacono y McGue, 1997b).

---

## 5.2 FACTORES NEUROQUÍMICOS Y NEUROANATÓMICOS

---

Existen algunos hallazgos recientes que hacen pensar que existe algún trastorno neuroquímico en la etiología del TDAH. En los niños TDAH, puede encontrarse alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral y en su metabolismo (Teeter, 1995). En consecuencia de estas alteraciones, se produce una menor activación en las zonas de la región frontal, temporal, talámica y límbica del cerebro.

En una revisión hecha por Pliszka (1996), se determinó que tanto la norepinefrina como la epinefrina y la dopamina estaban relacionadas con la fisiopatología del TDAH, esto lo veremos comparado con la fenilcetonuria en el tercer capítulo de la tesis. Por otro lado, Cunill y Castellels (2015), Castellanos et al. (1996b) y Arnstein, Steere y Hunt (1996) han enfatizado en el papel fundamental que juegan la dopamina y la norepinefrina en la explicación fisiopatológica en el TDAH.

No se puede relacionar el TDAH tan solo por una hipofuncionalidad del sistema dopaminérgico (Swanson, 1991b). Para su corroboración se suministraron agonistas dopaminérgicos selectivos sin resultados de mejoría en los síntomas de TDAH (Arnstein, Steere y Hunt, 1996).

En resumen, los resultados de las investigaciones relacionadas con los factores neuroquímicos para la explicación de la fisiopatología del TDAH no son determinantes y dejan muchos interrogantes sin responder. No podemos establecer hasta la fecha, una relación causal entre las alteraciones bioquímicas y las conductas hiperactivas. Estos desajustes en los neurotransmisores podrían

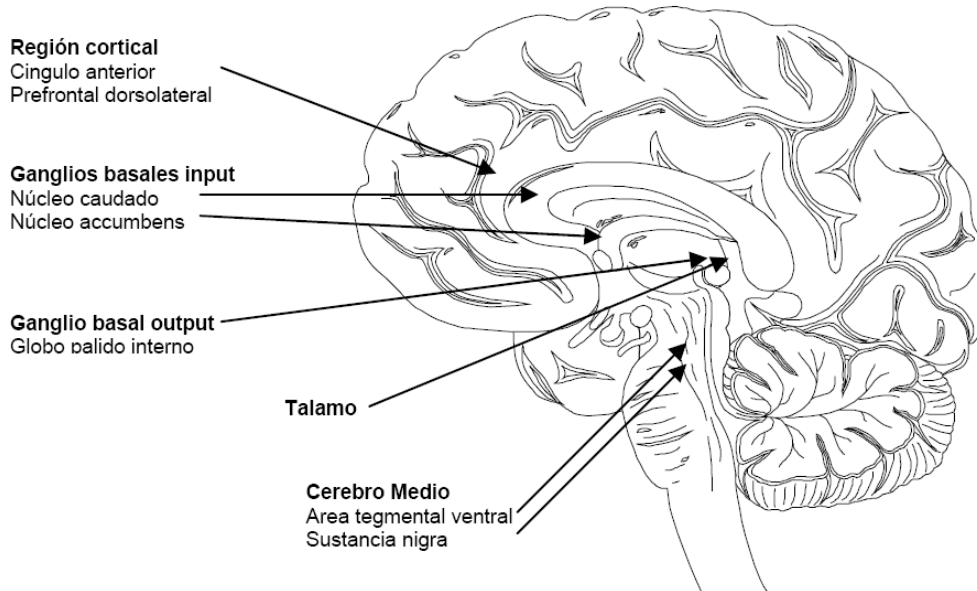
indicar la presencia del trastorno pero sin poder determinar si son causa o consecuencia del mismo.

Por otro lado, en lo que a factores neuroanatómicos se refiere, los estudios se han fundamentado en técnicas de neuroimagen dónde se han encontrado ciertas diferencias, aunque discordantes, en la morfología cerebral de niños con TDAH (Rubia, Alegría y Brinson (2014); Teerter, 1995; Castellanos, Giedd, Hamburger, Marsh y Rapoport, 1996a). Actualmente, una de las hipótesis más apoyada en el estudio neuroanatómico del TDAH es la que concierne a lóbulo prefrontal en la explicación de los síntomas del trastorno (Eirís, 2012; Colby, 1991; Castellanos, 1996a), ya que es esta zona la encargada de planificar, dirigir, tomar decisiones y evaluar los resultados que obtenemos de las acciones que realizamos, o lo que es lo mismo, el sistema general de autorregulación del comportamiento (Barkley, Grodzinsky y DuPaul, 1992).

En una revisión realizada por Swanson (1998), basada en los estudios sobre circuitos neuronales de Alexander, DeLong y Striock (1986), y Goldman y Rakic (1988), añadiendo los estudios sobre anatomía cerebral de Martin (1989) y Le Moal (1995), señaló cinco estructuras anatómicas que están interconectadas y que pueden representar un elemental modelo patofisiológico en la explicación de la etiología del TDAH (figura 2), ya que estas estructuras tienen conexiones con la corteza motora y sensorial.

**Figura 2.**

*Modelo de los cinco niveles de conexión anatómica implicados en el TDAH.*



Fuente: Elaborado por Swanson (1998).

---

### 5.3 FACTORES AMBIENTALES Y CONTEXTUALES

---

En este apartado de la investigación se van a desarrollar algunas cuestiones como son el afrontamiento los ambientes desconocidos o tareas nuevas de los TDAH, cómo reaccionan ante las recompensas inmediatas al cumplir las instrucciones dadas, que ventajas e inconvenientes les propicia la atención individualizada, se hablará sobre los factores sociales y familiares, pero sobre todo se va a tratar de los factores dietéticos que pueden llegar a condicionar la situación de estos niños con TDAH, este estudio sobre nutrición es esencial para hacer comparativa y poder entender ciertos factores que tienen que ver con la dieta restrictiva de los niños fenilcetonúricos tratados.

Como es evidente, cada individuo, por mucho que tenga el mismo trastorno que otro, tiene diferentes peculiaridades inéditas que hay que tener en cuenta tanto en la evaluación como en el tratamiento, ya que no todos tenemos la misma

personalidad ni carácter, por lo que cada uno constituye una entidad distinta a cualquier otra (Wells, 2006). Además, hay que añadir a estas individualidades los factores contextuales y situacionales que pueden resarcir o agravar los síntomas del TDAH.

Estos factores son de gran ayuda para las familias y para los profesionales que tratan con el problema para paliar las manifestaciones que ocasiona el trastorno. El contexto familiar (Presentación, Pinto, Meliá y Miranda, 2009; Dosil, 2004; Román, 1996; Roman y Musitu, 1989) es esencial para entender a los niños con TDAH. Como nos dicta el sentido común, las interacciones sociales, las reacciones de los padres y hermanos son más estresantes e inquietantes, tanto para el que padece el trastorno como para todos los miembros de la familia, que en familias sin niños con el trastorno (Barkley, 1999b; ver Kendall, 1998, 1999). En general, se puede afirmar que en algunos niños con el trastorno, aunque no todos, si tienen un cuidado maternal anómalo, falta de la atención y de la afectividad adecuada pueden llegar a ser un factor de riesgo importante para desencadenar y/o mantener el problema.

Las familias de estos niños necesitan un soporte comunitario, programas educativos específicos para su problema, evaluación de su salud mental y tratamiento (Alonso y Román, 2005). Y por otra parte, las creencias sobre este trastorno (niños malcriados, consentidos, traviosos, etc.) deberían de desaparecer a nivel social y por lo tanto, también, en el ámbito escolar (Sánchez y Román, 1993; Kendall, 1998).

Entre los factores sociales y familiares, son condicionantes la pobreza, una vivienda en malas condiciones o un entorno precario parece ser que influyen en la génesis y la perpetuación del problema, generando con más posibilidades un trastorno de conducta en la vida adulta.

En la etapa escolar la conducta del niño y su usual bajo rendimiento escolar es un agravante más, suponiendo un estrés adicional a la familia, generando el temor a que el niño no sea capaz en el futuro de encontrar un empleo adecuado. A lo que hay que añadir las nuevas situaciones que se van dando en nuestra sociedad más y más, como son los divorcios, separaciones, familias monoparentales, familias

mixtas, jornadas de trabajo intensivas y un largo etcétera que dejan menos tiempo, y por tanto, menos recursos afectivos para atender debidamente al niño con TDAH. Por lo que todo esto tiene un impacto negativo en el desarrollo, etiología y mantenimiento del problema.

Por otro lado, los niños TDAH hacen mejor su trabajo al inicio del curso, cuando todo su entorno se vuelve novedoso, por los compañeros, material escolar, profesores e instalaciones del centro, ya que lleva tiempo sin verlos. Aunque de igual manera según se va habituando a las situaciones escolares, su comportamiento va degradándose. Las investigaciones señalan que cuanto más estimulantes, coloreadas y divertidas sean las actividades a realizar y el material educativo, será más fácil para estos niños el trabajo en el entorno educativo (véase Zentall, 1980).

También se ha de añadir que cuando estos niños reciben recompensas especiales por un comportamiento, pueden hacer igual de bien las cosas como cualquier otro niño sin TDAH. Esta recompensa se ha de hacer de modo inmediato a la conducta, ya que si el intervalo o la cantidad de recompensa fluctúa, la conducta de los niños con TDAH empeora significativamente (McGuinness, 1985).

Como hemos visto en apartados anteriores, diversos factores genéticos, neuroanatómicos o neuroquímicos pueden suponer un alto riesgo de presentar el trastorno. Entre los posibles factores causales podríamos añadir en este marco la hipoxia perinatal y neonatal, otras complicaciones en el momento del parto, infecciones intrauterinas, parasitarias, meningitis, encefalitis, deficiencia nutricional, traumatismo craneoencefálico y/ exposición a toxinas antes o después del parto. Con respecto a estas cuestiones se han efectuado estudios (Thompson, 1989) en los que parece producirse una cierta correlación positiva entre la existencia de altos niveles de plomo en sangre y trastornos cognitivos y de conducta. Por desgracia, estos estudios no son definitivos ni concluyentes debido a que los niños que presentaban altos niveles de plomo pertenecían a los entornos más desfavorecidos social y económicamente, y que por tanto, con mayores posibilidades de presentar variables extrañas no controladas en la investigación.



Otro factor de riesgo muy conocido es el llamado síndrome alcohólico fetal que causa entre otras, hiperactividad, impulsividad, desatención y anomalías físicas. Este síndrome es producido cuando las madres embarazadas se exceden o abusan del alcohol durante el periodo de gestación.

En lo que a la dieta de estos niños se refiere, en 1975 el doctor Ben Feingold, alergólogo y pediatra norteamericano, desarrolló una dieta libre de aditivos (colorantes artificiales, potenciadores del sabor, conservantes, etc.) y salicilatos (productos y derivados del ácido acetilsalicílico, presentes también en ciertas verduras y frutas). En su opinión esta dieta podría prevenir ciertas alergias infantiles y además podría mejorar el comportamiento de los niños problemáticos, inquietos y con escasa capacidad de concentración y atención. Esta dieta le otorgó gran fama a nivel mundial aunque estudios réplica y comparativos llegaron a dar resultados contradictorios por lo que no existe una fiabilidad total.

Existen estudios que revelan que niños con TDAH o cuadros como los trastornos generalizados del desarrollo tienen su origen en una imposibilidad de procesar alimentos, rasgo que está fuertemente ligado a la fenilcetonuria. Las investigaciones médicas del área del neurometabolismo descubrieron que la gran mayoría de los cuadros de niños con TDAH y en cuadros más severos como los trastornos generalizados del desarrollo, tienen una imposibilidad de procesar los alimentos de forma adecuada, ya que en una gran mayoría, presenta una infección intestinal sistémica causada por hongos y adquieren todas las características de una enfermedad celíaca inducida, que no es consecuencia genética sino que se genera a través de un cúmulo de causas situacionales que se presentan desde la temprana infancia. Así, ciertas proteínas que no se procesan adecuadamente llegan al torrente sanguíneo y se derivan al cerebro, quedando depositadas en las neuronas y alterando, por tanto, la dinámica eléctrica y modificando la forma en la que se procesa la información. Por esta razón pueden alterarse los sentidos, el comportamiento y las funciones ejecutivas como son la memoria, atención, planificación, ejecución, etcétera.

A consecuencia de estos estudios, se han generado otros muchos en torno a lo que las dietas se refiere, haciéndose destacar dos vías de investigación. Por un lado están las llamadas dietas de inclusión que suponen que el suministro de ciertos

elementos en la dieta del niños, como vitaminas o hierro, que podrían mejorar la sintomatología del trastorno. Con referencia a esto hay que remarcar que no existen conclusiones claras al respecto y aunque no es descartable cierta mejoría en niños con carencias específicas, no se puede establecer de forma rigurosa una relación causa-efecto en todos los casos. Otra de las vías de investigación trata las dietas de exclusión, en las que se hace una retiradas de ciertos alimentos o aditivos que pudieran inducir una mejoría en la sintomatología. La base de esta línea se encuentra en la creencia de que el niño puede tener una baja tolerancia o cierta hipersensibilidad hacia estos elementos, y por tanto, se exacerban los síntomas. Los alimentos que con mayor frecuencia empeorarían la conducta son los que incluyen la leche vacuna, la harina de trigo, algunos colorantes alimentarios, aspartamo y los cítricos. Al igual que con la otra vía de investigación, se necesitan más estudios al respecto para considerar convenientes cualquiera de las dietas señaladas. Hay que realizar un estudio intensivo de los factores de riesgo para propiciar una dieta adecuada.

Como conclusión final de este apartado, cabe señalar que pese a las actuales investigaciones, no disponemos de un factor clave como único responsable del TDAH. Sí sabemos que probablemente en la génesis del problema se encuentre una cohesión de diversos factores de riesgo en mayor o menor medida que van a generar la sintomatología. Es por esto que, previo a la intervención psicológica, se hace necesaria una evaluación a fondo de todos los factores aquí antes mencionados.

## 6. EVALUACIÓN DEL TDAH

---

Existen muchas particularidades en cuanto a la entrevista psicológica de niños y adolescentes, hay grandes diferencias entre estas entrevistas y las que se realizan a personas adultas. Para evaluar a niños y adolescentes hay que estudiar todas las características del niño, el contexto familiar, social y escolar en las que las conductas se deben de manifestar. Por todo esto, el evaluador ha de tener muy en cuenta dos cuestiones fundamentales: conocer el desarrollo de cada intervalo de edad, lo cual conlleva un conocimiento de la psicología evolutiva implicada en ello; y por otro lado conocer el curso del desarrollo de los problemas de conducta (Forns, 1993).

El fin último de la evaluación psicológica infantil es lograr comprender los problemas y diferentes factores que se interponen en el proceso madurativo del niño (Forns, 1993). Todos estos problemas pueden verse manifestados tanto en el ámbito fisiológico, como en el psicológico o sociocultural (DuPaul, Guevremont y Barkley, 1991a). Para lograr este objetivo, la evaluación ha de ser continua, haciendo así un seguimiento evaluativo en todos los campos determinantes para el correcto desarrollo del niño, es decir, su evaluación formativa, sumativa de: características específicas del niño; estado fisiológico; características psicológicas; frecuencia, intensidad y persistencia de sus problemáticas; circunstancias vitales y sus contextos familiar y socio-ambientales (Achenbach, 1978b; Barkley, 1987; Cantwell, Lewinsohn, Rohde y Seeley, 1997; Garaigordobil, 1998; ACAAP, 2001).

Para un correcto cribaje, se debe de recoger la información de diferentes fuentes (padres, profesores y el propio niño), en diferentes situaciones y diversas áreas del funcionamiento (Sherman, 1997a; Crystal, Ostrander, Chen y August, 2000).

Siempre y cuando la información obtenida de las diferentes fuentes sea congruente, entonces la evaluación y el diagnóstico quedarían simplificados.

Cuando existen algunas diferencias, el evaluador ha de tantear la información en cada área y de la fuente de información para establecer el trastorno que concierna (ACAAP, 2001).

Los instrumentos que se han utilizado para determinar los diferentes rasgos del TDAH en los niños fenilcetonúricos en esta investigación han sido la entrevista (de padres y niños) y la escala de Conners para padres y profesores junto al Cuestionario de Síntomas para padres (PSQ). Es por ello que se va a hacer una pequeña síntesis de en qué consisten dichas pruebas evaluativas, aunque existen otras muchas escalas y modos de evaluación alternativos que ayudarían complementariamente o por sustitución, como podrían ser: Cuestionario de situaciones en la Escuela (Barkley, 1981); Cuestionario de situaciones en el hogar (Barkley, 1981); Escala Escolar de Conners-revisada (EEC-R); Escala de clasificación de la actividad de Werry, Weiss y Peters; Escala de autocontrol de Kendall y Wicox; Cuestionario de problemas de conducta (PBQ) de Behar y Stringfield; Cuestionario de Block y Block (CCQ); Escala valorativa de conductas hiperactivas para padres y maestros de Valet; Cuestionario de problemas de conductas para preescolares (CCP) de Miranda y Santamaría (1986); Entrevista Diagnóstica para Niños y Adolescentes. Diagnostic Interview for Children and Adolescents DICA-P; Reich, Shayka y Taiblenon, 1988); Entrevista clínica para niños y adolescentes con TDAH (Clinical Interview form for Child and Adolescent ADHD Patients; Barkley, 1987); Child Behavior Checklist/4-18: CBCL (Achenbach, 1991a) y Teacher's Report Form/5-12: TRF (Achenbach, 1991b); Listado de síntomas del TDAH para padres y profesores elaborado a partir de los criterios del DSM-5 (APA, 2013); etcétera.

---

## 6.1 ENTREVISTA

---

La entrevista es una de las técnicas más utilizadas para obtener información con respecto a las alteraciones de conducta y los posibles problemas que pudieran presentar los niños (Fallon, 1994; Northyp, 1995; Cantwell, 1997).

Las entrevistas encauzadas a la evaluación del TDAH sirven para recoger información sobre las características, la etiología, la evolución y la repercusión del trastorno en la vida del niño y de su entorno. Se puede de esta forma observar el

interés que muestran los padres para solventar el problema y sobre sus expectativas (Danforth y DuPaul, 1996; Reid, 1998).

Las entrevistas, además de proporcionar una gran cantidad de información, facilitan que se establezca una relación más firme entre el entrevistador y los padres. Aunque existen detractores de este método que lo califican de subjetivo y poco fiable, estos inconvenientes se minimizan gracias al uso de las entrevistas estructuradas o semiestructuradas. De cualquiera de las formas, es indiscutible que las entrevistas son un componente indispensable en la evaluación clínica infantil (Scwab-Stone 1994; Shaffer, 2000).

---

## 6.2 ESCALA DE CONNERS PARA PADRES Y PROFESORES

---

Las escalas de evaluación de Conners fueron elaboradas como escalas generales para la evolución del comportamiento de los niños que presentaban trastornos mentales y recibían tratamiento farmacológico por ello, siendo diseñadas para que fueran completadas por padres y profesores. Entre sus ítems se incluyen varios referidos a síntomas que constituyen el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH). Estas son las que más difusión han alcanzado, siendo las escalas más utilizadas para evaluar estos trastornos. De ambas escalas – para padres y para profesores – existen las versiones originales y varias más abreviadas, de las cuales para esta investigación se utilizaron las versiones originales.

La escala para profesores se compone de 39 ítems, que se agrupan en cuatro factores (Conners, 1969). La escala original para padres consta de 93 ítems, reagrupados en ocho factores (Conners, 1970). Posteriormente se elaboró una escala abreviada, de 10 ítems, agrupando algunos de los ítems de las dos escalas de padres y maestros, que evalúa fundamentalmente síntomas relativos al trastorno hipercinético (Conners, 1973). Existe una escala abreviada del original para padres de 48 ítems con cinco factores. Así mismo otra para profesores constando de 28 ítems en tres factores (Goyette, Conners y Ulrich, 1978).

El Cuestionario de Síntomas para padres (Parent Syntom Questionnaire, PSQ) y el Cuestionario de Síntomas para profesores (Teacher Syntom Questionnaire, TSQ), son unos listados de los síntomas más comúnmente asociados con trastornos de comportamiento en la infancia. Los síntomas son valorados en una escala de cuatro alternativas, por uno o por ambos padres, y por otra parte, por el profesor o tutor. Las instrucciones son sencillas tratando de evaluar la presencia o gravedad de los síntomas en el niño tal y como éste está comportándose actualmente (Conners y Barkley, 1985).

Los padres y maestros también son preguntados sobre los “síntomas diana” que más les preocupan. Estos ítems pueden ser separados para analizar los efectos de un fármaco y así poder obtener la máxima sensibilidad al cambio. Por lo tanto, y en resumen, podemos decir que las escalas Conners se definen del siguiente modo:

- Características: es un heteroinforme contestado por los padres y, por otra parte, por profesores de niños entre los 3 y 17 años.
- Objetivos: valorar la presencia y severidad de conductas relacionadas con el TDAH.
- Contenidos: separados por cuatro factores en el caso del cuestionario para profesores: trastornos de conducta, inatención-pasividad, tensión-ansiedad e hiperactividad. Y por otro lado, el cuestionario de padres separado por ocho factores: Trastornos de conducta, ansiedad, hiperactividad-impulsividad, problemas de aprendizaje, trastornos psicósomáticos, perfeccionismo, conducta antisocial y tensión muscular.
- Tipos de respuesta: los ítems se valoran entre 0 (nunca), 1 (Pocas veces o con poca intensidad), 2 (bastantes veces o con bastante intensidad), y 3 (Casi siempre, siempre o con mucha intensidad).
- Propiedades psicométricas: ofrece puntuaciones normativas separadas para ambos sexos y en cuatro rangos de edad diferentes. Los datos normativos del cuestionario para padres fueron obtenidos de una muestra de 750 niños de ambos sexos con un amplio rango de edad (de 3 a 17 años). Las primeras versiones de la escala han demostrado poseer buena validez criterial, una

buena fiabilidad test-retest, entre 0.80-0.90 en un intervalo de un mes (Conners, 1989), y un alfa de Cronbach de 0.95 (Trites, Blouin y Laprade, 1982). Los estudios realizados con la aplicación de esta última revisión de la escala mantienen estos buenos resultados (Miller, 1997; Conners, Sitarenios, Parker y Epstein, 1998b). La consistencia interna de la escala para padres es buena, entre 0.77 y 0.95, y de la versión para profesores oscila entre 0.77 y 0.95 (Conners, 1998b).

---

## CAPÍTULO 2: LA FENILCETONURIA

---

### **Organización del capítulo:**

#### 1. LA INSTRUCTIVA HISTORIA DE LA FENILCETONURIA

#### 2. BASES GENÉTICAS DE LAS HIPERFENILALANINEMIAS

2.1 Sistema enzimático implicado en la hidroxilación de la fenilalanina.

2.2 Clasificación de las hiperfenilalaninemias

2.3 Detección de portadores de hiperfenilalaninemias.

2.4 Pruebas neonatales de hiperfenilalaninemias.

#### 3. FENILCETONURIA CLÁSICA

3.1 Cuadro clínico de la FC clásica

3.2 Diagnóstico

3.3 Tratamiento

3.4 Cálculo de riesgo de recurrencia

#### 4. HIPERFENILALANINEMIA PERSISTENTE O BENIGNA

#### 5. FENILCETONURIA MALIGNA

#### 6. TERAPIA GENÉTICA E HIPERFENILALANINEMIAS

#### 7. HIPERFENILALANINEMIAS Y EL EMBARAZO

7.1 Síndrome de FC materna

7.2 Control de Hiperfenilalaninemias

#### 8. RECOMENDACIONES MULTIDISCIPLINARES PARA TRATAR LA FENILCETONURIA

8.1 Educación

8.2 Tratamiento psicológico

8.3 Tratamiento social



## INTRODUCCIÓN

---

Las hiperfenilalaninemias son un grupo de errores innatos en el metabolismo del aminoácido fenilalanina, que se caracterizan normalmente por producir un trastorno del desarrollo intelectual severo (Wilcox y Cederbaum, 2002; Arriman y Cornejo, 1999; Nussbaum, McInnes y Willard, 2001).

En 1934 el químico noruego Ivar Asbjørn Følling, describe por primera vez una alteración en este metabolismo al observar pacientes con trastorno del desarrollo intelectual que tenían ácido fenilpirúvico en la orina, lo que le daba un olor característico a la misma (Cruz, 1983). Este hallazgo fue la primera demostración de un defecto genético como causa de trastorno del desarrollo intelectual (Nussbaum, McInnes y Willard, 2001). En 1947 Jervis localiza el bloqueo metabólico en el proceso de hidroxilación de la fenilalanina y además en 1953 demuestra qué enzima es la responsable de dicha deficiencia en esta transformación. Se sabe, además, que en este sistema metabólico están involucradas varias enzimas y coenzimas, así como cofactores (Scriver, Kaufman, Eisensmith y Woo, 1995).

Este grupo de enfermedades sigue un patrón de herencia autosómico recesivo en el que los afectados que lo padecen - si no se empieza un tratamiento precoz - se caracterizan por, además de trastorno del desarrollo intelectual, presentar despigmentación de la piel y el cabello, falla en la ganancia de peso, olor característico en la orina, eczemas y epilepsia, entre otros.

Desde el año 1963 se inició una detección de la enfermedad nada más nacer el niño, esta prueba fue elaborada por el norteamericano Robert Guthrie, mediante un procedimiento microbiológico, que posteriormente fue generalizándose a otros países (Guthrie y Susi, 1963). Este programa ha permitido el comienzo cada vez más temprano del tratamiento dietético, con lo que se ha disminuido considerablemente la aparición de un trastorno del desarrollo intelectual en estos pacientes, favoreciendo además que los mismos lleguen a edades reproductivas con un coeficiente de inteligencia que les permita tomar decisiones con respecto a tener, o no, descendencia. Es por ello que se hace necesaria la administración de

## La fenilcetonuria y la hiperactividad: resultados en niños extremeños.

información adecuada acerca, no sólo de las características de la enfermedad, sino de cómo éstas pueden transmitirse a sus hijos y qué otras complicaciones para la familia pudieran venir aparejadas a esta condición.

En Extremadura existen aproximadamente unos 60 fenilcetonúricos diagnosticados con un comportamiento clínico-bioquímico característico de las formas clásica y atípica, aunque se estima que haya más de 300 casos en toda la Comunidad Autónoma.

## 1. LA INSTRUCTIVA HISTORIA DE LA FENILCETONURIA

---

En el presente apartado se tratará un fragmento del artículo escrito por la profesora de ciencias políticas de la Universidad de Massachusetts Diane B. Paul (1998).

En 1946, en el University Collage of London, estaba vacante la cátedra de eugenismo, llamada Cátedra Galton. El comité de selección se decantó por Lionel Penrose para ocuparla. El nombramiento de este genetista bioquímico dio de que hablar. No había en toda Gran Bretaña, como tampoco en Europa y EEUU, un genetista más opuesto al eugenismo, es decir, a la mejora científica de la especie humana por medio de una reproducción selectiva. Algunos de sus compañeros criticaban algunos aspectos del movimiento eugenista, concretamente sus concepciones raciales o sociales, pero Penrose lo rechazaba casi íntegramente. De hecho, durante su toma de posesión de la Cátedra Galton, aprovechó la lección inaugural, que llevaba por título “La fenilcetonuria: un problema en eugenismo”, para denunciar la insignificancia de la solución propuesta por la corriente eugenista y demostrar la necesidad de un nuevo enfoque en genética humana (Penrose, 1946).

Por aquel entonces, más de treinta estados estadounidenses, países escandinavos y Alemania, habían decretado leyes sobre las esterilizaciones selectivas. Penrose quería demostrar que estas leyes se basaban en un error, los eugenistas pensaban que simplemente con impedir la procreación de los “deficientes” bastaría para que su número disminuyera sensiblemente en la siguiente generación. Se creía que las deficiencias mentales y la subnormalidad ligera (nomenclatura de la época) eran caracteres recesivos, o lo que es lo mismo, que los síntomas sólo se expresaban si el gen responsable estaba presente tanto en el padre como en la madre. Pero según el principio de Hardy-Weinberg, que permite calcular la frecuencia de los individuos heterocigóticos suponiendo conocida la frecuencia del gen, se demuestra que los genes raros y recesivos se mantienen en la probación precisamente a causa de la reproducción de los individuos heterocigóticos asintomáticos. Los individuos realmente afectados por la enfermedad no son más

que la parte visible del iceberg. En definitiva, haciendo que los enfermos se reproduzcan no evita que retroceda este carácter indeseable.

Para demostrar esta afirmación, Penrose tomó el ejemplo de la enfermedad que él mismo y el bioquímico Juda Quastel llamaron fenilcetonuria o "PKU" en 1935. Esta afección había sido descrita por primera vez un año antes por el bioquímico y médico noruego Ivar Asbjørn Følling. Se trata de un caso, dijo Penrose, en que la esterilización era inútil porque los individuos enfermos prácticamente no procreaban, ya que, al no tener una dieta que solventara el problema, padecían un grave trastorno del desarrollo intelectual y a menudo presentaban déficits fisiológicos o de comportamiento. Además, como el gen era a la vez recesivo y raro, el número de portadores superaba con creces el de individuos efectivamente afectados. Penrose calculó que habría un individuo enfermo por cada 50.000 nacimientos, por lo que tendrían que esterilizar al 1% de la población sana para erradicar el gen responsable. Concluyó diciendo que "habría que estar loco para defender una operación de tal envergadura con el único objeto de prevenir la existencia de un puñado de retrasados mentales inofensivos" (el ejemplo estaba probablemente mal elegido en la medida en que los eugenistas no se preocupaban por enfermedades raras como la PKU, sino por deficiencias mentales y ligeras subnormalidades, que se creían horriblemente difundidas.). Observó además que los trastornos producidos a genes recesivos son tan numerosos que casi todo el mundo es probable portador de una deficiencia importante. Esta posición, llegó a ser un clásico argumento antieugenista. Con la intención de desbancar las tesis nazis, Penrose remarcó que no había constancia de ningún caso de fenilcetonuria entre los judíos ni entre los afroamericanos.

Penrose pensaba que para reducir la frecuencia de la enfermedad habría que evitar los enlaces de personas afectadas así como de las personas portadoras del gen deficiente. En los años treinta había intentado elaborar un método de detección de los portadores de la PKU con objeto de evitar su unión. Con lo que se esperaba un mayor número de portadores heterocigóticos a largo plazo y un descenso de enfermos a corto plazo. Esta iniciativa abrió paso a los programas actuales de diagnóstico precoz para luchar contra la enfermedad de Tay-Sachs, la anemia falciforme y la talasemia. Aunque Penrose ahondó más en la investigación puesto

que creía que se podía actuar sobre el desarrollo de las enfermedades bioquímicas hereditarias mediante una modificación intencionada del metabolismo. Esta segunda sugerencia abrió un segundo camino, totalmente diferente, en el tratamiento de las enfermedades.

En aquel entonces el “retraso mental” constituía un tipo de enfermedad incurable y sin esperanza. Para Penrose esta afirmación era errónea, aunque la PKU fuera una enfermedad hereditaria, debían poderse aliviar sus síntomas. Pensó, en particular, que era posible tratar esta enfermedad mental, u otras, mediante modificación del régimen alimentario.

Los síntomas de la PKU son el resultado de un exceso en el organismo de un aminoácido llamado fenilalanina. Este aminoácido esencial no puede ser sintetizado por el hombre pero es necesario para el crecimiento y un desarrollo normal. Los individuos afectados no consiguen metabolizar la fenilalanina, convirtiéndola en otro aminoácido, la tirosina. La fenilalanina se acumula entonces en la sangre y los tejidos. En los años treinta, Penrose e, independientemente, un bioquímico norteamericano, George Jervis, habían propuesto hacer seguir a los bebés afectados por la enfermedad un régimen alimentario sin fenilalanina. Jervis, al que no se tomó muy en serio, no logró atraer la atención de los especialistas en trastornos del desarrollo intelectual. Penrose, por su parte, había puesto en marcha un experimento de tratamiento por régimen alimentario. Hasta 1951, gracias a los bioquímicos ingleses Louis Woolf y David Vulliamy que lograron extraer de los alimentos el aminoácido indeseable, no se pudo poner en marcha el test lanzado por Penrose cuyo resultado fue positivo para tres niños sometidos a éste. A principios de los años cincuenta, otros grupos de Gran Bretaña y EEUU informaron también de una mejora comportamental y cognitiva en niños que seguían un régimen alimentario de débil aporte de fenilalanina. Esto generó un gran entusiasmo, el “retraso mental” representaba hasta entonces el prototipo de la enfermedad incurable y sin esperanza. Gracias a los conocimientos de la bioquímica, se empezaba a entrever la posibilidad de una curación, no sólo de la PKU sino también, de acuerdo con los pronósticos de Penrose, de otras enfermedades.

No obstante, pronto se constató el carácter irreversible del proceso de “retraso mental” una vez comenzado. Por tanto, había que diagnosticar la enfermedad lo más rápidamente posible después del nacimiento. Lamentablemente, el único método de detección disponible no era fiable hasta seis u ocho semanas después del nacimiento, cuando el niño ya había dejado el hospital y las lesiones cerebrales eran ya tal vez irreversibles. Afortunadamente en 1960, el microbiólogo Robert Guthrie ideó un procedimiento simple, eficaz y poco costoso. Este método, basado en la inhibición del desarrollo de una bacteria, indicaba una sangre saturada en fenilalanina y podía ser administrado al niño antes de abandonar el hospital. La aparición del test de Guthrie coincidió con una evolución de las actitudes: el trastorno del desarrollo intelectual dejó de vivirse como un problema insoluble. En los años cincuenta, algunas instituciones privadas y públicas empezaron a considerar sus enfoques tradicionales basados en la ayuda social, la educación y la readaptación y a orientarse hacia una política de prevención científica. El test de Guthrie y el tratamiento se hicieron famosos y esperanzadores, aunque los investigadores especialistas en metabolismo no estaban todavía de acuerdo sobre la duración del tratamiento, se anunció al público y a los responsables políticos que el tratamiento podía interrumpirse cuando el cerebro completara su desarrollo, es decir, hacia la edad de 5 o 6 años.

La mayoría de investigadores pensaban que no se sabía demasiado sobre la naturaleza de la enfermedad, sobre la fiabilidad del test de Guthrie o sobre la eficacia de los test por tratamiento alimentario como para justificar un diagnóstico generalizado. No obstante, muchos estados americanos votaron leyes para hacer el test obligatorio, en general sin suscitar debates ni encontrar auténtica oposición (Paul y Edelson, 1988). Otros países les imitaron, por ejemplo Francia adoptó un diagnóstico precoz sistemático en 1978. Actualmente el diagnóstico precoz de la PKU en recién nacidos es rutinario en casi todos los EEUU, en Canadá, Australia, Nueva Zelanda, Japón, Europa occidental, casi toda Europa oriental y en otros muchos países del mundo.

En la época en la que se inventó, el test de Guthrie también fue presentado como un progreso susceptible de actuar en profundidad sobre el problema del trastorno del desarrollo intelectual. Sin embargo, el diagnóstico precoz generalizado de la

PKU en EEUU permite identificar menos de 400 casos anuales. En realidad, su importancia reside menos en el número de enfermos que permite realmente ayudar que en su idea, que podría servir de modelo.

Muchos quieren creer que se podrían tratar muchos trastornos mentales con un régimen alimentario adecuado y el diagnóstico precoz en los recién nacidos aparece como un poderoso instrumento de lucha contra estas enfermedades. Lamentablemente, las aplicaciones prácticas no están a la altura de estas expectativas. Incluso en la PKU, el tratamiento por régimen alimentario no es tan fácil ni eficaz como se cree. Aunque no procede directamente de conocimientos propiamente genéticos, el método de lucha contra el trastorno del desarrollo intelectual de las personas afectadas por la PKU constituye un ejemplo concreto de intervención sobre el desarrollo de una enfermedad genética. Por esta razón, los adversarios del determinismo biológico aprecian especialmente el caso de la PKU. Si bien la enfermedad resulta de un trastorno hereditario del metabolismo, el conocimiento de sus causas bioquímicas permite limitar el aporte de la sustancia incriminada y así anular o atenuar los síntomas. El caso de la PKU ilustra la idea de Penrose según la cual “genético” no significa “fijado para siempre”. El tratamiento de la PKU reviste así una dimensión simbólica diferente según las perspectivas que unos y otros adopten sobre la cuestión de la medicina genética. No es de extrañar, pues, que los informes sobre la eficacia del programa de lucha contra la PKU se idealicen en función de estas distintas proyecciones.

Para el gran público, uno se puede curar de la PKU por un simple cambio de régimen alimentario. Pero este cambio no es tan evidente y los individuos afectados por la PKU u otros trastornos del metabolismo suelen estar disminuidos en mayor o menor grado. Es verdad que la terapia nutricional permite evitar el trastorno del desarrollo intelectual, pero las deficiencias intelectuales y los problemas psicológicos son el destino común. Incluso los que reciben rápidamente un tratamiento de calidad no logran los resultados esperados en términos de CI (aunque cada vez hay más excepciones) y presentan a veces otros tipos de deficiencias: dificultades para aprender, dificultades visuales y motrices, inestabilidad emocional excesiva, agorafobia, alteraciones del razonamiento, etc. Por tanto, las personas que sufren la PKU necesitan durante un largo período un

sostén médico, social y psicológico, así como una ayuda para la readaptación (Beasley, Costello y Smith 1994; Burgard, 1996; Levy, 1991; Weglage, 1996).

Las eficiencias más graves son debidas a un fracaso en el control del seguimiento del régimen alimentario. Distintos estudios han demostrado que el CI bajaba una vez interrumpido el régimen. Las prescripciones se vuelven pues cada vez más rígidas. Algunos centros médicos franceses sostienen que los inconvenientes de un régimen en el adolescente y el adulto prevalecen sobre las ventajas del tratamiento (Albadie, Rey, Plaingier y Rey, 1992). En general, sin embargo, se cree que es necesario un régimen restrictivo. La mayoría de los centros médicos de EEUU y el Consejo de Investigación Médica de Gran Bretaña recomiendan un régimen para toda la vida. No obstante, es muy difícil seguirlo al pie de la letra.

El régimen contra la PKU comprende sustitutos sin fenilalanina o de bajo contenido en fenilalanina para suplantar los alimentos que contienen proteínas naturales, como el pan, los pasteles, la carne, el pescado, los huevos y los productos lácteos: se añade una formulación líquida con tirosina, algunos aminoácidos, vitaminas y sales minerales. La mayoría de las personas afectadas y sus familias encuentran este régimen muy engorroso y pocos son los que lo aplican rigurosamente. Antiguamente, el preparado lácteo era insípido y tan pesado de preparar como los alimentos especiales sin fenilalanina. El seguimiento de este régimen requería de una motivación sostenida y una indiscutible habilidad. Además de esto, era frecuente que incluso las personas más autónomas no fueran especialmente brillantes en matemáticas, lo cual no facilitaba el cálculo de las distintas cantidades en la confección de los platos del régimen. Afortunadamente, hoy día, existen fórmulas ya elaboradas que se suministran sin necesidad de una laboriosa preparación, además de tener un sabor más agradable y una presentación más vistosa indicada para el consumo de los infantes.

No obstante, incluso los países dotados de un sistema de seguridad social, es difícil controlar la aplicación estricta del régimen, por lo que si la familia no está demasiado implicada en la enfermedad de su hijo haciendo unos exámenes periódicos, participando en las asociaciones específicas existentes, etc., resulta imposible que las ayudas e intentos por su fructífera recuperación resulten.



Los antropólogos han demostrado que la alimentación no sólo se reduce al aspecto nutritivo. Como el sexo, tiene una dimensión social a la vez que biológica. Teniendo en cuenta el tiempo que se emplea en preparar las comidas, hablar de ellas, pensar en ellas y comértelas efectivamente, el lugar del alimento en nuestra vida parece todavía mayor. La comida forma parte integrante de nuestra identidad religiosa y étnica. Al comer lo mismo que los demás significamos nuestra pertenencia al grupo. Más aún: las comidas expresan la amistad y sirven para establecer relaciones de intimidad. Están cargadas de peso social y simbólico (Douglas, 1975).

No es de extrañar, en estas condiciones, que el seguimiento de un régimen sea particularmente difícil para los adolescentes, a menudo inestables y muy influenciados por la publicidad y por sus amigos. Los adolescentes quieren comer como los demás, les molesta tener que explicar las limitaciones de su régimen y no logran hacerse comprender. En general, la libertad que se toma con las prescripciones de un médico es mayor cuando el tratamiento es preventivo que cuando es curativo, sobre todo si obliga a modificar el modo de vida. Por todas estas razones es difícil modificar los comportamientos ligados a la alimentación.

El problema se acrecienta cuando se trata de mujeres con la enfermedad. A menos que se reanude el régimen antes de la concepción y siga durante todo el embarazo, las consecuencias para los hijos pueden ser catastróficas. Los hijos de madres afectadas por la PKU no suelen presentar la enfermedad. Pero fuertes concentraciones de fenilalanina resulta teratógeno. Ahora bien, la fenilalanina que circula por la sangre de la madre atraviesa fácilmente la barrera de la placenta. Los hijos de las mujeres que no siguen un régimen estricto corren el riesgo de sufrir un importante trastorno del desarrollo intelectual y de ser microcéfalos (90% de los casos). Más raramente, entre el 12% y el 15% de los casos se constatan deficiencias congénitas y otras anomalías (Levy y Ghavami, 1996). Si nunca es fácil emprender un régimen severo, todavía es más difícil reanudarlo tras una larga interrupción, especialmente durante un embarazo, donde se recomienda ingerir un cuarto suplementario de preparado lácteo. Antes de que se instaurara el diagnóstico temprano en los recién nacidos, las mujeres afectadas de PKU sufrían un grave trastorno del desarrollo intelectual y solían residir en instituciones especializadas. Como indicó Penrose, estas mujeres no solían tener hijos.

Actualmente, la fertilidad de estas mujeres es casi normal. Por tanto, el diagnóstico precoz sistemático ha transformado un hecho raro en un problema importante. Desde el punto de vista epidemiológico, el nacimiento de los niños retrasados a causa de las mujeres que han interrumpido su régimen puede aniquilar los efectos positivos del diagnóstico precoz.

En 1984 se realizó un amplio estudio sobre madres afectadas por la PKU donde se censó 402 embarazos. Los investigadores constataron que en pocos casos las madres seguían un régimen. Los test revelaron que en 101 de los casos los niños obtenían puntuaciones inferiores a 80 en CI. El número de mujeres que siguieron un régimen antes de la concepción y durante el embarazo era tan débil al comenzar el estudio que los investigadores fueron incapaces de determinar en qué medida el tratamiento permitía asegurar un crecimiento y un desarrollo satisfactorio del feto (Friedman, Koch, Azen, Levy, Hanley, Matalon, Rouse, Trefz y de la Cruz, 1996).

La mención de estas dificultades no debe hacer olvidar que el diagnóstico precoz de la PKU es un éxito. Sin duda, el tratamiento es penoso para las personas afectadas y sus familias. Hay que proseguirlo durante mucho más tiempo que el previsto en un principio y los problemas psicológicos persisten. Así que los bebés que empiezan el régimen pronto y los siguen dentro de límites razonables durante la infancia, no sufren ningún trastorno del desarrollo intelectual. El programa de diagnóstico precoz ha permitido evitar el trastorno del desarrollo intelectual en decenas de miles de niños, aunque algunas madres con PKU puedan poner en tela de juicio estos avances por su irresponsabilidad, no dejan de ser casos cada vez más aislados. Se conocen pocas intervenciones médicas que no conlleven nuevos problemas.

En conclusión, el diagnóstico precoz de la PKU ha servido para abrir el camino a otros estudios sobre enfermedades metabólicas que mediante detecciones tempranas puedan suavizar o eliminar los problemas que estas puedan ocasionar. Muchos factores convergen actualmente para que se intensifique el diagnóstico precoz en los recién nacidos. Gracias a las nuevas tecnologías y avances médicos ahora es posible, mediante una simple extracción de sangre, detectar más de treinta enfermedades distintas a la vez. Globalmente, cabe afirmar que estos test

han ido incorporándose un poco aleatoriamente; el éxito aparente del programa de diagnóstico precoz de la PKU permite ahorrarse una evaluación sistemática del riesgo y del interés que presentan. Se ha elaborado así test para detectar anomalías fetales, afecciones de revelación tardía (corea de Huntington, por ejemplo) y predisposiciones genéticas a desarrollar distintas patologías. Una mejor evaluación del programa contra la PKU habría, sin duda, incitado a un mayor rigor no sólo en lo tocante a los test de diagnóstico precoz en los recién nacidos, sino también - más generalmente - en lo relativo a los test de diagnóstico precoz de las enfermedades genéticas.

Los partidarios entusiastas del test sobre la PKU afirmaron que el tratamiento sería barato, rápido y fácil de aplicar. No ha sido así. No obstante, la dimensión simbólica de este test para muy diversos grupos sigue siendo un obstáculo para la evaluación objetiva del programa de detección precoz y del tratamiento.

La historia de la fenilcetonuria resulta, pues, rica en enseñanzas. En los años 1940 y 1950, la PKU ilustró los problemas planteados por el eugenismo y, en particular, puso de manifiesto la inutilidad de las campañas de esterilización de los “deficientes”. En los años sesenta, se convirtió en un símbolo de esperanza en la lucha contra el “retraso mental”. En los años setenta, permitió denunciar el error cometido por los partidarios del determinismo genético: no es cierto que por ser genético un carácter no pueda ser modificado. En los años ochenta y noventa, encarnó el valor del enfoque genético en medicina. Hoy día se nos presenta como un reto al cual nos podemos enfrentar y que dentro de no mucho se podrá poner fin a estas y otras muchas de mismo carácter. Estos potentes intereses contribuyeron a la emergencia de una historia de la fenilcetonuria simple y engañosa a la vez. Todavía hoy, permite ocultar los límites reales a los que se enfrenta la medicina genética.

## 2. BASES GENÉTICAS DE LAS HIPERFENILALANINEMIAS

---

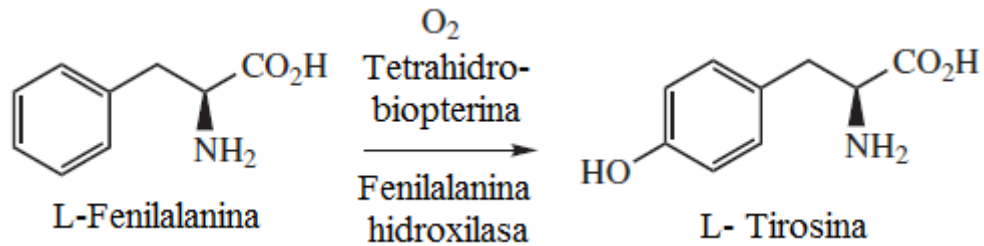
La fenilalanina (FA) es uno de los 20 aminoácidos conocidos que constituyen las proteínas de nuestro organismo y es uno de los aminoácidos esenciales, es necesaria su incorporación al cuerpo mediante la dieta para que pueda ser utilizado (Cardellá, Hernández, Upmann, Vicedo, Pérez, Sierra y col., 1999). La cantidad de FA en sangre puede fluctuar según el origen étnico de la población y de la etapa evolutiva del sujeto, los niveles por debajo de 2mg/dL en los recién nacidos, 1,1 mg/dL en los infantes y 1mg/dL en la adolescencia es considerado como normal (Scriver, Kaufman, Eisensmith y Woo,1995).

Las hiperfenilalaninemias (HFA) son un grupo de desórdenes genéticos que resulta de deficiencias en la conversión de la fenilalanina a tirosina (Sarkissian, Boulais, McDonald y Scriver, 2000; Jennings, Cotton y Kobe, 2000), que se relacionan específicamente con defectos en la hidroxilación de la misma, donde se produce un aumento en los niveles plasmáticos del aminoácido por encima de los considerados como normales (Wilcox y Cederbaum, 2002).

La hidroxilación de la fenilalanina a tirosina es un proceso metabólico mediado por la enzima fenilalanina hidroxilasa (FAH), la cual necesita para su funcionamiento normal de la tetrahidrobiopterina (BH<sub>4</sub>) como cofactor. A pesar de que para la transformación a tirosina de este aminoácido, es necesario solamente de la enzima FAH, la formación y reducción del cofactor se produce por complejas reacciones bioquímicas, donde se involucran varias enzimas, las que conducen de 1% a 3% de las hiperfenilalaninemias detectadas (Nussbaum, McInnes y Willard, 2001) (Véase la figura 3).

**Figura 3.**

*Vía metabólica de hidroxilación de la fenilalanina.*



Fuente: Mephisto spa (2012).

---

## 2.1 SISTEMA ENZIMÁTICO IMPLICADO EN LA HIDROXILACIÓN DE LA FENILALANINA.

---

Las enzimas que están relacionadas con la hidroxilación de la fenilalanina son (Wilcox y Cederbaum, 2002; Kaufman, Holtzman, Milstein, Butler y Krumholz, 1975; Kure et al., 1999):

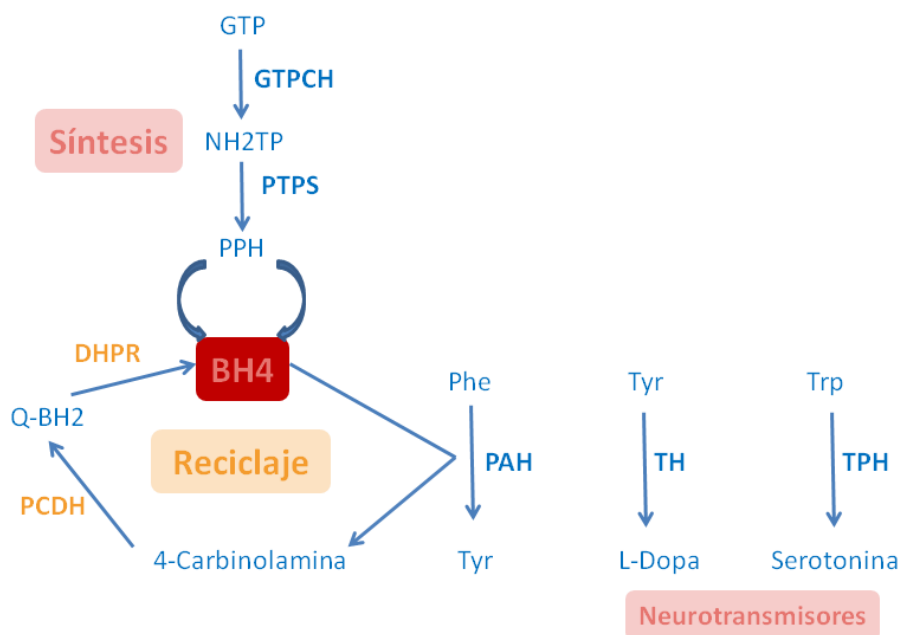
- Enzima fenilalanina hidroxilasa (FAH): se trata de una enzima monooxigenasa que cataliza la hidroxilación del aminoácido esencial fenilalanina a tirosina. El sustrato de esta enzima es la fenilalanina y necesita como cofactor para su normal funcionamiento la L-tetrahidrobiopterina (BH<sub>4</sub>). Se han detectado dos isoenzimas de la FAH en el hígado humano.
- La tirosina hidroxilasa (TH): está implicada en la síntesis de L-Dopa a partir de la tirosina y su defecto genético causa una deficiencia de este neurotransmisor.
- La triptófano hidroxilasa (TPH): está implicada en la síntesis de serotonina a partir del triptófano.
- Enzima carbinolamina deshidratasa: realiza la función de catalizar la deshidratación de la carbinolamina a dihidropterina quinoide.
- Enzima dihidropterina reductasa (DHPR): es la responsable de la reducción de dihidropterina (BH<sub>2</sub>) a tetrahidropterina (BH<sub>4</sub>) en el hígado.

La fenilcetonuria y la hiperactividad: resultados en niños extremeños.

- Por otro lado están las enzimas que participan en la síntesis de la biopterina: se trata de enzimas que participan en la formación de la tetrahydrobiopterina a partir de guanosina trifosfato (GTP):
  - GTP ciclohidrolasa.
  - 6-Piruvoil-tetrahydropterina sintetasa.
  - Sepiapterina reductasa.

**Figura 4.**

*Sistema enzimático implicado en la hidroxilación de la fenilalanina.*



Fuente: Guía Metabólica (2015).

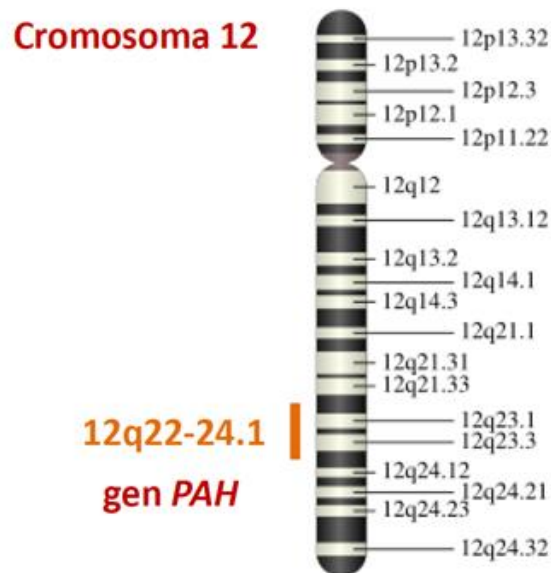
Según Martínez (2006), desde la perspectiva genética se han descrito evidencias importantes de heterogeneidad alélica y no alélica en este grupo de enzimas, de esta manera en la aparición de las hiperfenilalaninemias están involucrados varios genes que codifican las enzimas específicas implicadas con este proceso metabólico, y en los mismos, además, se han detectado numerosas mutaciones (Nussbaum, McInnes y Willard, 2001; Gjetting, Petersen, Gulberg y Guttler, 2001).

El gen de la PAH, está localizado en la posición q22-24.1 del cromosoma 12 (figura 5), fue aislado en 1986 (Nussbaum, McInnes y Willard, 2001). Tiene 90 Kb de longitud y contiene 13 exones, sobre los que se distribuyen las más de 400

mutaciones descritas hasta el momento (Gjetting, Petersen, Gulberg y Guttler, 2001; Gulberg et al., 1998).

**Figura 5.**

*Cromosoma 12.*



Fuente: Guía Metabólica (2014)

La región codificante tiene 22 sitios CpG (ricos en pares citosina-guanina), 5 de los cuales están ubicados en el exón número 7 de este gen (Scriver, Huttubise, Konecki, Phommarninh, Prevost y Erlandsen, 2003). En el exón 7 se encuentran la mayoría de las mutaciones que están relacionadas con las Hiperfenilalaninemias. La hipótesis más aceptada es que esta región fuertemente conservada, realiza funciones esenciales para la hidroxilación de la FAH y cualquier variación en el dominio codificado por este exón, altera la función de la enzima produciéndose la elevación de la fenilalanina (Guttler y Gulberg, 2000; Dworniczak et al., 1992). Diversas son las mutaciones que se han relacionado con la deficiencia de FAH, donde la sustitución de un aminoácido por otro es de las más frecuentemente halladas (Nussbaum, McInnes y Willard, 2001).

Siguiendo a Martínez (2006), más de 80 haplotipos de polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP, Restriction fragment length polymorphism) se han encontrado alrededor del gen de esta enzima, lo que garantiza que un haplotipo determinado esté a menudo asociado con una mutación particular en la

población fenilcetonúrica (Nussbaum, McInnes y Willard, 2001). Esto resulta útil para la realización del diagnóstico molecular indirecto a este grupo de patologías (Zschocke, Marburg y Marburg, 1992). Se han detectado además, polimorfismos que no causan estado patológico alguno (Svensson, Wang, Eisensmith, Hagenfeldt y Woo, 1993).

En palabras de Martínez (2006), las HFA son enfermedades con alta heterogeneidad fenotípica tanto clínica como bioquímica, secundaria a la heterogeneidad alélica anteriormente citada. Esta variabilidad está estrechamente relacionada además con las múltiples combinaciones que se establecen entre las diferentes mutaciones descritas, que en su mayoría hacen que aparezcan individuos enfermos con genotipos heterocigóticos compuestos con mayor frecuencia que los sujetos homocigóticos (Wilcox y Cederbaum, 2002). Todas estas HFA tienen un patrón de herencia autosómico recesivo y algunas de estas mutaciones se relacionan con la Fenilcetonuria (FC) Clásica y otras con el resto de las HFA conocidas, lo que permite establecer un pronóstico del cuadro metabólico de cada individuo (Arriman y Cornejo, 1999; Kayalp, Treacy, Waters, Byck, Nowarcki y Scriver, 1997). De esta manera se han descrito mutaciones que en homocigosis van a condicionar un fenotipo: FC severo, FC moderado y/o FC ligero y que en heterocigosis con otras mutaciones, pueden condicionar desde un fenotipo FC severo hasta un fenotipo HFA benigno.

Otras mutaciones, tanto en homocigosis, como en heterocigosis condicionan siempre un fenotipo de HFAB (A403V, V245 A, D415 N y V230 I) y por último mutaciones que en homocigosis provocan un fenotipo HFA y en heterocigosis con mutaciones severas o moderadas dan lugar a otro fenotipo que puede tener mayor severidad como la FC clásica (Desviat et al., 1997). Es evidente, además, que otras variables biológicas (incluyendo genes modificadores), generan inconsistencia fenotípicas en pacientes con HFA (Nussbaum, McInnes y Willard, 2001). De esta forma el conocimiento del genotipo de un individuo posiblemente nos permita inferir no sólo el fenotipo, sino también el tratamiento a seguir en una deficiencia de FAH (Desviat et al., 1997).

El gen que codifica para la enzima dihidropterina reductasa fue ubicado por estudios en híbridos de células somáticas ratón-humano en el cromosoma 4 desde



1979 por Kuhl y colaboradores, pero, no es hasta 1990 que Sumi y sus colaboradores concluyeron que este gen estaba en el brazo corto del cromosoma 4, posición 4p15.31.

La tercera enzima en la hidroxilación de la FA es la carbamilfosfato dehidratasa cuyo gen se sitúa en 10q22.

En la investigación realizada por Martínez (2006), encontramos que en 1994 Ichinose y sus colaboradores, mediante estudios de PCR e hibridación in situ, localizan el gen de la enzima GTPciclohidrolasa en el cromosoma 14, en la región q22.1-q22.2, y en 1995 este es mapeado también por Thony en 14q21-q22. En esta región además se ha demostrado que el gen de la distonía responde al tratamiento con L-Dopa. La enzima 6-Piruvil-tetrahidropterina sintetasa es codificada por el gen PTS, localizado en la posición 11q22.3-q23.3 en el año 1994. Varias son las mutaciones relacionadas con este defecto, entre las que se destacan las de cambio de una simple base (Thony, Heizmann y Mattei, 1994).

---

## 2.2 CLASIFICACIÓN DE LAS HIPERFENILALANINEMIAS

---

Para la clasificación de este grupo de enfermedades genéticas del metabolismo de la fenilalanina, se toma como punto de partida el nivel de fenilalanina en suero, siguiendo con la tolerancia a la ingesta de este aminoácido, observando la actividad residual de la enzima y estudiando la mutación que origina, esta clasificación es la siguiente (Arriman y Cornejo, 1999; Scriver, Kaufman, Eisnsmith y Woo, 1995; Marcos, 2002):

- HFA transitoria: se produce junto a la inmadurez hepática que conlleva a una enzima FAH funcionalmente deficiente de manera transitoria, observándose niveles de FA en suero entre 4 y 10 mg/dL que tienden a normalizarse a los seis meses. Los niveles de tirosina son normales y se detecta una actividad de la enzima de aproximadamente el 50 % de lo normal. Se observa generalmente en los recién nacidos prematuros y/o con íctericia (consiste en el color amarillento de la piel, las membranas

## La fenilcetonuria y la hiperactividad: resultados en niños extremeños.

mucosas y la esclerótica del ojo, que se produce debido a una alta concentración en sangre de bilirrubina), sin traducción genética en la mayoría de los casos, excepto en la que se produce por déficit de la enzima carbamilfosfato dehidratasa (Véase tabla 5).

- HFA persistente o benigna: se presenta con niveles en suero de FA que pueden ir desde 4 hasta 19 mg/dL, sin presentarse manifestaciones clínicas por lo que de manera general no requieren de tratamiento. Tiene una actividad enzimática entre 3 y 50 % y toleran ingestas de FA por encima de los 50 mg/kg/d. Las cifras de tirosina suelen estar normales.
- Fenilcetonuria o FC clásica: se presenta con niveles de FA por encima de 20 mg/dL y tirosina menor de 1,8 mg/dL (normal o baja). Muestra un cuadro clínico característico con un trastorno del desarrollo intelectual severo y fenilcetonas en orinas, entre otras manifestaciones. La actividad enzimática está por debajo de 5 o 6 % y toleran ingestas del aminoácido inferiores a 20 mg/kg/día.
- FC atípica: los niveles de FA encontrados generalmente están entre 10 y 20mg/dL con un cuadro clínico variable, mucho menos severo que la forma clásica. Generalmente son más tolerantes a la ingestión de FA.
- FC maligna: se debe a defectos en las enzimas relacionadas con el cofactor y es por ello que a pesar que los niveles altos de FA sean tratados nutricionalmente, no se produce respuesta a dicho tratamiento, desarrollando daño neurológico precoz. Los niveles de FA pueden ser variables y van desde 4 hasta 40 mg/dL.

**Tabla 5.***Relación entre defecto enzimático y tipo de hiperfenilalaninemia.*

Enzima	Tipo de Hiperfenilalaninemia	Localización cromosómica	Detección de heterocigóticos	DPN
FA Hidroxilasa	FC clásica FC atípica HFA persistente o benigna	12q22-q24	Posible	Posible
Carbinolamina deshidratasa	HFA transitoria	10q22	Posible	Posible
Dihidropterina reductasa	HFA benigna	4p15.3		
GTP-ciclohidrolasa	FC maligna	14q22	Posible	Posible
6 Piruvoiltetra-hidropterina		11q22-q23		
Sepiapterina reductasa		2p12-p14		

Fuente: Elaboración Propia (2015).

---

### 2.3 DETECCIÓN DE PORTADORES DE HIPERFENILALANINEMIAS.

---

En el trabajo realizado por Martínez (2006), se expone que el primero en desarrollar un método de la detección de heterocigóticos para este grupo de patologías metabólicas fue Hsia, cuando propuso la administración de una sobrecarga de fenilalanina por vía oral y la detección de sus concentraciones séricas en el tiempo, específicamente en 4 horas después de la ingestión (Hsia, 1960; Perry, 1967).

La detección de estos individuos portadores es garantizada, fundamentalmente, por una correcta evaluación de los miembros de las familias donde existen casos de hiperfenilalaninémicos, siendo estos potencialmente pacientes en riesgo los que porten el defecto, a los que se les aplica el siguiente método (Gutiérrez, Barrios, Mar, Echevarría, Daniani y Alonso, 1980):

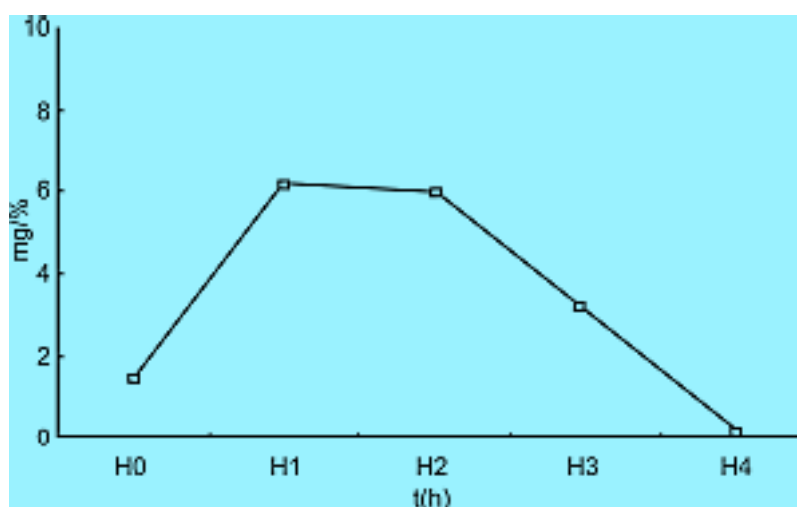
## La fenilcetonuria y la hiperactividad: resultados en niños extremeños.

- Hora cero. Primera muestra de suero en ayunas de 10 a 12 horas.
- Administración por vía oral de 0,1g de fenilalanina por kilogramo de peso corporal del sujeto. Esta FA se diluye con mayor facilidad en jugos cítricos.
- Hora 1. Segunda muestra de suero después de una hora de la ingestión de la sobrecarga.
- Hora 2. Tercera muestra a las dos horas de la sobrecarga.
- Hora 3. Cuarta muestra a las tres horas de la sobrecarga.
- Cuantificación de FA por método fluorimétrico.

Los individuos heterocigóticos tienen una actividad catalítica reducida a la mitad, que les resulta suficiente para la degradación de la fenilalanina que normalmente ingieren en la dieta, pero no lo es para la proporción que de este aminoácido es suministrada mediante el test de tolerancia a la fenilalanina (Harris, 1980). Es por esta razón que las curvas de degradación de la fenilalanina en heterocigóticos muestran concentraciones mayores en los intervalos de tiempo estudiados, en relación con la de la población general (Gutiérrez, Barrios, Mar, Echevarría, Daniani y Alonso, 1980).

### Figura 6.

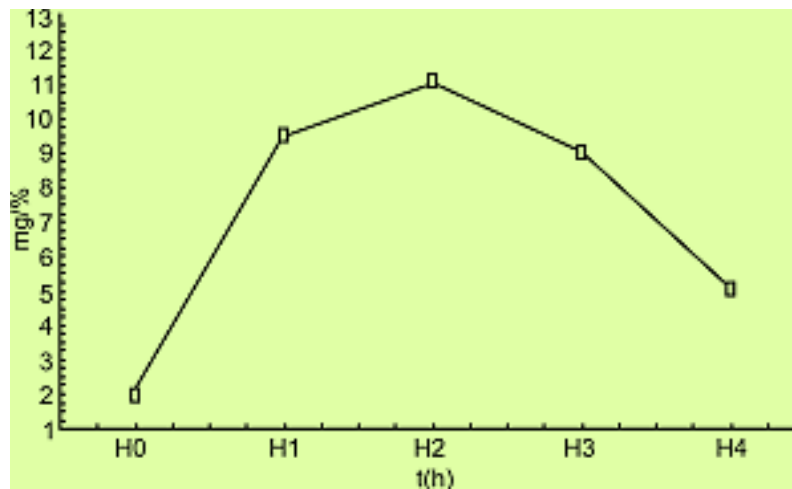
*Curva de degradación de fenilalanina en suero de sujetos normales.*



Fuente: Martínez (2006).

**Figura 7.**

*Curva de degradación de fenilalanina en suero de sujetos heterocigóticos.*

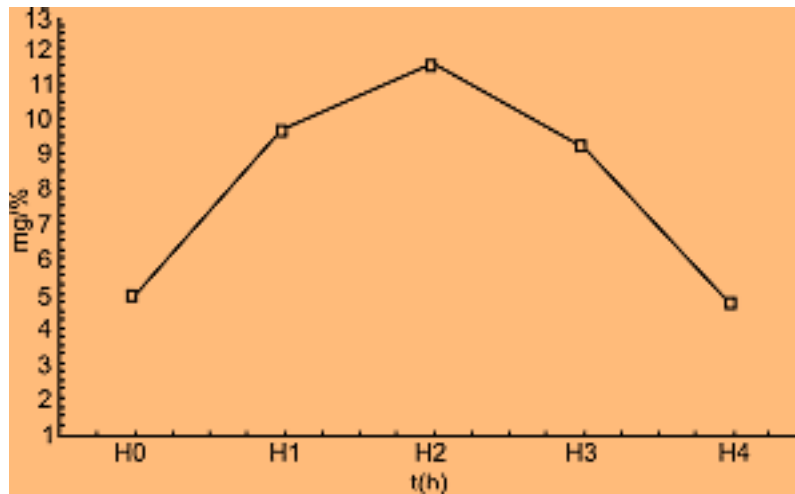


Fuente: Martínez (2006).

Las curvas de degradación de la fenilalanina obtenidas en individuos hiperfenilalaninémicos, son similares a las de los heterocigóticos, de modo que ambos grupos sólo pueden ser diferenciados por las concentraciones de FA encontradas en la hora cero, o sea, en la primera muestra tomada antes de la ingestión de la sobrecarga de este aminoácido. Si éstas se encuentran por encima de las cifras ya reconocidas internacionalmente como normales, el individuo analizado es considerado como hiperfenilalaninémico, pero si estas están por debajo son individuos heterocigóticos (Gutiérrez, 2003).

**Figura 8.**

*Curva de degradación de fenilalanina en suero de sujetos hiperfenilalaninémicos.*



Fuente: Martínez (2006).

Todas las variantes de HFA, si se les realiza un test de tolerancia, tendrán curvas similares, sólo que las concentraciones de FA alcanzadas en cada hora, así como la amplitud de la curva, variarán en dependencia de la actividad catalítica que tenga la enzima deficiente, lo que estará definido por el defecto genético.

---

#### 2.4 PRUEBAS NEONATALES DE HIPERFENILALANINEMIAS.

---

Los programas de detección temprana de enfermedades metabólicas en el recién nacidos, constituyen un acto de medicina preventiva dentro de la salud pública, para la identificación precoz de enfermedades en las que pueden conducir potencialmente a problemas con graves consecuencias para la salud. Las pruebas clásicas para una población de recién nacidos, se lleva a cabo para enfermedades clínicamente no detectables y que sean tratables antes que los efectos sean irreversibles (Moreno, Frómeta, Coto y Villegas, 2000).

Las pruebas neonatales, como ya vimos con anterioridad, se inician con Guthrie a principio de los años 60 (Guthrie, 1996) y los criterios aceptados para incluir una

enfermedad en un programa de tasación neonatal para errores congénitos del metabolismo son los siguientes (Buist y Tuerck, 1992):

1. La enfermedad resulta en una morbilidad severa (mental o física) y/o mortalidad si no se diagnostica en el periodo neonatal.
2. Las pruebas clínicas por un simple examen físico no es totalmente efectivo y no se podría identificar la enfermedad.
3. Existencia de la posibilidad de un tratamiento efectivo.
4. Hay evidencias de una mejoría significativa con un tratamiento temprano.
5. La enfermedad tiene una incidencia relativamente alta (no se considera de gran valor actualmente).
6. Existen pruebas simples, con fiabilidad y económicas.

La FC es el prototipo de enfermedad genética para la cual las pruebas masivas en recién nacidos están justificadas (Nussbaum, McInnes y Willard, 1999). Los siguientes argumentos así lo demuestran:

- Incidencia: a pesar de que este elemento no tiene gran relevancia en la actualidad, no cabe dudas que dentro de las enfermedades metabólicas, la FC es uno de los desórdenes más comunes en algunas poblaciones. Se estima que uno de cada 10.000 nacimientos puede presentar la enfermedad. Gracias a las pruebas de diagnóstico en neonatos es fácilmente detectable mediante los exámenes metabólicos habituales. Los datos sobre la frecuencia de la fenilcetonuria en la población total de Europa y Norteamérica son exactamente iguales entre 2-6 casos por cada 100.000 habitantes. Donde es considerada más frecuente esta enfermedad es en los países del norte de Europa, donde son más corrientes los matrimonios entre vecinos y familiares. El gen patológico es, al parecer, considerablemente más raro en las razas de color y los judíos que en los indogermanos. También es posible que el pequeño número de casos publicados sea debido a la falta de control rutinario de la orina. En China no se ha dado hasta ahora ningún caso de enfermedad de este tipo. También entre los europeos del sur, los indios de América del Norte y los gitanos la enfermedad aparece en muy pocas ocasiones. En Alemania viven actualmente unos 2.000 enfermos de este tipo.

- Tratamiento: es efectivo si se comienza precozmente, y por tanto evita la aparición de un trastorno del desarrollo intelectual severo. Uno de los posibles tratamientos es proporcionar solamente la cantidad de fenilalanina que se necesite para el crecimiento y la reparación de los tejidos. La reducción de la cantidad de fenilalanina, con dietas en las cuales las proteínas se sustituían por una costosa médula de aminoácidos puros sirve para que se mantengan en el cuerpo un nivel de concentración de fenilalanina tolerable. Se ha intentado conseguir una reducción en la eliminación de ácido fenilpirúvico por medio de la administración de dosis elevadas de fructosa. Las experiencias adquiridas con una dieta pobre en fenilalanina solo alcanzan hasta ahora para controlar durante pocos años la evolución de estos enfermos, pero ya puede asegurarse que con la iniciación precoz de esta terapéutica dietética se garantiza un desarrollo psíquico del niño aproximadamente normal. Los ataques convulsivos, los síntomas neurológicos y la dermatosis desaparecen en los niños de más edad.
- Test: puede realizarse varios días después del nacimiento, en una muestra de sangre en papel de filtro obtenida con facilidad por punción en el talón del recién nacido. Resultados que generalmente se obtienen de forma rápida. La técnica de Guthrie es la prueba que se utiliza para determinar esta enfermedad. Consiste en la detección de la fenilalanina mediante la inhibición que el metabolito  $\beta$ -2-tienialanina, derivado de la fenilalanina, produce sobre el crecimiento del *Bacillus subtilis* (cepa ATCC 60.51). El test de cribado tiene una sensibilidad y una especificidad cercanas al 99%.

En la mayoría de los países desarrollados los niños son analizados para detectar hiperfenilalaninemias, a partir de la fenilalanina en sangre durante el período neonatal, por medio de técnicas microbiológicas y fluorimétricas (Wilcox y Cederbaum, 2002). La mayoría de estos programas han usado un valor de corte entre los 2 y 4 mg/% como un indicador de test positivo. Los resultados obtenidos en el país desde el año 1978 con el programa nacional de prevención de hiperfenilalaninemias, ha contribuido considerablemente a disminuir la aparición



de un trastorno del desarrollo intelectual severo por esta causa en la población española, así como establecer estrategias de control y tratamiento a estos pacientes encaminados a garantizar una mejor calidad de vida a los mismos.

### 3. FENILCETONURIA CLÁSICA

---

Las hiperfenilalaninemias comprenden varias condiciones que se diferencian entre sí, tanto clínica como bioquímicamente, siendo la fenilcetonuria clásica la entidad más común (Gámez, Pérez, Ugarte y Desviat, 2000).

Recordando resumidamente, la fenilcetonuria (FC) es una enfermedad genética autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen de la fenilalanina hidroxilasa (Blau y Blaskovics, 1996). Fue la primera alteración hereditaria descrita en los humanos en la que se demostró una deficiencia enzimática específica (Nussbaum, McInnes y Willard, 2001). Tiene una frecuencia de aparición que varía en dependencia de cada población, aproximadamente uno de cada 10.000 recién nacidos padecen fenilcetonuria en España cada año.

---

#### 3.1 CUADRO CLÍNICO DE LA FC CLÁSICA

---

Según Martínez (2006), desde el punto de vista clínico, ésta es una entidad que si no se inicia un tratamiento precoz en el período neonatal, en los primeros 6 meses de vida son niños normales con color claro de cabellos y ojos, pero que posteriormente evolucionan con afectación del desarrollo intelectual y trastorno del desarrollo intelectual severo de carácter irreversible (Campistol, 2000). Esta hipopigmentación de la piel y el pelo ocurre por inhibición competitiva de la tirosina hidroxilasa debida al aumento de la concentración de fenilalanina, lo que impide la conversión de tirosina a L-Dopa (figura 4) y la subsecuente formación de melanina (Wilcox y Cederbaum, 2002). Si los niveles de fenilalaninemia fueran superiores a 20 mg/dL pueden aparecer además, lesiones dérmicas semejantes a un eczema (Martínez-Pardo, Marchante, Dalmau, Pérez y Bellón, 2002). Pueden presentarse, a partir de los 2 a 3 años, rasgos psicóticos en forma de hiperactividad, tendencias destructivas, automutilaciones, impulsividad, ataques incontrolables de agresividad y aislamiento social. El 75% de los casos no tratados tienen epilepsia generalizada, que en ocasiones se presenta como un Síndrome de

West (Campistol, 2000). No está claro el mecanismo por el que la FA y sus metabolitos producen disfunción cerebral, pero varios estudios realizados in vivo e in vitro, apuntan a las siguientes causas (Hommes, Eller y Taylor, 1982):

- Mielinización defectuosa, con hipomielinización y gliosis del sistema nervioso central (SNC), alteraciones del transporte de los precursores de los neurotransmisores y disminución de la densidad de los receptores de neurotransmisores y por consiguiente, de la conectividad.
- Otro mecanismo que se ha relacionado con la presencia de RM en esta condición es la competencia que provocan las altas concentraciones de FA en la neurona que no facilita la entrada de tirosina y triptófano, ambos involucrados en la producción de neurotransmisores.

Como en estos casos el bloqueo enzimático es suficientemente importante, se producen metabolitos alternativos, como el ácido fenilacético que confiere a la orina un olor peculiar a moho o ratón, y el ácido fenilpirúvico que reacciona con el cloruro férrico, dando un color verde característico a la orina conocida esta reacción con el nombre de Test de Følling (Wilcox y Cederbaum, 2002; Campistol, 2000).

Para evitar las alteraciones clínicas que caracterizan al paciente fenilcetonúrico, es necesario el diagnóstico temprano y el consumo de una dieta deficitaria de fenilalanina, con la cantidad suficiente de este aminoácido que permita el crecimiento y desarrollo normal de este individuo.

### 3.1.1 DATOS FÍSICOS

---

El desarrollo corporal cursa casi con normalidad. No obstante puede comprobarse cierta tendencia al enanismo, aunque también se han descrito casos con tallas superiores a la media. La dentición suele retrasarse hasta después del undécimo mes.

La gran mayoría de los enfermos muestran una piel clara, ojos azules, y color claro del pelo. Alrededor del 10% poseen cabellos oscuros. La pobreza de pigmentos llama más la atención en los pueblos de cabellos oscuros. La piel de los portadores además de ser clara es muy suave aterciopelada y muy sensible. En algunos enfermos se han observado eflorescencias papulosas en las caras de extensión de las extremidades y en la faz. En ciertos pacientes se puede encontrar también una tendencia a la acrocianosis (Coloración azulada de manos y pies como consecuencia de una vasoconstricción cutánea que está producida por un escaso gasto cardiaco o un trastorno vasomotor local).

### 3.1.2 DATOS CONDUCTUALES.

---

Se espera que el desenlace clínico sea muy alentador si la dieta se sigue estrictamente, comenzando poco después del nacimiento del niño; pero si el tratamiento se retrasa o el trastorno permanece sin tratamiento, se presentará daño cerebral. El desempeño escolar se puede deteriorar levemente.

Si no se evitan las proteínas que contengan fenilalanina, la fenilcetonuria puede conducir a discapacidad mental hacia el final del primer año de vida.

### 3.1.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS RARAS.

---

- Cifosis.
- Pies planos.
- Espina bifida.
- Sindactilia en los dedos de los pies.
- Bloqueo cardiaco intraventricular.
- Hipogenitalismo.
- Dermografismo.
- Sensibilidad a la luz.

- Hipersegmentación de las células neutrófilas de la sangre.
- Disminución de la tolerancia a la galactosa.
- Metabolismo basal ligeramente elevado.

Las etapas del desarrollo habitual, la edad en la que el niño se sienta y habla, a veces, se alcanzan a la edad normal, pero de ordinario se retrasa. En la edad límite en que debe esperarse que el niño normalmente realice estos actos, el 35% no puede andar y el 63% no puede hablar.

Estos niños, en general, tienen un peso y talla promedio por debajo del correspondiente a su edad. En la mitad de los casos tiene microcefalia y prominencia del maxilar.

Sus movimientos son lentos y patosos y a menudo suelen adoptar la posición de sastre. Las anomalías del tono muscular que contribuyen a estos cambios son de origen neurológico. Dos de cada tres pacientes tienen hiperreflexia tediciosa e hiperactividad sobreañadida, estos últimos son voluntarios y muy variados.

---

### 3.2 DIAGNÓSTICO

---

Éste se realiza basándose en (Wilcox y Cederbaum, 2002; Arriman y Cornejo, 1999; Nussbaum, McInnes y Willard, 2001; Scriver, Kaufman, Eisensmith y Woo, 1995; Guthrie y Susi, 1963; Zchocke, Marburg y Marburg, 1999; Campistol, 2000):

- Hallazgos clínicos.
- Ácido fenilacético y fenilpirúvico aumentado en orina.
- Resonancia magnética nuclear: podemos encontrar imágenes de aumento de señal en T<sub>2</sub> por alteraciones en la mielinización con edema en sustancia blanca periventricular, atrofia cerebral y microcefalia.
- Determinación de FA en sangre seca en papel de filtro por método microbiológico (test de Guthrie) o por tecnología SUMA.

## La fenilcetonuria y la hiperactividad: resultados en niños extremeños.

- Cuantificación de FA en suero por método fluorimétrico.
- Estudios enzimáticos.
- Estudio molecular indirecto por polimorfismos RFLP. Para ello es necesario estudiar al individuo enfermo y a ambos padres para establecer las fases de ligamiento si es una familia informativa, con vistas a un posible diagnóstico prenatal en el futuro.
- Estudio molecular directo de la mutación.

Diagnóstico prenatal: el diagnóstico prenatal (DPN) es considerado aquel diagnóstico de determinado defecto genético en un feto durante la gestación. Pueden realizarse diferentes métodos diagnósticos que involucran desde técnicas ultrasonográficas y bioquímicas en suero materno (alfafetoproteína), siendo estos métodos no invasivos, hasta técnicas bioquímicas y moleculares en vellosidades coriónicas, líquido amniótico o sangre del cordón, para los que se necesitan procedimientos gineco-obstétricos, que por regla general se consideran invasivos, y por tanto, con determinado riesgo de aborto.

El DPN de la fenilcetonuria sólo es posible mediante estudios moleculares con procedimientos invasivos, que a pesar de que el riesgo a recurrir el defecto en la familia afectada es alto (25%) al tener un pronóstico muy favorable con la utilización del tratamiento, no se justifica el uso de programas masivos de detección prenatal para estos defectos. En estos casos es ofrecida la posibilidad de DPN a estas parejas cuando existe un riesgo conocido en la familia para determinada enfermedad de este tipo. En el caso específico de las hiperfenilalaninemias este DPN es posible por:

- Estudio molecular indirecto por polimorfismos RFLP en familias con uno o más hijos afectados que previamente se haya estudiado.
- Estudio directo de la mutación (Wilcox y Cederbaum, 2002; Nussbaum, McInnes y Willard, 2001; Scriver, Kaufman, Eisensmith y Woo, 1995).

El pronóstico de estos enfermos es favorable, siempre y cuando se aplique un tratamiento temprano y oportuno (Zchocke, Marburg y Marburg, 1999).

Actualmente se está investigando con dietas pobres en fenilalanina en pacientes de hasta cuatro meses de vida desarrollándose los niños normalmente en todos los aspectos. En lactantes de mayor edad y sobre todo, en los niños pequeños, la mayoría de las veces las lesiones del sistema nervioso central son ya tan avanzadas e irreversibles que aún con una dieta especializada, solo puede conseguirse una escasa o moderada mejora del paciente con respecto a su capacidad psíquica.

Salvo raras excepciones, los pacientes que no son tratados terminan cayendo en un trastorno del desarrollo intelectual. Las posibilidades de supervivencia están acortadas sobre todo para los pacientes con trastorno del desarrollo intelectual profundo.

---

### 3.3 TRATAMIENTO

---

Desde 1953 Bickel demostró la efectividad del diagnóstico y tratamiento precoz para prevenir el daño cerebral (Bickel, Gerrard y Hickmans, 1953).

Pilares del Tratamiento (Arriman y Cornejo, 1999; Marcos, 2002; Raimann, Cornejo, Perales, Barros, Moraga y Colombo, 1992):

1. Control bioquímico periódico.
2. Dieta: restricción de FA (requerimiento entre 250 y 500 mg/d), que permita mantener los niveles entre 2 y 6 mg/dL en los primeros años de la vida, y hasta 8 mg/dL en niños mayores. Debido a que la FA es un aminoácido esencial, no puede eliminarse completamente de la dieta y es necesario mantener un seguimiento frecuente del mismo para prevenir deficiencias y excesos. Con el objetivo de ofrecerles a estos pacientes un adecuado aporte de calorías y fundamentalmente de proteínas, es necesario ofrecerles un hidrolizado de aminoácidos y otros constituyentes (libre en FA), conocido

La fenilcetonuria y la hiperactividad: resultados en niños extremeños.

con diferentes denominaciones, en dependencia de la firma comercial que lo fabrica y la constitución de los mismos.

3. Añadir un suplemento de tirosina, calcio, hierro y zinc a la dieta.
4. Evitar estados de hipercatabolismo (infecciones, periodos prolongados de ayuno, etc.)

La mayor parte de los individuos a los que se les detectan niveles elevados de FA a través de las pruebas, no presentan una FC clásica, es mucho más frecuente encontrar otro de los tipos de hiperfenilalaninemias. Del 30 al 50 % de los niños que nacen pueden confirmarse con un diagnóstico de HFA transitoria del RN o una HFA persistente benigna (Wilcox y Cederbaum, 2002).

---

### 3.4 CÁLCULO DE RIESGO DE RECURRENCIA

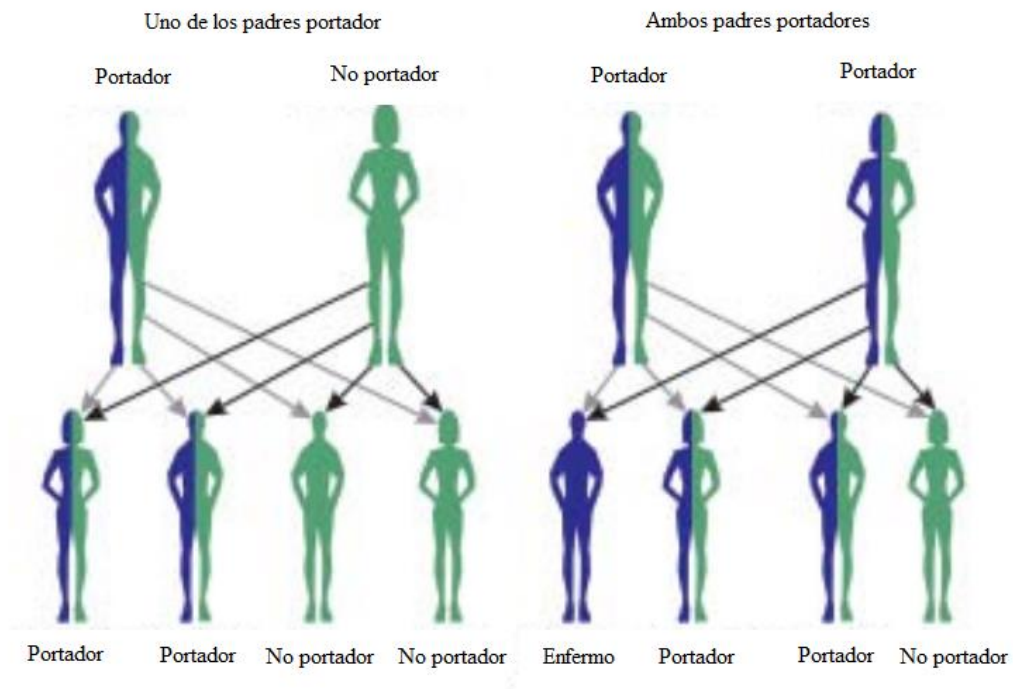
---

Éste cálculo va a depender del modo en que se herede la enfermedad y del genotipo de la pareja con la que éste individuo enfermo tenga su descendencia. Hay que recordar que la FC sigue un patrón de herencia autosómico recesivo, por lo que para que aparezca un afectado, requiere que la mutación esté en doble dosis (figura 9).



**Figura 9.**

*Riesgo de recurrencia según la pareja de portadores con FC.*



Fuente: Modificado de Martínez (2006).

El efecto materno, en el caso de la paciente femenina fenilcetonúrica, no es suficiente para evitar una descendencia genéticamente afectada. Es necesario aportarle información acerca del riesgo del 25% que tiene de presentar descendencia con la enfermedad, pues de lo contrario se estaría obviando el efecto teratogénico que puede tener para el feto los altos niveles de FA maternos.

Por otro lado, para detectar individuos portadores habría que seguir los siguientes pasos:

1. Estudio familiar: se realiza a partir de la confección del árbol genealógico. Permite sospechar según la relación familiar con el enfermo cuáles en una familia son los posibles portadores.
2. Confirmación de la sospecha: se puede realizar a través del test de sobrecarga de FA, que permite comprobar que estos pacientes tienen un tiempo de degradación de este aminoácido más lento que en individuos

## La fenilcetonuria y la hiperactividad: resultados en niños extremeños.

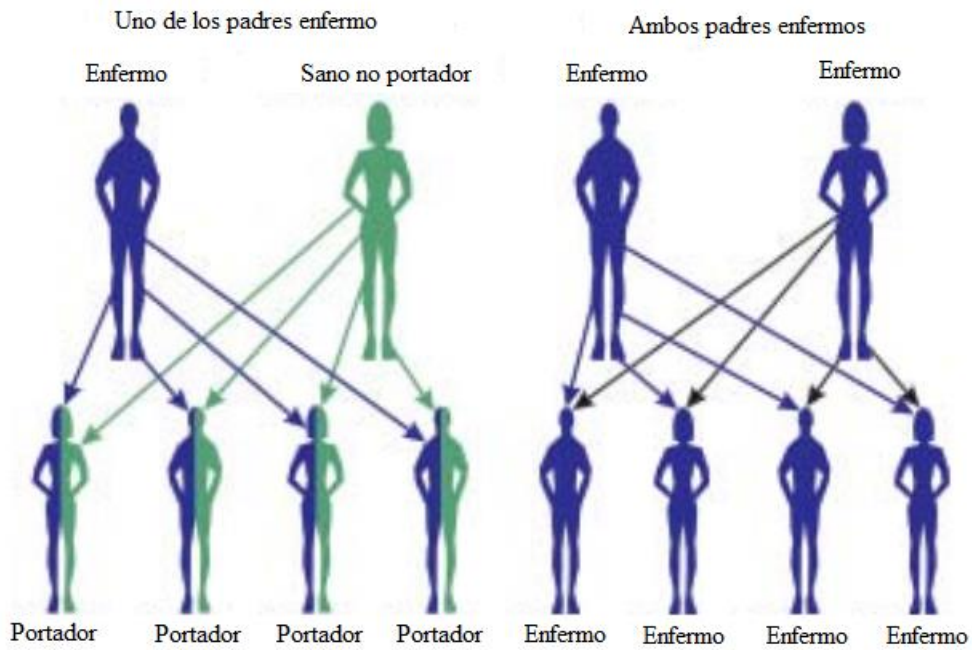
normales y a su vez estos casos de degradación lenta diferenciarlos en si son hiperfenilalaninémicos o portadores de una condición de este tipo.

3. Diagnóstico a la pareja: una vez identificado un individuo portador en la familia, debe realizársele el test de tolerancia a la fenilalanina a la pareja, para identificar el posible estado genotípico del mismo y de esta manera precisar aún más el acto de asesoramiento genético.
4. Diagnóstico molecular: en caso de ser una pareja donde ambos son portadores y ya han tenido un hijo afectado, debe indicárseles (previa coordinación con el laboratorio de biología molecular del Centro Nacional de Genética Médica) estudios moleculares de ligamiento por RFLP para establecer la posibilidad de DPN en un futuro embarazo, si la pareja así lo desea y además constituyen una familia informativa para los marcadores moleculares utilizados.

En la figura 10 y figura 11 se ven reflejados los diferentes resultados posibles en lo que a la enfermedad se refiere, el efecto materno en relación con las mujeres portadoras, se ha encontrado que en algunos casos, y dependiendo de la mutación que porte la misma, han aparecido niños afectados con algunos de los defectos que se le atribuyen al conocido Síndrome de FC materna, especialmente se han relacionado con malformaciones del SNC y trastorno del desarrollo intelectual.

**Figura 10.**

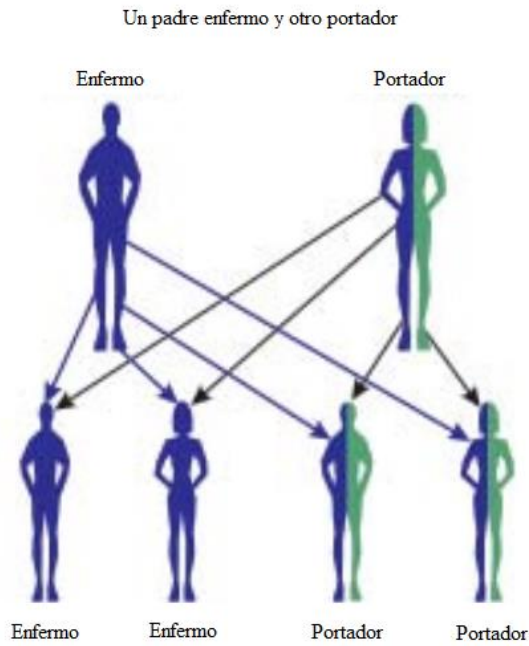
*Riesgo de recurrencia según la pareja de enfermos de FC.*



Fuente: Modificado de Martínez (2006).

**Figura 11.**

*Riesgo de recurrencia de pareja enferma y portadora.*



Fuente: Modificado de Martínez (2006).

#### 4. HIPERFENILALANINEMIA PERSISTENTE O BENIGNA

---

Condición que se produce por mutaciones en el gen que codifica para la enzima fenilalanina hidroxilasa, pero que a diferencia de otras HFA suele ser totalmente asintomática con desarrollo intelectual normal aunque en ocasiones se puede evidenciar como única sintomatología, con indicios de hiperactividad. Los niveles de FA se mantienen alrededor de 4 a 10 mg/dL. Estas concentraciones no originan excreción urinaria de ácido fenilpirúvico, a no ser que los niveles asciendan por encima de 15 mg/dL. (Gutiérrez, Barrios y Tabeada, 2002). Esta condición benigna no requiere tratamiento dietético a no ser que los niveles de fenilalanina en mujeres antes y durante el embarazo, estén por encima de 5 mg/dL. El seguimiento a estos pacientes desde el punto de vista clínico y fundamentalmente bioquímico es de vital importancia para la identificación de estas mujeres afectadas (Arriman y Cornejo, 1999).

## 5. FENILCETONURIA MALIGNA

---

Este grupo de entidades se caracterizan por producirse secundariamente a defectos en las enzimas relacionadas con el cofactor BH4 y de manera general se caracterizan por daño neurológico severo y por no haber respuesta al tratamiento dietético (Nussbaum, McInnes y Willard, 2001).

Los pacientes deficientes de BH4 desarrollan problemas neurológicos en edad temprana, debido a que éste también es el cofactor de otras dos enzimas, la tirosina hidroxilasa y el triptófano hidroxilasa. Estas enzimas son necesarias para la síntesis de neurotransmisores como la L-Dopa, norepinefrina, epinefrina y serotonina (Nussbaum, McInnes y Willard, 2001).

Dentro de las variantes de FC maligna hay que destacar la deficiencia de dihidropterina reductasa y los defectos en la síntesis de BH4.

## 6. TERAPIA GENÉTICA E HIPERFENILALANINEMIAS

---

En la actualidad, como en muchas otras enfermedades genéticas, la esperanza futura está centrada en la posibilidad del desarrollo de tratamiento génico para eliminar la alteración hereditaria. Hasta el momento no se ha logrado una solución definitiva para la transportación del material hereditario normal hasta el lugar o tejido donde se requiere. Se han utilizado vectores víricos con este objetivo, pero sin obtenerse aún resultados totalmente satisfactorios.

## 7. HIPERFENILALANINEMIAS Y EL EMBARAZO

---

El tratamiento dietético de la FC ha dado extraordinarios resultados, pero paradójicamente ha surgido una nueva condición anormal (Solari, 1999).

Las mujeres con niveles de fenilalanina superiores a 5 mg/dL, aun siendo asintomáticas tienen un riesgo incrementado de abortos, y sus hijos (aunque no hereden la enfermedad), pueden presentar retardo del crecimiento intrauterino, entre otras alteraciones que persisten postnatalmente. Esto se debe a que el nivel de FA en el feto es mayor, debido al gradiente trans-placentario positivo, conocido como efecto de bomba de la placenta. Estas condiciones requieren de un manejo nutricional estricto, donde idealmente se recomienda mantener con una dieta preconcepcional y durante todo el embarazo, los niveles del aminoácido en un rango seguro para el feto (Brenton y Liburn, 1996).

Las mujeres heterocigóticas, por su actividad enzimática son capaces de metabolizar la ingestión de FA que normalmente consumen en su dieta. Sin embargo, cuando estas portadoras se someten a una sobrecarga proteica, como ocurre durante el embarazo, es posible que en dependencia de la mutación que ellas porten, su enzima no sea capaz de degradar estas concentraciones de FA con igual rapidez que un individuo normal (Gutiérrez, Barrios y Tabeada, 2002; Gutiérrez, Barrios, Mar, Echevarría, Daniani y Alonso, 1993).

De un modo más secundario, va a sucederse un período más o menos variable según la actividad de dicha enzima, donde el feto puede exponerse a niveles elevados de FA con un efecto teratogénico sobre el mismo, causándole defectos congénitos como malformaciones del SNC, cardiopatías congénitas y/o trastorno del desarrollo intelectual (Magee, Ryan, Moore y Trimble, 2002).

---

## 7.1 SÍNDROME DE FC MATERNA

---

El síndrome de fenilcetonuria materna es una condición descrita en fetos hijos de madres hiperfenilalaninémicas. Se presenta cuando estas madres mantienen niveles séricos de FA por encima de 5 a 6mg/dL, que permite que al feto lleguen 2,5 veces las concentraciones de FA que tiene la madre (Arriman y Cornejo 1999). Estos elevados niveles del aminoácido producen defectos congénitos diversos. La severidad de los hallazgos clínicos encontrados en estos pacientes está en dependencia del periodo de la embriogénesis en que estas cifras estén elevadas y se caracterizan por presentarse en menor o mayor medida (Scriver, Kaufman, Eisensmith y Woo, 1995):

- Malformaciones del SNC: agenesia de cuerpo calloso, microcefalia, etc.
- Cardiopatías congénitas: coartación de la aorta.
- Defectos faciales como puente nasal ancho y orificios nasales en anteversión.
- Despigmentación de piel y mucosas.
- Convulsiones.
- Crecimiento fetal intrauterino retardado.

En 1987, Rohr y colaboradores concluyeron que el daño fetal secundario a HFA materna, puede ser prevenido gracias a terapia dietética con restricción de FA, manteniendo así los niveles en suero materno por debajo de los valores considerados teratogénicos. Este control dietético debe empezar antes de la concepción y durante todo el embarazo, para garantizar el desarrollo del niño normal (Nussbaum, McInnes y Willard, 2001).



---

## 7.2 CONTROL DE HIPERFENILALANINEMIAS

---

El seguimiento a este grupo de defectos metabólicos debe ser multidisciplinar, de manera que se involucren todas las especialidades directamente implicadas con el diagnóstico y tratamiento de los mismos, estableciendo estrategias que permitan al paciente y a su familia una calidad de vida satisfactoria y plena. Esta formación multidisciplinar debe constar de al menos estos profesionales:

- Especialista en nutrición
- Dietista
- Genetista
- Psicólogo
- Psicopedagogo
- Antropometrista
- Trabajador social

Además de la ayuda de estos profesionales, será necesario que la familia esté plenamente involucrada en todo este proceso, haciéndose responsables de que los controles que se realizan a los afectados estén dentro de los parámetros adecuados para su salud.

Los controles de fenilalanina en sangre en pacientes FC y HFA: Internacionalmente se considera que los controles de fenilalaninemia deberán efectuarse, tanto en pacientes FC, como HFA periódicamente, siguiendo las siguientes recomendaciones (Martínez-Pardo, Marchante, Dalmau, Pérez y Bellón, 2002):

- Edad de 0 a 6 meses: semanalmente.
- Edad de 6 a 24 meses: quincenalmente.
- Edad superior a 2 años: 1 / mes
- En mujeres con hiperfenilalaninemia y embarazo, los controles de fenilalaninemia deberán hacerse semanalmente.

## La fenilcetonuria y la hiperactividad: resultados en niños extremeños.

Estos controles pueden variar en función de la evolución de cada paciente, y en el caso de hiperfenilalaninemias benignas pueden no ser tan estrictos.

- Controles analíticos (hemoglobina, funciones hepáticas y renales, proteinograma, etc.): al menos 1 vez por año. Edad ósea según crecimiento.
- Controles clínicos: incluye examen físico con evaluación ponderal. En el 1er. año de la vida al menos 1 vez por mes. Hasta los 24 meses, control cada 3 meses. Hasta los 5 años, control cada 4 meses. De 5 a 10 años dependerá de cómo siga la dieta y la evolución cada 4 a 6 meses. En la adolescencia es posible que los controles tengan que ser más frecuentes, pues muchos pacientes hacen múltiples transgresiones descontrolando los niveles de fenilalaninemia. Es recomendable un mínimo de 2 veces al año.
- Controles neurológicos y psicológicos: los pacientes con hiperfenilalaninemia deberán ser controlados neurológicamente cada 2 años y deberán seguir valoraciones periódicas psicológicas para evaluar el desarrollo psicomotor e intelectual. Se recomienda en la adolescencia control a través de resonancias magnéticas pues se han visto alteraciones con hiperintensidad en sustancia blanca en T<sub>2</sub> en adolescentes con niveles de fenilalanina 10 a 12 mg/dL (600 a 700 mol/L).

## 8. RECOMENDACIONES MULTIDISCIPLINARES PARA TRATAR LA FENILCETONURIA

---

En este apartado vamos a revisar cuales serían las recomendaciones desde el punto de vista educativo, psicológico y social que se deben tener en consideración a la hora de tratar con niños con PKU.

---

### 8.1 EDUCACIÓN

---

Según Cornejo (2012), la educación nutricional se enfoca al establecimiento de buenos hábitos desde un inicio. Se debe variar la dieta del lactante para introducir la mayor cantidad de sabores y texturas, dado que la alimentación de los niños con PKU se basa principalmente en frutas y verduras.

Se debe confeccionar materia específico para apoyar la educación dirigida a la madre y el núcleo familiar.

Insistir en enseñar a consumir alimentos de bajo contenido de Phe y a no establecer hábitos alimentarios que no puedan ser mantenidos en el tiempo (ej.- probar alimentos prohibidos). ‡ Desde los diez años se inician en talleres de autocontrol cuyo objetivo es enseñar a preparar la formula sin Phe, calcular la ingesta de Phe y, relacionarlo con los niveles en sangre. Además en toda mujer PKU, entregar información clara y precisa para prevenir síndrome de PKU materna.

---

### 8.2 TRATAMIENTO PSICOLÓGICO

---

En palabras de Gutierrez (2013), las características especiales de estos niños (control de la dieta, visitas médicas, análisis periódicos, etc.) pueden dar lugar a fluctuaciones en la dinámica familiar y conflictos sobreañadidos. Los niños pueden

adoptar conductas negativas o de rechazo tanto a la dieta como a los controles médicos.

Se debe tener una observación especial en la etapa de la adolescencia, donde el joven empieza a hacer amistades, a salir de casa sin la compañía de sus padres y son frecuentes las trasgresiones de la dieta y los rechazos a los suplementos dietéticos, imprescindibles para su adecuado desarrollo.

Por todo esto el apoyo psicológico es muy importante tanto a los niños como a la familia. Es frecuente en estos niños, aún con buenos controles dietéticos, encontrarnos con dificultades en el aprendizaje, adquiere importancia la estimulación temprana.

---

### 8.3 TRATAMIENTO SOCIAL

---

El tratamiento social está orientado en:

- Planear y organizar con antelación celebraciones, desplazamientos, viajes y vacaciones.
- Establecer trato igualatorio entre hermanos.
- Informar adecuadamente de la alimentación especial a familiares, amigos y centro escolar.
- Atención y ayuda en la planificación familiar.
- Integración en asociaciones de enfermos. Creación de grupos de ayuda.

---

## CAPÍTULO 3. LA HIPERACTIVIDAD Y LA FENILCETONURIA

---

### **Organización del capítulo:**

1. PATOLOGÍA NEURONAL ASOCIADA A LA FENILCETONURIA Y QUE SE SOLAPA CON EL TDAH
2. LOS SÍNTOMAS COGNITIVOS Y CONDUCTUALES ASOCIADOS A LA FENILCETONURIA Y QUE SE SOLAPA CON EL TDAH.
3. EL ROL DE LOS GENES Y DE LA DOPAMINA.
4. ANOMALÍAS EN LA MATERIA BLANCA DEL CEREBRO.
5. DEFICIENCIA EN LOS AMINOÁCIDOS
6. DÉFICITS EN EL CONTROL MOTOR
7. IMPEDIMENTOS VISUALES
8. MEMORIA
9. ATENCIÓN
10. VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO
11. FLEXIBILIDAD MENTAL Y PLANIFICACIÓN.
12. INHIBICIÓN
13. PKU Y TDAH COMO TRASTORNOS DE INHIBICIÓN EN EL COMPORTAMIENTO.
14. CONCLUSIONES

## INTRODUCCIÓN

---

Como ya hemos visto anteriormente, la fenilcetonuria (PKU) es un trastorno metabólico que surge de una mutación puntual en un solo gen. Esta mutación altera el metabolismo de la fenilalanina y esto, indirectamente, reduce la síntesis de la dopamina.

El deterioro cognitivo grave puede ser prevenido con una dieta tratamiento; sin embargo, pueden quedar síntomas residuales. Estos síntomas aparecen estrechamente relacionados con un trastorno de la infancia frecuente: Trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad (TDAH).

Antes de la década de los 60, las personas con PKU estaban destinadas a tener serios retrasos en la cognición general y en sus habilidades académicas debido a elevadas tasas de fenilalanina. En este sentido, el tratamiento de la PKU es uno de los éxitos más notables de la medicina moderna. Aunque la dieta restrictiva para limitar la ingesta de fenilalanina ha mejorado el nivel académico de las personas con PKU, de manera más sutil pero significativa siguen existiendo dificultades. Según Antshel (2010), las personas con PKU pueden realizar adecuadamente las pruebas de estándar psicoeducativas, evaluando solamente el CI y el logro académico. No obstante, los niños (especialmente adolescentes y adultos jóvenes) con PKU tienen dificultades académicas, sobre todo en matemáticas. Estas dificultades pueden ser un factor causante del TDAH, que pueden generar el déficit de funciones ejecutivas, de velocidad de procesamiento y/o anomalías neuroanatómicas.

La etiología del TDAH tiene un gran contraste con el de la PKU: el TDAH parece surgir de una compleja combinación de genes y tiene un componente ambiental sustancial. Estos dos trastornos proporcionan una oportunidad para comparar *dos genotipos muy diferentes que parecen converger en un fenotipo específico*.

A lo largo de este capítulo se reflexionará sobre qué aspectos en común y qué diferencias se pueden observar entre estas dos afecciones; pudiendo así

comprender de mejor forma cómo pueden estar vinculados dos conceptos que, a priori, no se asocian.

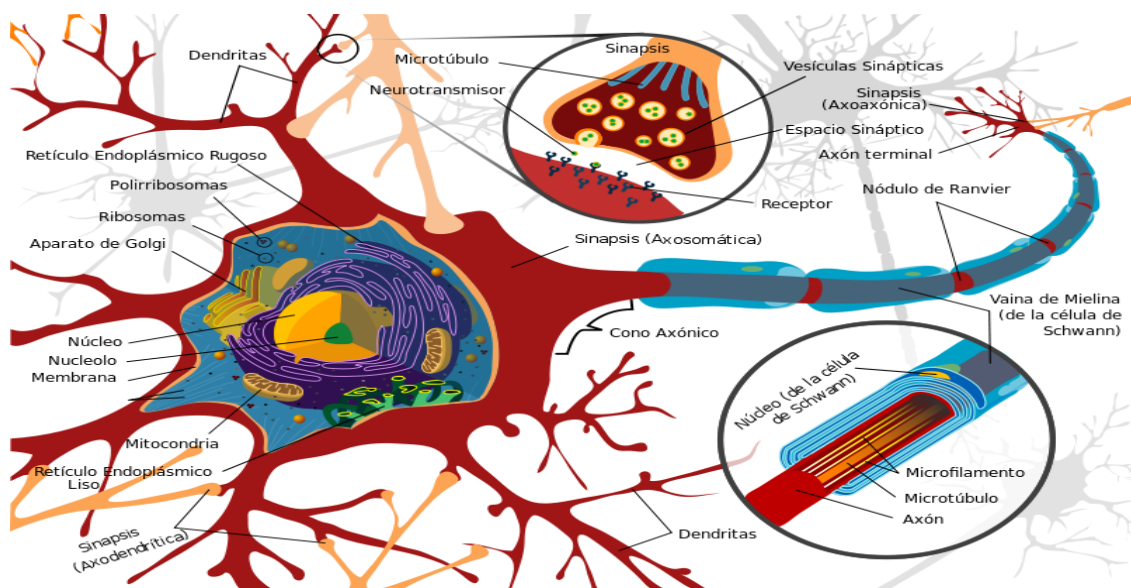
## 1. PATOLOGÍA NEURONAL ASOCIADA A LA FENILCETONURIA Y QUE SE SOLAPA CON EL TDAH

La patología neuronal de las personas fenilcetonúricas comparten características comunes a los que padecen de hiperactividad. PKU y TDAH han sido descritas independientemente como trastornos con la síntesis de la dopamina interrumpida.

Según Stevenson (2011), los niños con PKU son propensos a ser tratados con estimulantes como los que habitualmente se recetan a los TDAH, con metilfenidato. Este fármaco parece ser eficaz en el tratamiento de síntomas análogos en ambos trastornos. Este tipo de estimulante aumenta la expresión de la dopamina en la corteza prefrontal, activando su liberación y bloqueando la recaptación, lo que sugiere que puede existir cierta superposición de las redes neuronales que se encuentran implicadas en el desarrollo de ambos trastornos. Además, otros estudios de imágenes tomográficas han revelado microencefalia y anomalías de la materia blanca en ambos trastornos. Las similitudes en electroencefalograma (EEG) también sugieren patología neuronal común, aunque la superposición de los *síntomas cognitivos* parece más consistente que la patología neural de ambos trastornos.

**Figura 12.**

*Diagrama de las células neuronales*



Fuente: LadyofHats (2007).



## 2. LOS SÍNTOMAS COGNITIVOS Y CONDUCTUALES ASOCIADOS A LA FENILCETONURIA Y QUE SE SOLAPA CON EL TDAH.

---

A pesar de que muchos afectados fenilcetonúricos alcancen un nivel normal o incluso superior en su etapa escolar que los demás niños, existen posibilidades de que haya deterioro cognitivo. La presencia de déficits cognitivos y conductuales dependen en gran medida del control dietario, pero además, de la vulnerabilidad individual a través de las diferencias fisiológicas.

A nivel conductual, encontramos fuertes similitudes entre los dos trastornos. Aunque a diferencia del TDAH los síntomas no llegan a alcanzar un nivel clínico, las dificultades conductuales y cognitivas detectadas con mayor frecuencia en los niños fenilcetonúricos tratados se caracterizan por ser los síntomas clásicos del TDAH, siendo la disfunción ejecutiva, particularmente en la memoria de trabajo y los déficits en la inhibición de la respuesta los más comunes.

Por otro lado, encontramos una tendencia probabilística mayor a la hora de desarrollar TDAH comórbido si el tratamiento dietético para la fenilcetonuria no se gestiona adecuadamente. En palabras de Stevenson (2011), no queda claro si los síntomas de TDAH en los PKU sean idénticos a aquellos síntomas de los TDAH puros.

El fenotipo cognitivo de la fenilcetonuria y el TDAH pueden surgir de un déficit primario en la inhibición conductual. Una revisión reciente sugiere que la memoria de trabajo y la inhibición hacia una respuesta predominante son los déficits más consistentes en la fenilcetonuria. Diamond et al. (1997), quienes evaluaron estos dos déficits, concluyeron que la memoria de trabajo queda intacta a menos que la tarea requiera la inhibición de una respuesta o conducta predominante. Y aunque la inhibición de respuestas predominantes parece un síntoma central para los fenilcetonúricos, no encontramos ninguna teoría que haga una proposición para dar respuesta o explicación a esto. En la literatura del TDAH podemos encontrar que la teoría del déficit de inhibición conductual se ha planteado de forma explícita, esta teoría sugiere que el sistema de inhibición conductual (SIC, en inglés BIS) es el mecanismo que subyace a este déficit. Esto nos proporciona una teoría

La fenilcetonuria y la hiperactividad: resultados en niños extremeños.

con la cual podemos comparar la PKU con el TDAH empíricamente. Detallaremos una explicación más pormenorizada en los próximos apartados.

### 3. EL ROL DE LOS GENES Y DE LA DOPAMINA.

---

Los déficits cognitivos en la fenilcetonuria y en trastorno por déficit de atención e hiperactividad se creen causados en gran parte por anomalías en la expresión de la dopamina. La causa de esta anomalía es claramente diferente entre ambos trastornos, para la PKU, como hemos explicado en capítulos anteriores, viene definida por la mutación genética, mientras que en el TDAH se cree que surge de una combinación compleja de vulnerabilidades genéticas.

Como hemos dicho con anterioridad, en los fenilcetonúricos, el agotamiento de la dopamina surge por el desequilibrio de aminoácidos en el torrente sanguíneo, siendo consecuencia directa de la acumulación de fenilalanina sin procesar. La acumulación surge de la mutación del gen que codifica la fenilalanina hidroxilasa; el agotamiento de la dopamina es evidente en el perfil neuropsicológico de los fenilcetonúricos tratados. Las áreas del cerebro que son sensibles a la disminución de la dopamina son el cortex prefrontal, células de la retina y áreas cruciales del control motor.

A diferencia de la fenilcetonuria, los mecanismos por los que la expresión de la dopamina se interrumpe en el TDAH son más complejos de explicar. En la hiperactividad se cree que surgen de la manifestación de un gran número de vulnerabilidades genéticas, que para que estas sean reconocidas deben alcanzar cierto umbral. Los genes responsables de la codificación del receptor de la dopamina D4 y transportador de dopamina D1, son a los que se les imputa la expresión del trastorno (Durston et al. 2003).

Estudios Farmacológicos evidencian también que el TDAH es un trastorno que altera la expresión de la dopamina. El metilfenidato estimula el sistema de catecolaminas para reducir los síntomas cognitivos y conductuales propios en el TDAH. De la misma manera, en niños con PKU, cuando los niveles de fenilalanina son elevados y no están bien gestionados, se puede utilizar el metilfenidato para tratar síntomas cognitivos como puede ser la característica falta de atención. Los padres de niños con PKU señalan una alta eficacia de los estimulantes en el tratamiento de los problemas de atención. Esto nos sugiere que,

La fenilcetonuria y la hiperactividad: resultados en niños extremeños.

farmacológicamente hablando, este tipo de tratamiento funciona de manera similar en PKU y TDAH en cuanto a la patología de catecolaminas se refiere.

#### 4. ANOMALÍAS EN LA MATERIA BLANCA DEL CEREBRO.

---

La exposición a un exceso de fenilalanina se traduce en una reducción del volumen de materia blanca en el caso de que no se corrija por la intervención dietética. Del mismo modo, los niños con TDAH tienen un volumen cerebral de hasta un 5% más pequeño que niños de grupo control (Stevenson, 2011). Incluso en niños tratados con PKU, las anomalías estructurales en la materia blanca son comunes en ambas afecciones.

Las anomalías de la materia blanca se identifican por el incremento de la intensidad de la señal en  $T_2$ , obtenida con resonancias magnéticas ponderadas y se ven reflejadas tanto en el TDAH como en la PKU. Este procedimiento se consigue gracias a las imágenes del tensor de difusión que nos permite observar la concentración de moléculas de agua en la materia blanca objeto de estudio; las anomalías captadas por el tensor de difusión parecen ser diferentes entre los trastornos. En la materia blanca anormal de los PKU, aparentemente, el coeficiente de difusión se reduce y esto se traduce en una restricción de la difusión y el consecuente incremento de las moléculas de agua dentro de la mielina (Anderson y Leuzzi, 2010). Justamente lo contrario sucede con los TDAH, en los que el coeficiente de difusión aparente aumenta (Pavuluri et al. 2009).

## 5. DEFICIENCIA EN LOS AMINOÁCIDOS

---

La fenilcetonuria es un trastorno del metabolismo de los aminoácidos; la conversión de la fenilalanina en tirosina en el hígado se interrumpe por la mutación del gen que codifica la fenilalanina hidroxilasa. Esta reducción de la tirosina y otros aminoácidos provocan un desequilibrio que afecta a la síntesis de neurotransmisores. En los fenilcetonúricos la permeabilidad de la barrera hematoencefálica se reduce en aproximadamente un 50% debido al exceso de fenilalanina en el torrente sanguíneo. Una gran cantidad de aminoácidos neutros (entre los que se incluye la fenilalanina) compiten por la misma proteína transportadora para cruzar la barrera hematoencefálica. La mencionada disminución de tirosina en el torrente sanguíneo, junto a la competencia por el transporte a través de la barrera hematoencefálica se traduce directamente en que los niveles de la tirosina disponible para el cerebro se ven mermados considerablemente, y siendo la tirosina un precursor en la síntesis de la dopamina, ésta última se ve también afectada (Knudsen et al., 1995).

Por otro lado, el TDAH también puede estar asociado con una reducción de los aminoácidos disponibles para el cerebro, aunque esto no ha sido probado directamente. No obstante se han detectado niveles de fenilalanina, tirosina y triptófano (precursor en la síntesis de la serotonina) de forma reducida en la sangre de los niños con TDAH. A esto hay que añadir lo que Baker et al. (1991) sugirieron con referencia al bajo funcionamiento de los transportadores de aminoácidos en los afectados con TDAH. Por desgracia, no hemos encontrado estudios que versen sobre la permeabilidad de los aminoácidos neutros en la barrera hematoencefálica de una muestra TDAH.

## 6. DÉFICITS EN EL CONTROL MOTOR

---

Tanto los niños con PKU como los niños con TDAH comparten algunas de las características en lo que a déficit de control motor se refiere. Estos déficits se han medido usando diferentes tests de numerosos autores, entre los que podemos encontrar “Pegboard Task”, “Choice Reaction Time”, Beery’s Visual-Motor Integration”, “Trail Making”, “Pursuit and Tracking Task” y otras medidas de destreza.

Se han detectado algunos déficits que se ven en los afectados de PKU mientras que en los TDAH no. Esto puede ser explicado por el hecho de que los niños con PKU son diagnosticados mucho antes que los TDAH y por tanto algunos test no pueden ser comparados ya que la edad de la muestra no es similar. Un ejemplo de esto podría ser el “Peabody Motor Development Scale” que está diseñado para una edad de 5 años, por ese motivo no hemos encontrado trabajos que estudien a niños con TDAH usando las escalas “Manual Accuracy and Speed Test” o la ya mencionada “Peabody Motor Development Scale”. No obstante, la extrapolación de otras medidas de destreza como puede ser “Pegboard Task” podrían predecir el rendimiento disminuido en las personas con TDAH (Pitcher et al. 2003).

Según Cerone et al. (1999), detectamos dos síntomas motores en los PKU que no encontramos en la literatura referente a los TDAH, estos dos síntomas serían los temblores en estado de relajamiento/tensión y los reflejos tendinosos enérgicos. Estos síntomas sólo se detectan en los casos de fenilcetonúricos donde se ha dejado el tratamiento dietético y por tanto existe un deterioro del sistema nervioso central debido a la exposición excesiva de fenilalanina.

Otras de las diferencias encontradas entre los dos trastornos se hallaron en el estudio de las tareas de persecución y seguimiento que los niños realizaron. Rommelse y su equipo en el año 2007, encontraron diferencias en el rendimiento de los niños TDAH y el grupo control: un déficit específico en la mano derecha. Por lo contrario, en el estudio realizado por Huijbregts et al. (2002) no detectó ningún efecto en la mano de los niños fenilcetonúricos pero sí un comportamiento deficiente en las tareas de búsqueda y seguimiento con respecto al grupo control.

## 7. IMPEDIMENTOS VISUALES

---

Los impedimentos visuales específicos que se encuentran en los niños PKU son escasos en la literatura del TDAH. Tanto en la fenilcetonuria como en el TDAH aparecen problemas visuales relacionados con las células dopaminérgicas de la retina, aunque estos problemas son diferentes entre los trastornos. Por ejemplo, en la población PKU existe una reducción en la sensibilidad al contraste que en la población TDAH no ha sido estudiada. Esto fue investigado por Diamond y Herzberg (1996) en fenilcetonúricos debido a sensibilidades particulares provocadas por la disminución de dopamina y sus efectos en la retina. Una investigación similar en los TDAH podría proporcionar mayores evidencias de la implicación de la dopamina entre ambos trastornos. Un estudio de Banachewski et al. (2006) sugiere que las alteraciones en la dopamina en niños TDAH son responsables de un déficit en la percepción de la tonalidad azul-amarillo, aunque esto no ha sido demostrado en niños con PKU.



## 8. MEMORIA

---

Tanto la PKU como el TDAH se asocian con un deficiente desempeño de tareas en lo que se refiere a la memoria de trabajo. En la escala de Inteligencia Wechler para niños, en las pruebas “Digit Span Backwards Task”, “N-Back Task” y “Self-Ordered Pointing Task”, se revelan déficits comunes entre los dos trastornos con referencia a la memoria. De igual manera la memoria espacial se ve afectada en ambos casos, condición avalada por diversos estudios (Pineda et al. 1999).

En cuanto a las tareas de fluidez verbal, cuyo objetivo sirve para medir la capacidad de buscar sistemáticamente en la memoria semántica, los niños PKU y TDAH producen menos palabras durante las versiones de tarea “categoría” y “fonémicas” (Welsh et al. 1990).

## 9. ATENCIÓN

---

Según Nigg et al. (1996), la fenilcetonuria, al igual que en el Trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad, se asocia con déficit de atención. Los dos trastornos, aparentemente, comparten esta carencia en la atención sostenida y atención visual, ya que en la prueba "Covert Orienting Task" en ambos trastornos se dieron peores resultados que los que obtuvo la muestra control. Por un lado, los varones PKU obtuvieron un peor resultado cuando el estímulo que atender se encontraba en el campo visual derecho, lo que sugiere una disfunción del hemisferio izquierdo; por otro lado y de manera contraria, los varones TDAH de misma edad atendían peor a los estímulos que se encontraban en el campo visual izquierdo, que a su vez sugiere una disfunción en su hemisferio derecho. Las investigaciones referentes a PKU, como en otras ocasiones hemos mencionado, son bastante infrecuentes, pero con lo que respecta al déficit visual izquierdo en TDAH existen réplicas cuyos resultados son similares (McDonald et al. 1999).

Otros estudios de atención realizados a PKU observan déficits en las pruebas "Sonneville's Colors Pattern" y en "Telephone Search" de la batería de tests "Everyday Attention", los cuales no aparecen en la literatura referente a los TDAH. Estos déficits se enfocan en las tareas de búsqueda visual (Welsh et al. 1990). No obstante, los niños con TDAH mostraron en un estudio de Mason et al. (2003) un tiempo de reacción más prolongado en este tipo de tareas, pero no se observó peor precisión.

## 10. VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO

---

Se ha sugerido que muchos de los déficits en el rendimiento que hemos descrito con anterioridad subyacen en los PKU a causa de la velocidad de procesamiento. En los TDAH, para muchas de las mismas tareas realizadas por los PKU, sucede lo mismo. Una de las medidas utilizadas para comprobar la velocidad de procesamiento es “Choice reaction time”, en la que tanto TDAH como PKU muestran unos resultados inferiores a los que el grupo control (Krause et al., 1985; Pineda et al. 1999).

La velocidad de procesamiento en otras tareas también se ven afectadas en ambos trastornos. En pruebas consistentes en completar ecuaciones matemáticas simples en el menor tiempo posible, tanto los niños TDAH como los PKU tuvieron un índice de respuesta más lento que los niños del grupo control (Schmidt et al., 1996; Sonnevile et al., 1990; Zentall et al., 1994).

A menudo, durante el desarrollo de las tareas que miden la atención, éstas también miden el tiempo en el que se realizan. La velocidad en el desempeño es la única variable que diferencia a los niños TDAH con respecto a los control, esta variable podría ser un factor específico que fuera la base del déficit en las tareas cognitivas tanto en TDAH como en PKU (Weglage et al. 1996, 1999; Feldman et al. 2002, 2005; Mayers y Calhoun, 2007).

En comparación directa entre los dos trastornos Weirsema et al. (2005) encontraron que la velocidad de procesamiento era moderada durante la tarea “Go/Nogo”. Los niños con TDAH tuvieron tiempos similares que los del grupo control cuando el estímulo que se les presentaba era de duración corta, mientras que para los estímulos de duración larga su respuesta era más lenta. Justamente lo contrario sucedía con los PKU, para estímulos de duración corta reaccionaban de manera más lenta y por otro lado, con los estímulos de larga duración actuaban de manera similar al grupo control. Esto supone que a diferencia de los niños con TDAH, a los niños PKU les lleva más tiempo en evaluar un estímulo; ya que bajo condiciones donde el tiempo para procesar los estímulos es mayor, no muestran ningún déficit.

## 11.FLEXIBILIDAD MENTAL Y PLANIFICACIÓN.

---

La “Torre de Hanoi” y la “Halstead Category Test” son pruebas para medir la habilidad de planificación y la flexibilidad mental, respectivamente. En lo que se refiere a los resultados obtenidos en la “Torre de Hanoi” por los niños PKU y TDAH en el estudio de Stevenson (2011), se puede observar un rendimiento inferior que el que obtuvo el grupo control. Por otro lado, desafortunadamente no se han encontrado estudios que versen sobre la prueba “Halstead Category Test” en niños TDAH y la versión que se usó en la literatura PKU no es tan completa como la que normalmente se utiliza en evaluación neuropsicológica. La utilidad de esta segunda prueba se pone en entredicho puesto que requiere de mucho tiempo su cumplimentación, aunque en la actualidad se ha desarrollado una versión para niños que se utiliza para comparar el TDAH con varias formas de lesión cerebral.

## 12. INHIBICIÓN

---

Uno de los déficits más consistentes en los que se relaciona el TDAH y la PKU es el del control de la inhibición. Siendo más concisos, el déficit común inhibitorio aparece cuando se requiere del control ejecutivo donde en ambos trastornos se produce una respuesta de menor rendimiento cuando se requiere que sea prepotente en cuanto a la impulsividad se refiere.

Tanto los niños PKU como los TDAH muestran un peor control inhibitorio en comparación al grupo control en las pruebas de “Stroop”, “Go/Nogo” y “Hayling Sentence Completion”. Se ha considerado que este déficit en los niños PKU puede ser la base de otros déficits como el mencionado con anterioridad con referencia a la memoria de trabajo (Diamond et al. 1997). En lo que refiere a los TDAH, en la literatura encontramos un autor ha ido un paso más allá al sugerir un modelo a través del cual el déficit inhibitorio puede ser causa central a otros déficits cognitivos (Quay, 1997). Esto se verá con mayor profundidad a continuación.

### 13. PKU Y TDAH COMO TRASTORNOS DE INHIBICIÓN EN EL COMPORTAMIENTO.

---

Existe una creciente cantidad de evidencias que marcan al déficit de control de la inhibición como característica común y potencialmente subyacente de la Fenilcetonuria y del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad. Aparentemente es uno de los déficits más constantes entre las dos afecciones, tal y como describimos con anterioridad. El déficit en la inhibición de la respuesta prepotente sugiere que es la base de otros déficits cognitivos que hallamos en la PKU (Diamond et al. 1997) y en el TDAH (Barkley, 1997).

Un reciente estudio llevado por Christ et al. (2010) concluye que los déficits más constantes en los afectados PKU son el de inhibición de la respuesta prepotente y el de la memoria de trabajo. Estas dos funciones ejecutivas estuvieron bajo el punto de mira de la investigación llevada a cabo por Diamond et al. (1997), en este estudio longitudinal sobre la hipótesis de la disfunción prefrontal se demostró que existe un déficit específico en la inhibición de los niños PKU. Este estudio se realizó aplicando una adaptación del test de “Stroop” para determinar el nivel de inhibición y la memoria de trabajo en niños de entre tres años y medio y siete; a los grupos de menor edad se les facilitó unos tests adaptados y de menor complejidad. La prueba consistía en que los niños tenían que seguir dos reglas mientras que inhibían lo que sería su respuesta habitual ante un estímulo concreto, por ejemplo, si se les mostraba una carta blanca con un sol, para dar la respuesta correcta el niño debería decir “noche” mientras que si se le mostraba una carta negra con una luna el niño debería decir “día”. Por otro lado, para medir únicamente la memoria de trabajo se incluyó una prueba en la que los niños tenían que decir “día” para un tipo de estímulo y “noche” para otro tipo de estímulo diferente. Los resultados que se obtuvieron con estas pruebas concluyeron que los niños con el nivel de fenilalanina más alto conseguían los peores resultados en ambas pruebas: memoria de trabajo y control de la inhibición. Esta relación Fenilcetonuria – rendimiento no se encontró en las pruebas de corteza prefrontal del dorso lateral (CPFDL) – dependientes que solo requieren de memoria de trabajo. Por eso, podemos sugerir que la memoria de trabajo no está afectada principalmente por

los niveles de fenilcetonuria a menos que el control inhibitorio esté implicado en el proceso. Es por eso que existe la posibilidad de que la PKU esté asociada a una sensibilidad particular en lo que a las pruebas de medición inhibición conductual se refiere.

La idea de un déficit inhibitorio central es más explícito en la literatura TDAH. Barkley y colaboradores (1997) propusieron un modelo de TDAH donde la inhibición estaba vinculada a otras cuatro funciones neuropsicológicas: memoria de trabajo; autorregulación del afecto; motivación y excitación; internalización del discurso y su análisis; y la síntesis del comportamiento (reconstitución). De acuerdo con Barkley (1997), la habilidad para inhibir una respuesta prepotente debe ser desarrollada antes de que estas otras pudieran hacerlo.

Un problema particular con la elaboración de una teoría para el TDAH radica en la heterogeneidad del trastorno. Según la investigación de Quay (1997), el meta-análisis de la función ejecutiva confirmó que el TDAH se asocia a déficits en la inhibición de la respuesta, la planificación y la memoria de trabajo, encontrando al primero de los déficits mencionados como el que tiene mayor vinculación con el TDAH. No obstante, el nivel de los efectos alcanzados es moderado, lo que llevó a los autores a sugerir que los déficits ejecutivos, incluyendo la inhibición, no son suficientes para explicar todos los casos TDAH. De hecho, el subgrupo de afectados con TDAH predominantemente inatentos, no se caracterizan por tener una disfunción en las conductas inhibitorias.

## 14. CONCLUSIONES

---

Este último capítulo del marco teórico ha querido reflejar las posibles conexiones existentes entre el TDAH y la PKU, no obstante en el marco empírico en el que profundizaremos más adelante, nos vamos a centrar en qué resultados obtienen los niños PKU con referencia a un grupo control utilizando las herramientas de la entrevista y aplicación del cuestionario Connors (padres y profesores), para identificar si existen mayores indicios de TDAH en los PKU extremeños que en el grupo control. Esto lo podremos ver en las hipótesis marcadas a continuación.



**SEGUNDA  
PARTE:**

**MARCO EMPÍRICO**

---

# CAPÍTULO 4: CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO EMPÍRICO

---

## **Organización del capítulo:**

### 1. OBJETIVOS GENERALES

### 2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

### 3. METODOLOGÍA

#### 3.1 Participantes

#### 3.2 Criterios de Inclusión del grupo experimental

#### 3.3 Criterios de Inclusión del grupo control

#### 3.4 Criterios de Exclusión tanto para el grupo experimental como para el grupo control

#### 3.5 Diseño de la investigación empírica.

#### 3.6 Descripción de la Asociación de PKU y OTM de Extremadura.

#### 3.7 Descripción del C. P. de Prácticas en Cáceres.

### 4. PROCEDIMIENTO

## INTRODUCCIÓN

---

En los capítulos anteriores se han recogido los aspectos más destacados tanto del TDAH como de la Fenilcetonuria. Esta segunda parte de la tesis se ha dividido en las siguientes secciones:

- En primer lugar, se presentarán los objetivos generales del proyecto.
- En segundo lugar, las hipótesis relacionadas con dicha investigación.
- En tercer lugar, veremos la metodología utilizada en la investigación, que incluye la selección de la muestra, los criterios de inclusión, los criterios de exclusión, la descripción del diseño de investigación empírica y la presentación de la asociación y centro que han participado en la investigación.
- Y finalmente, en cuarto lugar, se expone el procedimiento.

## 1. OBJETIVOS GENERALES

---

En la presente tesis se persiguen tres objetivos generales que buscan dar respuesta a la temática objeto de estudio, éstos son los siguientes:

1. Realizar un estudio y recopilación bibliográfica que enmarque teóricamente la problemática que nos ocupa.
2. Corroborar en la literatura que existen relaciones entre la fenilcetonuria y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad.
3. Indicar si se dan, o no, rasgos propios de la hiperactividad en el colectivo fenilcetonúrico extremeño.
4. Comparar los datos obtenidos de la muestra fenilcetonúrica extremeña con una muestra general también extremeña, infiriendo si las diferencias son significativas o no.

## 2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

---

Para este proyecto se han seleccionado cuatro hipótesis de trabajo, fundamentadas en la literatura anteriormente recopilada. Concerniente a las deducciones descritas sobre el TDAH y su relación con la Fenilcetonuria. De las presentes, las dos primeras hipótesis se estudiarán empíricamente para dar respuesta a las mismas, mientras que para la tercera y la cuarta se recurrirá a la fundamentación teórica para responder si se aceptan o no.

- *Hipótesis de Trabajo 1:* La muestra de alumnos con fenilcetonuria va a puntuar significativamente más alto que los alumnos del grupo control para el cuestionario de Connors para padres.
- *Hipótesis de Trabajo 2:* La muestra de alumnos con fenilcetonuria va a puntuar significativamente más alto que los alumnos del grupo control para el cuestionario de Connors para profesores.
- *Hipótesis de Trabajo 3:* La muestra de alumnos fenilcetonúrcos, según el DSM-5, se diagnosticarán con TDAH ya que los indicadores de los criterios están presentes en dos contextos diferentes de sus vidas.
- *Hipótesis de Trabajo 4:* Existe un déficit primario en ambos trastornos que desencadena el resto de déficits cognitivos que se pueden apreciar.

### 3. METODOLOGÍA

---

En este apartado se presenta cómo se ha llevado a cabo la selección de la muestra, indicando los criterios de inclusión y exclusión utilizados en esta investigación. Además, haremos referencia tanto de la asociación de fenilcetonúricos como del Colegio Público que han colaborado desinteresadamente para que este proyecto se haya hecho posible y, por último, se indicará el procedimiento que se ha seguido para la evaluación de los factores que queremos estudiar a través de los diferentes instrumentos seleccionados. Hay que señalar que la metodología que se ha llevado a cabo se define fundamentalmente por su carácter cuantitativo - descriptivo.

---

#### 3.1 PARTICIPANTES

---

Para la elaboración de este estudio se seleccionaron ocho niños de ambos sexos, cinco niñas y tres niños, afectados con la enfermedad metabólica de la fenilcetonuria, que siguen una dieta restrictiva en fenilalanina, pertenecientes a la Asociación de Enfermos Metabólicos y Fenilcetonúricos de Extremadura, con sede en Mérida. Esta muestra representa la población total de fenilcetonúricos extremeños con las características que marcaremos más adelante en los criterios de inclusión y exclusión.

Por otra parte, se seleccionó un colegio al azar de toda Extremadura para adquirir el grupo control de la investigación, siendo éste el Colegio Público de Prácticas en Cáceres capital, de donde se escogieron otros ocho alumnos entre 5º y 6º de Primaria (ya que la media de edad de la muestra de niños fenilcetonúricos era de 11,37 años y siendo la media del grupo control de 10,75 años, quedando muy aproximadas ambas medias). Al igual que la muestra anterior, el grupo control está formado por cinco niñas y tres niños. Estos ocho niños fueron escogidos de las clases azarosamente, siempre controlando que se mantuvieran las proporciones niño-niña y teniendo en cuenta que se cumplieran los criterios de inclusión y exclusión.

## La fenilcetonuria y la hiperactividad: resultados en niños extremeños.

La muestra es escasa, ya que la población total de fenilcetonúricos, según la Consejería de Sanidad y Consumo de la Junta de Extremadura, apenas sobrepasa los 60 casos, de los cuales no todos están afiliados a la asociación o bien no están diagnosticados ni tratados, ya sea por causas contextuales de la familia, ideologías u otras. También hay que señalar que tras el cribado de la población fenilcetonúrica por los criterios que se analizarán a continuación, se ha reducido considerablemente, quedando de esta manera la totalidad de estos ocho niños fenilcetonúricos.

---

### 3.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN DEL GRUPO EXPERIMENTAL

---

- a) Estar afectado con la enfermedad metabólica de la fenilcetonuria.
- b) Disponer de un control restrictivo dietético.
- c) Tener una edad cronológica comprendida entre los 8 y los 13 años.

---

### 3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN DEL GRUPO CONTROL

---

- a) Tener una edad cronológica comprendida entre los 8 y los 13 años.
- b) No estar recibiendo ningún tratamiento farmacológico, psicológico o psicopedagógico.
- c) No padecer ninguna enfermedad metabólica.

---

### 3.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN TANTO PARA EL GRUPO EXPERIMENTAL COMO PARA EL GRUPO CONTROL

---

- a) Tener una edad inferior a 8 años o superior a 13 años.
- b) Tener alguna Enfermedad médica (cáncer, esquizofrenia, etc.).

- c) Padecer de epilepsia (ausencias, crisis parciales complejas).
- d) Tener antecedentes de diagnóstico de trastornos generalizados del desarrollo, tipo autismo.
- e) Padecer algún tipo de trastorno del desarrollo intelectual en sus grados de: leve, moderado, severo o profundo.
- f) Estar diagnosticado de trastornos emocionales (ansiedad, depresión).
- g) Tener problemas sociales (entorno familiar caótico, abuso físico o psíquico).
- h) Estar diagnosticado de padecer trastorno por déficit de atención e hiperactividad.
- i) Encontrarse, en el caso de las niñas, en estado de gestación.
- j) Haber nacido en otra Comunidad Autónoma diferente a la de Extremadura.

El cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión exigidos se determinó gracias a las entrevistas semi-estructuradas realizadas a los padres y profesores con anterioridad para la cumplimentación de los cuestionarios Conners.

---

### 3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN EMPÍRICA.

---

El diseño de esta investigación siguió una metodología de fase única, consistente en un “screening” para hacer la comparativa de un grupo experimental, fenilcetonúrico y extremeño, con una muestra control de la población general extremeña.

La fase de “screening” trata de identificar los sujetos con la sintomatología propia del TDAH, por lo que para ello se aplicó primeramente una entrevista semi-estructurada personalizada (anexada en el apéndice 3) tanto de padres de los niños como de los tutores/maestros de éstos, y con ella se obtuvieron datos pertenecientes a la historia del desarrollo del niño, historia médica, escolar, familiar y social del niño. Esto permitió comparar los datos de la literatura con los datos surgidos de la muestra. Posteriormente fue aplicado el Cuestionario de Conducta de Conners (Conners, 1970), tanto la versión para padres como la



versión para profesores. Estos cuestionarios están subdivididos en varios factores agrupados por diferentes síntomas que permite observar con mayor exactitud la conducta del niño y así definirla de manera más adecuada (Véase el capítulo 2, apartado 6.2 del marco teórico y en los apéndices 1 y 2).

El objetivo de la aplicación de estos cuestionarios es la identificación de sujetos con sintomatología propia del TDAH. Una identificación positiva de este tipo de síntomas obtenido en dos contextos diferentes, daría paso al estudio de dichos síntomas para concretar el tipo al que pertenece y así dejar constancia del caso.

Los criterios tenidos en cuenta para considerar que un niño posee TDAH, son los mismos criterios que marca el DSM-5 (APA, 2013), es decir:

- 6 o más síntomas para la inatención, o al menos 5 para mayores de 16 años, con persistencia durante al menos 6 meses hasta un grado inconsistente con el nivel de desarrollo y que impacta negativamente en las actividades sociales y académicas/ ocupacionales.
- 6 o más síntomas para la hiperactividad e impulsividad, o al menos 5 para mayores de 16 años, con persistencia durante al menos 6 meses hasta un grado inconsistente con el nivel de desarrollo y que impacta negativamente en las actividades sociales y académicas/ocupacionales.
- Algunos síntomas de hiperactividad-impulsividad o inatención causantes de problemas deben haber aparecido antes de los 12 años de edad (Criterio B establecido por la Asociación Americana de Psiquiatría para el diagnóstico de TDAH según el DSM-5).
- Algún problema relacionado con los síntomas debe producirse en dos situaciones por lo menos; por ejemplo, en casa y en la escuela (Criterio C establecido por la Asociación Americana de Psiquiatría para el diagnóstico de Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad según el DSM-5), criterio que tenemos en cuenta evaluando mediante los cuestionarios de Conners en la versión de padres y profesores.
- Existen pruebas claras de que los síntomas interfieren o reducen la calidad de la actividad social, académica o laboral.

- Los síntomas no aparecen exclusivamente motivados por esquizofrenia u otro trastorno psicótico, y no se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental (trastornos del estado de ánimo, ansiedad, trastorno disociativo, trastorno de la personalidad, abuso de sustancias o síndrome de abstinencia).

La mayor parte de los autores consideran que el Cuestionario de Conducta de Conners es adecuado para valorar la sintomatología del TDAH (Brito, 1987; Conners, Sitarenios, Parker y Epstein, 1998; Crystal et al., 2000; Goyette, Conners y Ulrich, 1978; Kazdin, Esveldt-Dawson y Loar, 1983; Maganto, 1995; Rowe y Rowe, 1997; Valero, 1997), y es por esto que se ha decidido utilizar esta herramienta para su detección.

---

### 3.6 DESCRIPCIÓN DE LA ASOCIACIÓN DE PKU Y OTM DE EXTREMADURA.

---

La Asociación de Enfermos Metabólicos y Fenilcetonúricos de Extremadura (PKU y OTM), es una O.N.G. creada en abril del año 1.995, con el fin de aglutinar a todos aquellos enfermos que sufren un trastorno del metabolismo. Desde esta asociación se lucha por conseguir una asistencia sanitaria especializada a la que los afectados tienen derecho.

De poco sirve efectuar una detección precoz de una enfermedad metabólica, si se carece de un seguimiento posterior de la enfermedad a cargo de un equipo multidisciplinar (bioquímico, pediatra, dietista, neuropediatra, psicólogo, genetista, asistente social, etc.), que posibilite un desarrollo lo más normalizado de estos enfermos.

La “cura” de la PKU y del resto de trastornos congénitos del metabolismo, sigue siendo un sueño para todos (enfermos, familias, profesionales de la medicina e investigadores). La asociación tiene el ánimo y procura luchar por conseguir en un

futuro no muy lejano, que sea posible “reparar” estos errores genéticos por medio de la tecnología científica (terapia génica).

Mientras llega ese día, el único tratamiento actual para muchas de estas enfermedades, es la implantación de una dieta alimenticia baja en proteínas de alto valor biológico. Si se tiene en cuenta que el tipo de alimentación en una persona, es pilar básico en su desarrollo, en los enfermos metabólicos, este desarrollo se ve truncado desde su nacimiento, debido a la limitación en la ingesta de proteínas a la que están obligados de por vida. Complementándose este déficit mediante fórmulas dietéticas especiales y alimentos con bajo contenido de proteínas.

La Asociación trabaja para que los enfermos y sus familias encuentren un punto de apoyo donde dirigirse, propiciando el intercambio de experiencias. Para ello se realizan una serie de actividades como, jornadas de convivencia familiar, talleres de cocina, reuniones, jornadas médicas, banco de alimentos, todas ellas encaminadas a la información, sensibilización, divulgación y educación, para poder entender y sobrellevar de la mejor forma posible esta enfermedad, teniendo como fin último el de mejorar día a día la calidad de vida de este colectivo, contando para ello con la colaboración tanto institucional como económica de la Consejería de Sanidad y Dependencia del Servicio Extremeño de Salud.

Entre sus objetivos está, el de lograr la implantación en Extremadura de un nuevo programa de cribaje neonatal ampliado. En la actualidad, son cuatro las enfermedades que oficialmente se criban a los recién nacidos en nuestra comunidad autónoma, mediante la ya mencionada en capítulos anteriores prueba del talón, pero evidencias científicas confirman la necesidad de ampliar este número, de forma consensuada, a un número mayor de enfermedades ya conocidas, que con un diagnóstico precoz y un buen seguimiento clínico pueden al menos mejorar la calidad de vida del enfermo, aunque no su “cura”.

Según la Asociación, es triste reconocer que el criterio de equidad no se cumple a nivel nacional, el derecho a la salud depende por desgracia del lugar donde se nazca, ya que por ejemplo, en Galicia son 35 las enfermedades metabólicas que se detectan en la actualidad en su programa de cribaje, en Aragón han establecido un número de 13 patologías, etc.

La Asociación exige que todos debemos ser iguales ante la enfermedad, ya que desde que se transfirieron las competencias sanitarias a las distintas comunidades autónomas, la realidad que se palpa es que se ha creado un país con 17 sanidades.

Los últimos datos que maneja la Asociación PKU y OTM de Extremadura, la cual está formada por veinte familias (en nuestra comunidad, al igual que en muchas otras, es complicado llegar hasta las familias para informarles sobre estos servicios), de los casos detectados y diagnosticados por la Subunidad de Metabolopatías, que se encuentra en el Hospital Materno Infantil de Badajoz, es de 560 casos de enfermedades de origen metabólico, de los cuales no todos necesitan seguimiento y tratamiento de por vida. De estos son entorno a un número de 70, los pacientes los cuales se efectúa el seguimiento de su patología en el mencionado hospital.

Estos números evidentemente serían superiores si contemplamos dos factores importantes:

1. El Cribado Neonatal comenzó en Extremadura en el año 1.984, con lo cual todos los nacidos anteriores a ese año, y que la actualidad presentan alguna minusvalía de base neurológica, posiblemente padezcan una enfermedad metabólica, y por consiguiente están sin diagnosticar.
2. La implantación del cribado neonatal (prueba del talón) ampliado, a un número mayor de patología de las que se efectúan en la actualidad.

Con respecto al cribado neonatal ampliado, ya existe un documento de consenso "Programa de Cribados neonatal en España: Actualización y propuesta de futuro", realizado por un número importante de profesionales del ámbito de las enfermedades metabólicas, bajo los auspicios de la Asociación Española para el estudio de Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM), Asociación Española de Pediatría. Sección de Errores Innatos del Metabolismo (AEP-SEIM) y Sociedad Española de Química Clínica y Patología Molecular. Comisión de Diagnóstico Perinatal (SEQC-CP). Avalado por profesionales de reconocido prestigio, dilatada experiencia y pioneros en el país de la detección, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las enfermedades metabólicas congénitas. Con el soporte de la

Federación Española de Fenilcotonuria y Otros Trastornos del Metabolismo y editado por el Real Patronato sobre Discapacidad.

Por tanto, en la tarea de colaboración con las Instituciones Sanitarias, en la actualidad la Asociación PKU y OTM de Extremadura forma parte del Consejo Asesor sobre Enfermedades Raras del Sistema Sanitario Público de Extremadura, en representación de las asociaciones de enfermos y familiares de Enfermedades Raras de ámbito regional, así como han sido propuestos por la Dirección General de Salud Pública del Servicio Extremeño de Salud, para representar a las asociaciones de pacientes y familiares en el Consejo de Salud de Zona del Área de Salud de Mérida, como Vocal.

---

### 3.7 DESCRIPCIÓN DEL C. P. DE PRÁCTICAS EN CÁCERES.

---

El Colegio Público “Prácticas” nace de la fusión del antiguo C. P. de Prácticas Nº 1 y el C. P. de Prácticas Nº 2 a comienzo del curso 96/97. Este centro comienza la enseñanza graduada en los años veinte.

Las escuelas Graduadas Anejas a la Escuela de Magisterio son Graduada de Niños y Graduada de Niñas. La denominación completa es la de Escuela Graduada de Niños Aneja a la de Magisterio “Rufino Blanco” y la de Escuela Graduada de Niñas Aneja a la de Magisterio “Santa Teresa de Jesús”.

El fin que tenían estas escuelas era que los alumnos de Magisterio realizaran sus “Prácticas de Enseñanza”, y así se denominaba la asignatura que impartían los directores de las Escuelas Anejas. La denominación de Anejas proviene de su ubicación en los mismos edificios de las Escuelas Normales y de su comunicación, ya que los directores de éstas eran miembros del claustro de las Escuelas Normales de Magisterio.

Los maestros de estas escuelas accedían a las vacantes que se producían por el sistema de oposición restringida entre maestros en activo y con la condición de tres años de experiencia docente.

Más adelante pasan a ser Escuelas Anejas Masculina y Femenina y por último con la nueva denominación de la Escuela de Magisterio como Escuela Universitaria pasan a ser Colegios Públicos de Prácticas, perdiendo el adjetivo de Masculino y Femenino, ya que la enseñanza es mixta a partir del curso académico 1980 / 81 en que los claustros así lo aprueban.

El Colegio Público de Prácticas es el resultado de la fusión de los dos antiguos Colegios Públicos de Prácticas números 1 y 2. Funciona con su actual configuración desde el 1 de Septiembre de 1996.

El C. P. de Prácticas está ubicado en el centro urbano de la ciudad de Cáceres, concretamente en la Avenida Virgen de la Montaña nº 14. Compartía edificio con la antigua Escuela de Magisterio de la Universidad de Extremadura y actualmente lo comparte con la guardería de dicha Universidad.

El barrio y la zona de influencia del Centro albergan a una población bien situada tanto económica, social y culturalmente hablando (titulados superiores y medios, funcionarios, industriales y profesiones liberales), con ambos padres, generalmente, trabajando fuera del hogar. Por tanto, puede decirse que el nivel socio-económico es medio - alto.

El tipo de vivienda de la zona es de pisos con superficies útiles suficientes para cada familia.

La gran mayoría de los alumnos acceden al Centro a pie, pocos utilizan vehículo familiar o transporte público o escolar.

El nivel de equipamiento y servicios sociales de la zona es bastante completo: un Hospital, un Centro de Salud, la Biblioteca Pública, cines, parques y zonas ajardinadas, un centro comercial, una comisaría de policía, centros oficiales, paradas de taxis y autobuses urbanos, iglesias católicas, etc.

De lo anteriormente expuesto se desprende que las características de este alumnado son muy homogéneas en la situación socio - cultural y en la demanda educativa. El índice de preocupación familiar por los estudios de sus hijos e hijas es bastante alto, por lo que el rendimiento es, en líneas generales, bastante bueno. El nivel de conflictividad, tanto dentro de las aulas como fuera de las mismas, es

mínimo, por lo que se podría afirmar que el desarrollo de la actividad académica se produce con normalidad, teniendo en cuenta un tanto por ciento reducido de alumnos que puede producir ciertos disturbios, que casi nunca interfieren en el desarrollo de la actividad.

Por último y en cuanto a las instalaciones, el C. P. de Prácticas ha sido totalmente reformado en 2010, por lo que consta de todas las ventajas y necesidades educativas que puedan encontrar en un colegio público, gracias a estas instalaciones se imparte una enseñanza de calidad, además hay que añadir que tienen un gran equipo de profesionales trabajando en el colegio, con varios años que avalan su competencia.

#### 4. PROCEDIMIENTO

---

Tanto la entrevista como los cuestionarios fueron aplicados por un único examinador, en este caso el autor de la tesis, con el fin de evitar el sesgo por introducción de varios examinadores (Martínez, 1995). Todas las pruebas han sido cumplimentadas por Padres y/o Profesores, quedando en el anonimato la identidad del niño en cuestión.

Este proyecto se ha realizado en cuatro fases bien diferenciadas entre ellas, siendo estas continuadas unas de las otras. De éstas podemos destacar lo siguiente:

- Primera Fase: Lo que primeramente se llevó a cabo fue la realización de una exhaustiva revisión bibliográfica sobre ambos trastornos desde muy variadas fuentes de información, siendo éstas fundamentalmente bases de datos científicas a las que la Universidad de Extremadura se encuentra adscripta, primeramente sobre la Hiperactividad, posteriormente sobre la Fenilcetonuria y por último estudios que se hayan llevado a cabo centrados en los dos trastornos. Esta tarea se fue reiterando en las siguientes Fases y actualizándose la información, a medida que la investigación lo iba requiriendo.

Posteriormente, en esta misma fase, se elaboró una lista de preguntas a resolver y se fundamentaron los objetivos generales del trabajo.

La última parte de esta fase consistió en la estructuración y desarrollo del marco teórico, constituyendo la primera parte de la Tesis doctoral. Además, en esta fase, se empezó a elaborar el apartado de Bibliografía, que no concluiría hasta el final de la misma.

- Segunda Fase: En lo que respecta a esta segunda fase de la investigación, se empezó con la elaboración de la metodología que se ha ido siguiendo a lo largo de este proyecto y con las diferentes estrategias implementadas en el mismo.

Posteriormente, se hizo la selección de los instrumentos que se iban a utilizar para llevar a cabo el proceso de “screening”, el cual se eligió como



procedimiento, estudiando las posibilidades de cada instrumento y de su funcionalidad.

Por último, se realizó la selección y evaluación de la muestra para la obtención de datos. Esta selección y evaluación se realizó fundamentalmente en dos etapas, siendo estas las siguientes:

- 1) Selección de la muestra fenilcetonúrica: Primeramente se contactó con el presidente de la Asociación de PKU y OTM de Extremadura para ver si existía la posibilidad de realizar el estudio, explicándole pormenorizadamente en qué consistía y el tiempo que iba a requerir dicha evaluación. Una vez aprobada la propuesta, y aprovechando una reunión regional que se produjo en 2012, se le permitió al examinador realizar, familia por familia, una entrevista semi-estructurada de donde se pudo obtener los datos suficientes para poder aplicar los criterios de inclusión y exclusión en la muestra. Tras este cribado necesario para que tuvieran validez las pruebas, tan sólo quedaron ocho sujetos como muestra, siendo ésta la población total extremeña con las características deseadas. Una vez escogido a los ocho sujetos, los padres de estos niños acompañaron al examinador a una sala con pupitres donde se les explicó cómo rellenar el cuestionario de Connors para padres, resolviendo las posibles dudas que les fueran surgiendo.

Posteriormente, se le facilitó al examinador el contacto de los tutores de cada uno de los ocho alumnos seleccionados, que accedieron a la cumplimentación del cuestionario Connors en su versión para profesores. Para llevar este proceso a cabo y minimizar las posibles variables extrañas, el examinador se personó en los diferentes centros extremeños donde se encontraban los tutores de estos niños fenilcetonúricos. El cuestionario se cumplimentó, en los ocho casos, en un aula con total silencio y con una iluminación adecuada; el examinador dio las instrucciones de cumplimentación y facilitó respuesta a las preguntas que los tutores tenían.

2) Selección de la muestra del grupo control: la selección del colegio se realizó de manera azarosa, eligiendo por sorteo un número de entre un listado de colegios, resultando elegido el C. P. de Prácticas en Cáceres capital. Primeramente el investigador se reunió con el director del colegio para comentarle el propósito del estudio y la cantidad de muestra que requería para desarrollarse. La muestra debía de ser de ocho alumnos de entre 8 y 13 años, estando la media de edad en 11 años aproximadamente, por este motivo se escogieron alumnos de 5º y 6º de primaria para que la media de edades fuera equiparable. Los alumnos escogidos fueron azarosamente seleccionados, controlando las proporciones niño-niña que se mantenía en la muestra fenilcetonúrica. A los padres de estos niños se les citó en una reunión para realizar la entrevista semi-estructurada y ver que los niños cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión de esta investigación, la reunión se produjo en un aula adecuadamente iluminada e igualmente minimizando las posibles variables extrañas que pudieran condicionar las respuestas. Afortunadamente los ocho niños seleccionados cumplían a la perfección con dichos criterios, por lo que se pasó a explicar y entregar el cuestionario de Connors para padres, los cuales cumplimentaron en un aula muy similar a la sala en la que los padres de la muestra fenilcetonúrica lo hicieron. Una vez cumplimentado por los padres, se procedió a la cumplimentación por parte de los tutores en las mismas condiciones. El examinador en todo momento procuró dar respuesta a las cuestiones que les iban surgiendo.

- Tercera Fase: Esta tercera fase del trabajo ha estado centrada en el análisis, concretamente en estos tres tipos de análisis:
- En el análisis de los datos obtenidos en la segunda fase.
  - En el análisis de la metodología utilizada en la investigación.
  - Y por último, en el análisis de los resultados obtenidos. Este a su vez podemos subdividirlo en dos:

La fenilcetonuria y la hiperactividad: resultados en niños extremeños.

- Primeramente un análisis de datos descriptivo general, realizando una reseña a las subescalas o dimensiones de los cuestionarios y de las puntuaciones totales obtenidas en los mismos.
- Y por otra parte, se llevó a cabo el contraste de las hipótesis indicadas en el apartado de Objetivos e Hipótesis, que encontramos al principio del marco empírico en los apartados 1 y 2, respectivamente.

Para el análisis de estos datos fue necesaria la implementación de los mismos en el programa estadístico SPSS 17.0, de donde se infirieron los resultados presentados en el apartado 5 del marco empírico de esta tesis.

También se ha utilizado el paquete Office y plataformas de elaboración de infografías para la presentación de los gráficos de una manera más resumida y sencilla de interpretar.

— Cuarta Fase: En esta cuarta fase de elaboración de la tesis, se dedicó esencialmente en la reflexión de los resultados obtenidos presentándolo en forma de conclusiones, añadiendo un apartado abierto a la discusión.

Además de esto, existe un planteamiento de las implicaciones que se derivan de la investigación, implícitas en las conclusiones.

Terminando con la elaboración del apartado de sugerencias para nuevas líneas de investigación que se pudieran llevar a cabo en un futuro no muy lejano.

---

## CAPÍTULO 5: ANÁLISIS DE DATOS

---

**Organización del capítulo:**

1. DESCRIPTIVOS GENERALES.
2. DIMENSIONES DEL CUESTIONARIO.
3. PUNTUACIONES TOTALES DEL CUESTIONARIO.
4. ANÁLISIS DE LOS ÍTEMS.
5. CONTRASTE DE HIPÓTESIS.

## INTRODUCCIÓN

---

Se desarrolla fundamentalmente en 2 etapas:

En la primera de ellas se exponen los datos desde una perspectiva categorial haciendo comparaciones entre los subtipos o dimensiones del TDAH, haciendo una comparativa gráfica entre el grupo control y los fenilcetonúricos en cuanto a la sintomatología presentada en los cuestionarios, ya sea en el de padres como en el de profesores. Para tener una visión clara de este punto, se harán una serie de análisis descriptivos generales que dejarán bien definidos los diferentes puntos que se pretenden estudiar, dando respuesta gráfica a varias de las hipótesis planteadas y cumpliendo con los objetivos propuestos.

Por otra parte, en la segunda fase de este análisis de datos, se ahondará en la respuesta de las hipótesis según los datos obtenidos y teniendo en cuenta el marco teórico, realizando un análisis inferencial a éstos para comprobar si existen o no diferencias significativas entre ellos. Pudiendo así corroborar cada una de las hipótesis, o en caso contrario, rechazarlas. Para realizar este análisis inferencial, nos basaremos en la pruebas de Kolmogorov-Smirnov, para comprobar el principio de normalidad; la prueba de Rachas, para comprobar el principio de aleatoriedad; y la prueba de homogeneidad de la varianza de Levene, comprobando así el principio de homocedasticidad. Según el resultado de esta última, se aplicara la prueba T para muestras independientes, o bien, aplicaremos la prueba de U de Mann Whitney para determinar si las hipótesis se cumplen (Ver apéndices).

## 1. DESCRIPTIVOS GENERALES.

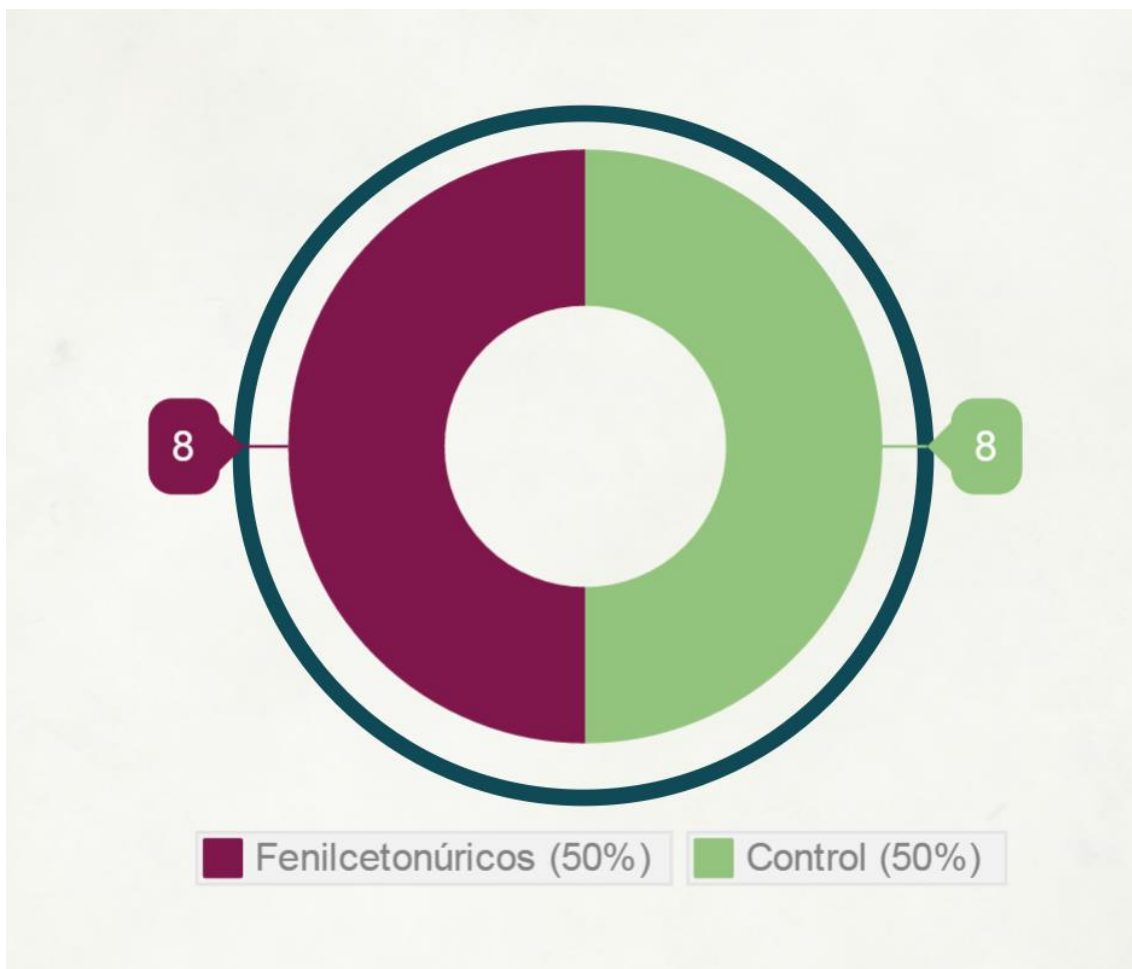
---

En este apartado vamos a ver gráficamente los porcentajes en puntuación total en la que están repartidas ambas muestras según su grupo, edad y sexo.

Primeramente vamos a ver como se divide la muestra entre los dos grupos en el gráfico 1.

### Gráfico 1.

*Diagrama representativo de la muestra fenilcetonúrica y control.*



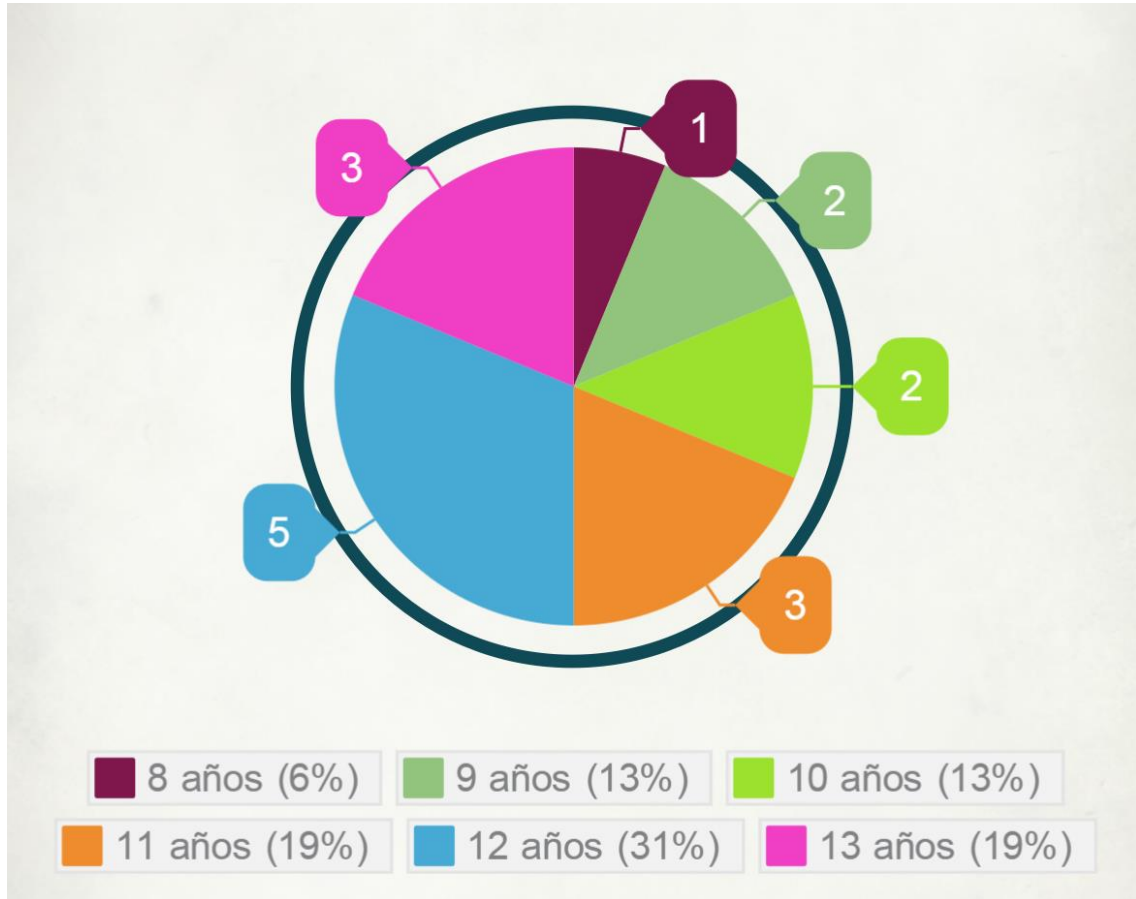
Fuente: Elaboración propia (2015).

Como se puede observar en este diagrama, la muestra está formada por ocho sujetos pertenecientes al grupo control y otros ocho sujetos que pertenecen al grupo fenilcetonúrico. Quedando así la totalidad de la muestra equilibrada.

A continuación veremos la variedad de edades que existe en la muestra adquirida en el gráfico 2.

**Gráfico 2.**

*Diagrama sobre las edades de los sujetos de ambas muestras.*



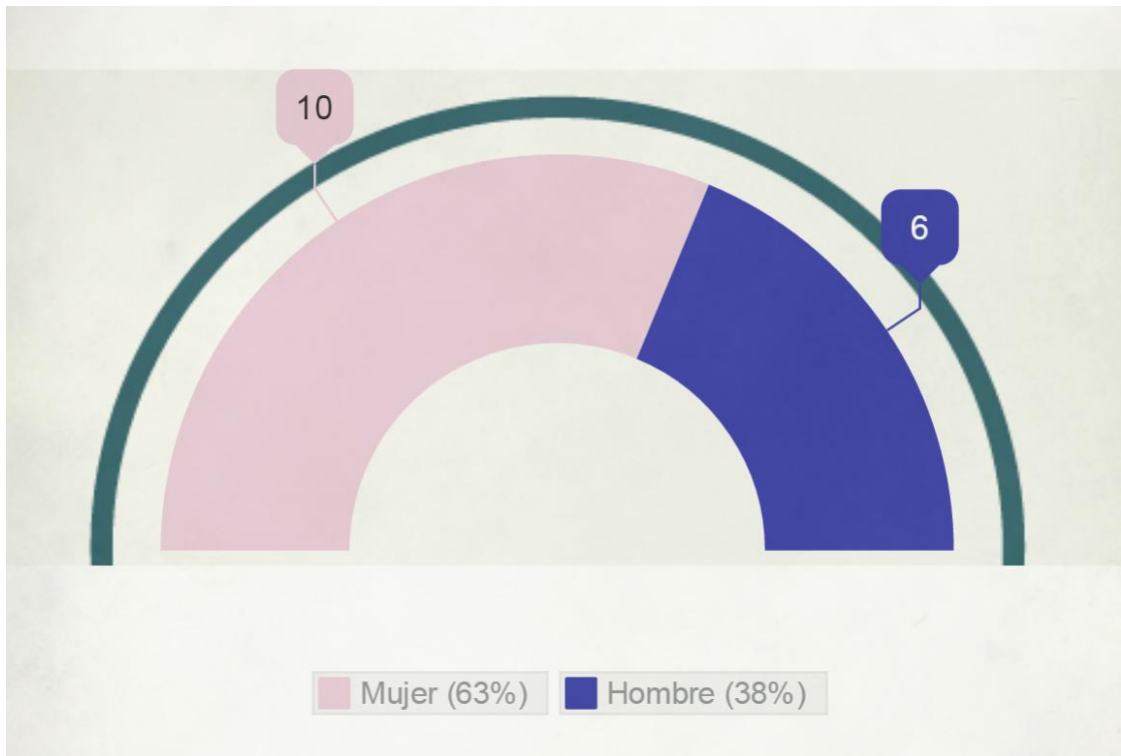
Fuente: Elaboración propia (2015).

Tal y como se puede apreciar en el diagrama, existe un predominio de la edad de 12 años compuesto por cinco sujetos, seguida por los de 13 años y 11 años, ambas con tres sujetos cada una. Se aprecia además que hay dos alumnos con 9 años y otros dos con 10 años. Por último, existe un caso de un alumno con 8 años.

Para terminar esta descripción, vemos como se reparten, según el género, los sujetos pertenecientes a la muestra en el gráfico 3.

**Gráfico 3.**

*Diagrama representativo en cuanto al sexo de ambas muestras.*



Fuente: Elaboración propia (2015).

En este último diagrama de este apartado, podemos observar una mayor presencia del género femenino, el cual consta de diez sujetos en la muestra, en comparación con el género masculino, con tan sólo seis sujetos.



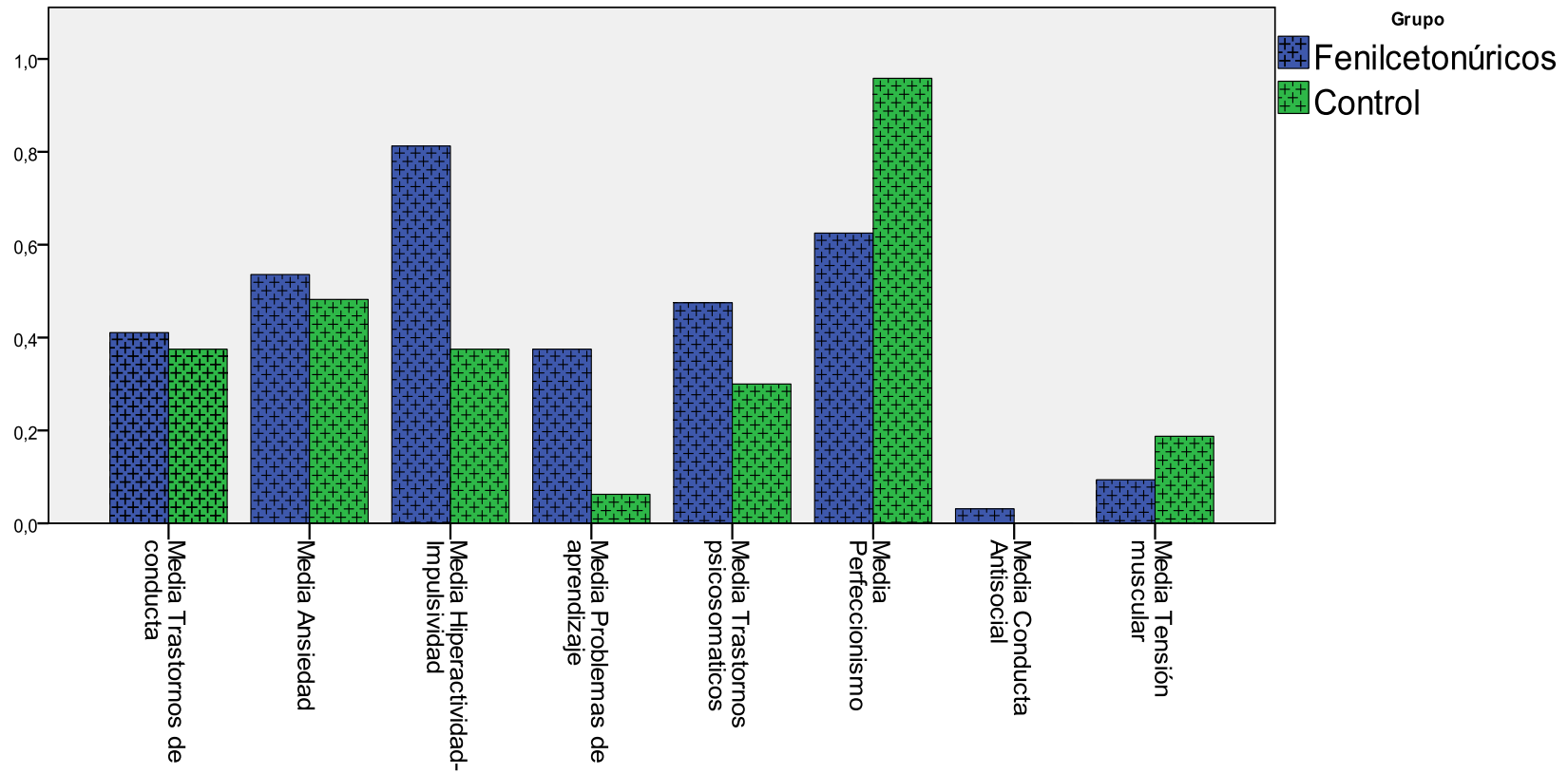
## 2. DIMENSIONES DEL CUESTIONARIO.

---

En este apartado del trabajo se van a representar las diferentes dimensiones o subescalas en las que se divide el cuestionario, haciendo una comparativa gráfica sobre las puntuaciones obtenidas de media entre los dos grupos objeto de investigación. Por un lado representaremos los datos obtenidos de los padres y por otro lado los resultados proporcionados por los profesores.

**Gráfico 4.**

*Comparación de ambos grupos en las diferentes subescalas del cuestionario Conners para Padres.*



Fuente: Elaboración propia (2015).

**Tabla 6.**

*Datos de las diferentes subescalas del cuestionario Connors para Padres.*

Media

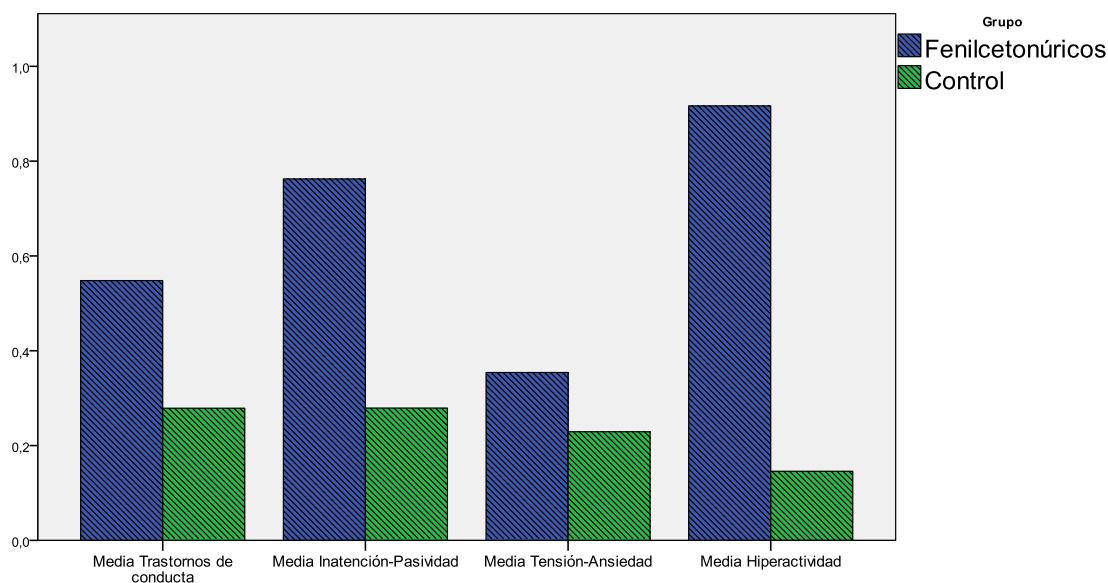
Grupo	Trastornos de conducta	Ansiedad	Hiperactividad-Impulsividad	Problemas de aprendizaje	Trastornos psicomaticos	Perfeccionismo	Conducta Antisocial	Tensión muscular
Fenilcetonúricos	,4107	,5357	,8125	,3750	,4750	,6250	,0313	,0938
Control	,3750	,4821	,3750	,0625	,3000	,9583	,0000	,1875

Fuente: Elaboración propia (2015).

Como podemos apreciar en la escala, en la mayoría de los factores evaluados como subescalas del cuestionario Connors para padres, la puntuación es más alta en el grupo de fenilcetonúricos, a excepción del “Perfeccionismo” y de la “Tensión Muscular” en las cuales el grupo control saca puntuaciones más altas. Dónde quizás se perciba un mayor desfase entre ambas muestras sería en cuanto a “Problemas de aprendizaje” se refiere, siendo los fenilcetonúricos más propicios hacia éste.

**Gráfico 5.**

*Comparación de ambos grupos en las diferentes subescalas del cuestionario Connors para Profesores.*



Fuente: Elaboración propia (2015).

**Tabla 7.**

*Datos de las diferentes subescalas del cuestionario Connors para Profesores.*

Media

Grupo	Trastornos de conducta	Inatención-Pasividad	Tensión-Ansiedad	Hiperactividad
<b>Fenilcetonúricos</b>	,5481	,7625	,3542	,9167
<b>Control</b>	,2788	,2792	,2292	,1458

Fuente: Elaboración propia (2015).

En este caso, se puede apreciar que en todas las dimensiones del cuestionario Connors para Profesores, la muestra fenilcetonúrica obtiene mayores puntuaciones en las medias de cada una de las subescalas. Se puede apreciar una gran diferencia en la subescala de “Hiperactividad” donde los fenilcetonúricos superan con creces al grupo control.

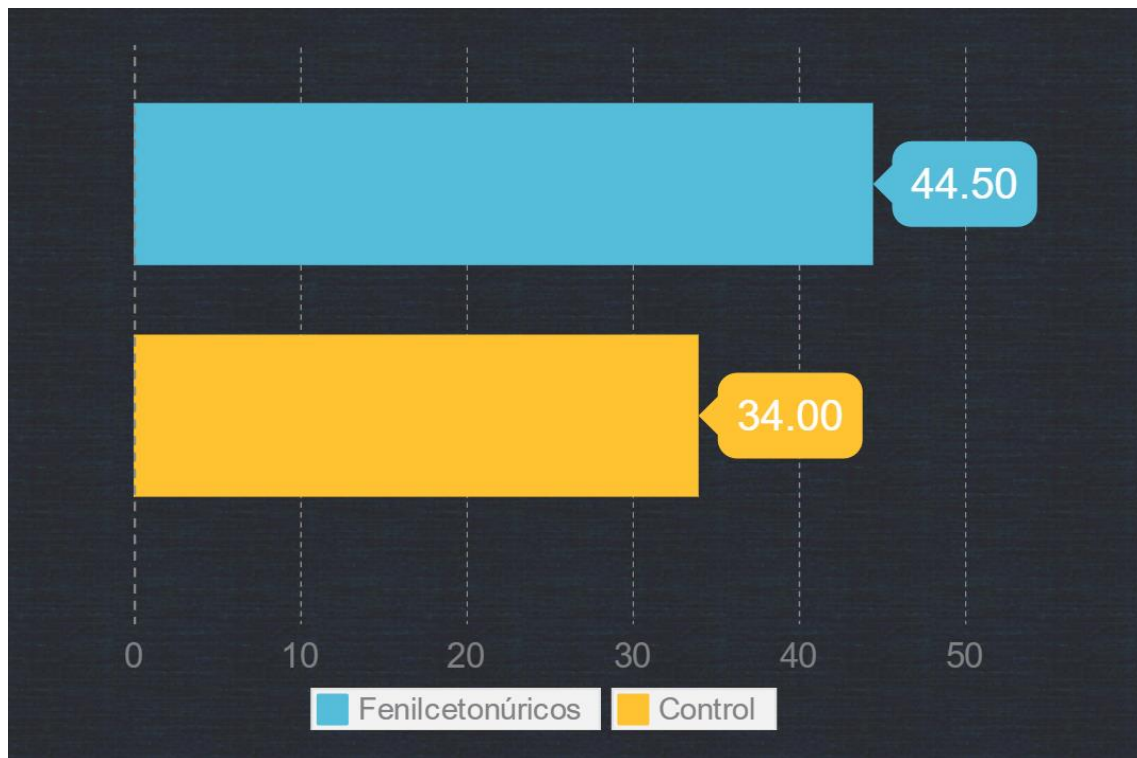
### 3. PUNTUACIONES TOTALES DEL CUESTIONARIO.

---

Ahora se van a observar mediante las siguientes escalas las puntuaciones totales obtenidas en ambos cuestionarios, tanto el de padres como el de profesores, para así hacernos una idea de la globalidad de la situación.

#### Gráfico 6.

*Puntuación total del cuestionario Conners para Padres.*

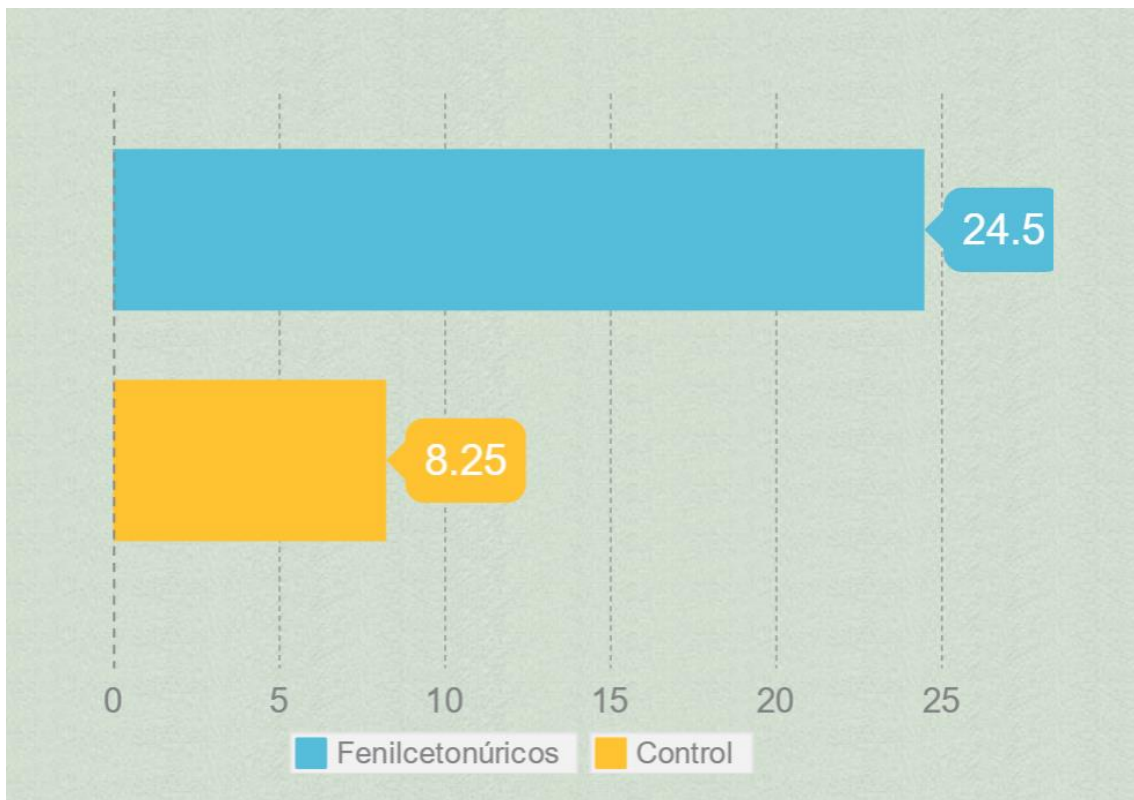


Fuente: Elaboración propia (2015).

Como podemos observar, los niños fenilcetonúricos puntúan más alto que los niños del grupo control según los cuestionarios proporcionados por los padres.

**Gráfico 7.**

*Puntuación total del cuestionario Conners para Profesores.*



Fuente: Elaboración propia (2015).

De nuevo, como se puede observar en el gráfico, vemos que el grupo de fenilcetonúricos van a puntuar más alto que el grupo control según los datos que los profesores nos proporcionaron gracias al cuestionario de Conners.

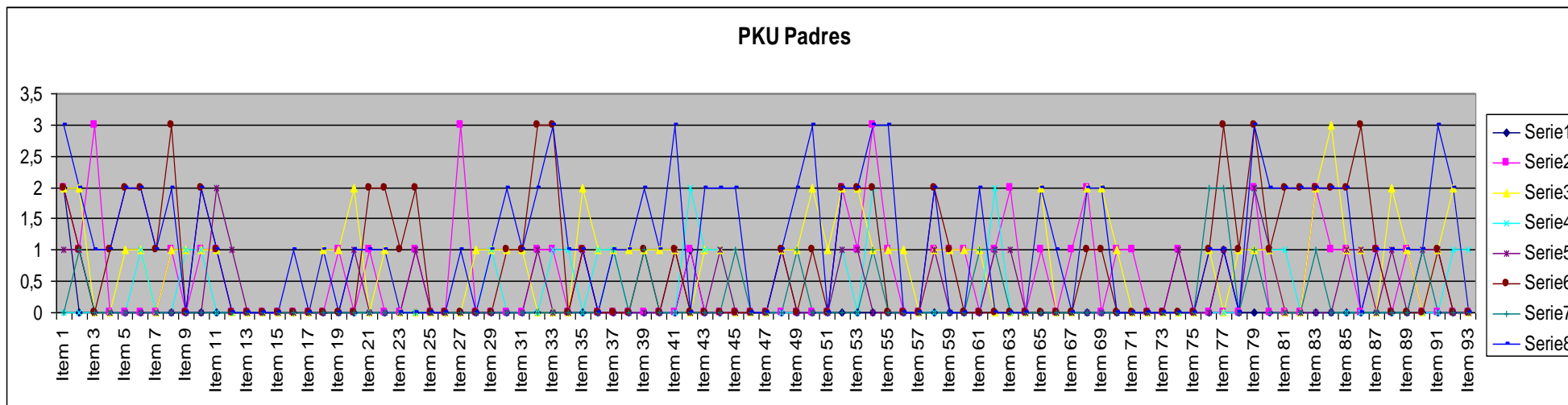
#### 4. ANÁLISIS DE LOS ÍTEMS.

---

Este apartado de los análisis de datos se va centrar fundamentalmente en las respuestas dadas, ítem por ítem, viendo la propensión de las respuestas que encontramos los cuestionarios. Se presenta, pues, una comparativa entre los cuestionarios pasados tanto al grupo control como al fenilcetonúrico, cumplimentado por padres y profesores.

**Gráfico 8.**

*Tendencia de puntuación en el cuestionario Conners del grupo fenilcetonúrico cumplimentado por padres.*



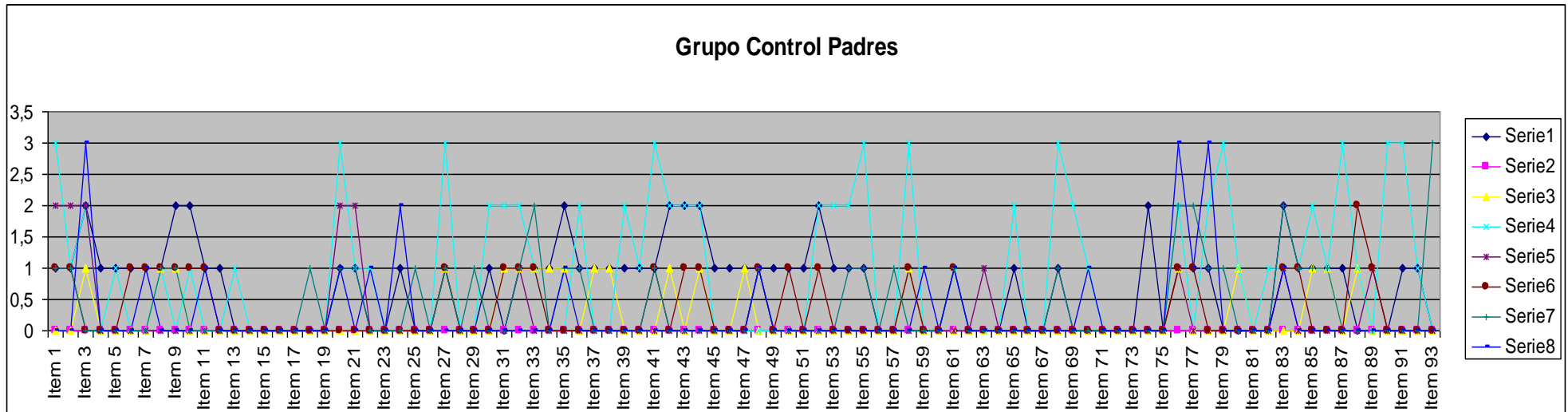
Fuente: Elaboración propia (2015).

Como se ha indicado con anterioridad, este gráfico lo utilizaremos para ver la tendencia de los datos. De esta forma vemos que la puntuación general que obtienen estos alumnos en cada uno de los ítems se sitúa en su mayoría en la puntuación 0, que equivaldría a “nunca” en el cuestionario, no obstante vemos también una gran tendencia a hacia la puntuación 1, equivalente a “pocas veces o con poca intensidad”. Se puede apreciar un cierto número de casos en que hay una puntuación 2, equivalente a “bastantes veces o con bastante intensidad”, pero en menor número. Y por último destacar algunas puntuaciones dadas con un 3, o lo que es lo mismo, puntuaciones que indican que el ítem se produce “casi siempre, siempre o con mucha intensidad”.



**Gráfico 9.**

*Tendencia de puntuación en el cuestionario Conners del grupo control cumplimentado por padres.*

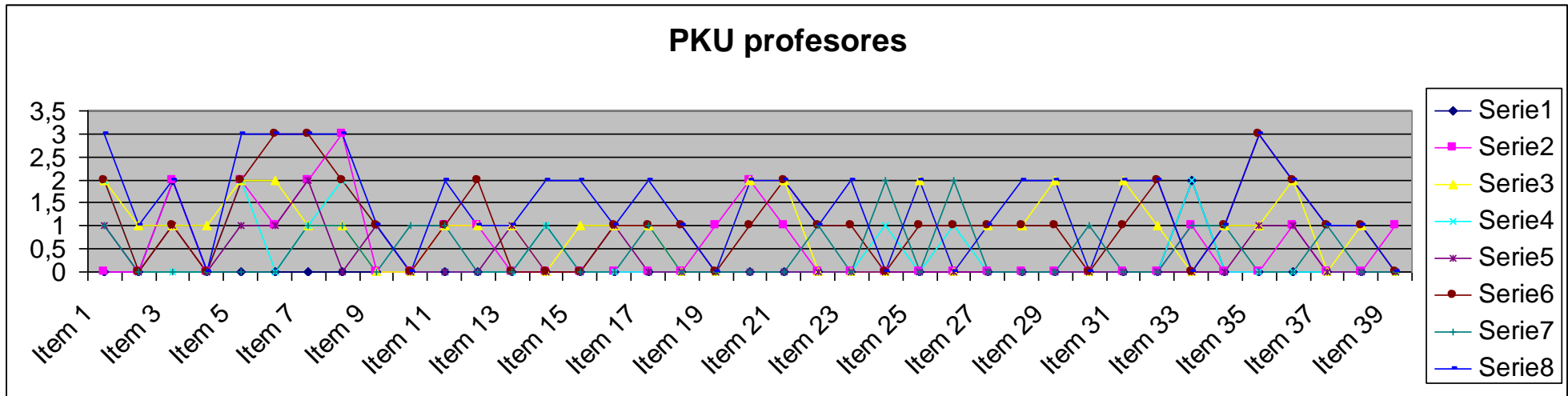


Fuente: Elaboración propia (2015).

En comparación con los datos que se han visto previamente, podemos observar en este gráfico que mayoría de los casos se encuentran en 0, que equivaldría a “nunca”, pero que aparentemente se presentan con más frecuencia que en gráfico 8. Se puede contemplar un número parecido de puntuaciones en 1 al gráfico anterior, que equivaldría a “pocas veces o con poca intensidad”. Por último mencionar que en las puntuaciones 2 y 3 existe un descenso en los casos tal y como apreciamos en el gráfico, por lo que “bastantes veces o con bastante intensidad” y “casi siempre, siempre o con mucha intensidad, se da en menor proporción”.

**Gráfico 10.**

*Tendencia de puntuación en el cuestionario Connors del grupo fenilcetonúrico cumplimentado por profesores.*

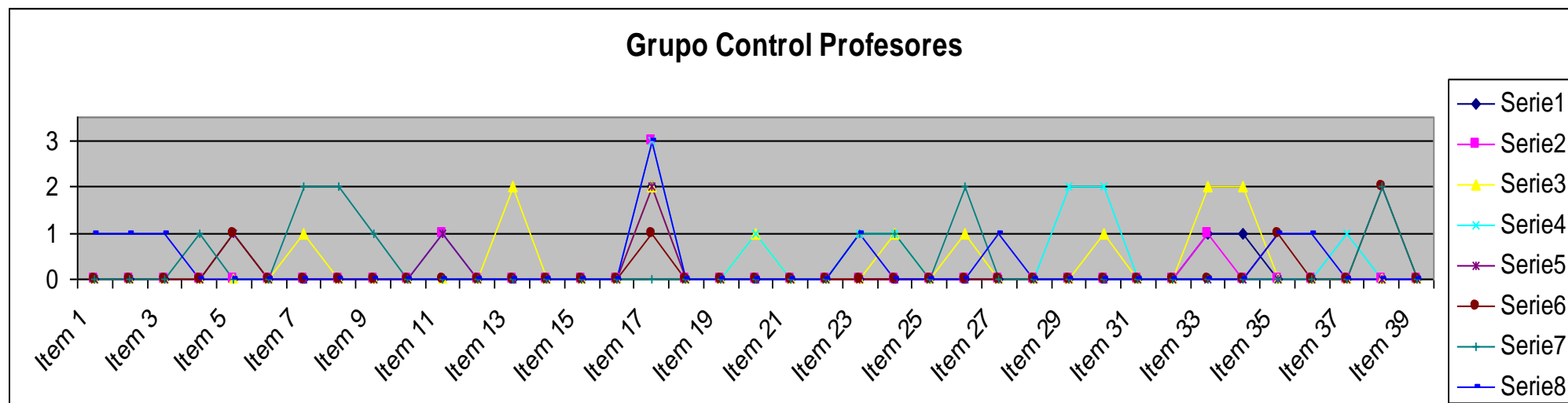


Fuente: Elaboración propia (2015).

Por otro lado, tenemos los cuestionarios cumplimentados por los profesores de los mismos niños. Desde este gráfico podemos observar que la tendencia de datos está bastante distribuida sobre todo entre las puntuaciones 0 y 1, correspondientes a “nunca” y “pocas veces o con poca intensidad”. También podemos apreciar un gran número de puntuaciones dadas en 2, o lo que es lo mismo, “bastantes veces o con bastante intensidad”. En cuanto a la puntuación 3 no se puede decir que se de asiduamente por lo que podemos decir que el groso de la muestra se encuentra de media en la puntuación 1, aparentemente.

**Gráfico 11.**

*Tendencia de puntuación en el cuestionario Conners del grupo control cumplimentado por profesores.*



Fuente: Elaboración propia (2015).

Al igual que en la comparativa anterior con el cuestionario de los padres, vemos como el grupo control aparentemente da unas puntuaciones menores en los ítems que se evalúan. En este caso, parece mucho más evidente que el grueso de la muestra se encuentra en 0, que equivale, como ya hemos dicho, a “nunca”. Existen algunos otros casos en la puntuación 1, es decir, en “pocas veces o con poca intensidad”. Y muy pocos casos en 2 y 3, “bastantes veces o con bastante intensidad” y “casi siempre, siempre o con mucha intensidad” respectivamente.

## 5. CONTRASTE DE HIPÓTESIS.

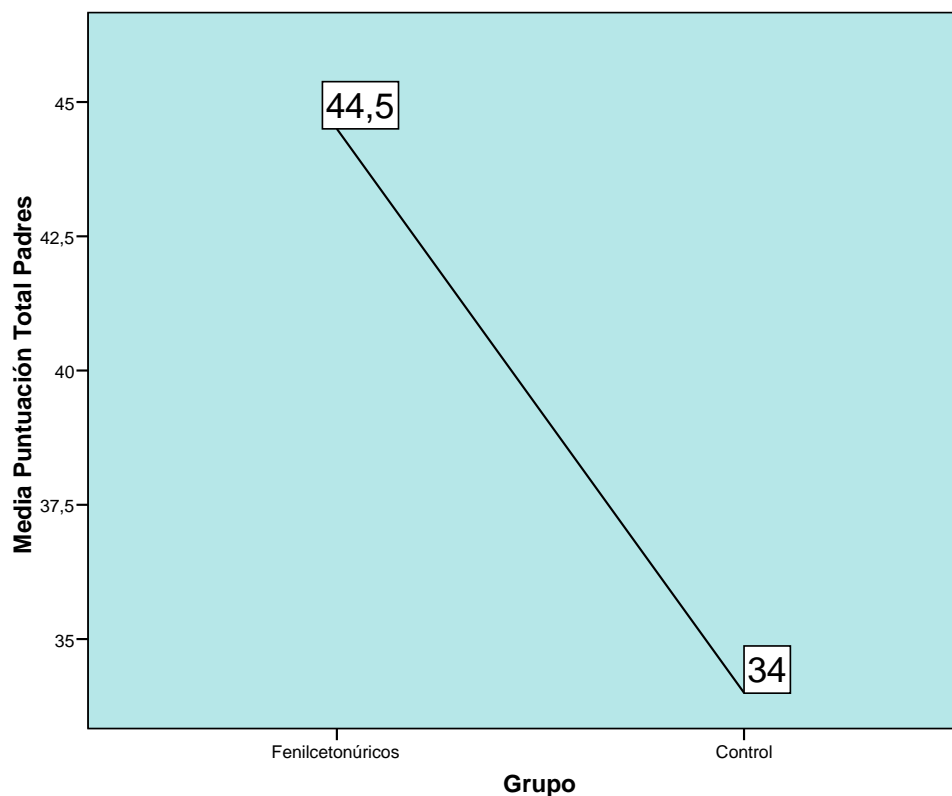
---

En esta segunda fase del análisis de datos se va a contrastar las hipótesis de trabajo 1 y 2, inicialmente planteadas en esta segunda parte del trabajo. Para este propósito se van a analizar inferencialmente las puntuaciones totales tanto de los resultados obtenidos de los cuestionarios proporcionados por los padres, como de las puntuaciones totales obtenidas de los cuestionarios proporcionados por los profesores. En este apartado tan solo se van a presentar los resultados de las pruebas que se han utilizado, para más detalle se adjuntarán en el apéndice 3 los resultados específicos por cada prueba.

La Hipótesis 1 decía que los alumnos con Fenilcetonuria van a puntuar significativamente más alto que los alumnos del grupo control en los cuestionarios cumplimentado por los padres. A continuación veremos si esta hipótesis se corrobora.

### Gráfico 12.

*Comparativa de la Puntuación Total de los padres en ambos grupos.*



Fuente: Elaboración propia (2015).

Cómo se puede apreciar, los alumnos fenilcetonúricos obtienen una puntuación más alta que los alumnos del grupo control, sin embargo no podemos decir nada concluyente hasta que se realice el análisis inferencial de estos datos.

En la siguiente tabla se mostrarán los datos obtenidos tras realizar las diferentes pruebas para corroborar o refutar la hipótesis.

**Tabla 8.**

*Análisis inferencial de los datos obtenidos de los padres.*

GRUPO	VCC	KS	RACHAS	LEVENE	MODELO Y RESULTADO
<i>PKU</i>	Sí	0,904	0,703	0,452	Modelo:TMI Resultado: 0,504
<i>Control</i>	Sí	0,815	0,537		

Fuente: Elaboración propia (2015).

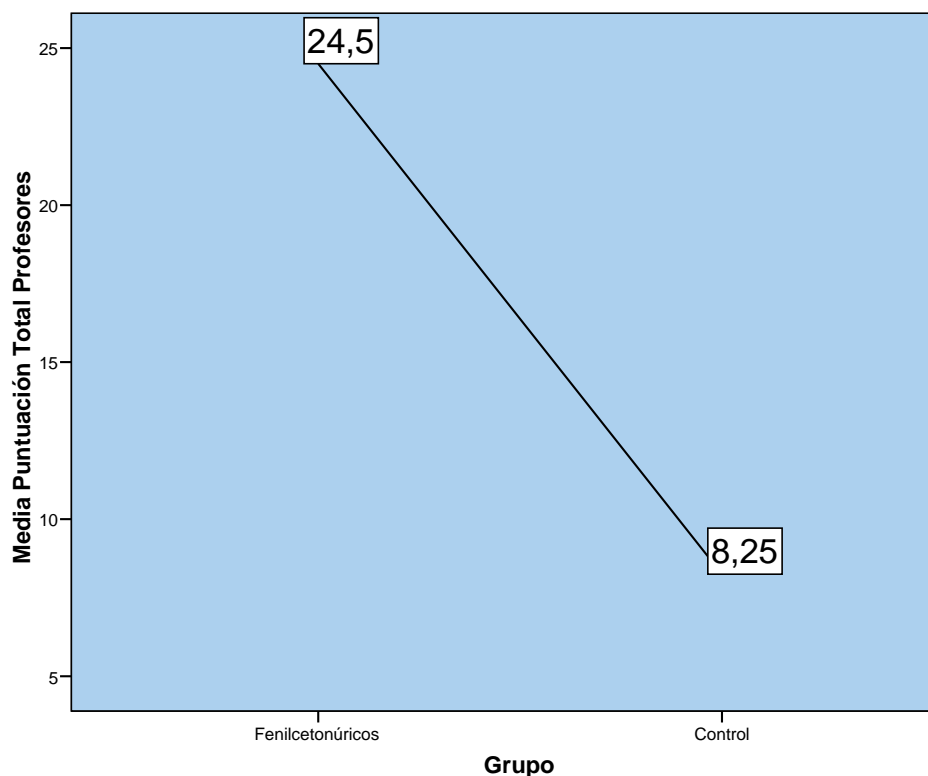
Una vez realizado el análisis inferencial, podemos observar que se acepta el principio de normalidad y el principio de aleatoriedad en ambos grupos. Además se observa que se acepta el principio de homocedasticidad, siendo esto así, tal y como vemos en la tabla 8, se utilizan las pruebas paramétricas para contrastar la hipótesis de trabajo. En este caso se ha utilizado la prueba T para muestras independientes.

El resultado, como podemos observar, concluye con que no existirían diferencias significativas entre la puntuación media total obtenida por los alumnos del grupo fenilcetonúrico en comparación a la puntuación media total obtenida por los alumnos del grupo control. Por lo tanto RECHAZAMOS la hipótesis de trabajo.

Por otro lado, vamos a corroborar si se cumple la Hipótesis 2, que decía que los alumnos con Fenilcetonuria van a puntuar significativamente más alto que los alumnos del grupo control en los cuestionarios cumplimentado por los profesores. A continuación veremos si esta hipótesis se confirma.

**Gráfico 13.**

*Comparativa de la Puntuación Total de los profesores en ambos grupos.*



Fuente: Elaboración propia (2015).

En este caso también podemos observar que los alumnos del grupo fenilcetonúrico obtienen una puntuación total más alta que los alumnos del grupo control de los resultados facilitados por los profesores de los mismos, sin embargo no podremos hacer ningún comentario concluyente hasta realizar el análisis inferencial.

**Tabla 9.**

*Análisis inferencial de los datos obtenidos de los profesores.*

GRUPO	VCC	KS	RACHAS	LEVENE	MODELO Y RESULTADO
PKU	Sí	0,724	0,703	X	Modelo:UMW Resultado: 0,028
Control	Sí	0,538	0,537		

Fuente: Elaboración propia (2015).

Una vez más, podemos observar que tras haber realizado el análisis inferencial y comprobando que se aceptan los principios de normalidad y aleatoriedad en

ambos grupos, pasamos a ver si se cumple el principio de homocedasticidad, y por lo que se puede apreciar en la tabla 9, no se cumple. Por este motivo se utilizan, tal y como vemos en la tabla, pruebas no paramétricas para contrastar la hipótesis. En este caso se ha utilizado la prueba U de Mann Whitney.

El resultado, como se puede comprobar, indica que hay diferencias significativas entre la media de las puntuaciones totales proporcionadas por los profesores entre el grupo de fenilcetonúricos y el grupo control. Esto implica que se ACEPTA la hipótesis de trabajo.

---

## CAPÍTULO 6: DISCUSIÓN

---

### **Organización del capítulo:**

Resultados

1. POSIBLES FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN
2. POSIBLES MEJORAS Y LIMITACIONES DEL TRABAJO



## RESULTADOS

---

Primeramente se ha de decir que los objetivos planteados en este proyecto se han alcanzado íntegramente, puesto que se ha llevado a cabo con éxito cada uno de los puntos planteados inicialmente, pero indudablemente ha dejado otras preguntas sin una respuesta completa y satisfactoria, que ofrecen posibles futuras líneas de investigación.

En función a los resultados alcanzados, esta tesis permite establecer la asunción de las siguientes conclusiones:

En lo que respecta al análisis descriptivo, en la mayoría de las dimensiones del cuestionario, se puede observar cómo el grupo fenilcetonúrico obtiene puntuaciones más altas en comparación al grupo control, basándonos en los datos facilitados por los padres. En todas las subescalas, excepto en las de “Perfeccionismo” y “Tensión muscular”, los niños fenilcetonúricos obtienen puntuaciones más altas que los niños del grupo control. Destaca especialmente en el caso de la subescala de “Problemas de aprendizaje” dónde la diferencia entre el grupo fenilcetonúrico y el grupo control es notoriamente mayor en el primer grupo mencionado.

En el caso de las dimensiones dadas en el cuestionario cumplimentado por los profesores, se puede observar que en todas las subescalas el grupo fenilcetonúrico obtiene mayor puntuación que el grupo control. Hay que hacer especial mención sobre la subescala “Hiperactividad”, en la cual los datos muestran una puntuación total en esta subescala muy superior en los fenilcetonúricos en comparación al grupo control.

Por lo tanto, y concluyendo este punto, podemos decir que se han encontrado diferencias entre los grupos en relación con la puntuación obtenida de los datos recogidos, tanto de los cuestionarios para padres como de los cuestionarios para los profesores, de donde se percibe al grupo fenilcetonúrico como más propenso a presentar la sintomatología típica del TDAH en sus diferentes subtipos.

Para la conclusión que atiende al tercer objetivo planteado, se ha trabajado con las puntuaciones totales dadas por padres, tal y como marca la hipótesis de trabajo 1 que dice que la muestra de alumnos con fenilcetonuria va a puntuar significativamente más alto que los alumnos del grupo control en el cuestionario de Conners para padres. Esta hipótesis de trabajo se rechaza según el análisis inferencial. Con lo que a esto respecta, se puede plantear la posibilidad de que los padres de la muestra fenilcetonúrica muestran mayor interés y anteponen la enfermedad de sus hijos fenilcetonúricos a los otros posibles problemas dados, como puede ser la hiperactividad, quitándole, pues, importancia a esta última y centrándose más en la dieta y la consecución de logros de sus hijos, a los que les cuesta más que a los demás llegar a las mismas metas a causa de la fenilcetonuria. Esta podría ser una posible causa por la que la hipótesis de trabajo no se acepte.

En lo que respecta a las puntuaciones totales dadas por los profesores con las que se ha trabajado, como marca la hipótesis de trabajo 2, que indica que la muestra de alumnos con fenilcetonuria va a puntuar significativamente más alto que los alumnos del grupo control en el cuestionario de Conners para profesores. Como se ha visto en el análisis de datos, se ha aceptado la hipótesis de trabajo, lo cual sugiere que, tal y como hemos visto en el marco teórico, los resultados obtenidos en las muestras se corroboran con las inferencias, pudiendo así extrapolar dichas teorías a la población fenilcetonúrica extremeña. La aceptación de esta hipótesis, nos puede hacer pensar que los profesores, al ser más objetivos con los alumnos, tienen un criterio menos desvirtuado de las características de cada uno de ellos, pudiendo así, obtener una mayor fiabilidad en los datos, esto coincide con los estudios llevados a cabo por Loeber, Brinthaup y Green, 1990; Loeber, Green y Lahey, 1990.

Como hemos mencionado con anterioridad, para la revisión del resto de análisis aplicados a los datos de manera gráfica, será conveniente que se tenga en cuenta el estudio reflejado en el apéndice 3, del análisis realizado podemos decir lo siguiente:

- Aplicación de la Prueba K-S y Rachas para los datos obtenidos de la muestra fenilcetonúrica y control en cada uno de los cuestionarios versión padres y profesores en las puntuaciones totales, aceptando el principio de

normalidad y aleatoriedad todos los casos (gráficos 14, 15, 16,17, 20, 21, 22 y 23).

- Realización de la Prueba de Levene donde los resultados muestran que se acepta el principio de homocedasticidad para ambas muestras en la puntuación total de los datos obtenidos de los cuestionarios para padres (gráfico 18).
- Análisis con la Prueba T de Student para muestras independientes en la puntuación total de los datos de los cuestionarios aplicados a los padres donde los resultados demuestran que no existen diferencias significativas entre las medias obtenidas en la puntuación total, por lo que no aceptamos la hipótesis de trabajo 1 (gráfico 19).
- Realización de la Prueba de Levene para ambas muestras en la puntuación total de los cuestionarios versión profesores (gráfico 24), con la que se demuestra que no se puede aceptar el principio de homocedasticidad y por tanto se aplica la Prueba U de Mann Whitney ya que es una prueba no paramétrica (gráfico 25). Una vez analizados los datos volcados, vemos que existen diferencias significativas entre la media de las series de datos entre los dos grupos de muestra, con lo que aceptamos la hipótesis de trabajo 2.

La hipótesis de trabajo 3 dice que la muestra de alumnos fenilcetonúrcos, según el DSM-5, se diagnosticarán con TDAH ya que los indicadores diagnósticos están presentes en dos contextos diferentes de sus vidas. Como hemos visto, una de las dos primeras hipótesis se ha rechazado por lo que la hipótesis de trabajo 3 también debemos de rechazarla, ya que no existen diferencias significativas entre el grupo control y el grupo fenilcetonúrico en uno de los contextos estudiados y por tanto no se cumplen los criterios diagnósticos marcados por el DSM-5 (véase apartado 2 del capítulo 1).

En lo que respecta a la hipótesis de trabajo 4, para dar respuesta y comprobar si podemos aceptarla, debemos recurrir a la revisión de la literatura expuesta en los anteriores capítulos del marco teórico, concretamente en el tercer capítulo dónde se especifica que el sistema de inhibición se ha considerado como el déficit en los

niños PKU y que puede ser la base de otros déficits como el déficit de la memoria de trabajo (Diamond et al. 1997). En lo que refiere a los TDAH, en la literatura encontramos un autor que ha ido un paso más allá al sugerir un modelo a través del cual el déficit inhibitorio puede ser causa central a otros déficits cognitivos (Quay, 1997). Es por tanto que debemos aceptar la hipótesis de trabajo 4 que dice que existe un déficit primario en ambos trastornos que desencadena el resto de déficits cognitivos que se pueden apreciar (véase el apartado 13 del capítulo 3).

## 1. POSIBLES FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

---

En este apartado se quiere poner de manifiesto la necesidad que requiere la población fenilcetonúrica de un mayor número investigaciones que difiera del entorno médico, lo que no quiere decir que se sustituya una por otra, sino que se hagan más esfuerzos científicos en el área de las ciencias sociales sobre esta temática.

En lo que respecta a otras líneas diferentes de investigación, resultaría de gran interés un estudio comparativo de los niveles de estrés de estos niños fenilcetonúricos con respecto a la población general.

Otra posible línea podría ser el estudio sobre la integración de estos niños fenilcetonúricos entre el grupo de iguales, estudiar si se marcan diferencias significativas a la hora de interactuar con los de su edad.

Una tercera posible línea de investigación podría ser el estudio de las motivaciones y expectativas de este colectivo, pudiendo ver si existe algún tipo de decantación hacia un sector educacional/profesional u otro y comprobando el porqué de este interés.

Existe una infinidad de posibles líneas de investigación con respecto a este grupo reducido de personas que aún no se ha explorado y que resulta de gran interés para entender mejor a esta población, pudiendo así, facilitar su vida en la mayor medida de lo posible.

Con este trabajo, lo que se ha pretendido, es abrir un nuevo camino para investigar en este ámbito tan delimitado, invitando a los investigadores a profundizar en todos los campos existentes con una muestra tan interesante como es la fenilcetonúrica.

## 2. POSIBLES MEJORAS Y LIMITACIONES DEL TRABAJO

---

Este proyecto se ha centrado fundamentalmente en las puntuaciones totales obtenidas tanto de padres como de profesores, dejando un poco más de lado la significatividad de los valores obtenidos en las diferentes subescalas. Podría llegar a ser interesante saber en qué sintomatología hay mayores diferencias entre las muestras e indagar el porqué de esta probable diferencia.

Por otro lado, en lo referente al análisis de los ítems, en el presente trabajo se han indicado las directrices generales de los datos obtenidos, pudiera ser también interesante ver en qué medida se da una u otra proporción de datos en cada ítem, vislumbrando las diferencias entre los grupos ítem por ítem.

Otras posibles mejoras que se podrían haber incluido en este proyecto serían, por una parte, la incorporación de otros instrumentos diagnósticos y de evaluación que complementarían la información ya dada por los padres y profesores. Y por otra parte, incluir el factor “continuidad” a la investigación, convirtiéndola de este modo en longitudinal, así se podrían apreciar si existen diferencias significativas a lo largo del ciclo vital de cada sujeto.

En cuanto a las limitaciones de la investigación, la que más sobresale se circunscribe al tamaño de la muestra obtenida. El número de participantes (<30) puede restringir el poder para detectar diferencias significativas entre los grupos. Esta limitación, aunque debe ser tenida en cuenta, queda atenuada si tenemos en cuenta que otros estudios han presentado un tamaño muestral igual o incluso inferior (e.g. Chhabildas et al., 2001; Geurts et al., 2005; Nigg, 1999). A causa de tratarse de una enfermedad tan rara, existen muy pocos sujetos en Extremadura, por lo que queda muy limitada la investigación. No se han podido encontrar en Extremadura más niños que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión establecidos, por lo que podemos decir que esta muestra representa a la población total fenilcetonúrica extremeña de niños entre 8 y 13 años de edad con estas características definidas en los apartados 3.1, 3.2 y 3.3 del marco empírico.

Otra limitación es el hecho de que sólo se hayan empleado cuestionarios para profesores y padres de Conners tras realizar una entrevista semi-estructurada en la identificación del TDAH. La exclusiva dependencia de los índices de profesores y de padres para la detección de sintomatología de TDAH podría considerarse la mayor limitación del estudio, pero queda mitigada por el hecho de que otras investigaciones previas también han empleado sólo la escala para profesores o bien de padres del cuestionario Conners, fundamentándose en los criterios del DSM para la identificación de niños con TDAH (Baumgaertel et al., 1995; DuPaul et al., 1997; Klorman et al., 1999; Nolan, Gadow y Sprafkin, 2001; Wolraich et al., 1996). Hay que señalar además que algunos estudios afirman que la información de los profesores es la más útil para la distinción del TDAH y sus subtipos (Loeber, Brinthaup y Green, 1990; Loeber, Green y Lahey, 1990).

Por último, mencionar otra posible limitación de la investigación, ésta se relaciona con el tiempo. Para realizar una investigación en un alto grado de profundidad sobre un tema como este, podríamos invertir cantidades ingentes de tiempo, ya que cuanto más tiempo se dedique a la investigación, resultados más completos se obtendrían. No obstante los resultados logrados han sido satisfactorios para completar la tesis, aunque no se descarta realizar en un futuro próximo un estudio comparativo con los resultados presentados aquí.

---

## CONCLUSIONES

---

En este último apartado de la tesis doctoral, se expondrán las diferentes conclusiones a las que podemos llegar tras leer los capítulos anteriores, tanto en el marco teórico como en el marco empírico.

En el primer capítulo del marco teórico pudimos comprender en profundidad en qué consiste el trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Haciendo una recapitulación y basándonos en estudios del Instituto Nacional de Tecnologías de la Educación y de Formación del Profesorado (INTEF, 2014), podemos observar que en las últimas investigaciones confirman que el TDAH es un trastorno neurobiológico, con un fuerte componente genético, en el que los niveles de dopamina se ven afectados. Esta alteración, a su vez, causa importantes disfunciones cognitivas y desórdenes conductuales, emocionales, motivacionales y sociales, que impiden la adecuada adaptación al entorno de las personas que lo padecen. Es verdad que, si bien el ambiente no determina el TDAH, sí lo modula y lo estructura, contribuyendo de manera significativa al progreso o deterioro de la calidad de vida de los afectados.

La prevalencia que se maneja es digna de consideración, teniendo en cuenta que uno o dos niños por aula pueden presentar estas dificultades. El aumento del porcentaje de los casos registrados, la desconfianza en el procedimiento diagnóstico a través de la observación conductual y los fármacos utilizados en su tratamiento, convierten al déficit de atención e hiperactividad en uno de los trastornos más polémicos. La realidad es que los casos han aumentado en los últimos años ya que se dispone de herramientas por los que se detecta mejor. El avance en las técnicas de estudio cerebrales permite evidenciar que hay diferencias importantes a nivel anatómico y funcional, en comparación con las personas sin TDAH. Estas investigaciones ponen de relieve las indudables disfunciones cognitivas de la atención, del control inhibitorio, de la motivación o de la memoria de trabajo, entre otras, que se manifiestan a la hora de planificar, priorizar, resolver problemas, analizar, organizar, ejecutar, manejar el tiempo,



regular las emociones y las recompensas, manifestando además una ineludible aversión a la demora.

La genética también ha remarcado la intervención de los genes y de los neurotransmisores en el trastorno. Todo esto confirma que es un síndrome con entidad propia que merece toda nuestra atención. A modo preventivo, para evitar la aparición de consecuencias secundarias y otros trastornos comórbidos de peor pronóstico, es imprescindible la detección precoz, ya que los síntomas suelen aparecer antes de los doce años, tal y como nos indica el DSM-5.

El TDAH es un desorden complejo en todos sus aspectos, como hemos dicho, comenzando por la propia diagnosis, ya que la misma sintomatología se confunde con el comportamiento incansablemente curioso y activo que muestran todos los niños a esas edades tempranas en las que se empieza a detectar. En esos momentos, ni su funcionamiento cognitivo ni su cerebro han alcanzado un nivel de desarrollo suficiente como para determinar inequívocamente si existe alguna alteración o diferencia con respecto a sus pares.

A pesar de lo mencionado, no se debe desconfiar de la profesionalidad de los especialistas médicos a la hora de diagnosticar. Por tanto, el diagnóstico es clínico, partiendo de la información sobre los aspectos comportamentales, cognitivos, emocionales, sociales y, por supuesto, psicopedagógicos que recogen los adultos que conviven con el afectado. Con todos estos datos, los profesionales multidisciplinares especializados en el TDAH deben realizar un diagnóstico diferencial eficaz, que incluya o descarte además una posible comorbilidad.

Este trastorno del neurodesarrollo se asocia habitualmente a problemas en el contexto escolar, aunque no todo estudiante con TDAH tiene que presentar dificultades en el aprendizaje, lo más probable es que así sea y que, además, pueda manifestar problemas en aspectos de su funcionamiento personal y en sus relaciones sociales. Por este motivo, a parte del tratamiento multidisciplinar que ya hemos mencionado, requiere de la implicación de familias, profesionales médicos y docentes, abarcando las diferentes peculiaridades del niño.

Es por tanto que la familia y la escuela están llamadas al entendimiento y a la colaboración: “si no cuidamos la continuidad de la enseñanza y el apoyo desde ambos entornos, los aprendizajes se fragmentan y el proceso termina en fracaso”.

En el segundo capítulo del marco teórico nos hemos centrado en una revisión de la literatura sobre la fenilcetonuria. Tras ver los efectos de este trastorno en los afectados a nivel médico, educativo, social y psicológico, se puede destacar la importancia, al igual que en el TDAH, del diagnóstico precoz mediante el reconocimiento neonatal. De igual manera, enfatizar la importancia de la dieta restrictiva para este tipo de población para así poder evitar las consecuencias neurocognitivas que implican esta enfermedad. Es fundamental la educación nutricional a padres y afectados para que aprendan a realizar un tratamiento restrictivo en fenilalanina. Por tanto, el seguimiento a este grupo de defectos metabólicos debe de ser multidisciplinar, de manera que se involucren todas las especialidades directamente implicadas con el diagnóstico y tratamiento de los mismos, estableciendo estrategias que permitan al afectado y a su familia una calidad de vida satisfactoria y plena. Además de la ayuda de estos profesionales, será necesario que la familia esté plenamente volcada en todo de este proceso, haciéndose responsables de que los controles que se realizan los fenilcetonúricos estén dentro de los parámetros adecuados para su salud.

En lo que se refiere al tercer capítulo del marco teórico, éste procura una revisión sobre la literatura de la Fenilcetonuria que define las características de este trastorno y cómo se han relacionado con estudios hechos en relación al TDAH para así poder comparar entre ambos trastornos. Dicha comparación ha revelado que existen diferencias en la patología neuronal pero subyace un grupo de síntomas superficiales.

Como dijimos anteriormente, en la introducción, un genotipo muy diferente muestra un fenotipo similar. Los síntomas que se pueden superponer son: los de impedimentos visuales, déficits en la función motora, atención, memoria de trabajo, planificación e inhibición.

A lo largo de este último capítulo del marco teórico se ha sugerido que para ambos trastornos puede existir un déficit primario que desencadene el resto de déficits

cognitivos que se pueden apreciar, este déficit primario sería el de la inhibición del comportamiento. La posibilidad de que un déficit funcional común pueda contribuir a la PKU y al TDAH a pesar de su genética y etiología tan dispar es lo que hemos venido recopilando en los capítulos anteriores y que da respuesta a la hipótesis de trabajo 4, aceptándola en la presente tesis.

Se han descrito algunas evidencias que convergen (aunque no sean idénticas) de neuropatologías comunes. A raíz de la teoría, muchos déficits en el TDAH surgen desde el Sistema de Inhibición del Comportamiento descrito por Quay en 1997 y Stevenson (2011), a través del test “Stop Signal” desarrollado en su tesis, demuestra que existe una disfunción común en dicho sistema de inhibición de conducta para PKU y TDAH.

En lo que respecta al estudio empírico, y que da sentido a la tesis, podemos observar que se han recogido los datos de la población total de fenilcetonúricos extremeños dentro de los parámetros marcados por los criterios de inclusión y exclusión. Tras analizarlos e interpretarlos se ha podido sacar en claro que los objetivos definidos en la tesis se han cumplido y desarrollado adecuadamente. Las conclusiones a las que se puede llegar tras la investigación son que existen diferencias entre el grupo fenilcetonúrico y el grupo control, siendo el grupo fenilcetonúrico más propenso a presentar la sintomatología TDAH. Como hemos visto en la discusión, el resultado para el cuestionario Connors versión padres en lo que respecta a sus hijos con PKU no representan diferencias significativas con el grupo control aunque en la versión para profesores sí que existen estas diferencias. Una posible teoría ante estos resultados es que los padres prestan más atención a las consecuencias de la fenilcetonuria que al posible trastorno por déficit de atención e hiperactividad, ya que las consecuencias son muy diferentes en cuanto a la gravedad entre uno y otro. En lo que respecta a los resultados dados por los profesores, parece que puedan ser más objetivos a la hora de cumplimentar cuestionarios y esto le da mayor fiabilidad a sus datos.

Para finalizar con este apartado y a modo de resumen, se puede decir que todo parece apuntar a que los niños fenilcetonúricos extremeños tienden, con mayor predisposición, a padecer la sintomatología del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en sus diferentes subtipos, aunque la hipótesis de trabajo 3 no se

haya podido aceptar. Es por ello que sería conveniente prestar especial atención a la evaluación de estos niños PKU en lo que respecta al TDAH, puesto que existen mayores posibilidades de que lo padezcan.

---

## CONCLUSIONS

---

In this final section of the thesis, different conclusions will be exposed taking into account the previous chapters, including both the theoretical framework and empirical framework.

In the first chapter of the theoretical framework we could fully understand what the attention deficit disorder and hyperactivity is. Making a recap and based on studies by Instituto Nacional de Tecnologías de la Educación y de Formación del Profesorado (INTEF, 2014), we can observe that recent researches confirm that ADHD is a neurobiological disorder with a strong genetic component, where dopamine levels are affected. At the same time this alteration causes significant cognitive dysfunction and behavioral, emotional, motivational and social disorders that prevent people who suffer it from the adequate adaptation to the environment. It is true that while the environment does not determine ADHD itself, it modulates and structures it, contributing significantly to the progress or deterioration of the quality of life of those who are affected.

The prevalence that is handled is worthy of consideration, taking into account that one or two children per class may have these difficulties. The increase in the percentage of registered cases, the distrust of the diagnostic procedure through behavioral observation and drugs used to treat it makes the attention deficit and hyperactivity disorder one of the most controversial disorders. The reality is that cases have increased in recent years because there are tools that detect this disorder better. Progress in brain study techniques makes evident that there are important differences in anatomical and functional level compared with people without ADHD. These researches highlight the undoubted attention cognitive dysfunctions, inhibitory control, motivation or working memory among others, which are manifested in planning, prioritizing, solve problems, analyze, organize, execute, manage time, regulate emotions and rewards, besides expressing an unavoidable delay aversion.

Genetic has also noted genes and neurotransmitters intervention in the disorder. All this confirms that it is a particular syndrome that deserves our attention. A preventive measure to avoid the occurrence of side effects and other worse prognostic comorbid disorders is early detection, which is essential, since symptoms usually appear before the age of twelve, as DSM-5 points out.

As stated above, ADHD is a complex disorder in all its aspects, starting from the diagnosis itself, since the same symptoms are confused with the relentlessly curious and active behavior shown by all children in these early ages when it begins to be able to be detected. At such times, neither their cognitive functioning nor their brain have reached a sufficient level of development to determine unequivocally whether there is any alteration or difference from their peers.

Despite the above, do not distrust the professionalism of specialist doctors when it comes to diagnosing. Therefore, the diagnosis is clinical, based on the information on the behavioral, cognitive, emotional, social aspects and, of course, psychopedagogic aspects that adults who live with the person who suffer from this disorder can gather. With all these data, multidisciplinary professionals specialized in ADHD should make an effective differential diagnosis, including or discarding a possible comorbidity.

ADHD is usually associated with neurodevelopmental problems in the school context, although not all students with ADHD must present learning difficulties, it is likely to be so and, moreover, can manifest problems in aspects of personal functioning and in their social relationships. For this reason, apart from the multidisciplinary treatment already mentioned, it requires the involvement of families, medical professionals and teachers, covering the different characteristics of the child.

Therefore the family and the school are called to mutual understanding and cooperation, "if we do not care the continuity of teaching and support from both environments, learning will be fragmented and the process will end in failure."

In the second chapter of the theoretical framework we have focused on a review of the literature on phenylketonuria (PKU). After seeing the effects of this disorder in the affected persons at medical, educational, social and psychological level, we can

highlight the importance of early diagnosis by neonatal screening, as in ADHD. Similarly, emphasizing the importance of restrictive diet for this population in order to avoid neurocognitive consequences that involve this disease. Nutrition education to parents and people that suffer from it is vital to learn to make a restrictive treatment in phenylalanine. Therefore, monitoring this group of metabolic defects must be multidisciplinary, so all specialties should be involved in the diagnosis and treatment of them, establishing strategies that allow the affected people and their families to have a a full and satisfactory quality of life. Apart from the help of these professionals it will require that the family is fully involved in this process, being responsible for the checks that people suffering from phenylketonuria should perform are within the appropriate parameters for their health.

Regarding the third chapter of the theoretical framework, it provides a review of the PKU literature that defines the characteristics of this disorder and how they are related to researches about ADHD in order to compare between the two disorders. This comparison revealed that there are differences in neuronal pathology but a group of superficial symptoms underlies.

As mentioned above in the introduction, a very different genotype shows a similar phenotype. The symptoms that can be overlapped are: visual impairments, deficits in motor function, attention, working memory, planning and inhibition.

Throughout this last chapter of the theoretical framework it has been suggested that both disorders may have a primary deficit that triggers other cognitive deficits that can be noted. This primary deficit would be the inhibition of behavior. The possibility that a common functional deficits can contribute to PKU and ADHD despite their disparate genetics and etiology is what we have been collecting in the previous chapters and this is what responds to the working hypothesis 4, accepting it in the current thesis.

Some evidence that converge (although not identical) common neuropathology have been described. Following the theory, many deficits in ADHD arise from the Behavioral Inhibition System described by Quay in 1997 and Stevenson (2011), through the test "Stop Signal" developed in his thesis it shows that there is a

common dysfunction in the above mentioned Behavioral Inhibition System for PKU and ADHD.

With regard to the empirical study, which gives meaning to the PhD thesis, we see that the data collected is the total PKU population from Extremadura within the parameters set by the inclusion and exclusion criteria. After analyzing and interpreting these data we have been able to make it clear that the defined objectives in the thesis have been met and developed properly. The conclusions that can be reached after the research is that there are differences between the phenylketonuric group and the control group, being the most likely group to have ADHD symptoms the phenylketonuric one. As we saw in the discussion, the result for the parents version of the Conners' questionnaire regarding their PKU children do not represent significant differences in relation to the control group although in the version for teachers these differences do exist. One possible theory to these results is that parents pay more attention to the consequences of the possible phenylketonuria disorder than to the attention deficit disorder and hyperactivity one, as the consequences are very different in severity from one to another. With regard to the results given by teachers, it seems to be more objective when completing questionnaires and this gives greater reliability to the data.

To conclude this section and to sum up, one can say that everything seems to indicate that the PKU children from Extremadura tend to suffer the symptoms of attention deficit disorder and hyperactivity disorder in different subtypes with greater predisposition than non PKU children, although the working hypothesis 3 was unable to accept. That is why it would be wise to pay special attention to the evaluation of these PKU children regarding ADHD, since they are more likely to suffer from it.



---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

Abadie, V., Rey, F., Plaingier, F. et Rey, J. (1992). Evolutions: le relâchement du régime, l'âge de 5 ans, la phénylcétonurie typique. *Arch. Fr. Pediatr.*, 49, 773.

Abikoff, H. (1991). Cognitive Training in ADHD Children, less to it than meets the eye. *Journal of Learning Disabilities*, 24, 205-209.

Abikoff, H. & Klein, R. (1992). Attention-deficit hyperactivity and conduct disorder, comorbidity and implications for treatment. *Journal of Consulting Clinical Psychology*, 60(6), 881-892.

Acaap. (2001). NIMH Collaborative Multiste Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 40, 147-158.

Achenbach, T. M. (1978b). Psychopathology of Childhood, research problems and issues. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 46, 759-776.

Achenbach, T. M. (1991a). Manual for the child behavior checklist/4-18 and 1991 profile. Burlington, VT: Universidad de Vermont. Departamento de Psiquiatría.

Achenbach, T. M. (1991b). Manual for the teacher's report form and 1991 profile. Burlington, VT: Universidad de Vermont. Departamento de Psiquiatría.

Alexander, G. E., DeLong, M. R. & Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annuary review neuroscience*, 9, 357-381.

Allport, D. A., Tipper, S. P. & Chmiel, N. (1985). Perceptual integration and postcategorical filtering (pp. 119-211). En M. I. Posner y O. S. M. Marin (Dir). *Mechanisms of attention: attention and performance*. Nueva York: Erbaum.

Amador, J. A., Forns, M. y Martorell, B. (2001). Síntomas de desatención e hiperactividad-impulsividad: análisis evolutivo y consistencia entre informantes. *Anuario de Psicología*, 32, 51-66.

American Psychiatric Association (1980). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (3rd ed.) Washington, DC: Autor.

American Psychiatric Association (1987). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (3rd ed., rev.) Washington, DC: Autor.

American Psychiatric Association (1994). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.) Washington, DC: Autor.

American Psychiatric Association (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Version IV Text Revision. American Psychiatric Press.

American Psychological Association (2010). Publication Manual of the American Psychological Association (6th ed.) Washington, DC: Autor.

Anastopoulos, A.D. (2001). Assessing Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Hingham, M.A., U.S.A.: Kluwer Academic Publishers.

Anderson, P. J., & Leuzzi, V. (2010). White matter pathology in phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, 99, S3-S9.

Antshel, K. M. (2010). ADHD, learning, and academic performance in phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, 99, S52-S58.

Antshel, K. M. & Waisbren, S. E. (2003). Timing Is Everything: Executive Functions in Children Exposed to Elevated Levels of Phenylalanine. *Neuropsychology*, 17(3), 458-468.

Arnold, L. E., Abikoff, H. B., Cantwell, D. P., Conners, K., Elliott, G., Greenhill, L. L ... Wells, K. C. (1997b). National Institute of Mental Health Collaborative Multimodal Treatment Study of Children with ADHD (the MTA). *Archives of General Psychiatry*, 54, 865-870.

Arnstein, A., Steere, J. & Hunt, R. (1996). The Contribution of D2- Noradrenergic mechanisms to prefrontal cortical cognitive function. Potential significance for attention-deficit disorder. *Archives General of Psychiatry*, 53, 448- 455.

Arriman, B. E. y Cornejo, E. V. (1999). Una primera aproximación al diagnóstico y tratamiento de errores innatos del metabolismo. En: Colombo CM, Cornejo EV,

Arriman BE, editoras. Errores innatos en el metabolismo del niño (pp. 6-45). Santiago de Chile: editorial Universitaria.

August, G. J., Braswell, L. & Thuras, P. (1998). Diagnostic Stability of ADHD in a community sample of school-aged screened for disruptive behavior. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 26(5) 345-356.

Ávila, C. y Polaino-Lorente, A. (1997). Evaluación observacional y escalar de la hiperactividad (pp. 107-132). En A. Polaino-Lorente (Dir). *Manual de hiperactividad infantil*. Madrid: Unión Editorial.

August, G. J., Realmulto, G., Macdonald III, A. W., Nugent S. & Grosby, R. (1996a). Prevalence of ADHD and comorbid disorders among elementary school children screened for disruptive behavior. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 24(5), 571-595.

Aytaclar, S., Tarter, R., Kirisci, L. & Lu, S. (1999). Association between hyperactivity and executive cognitive functioning in childhood and substance use in early adolescence. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 38, 172-178.

Bandura, A. (1977). *Social learning theory*. Englewood Cliffs. Nueva York: Prentice-Hall. (Teoría del aprendizaje social. Madrid: Espasa-Calpe, 1982).

Banaschewski T., Ruppert S., Tannock R., Albrecht B., Becker A., Uebel H., ... Rothenberger A. (2006). Colour perception in ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47(6), 568-572.

Barkley, R.A. (1981). *Hyperactive children: a handbook for diagnosis and treatment*. New York: Guilford Press.

Barkley, R. A. (1987). The assessment of attention deficit hyperactivity disorder. *Behavioral Assessment*, 9, 207-233.

Barkley, R.A. (1990). *Attention deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment*. New York: Guilford Press.

Barkley, R.A. (1994). Impaired delayed responding: A unified theory of attention deficit hyperactivity disorder. En D.K. Routh (Ed.), *Disruptive behaviour disorders: Essays in honor of Herbert Quay*, 11-57. New York : Plenum.

Barkley, R.A. (1996). Attention deficit hyperactivity disorder. En E.J. Mash y R.A. Barkley (Eds.) *Child Psychopathology*. (pp.63-112). New York: Guilford Press.

Barkley, R.A. (1997a). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121, 65-94.

Barkley, R.A. (1997b). ADHD, self regulation, and time: Toward a more comprehensive theory. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 18, 271-279.

Barkley, R.A. (1997c). Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Developmental and Behavioral Pediatrics*, 18, 271-279.

Barkley, R.A. (1997d). *ADHD and the nature of self-control*. New York: Guilford Press.

Barkley, R.A. (1998a). Attention-deficit hyperactivity disorder. *Scientific American*, 179, 44-49.

Barkley, R.A. (1998b). *Attention-deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment*. (2<sup>a</sup> ed.). New York: Guilford Press.

Barkley, R.A. (1998c). El desorden de hiperactividad y déficit de atención. *Investigación y Ciencia*, 266, 48-53.

Barkley, R.A. (1999a). Response inhibition in attention-deficit hyperactivity disorder. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 5(3), 177-184.

Barkley, R.A. (1999b). *Niños hiperactivos. Cómo comprender y atender sus necesidades especiales. Guía completa del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH). Guías para padres*. Barcelona: Paidós.

Barkley, R.A (2001). The inattentive type of ADHD as a distinct disorder: What remains to be done. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 8, 489-493.

Barkley, R.A. & Biederman, J. (1997). Toward a broader definition of the age of onset criterion for attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36, 1204-1210.

Barkley, R.A.; DuPaul, G.J. & McMurray, M.B. (1990). A comprehensive evaluation of attention deficit disorder with and without hyperactivity as defined by research criteria. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 58(6), 775-789.

Barkley, R.A.; DuPaul, G.J. y McMurray, M.B. (1991). Attention deficit disorder with and without hyperactivity: Clinical response to three dose levels of methylphenidate. *Pediatrics*, 87, 519-531.

Barkley, R., Edwards, G., Laneri, M., Fletcher, K. & Metevia, L. (2001a). Executive functioning, temporal discounting, and sense of time in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and oppositional defiant disorder (ODD). *Journal of Abnormal Child Psychology*, 29, 541-546.

Barkley, R., Edwards, G., Laneri, M., Fletcher, K. & Metevia, L. (2001b). The efficacy of problem-solving communication training alone, behaviour management training alone, and their combination for parent-adolescent conflict in teenagers with ADHD and ODD. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 69(6), 926-941.

Barkley, R.A., Fischer, M., Edelbrock, C.S. & Smallish, L. (1990). The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria. I: An 8-year prospective follow-up study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 29, 546-557.

Barkley, R.A., Grodzinsky, G. & Dupaul, G.J. (1992). Frontal lobe functions in attention deficit disorder with and without hyperactivity: A review and research report. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 20, 163-188.

Barkley, R. A., Koplowitz, S., Anderson, T. & McMurray, M. B. (1997). Sense of time in children with ADHD: effects of duration, distraction, and stimulant medication. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 3, 359-369.

Barkley, R.A., McMurray, M.B., Edelbrock, C.S. & Robbins, K. (1989). The response of aggressive and non-aggressive ADHD children to two doses of methylphenidate. *Journal American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 28, 873-881.

Barkley, R.A. & Murphy, K. (1998). *Attention-deficit hyperactivity disorder: A clinical workbook* (2<sup>a</sup> ed.). New York: Guilford Press.

Barkley, R.A., Murphy, K. & Kwasnik, D. (1996). Psychological adjustment and adaptative impairments in young adults with ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 1, 41-54.

Baumgaertel, A., Wolraich, M. & Deitrich, M. (1995). Comparison of diagnostic criteria for TDAH in a German elementary school sample. *Journal American of Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 34, 629-638.

Baker, G. B., Bornstein, R., Rouget, A., Ashton, S., Van Muyden, J., & Coutts, R. (1991). Phenylethylaminergic mechanisms in attention-deficit disorder. *Biological Psychiatry*, 29(1), 15-22.

Beasley, M. G., Castello, P. M. & Smith, I. (1994). Outcome of treatment in young adults with phenylketonuria detected by Soutine neonatal screening between 1964 and 1971. *Q. J. Med.*, 87, 155.

Bennett, K. (2000). Screening for externalizing behavior problems. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39, 1341-1343.

Bickel, H., Gerrard, J. & Hickmans, E. M. (1953). Influence of phenylalanine intake on Phenylketonuria. *Lancet*, 2, 14-812.

Biederman, J., Faraone, S., Milberger, S., Curtis, S., Chen, L., Marris, ... Spencer, T. (1996a). Predictors of persistence and remission of ADHD into adolescence, results from a four-year prospective follow-up study. *Journal of American Academy of Child and Adolescent*, 35(3) 343-351.

Biederman, J., Faraone, S. V., Keenan, K., Benjamin, J., Krifcher, B., Moore, C ... Tsuang, M. (1992). Futher evidence for family- genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 49, 728-738.

Biederman, J., Faraone, S., Milberger, S. & Doyle, A. (1993a). Diagnoses of attention-deficit hyperactivity disorder from parent reports predict diagnoses based on teacher reports. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 32(2), 315-322.

Biederman, J., Faraone, S.V., Doyle, A., Lehman, B. K., Kraus, Y., Perrin, J. & Tsuang, M. T. (1993b). Convergence of the child behavior checklist with structured interview-based psychiatric diagnoses of ADHD children with and without comorbidity. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 34, 1241- 1251.

Biederman, J., Faraone, S. V. & Mick, E. (1995a). High risk for attention deficit hyperactivity disorder among children of parents with childhood onset of the disorder, a pilot study. *American Journal of Psychiatry*, 152, 431-435.

Biederman, J., Wilens, T., Mick, E., Milberger, S., Spencer, T. J. & Faraone, S. V. (1995b). Psychoactive substance use disorders in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), effects of ADHD and psychiatric comorbidity. *American Journal of Psychiatry*, 152, 1652-1658.

Biederman, J., Mick, E., Faraone, S. V. & Burback, M. (2001). Patterns of remission and symptom decline in conduct disorder: a four year prospective study of an ADHD sample. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 40, 290-298.

Biederman, J., Faraone, S., Milberger, S., Garcia, J., Chen, L., Mick, E., Greene, R. & Russell, R. (1996b). Is childhood oppositional defiant disorder a precursor to adolescent conduct disorder? findings from a fouryear follow-up study of children with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35(9), 1193-1204.

Biederman, J., Baldessarini, R.J., Wright, V., Keenan, K ,& Faraone, S. (1993). A double-blind placebo controlled study of desipramine in the treatment of ADD: III. Lack of impact of comorbidity and family history factors on clinical response. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 32, 199-204.

Biederman, J., Milberger, S., Faraone, S.V., Guite, J. & Wharburton, R. (1994). Associations between childhood asthma and ADHD: Issues of Psychiatric

comorbidity and familiarity. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 33, 842-848.

Biederman, J., Newcorn, J. & Sprich, S. (1991). Comorbidity of ADHD with conduct, depressive, anxiety and other disorders. *American Journal of Psychiatry*, 148, 564-577.

Biederman, J., Faraone, S. V. & Mick, E. (1995a). High risk for attention deficit hyperactivity disorder among children of parents with childhood onset of the disorder, a pilot study. *American Journal of Psychiatry*, 152, 431-435.

Birch, H.G. (1964). *Brain damage in children. The biological and social aspects.* Baltimore: Williams and Wilkins.

Blau, A. (1936). Mental changes following head trauma in children. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 35, 722-769.

Blau, N. & Blaskovics, M. E. (1996). Hyperphenylalaninemia. In: Blau N, Duran M, Blaskovics M. E., editors. *Phisichian's guided to the Laboratory diagnosis of metabolic diseases.* (pp. 65 78) London: Chapman & Hall Medicalp.

Bourneville, E. (1897). *Le traitement medico-pedagogique des differentes formes de l'idiotie.* Paris: Alcan.

Bradley, C. (1937). The behavior of children receiving benzedrine. *Am J Psychiatry*, 94, 577-585

Bradley, C y& Bowen, M. (1940). School performance of children receiving amphetamine (benzedrine) sulphate. *American Journal of Orthopsychiatry*, 10, 782- 788.

Bradley, C. & Green, E. (1940). Psychometric performance of children receiving amphetamine (benzedrine sulphate). *American Journal of Psychiatry*, 97, 388-394.

Braswell, L. & Bloomquist, M. C. (1991). *Cognitive behavioral therapy with attention deficit hyperactive disorder children.* Nueva York: Guilford.

Brenton, D. P. & Lilburn, M. (1996). Maternal phenylketonuria: a study from the United Kingdom. *Europ J Pediat.*, 155(1), 80-177.



Brown, T.E. (2000). Attention-deficit disorders and comorbidities in children, adolescents, and adults. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.

Buist, N. R. & Tuerck, J. M. (1992). The practitioner's role in newborn screening. *Pediatr Clin Nor Am.*, 39(2),199-211.

Burgard P., Schmidt E., Rupp A., Schneider W. & Bremer H. J. (1996). Intellectual development of the patients of the German collaborative study of children treated for phenylketonuria. *Eur. J. Pediatr.*, 155(1), 33.

Burns, G. L., Boe, B., Walsh, J. A., Sommers-Flanagan, R. & Teegarden. L. A. (2001). *Journal of Abnormal Child Psychology*, 29, 339-349.

Cabanyes-Truffino, J. y Polaino-Lorente, A. (1991). Trastornos de la atención, hiperactividad infantil y fracaso escolar: una hipótesis neuropsicológica explicativa. *Revista Complutense de Educación*, 2(1), 27-42.

Cabanyes, J. y Polaino-Lorente, A. (1997e). El perfil psicopatológico del niño hiperactivo: análisis sintomatológico y clínico (pp. 65-80). En A. Polaino- Lorente (dir). *Manual de hiperactividad infantil*. Madrid: Unión Editorial.

Cadesky, E. B., Mota, V. L. & Schachar, R. J. (2000). Beyond words: how do children with ADHD and/or conduct problems process nonverbal information about affect? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39, 1160-1167.

Calderón, C. (2003). Trastorno por déficit de atención con hiperactividad: programa de tratamiento cognitivo-conductual. Tesis doctoral, Universitat de Barcelona, Barcelona, España.

Campistol, J. (2000). Síndromes epilépticos del primer año de vida y errores congénitos del metabolismo. *Rev Neurol.*, 30(1), 60-74.

Canto, S. (2014). La fenilcetonuria. Recuperado de: [www.metabolicos.es/wp-content/uploads/2014/.../trabajosilvia20131.pdf](http://www.metabolicos.es/wp-content/uploads/2014/.../trabajosilvia20131.pdf)

Cantwell, D. (1996). Attention Deficit Disorder, a review of the past 10 years. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35(8), 978-987.

Cantwell, D. (1997). Introduction the scientific study of child and adolescent psychopathology, the Attention Deficit Disorder syndrome. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36(8), 1033-1035.

Cantwell, D. P. & Baker, L. (1991). Association between attention deficit-hyperactivity disorder and learning disorders. *Journal of Learning Disabilities*, 24(2), 88-95.

Cantwell, D., Lewinsohn, P., Rohde, P. & Seeley, J. (1997). Correspondence between adolescent report and parent report of psychiatric diagnostic data. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36(5), 610-619.

Castellanos, F. X., Giedd, J. N., Hamburger, S. D, Marsh, W. L. & Rapoport, J. L. (1996a). Brain morphometry in Tourette syndrome, the influence of comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurology*, 47, 1581- 1583.

Castellanos, F. X., Giedd, J. N., Marsh, W. L., Hamburger, S. D., Vaituzis, C., Kickstein, D. P., ... Rapoport, J. D. (1996b). Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 53, 607-616.

Cerone, R., Schiaffino, M., Stefano, S. D., & Veneselli, E. (1999). Phenylketonuria: diet for life or not? *Acta Paediatrica*, 88(6), 664-666.

Chess, S. (1960). Diagnosis and treatment of the hyperactive child. *New York State Journal of Medicine*, 60, 2379-2385.

Chhabildas, N.; Pennington, B.F. & Willcutt, E.G. (2001). A comparison of the Neuropsychological profiles of the DSM-IV Subtypes of ADHD. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 29(6), 529-540.

Christ, S. E., Huijbregts, S. C. J., de Sonnevile, L. M. J., & White, D. A. (2010). Executive function in early-treated phenylketonuria: profile and underlying mechanisms. *Molecular Genetics and Metabolism*, 99, S22-S32.

Christ, S. E., Moffitt, A. J., & Peck, D. (2010). Disruption of prefrontal function and connectivity in individuals with phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, 99, S33-S40.

Clouston, T.S. (1899). Stages of over-excitability, hypersensitiveness, and mental explosiveness in children and treatment by the bromides. *Scottish Medical and Surgical Journal*, 4, 481-490.

Colby, C. L. (1991). The neuroanatomy and neurophysiology of attention. *Journal of Child Neurology*, 16, S90-S118

Conners, C. K. (1969). A teacher rating scale for use in drug studies with children. *American Journal of Psychiatry*, 126, 884-888.

Conners, C. K. (1970). Symptom patterns in hiperkinetic, neurotic, and normal children. *Child Development*, 41, 667-682.

Conners, C.K. & Barkley (1985). Rating scales and checklists for child psychopharmacology. *Psychopharmacological Bulletin*, 21, 809-815.

Conners, C.; March, J.S.; Erhardt, D. & Butcher, T. (1995). Assessment of attention deficit disorders (ADHD): Conceptual issues and future trends (Monograph). *Journal of Psychoeducational Assessment*, 28, 185-204.

Conners, C. K. (1997a). *Conners' Parent Rating Scale- Revised Manual*. Nueva York: Multi- Health Systems.

Conners, C. K. (1997b). *Conners' Teacher Rating Scale- Revised Manual*. Nueva York: Multi- HealthSystems.

Conners, C. K., Sitarenios, G., Parker, J. D. A. & Epstein, J. N. (1998a). The revised Conners' Parent RatingScale (CPRS-R), factor structure, reliability, and criterion validity. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 26(4), 257-268.

Conners, C.K., Sitarenios, G., Parker, J.D.A. & Epstein, J.N. (1998b). Revision and restandardization of the Conners teacher rating scale (CTRS-R), factor structure, reliability, and criterion validity. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 26(4), 270-291.

Cornejo V., Castro G., Fernández E., Cabello J. F., Raimann, E., De la Parra, A., ... Colombo, M. (2012). Modelo chileno de seguimiento a largo plazo para fenilcetonuria (PKU). *Acta Pediatr Mex* 33(6), 301-307.

Cruz, M. (1983). *Tratado de Pediatría*. (5 ed.). Barcelona: ESPAXS.

Crystal, D. S., Ostrander, R., Chen, R. S & August, G. J. (2000). Multimethod assessment of psychopathology among DSM-IV subtypes of children with attention deficit hyperactivity disorder: self, parent and teacher report. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 29, 189-205.

Cunill R. y Castells, X. (2015). Trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Medicina Clínica*, 144(8), 370-375.

Danforth, J. & DuPaul, G. (1996). Interrater reliability of teacher rating scales for children with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 18(3), 227-237.

Desviat L. R., Pérez B., García M. J., Martínez-Pardo M., Baldellou A., Arena J., ... Ugarte M. (1997). Relationship between mutation genotype and biochemical phenotype in a heterogeneous Spanish phenylketonuria population. *Eur J Hum Genet.*, 5(4), 196-202.

Diamond, A., & Herzberg, C. (1996). Impaired sensitivity to visual contrast in children treated early and continuously for phenylketonuria. *Brain*, 119(2), 523.

Diamond, A., Prevor, M. B., Callender, G., & Druin, D. P. (1997). Prefrontal cortex cognitive deficits in children treated early and continuously for PKU. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, 62(4), 1-208.

Diane, B. (1998). La instructiva historia de la fenilcetonuria. *Mundo Científico*, 194, 48-51.

Díaz Atienza, J. (2010). Manual de hiperactividad infantil. Recuperado de <http://adolescenciaantisocial.blogspot.com.es/2010/08/manual-hiperactividad-infantil-joaquin.html>

Dosil, A. (2004). Necesidades educativas especiales y familia. Simposio presentado al IV Congreso Internacional de Psicología y Educación: "Calidad Educativa". Almeria, (30 y 31 de marzo, 1 y 2 de abril). (Presidente de mesa).

Douglas, M. (1975). Deciphering a meal. In *Implicit Meanings: Essays in Anthropology*, Routledge and Kegan Paul. Londres.

Douglas, V. I. (1972). Stop, Look and Listen: the problem of sustained attention and impulsive control in hyperactive and normal children. *Canadian Journal of Behavioural Science*, 4(4), 259-282.

Douglas, V. I. (1980). Higher mental processes in hyperactive children: Implications for training: En R. Knights & D. Bakker (Eds.), *Treatment of Hyperactive and learning disordered children*, (pp. 65-92). Baltimore: University Park Press.

Douglas, V. I. (1983). Attention and cognitive problems (pp. 280-329). En M. Rutter (Dir), *Developmental neuropsychiatry*. Nueva. york: Guilford Press.

Douglas, V. I., Barr, R. G., Desilets, J. & Sherman, E. (1995). Do high doses of stimulants impair flexible thinking in attention deficit hyperactive disorder? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 34(7), 877-885.

DuPaul, G, Guevremont, D. & Barkley, R. (1991a). Attention deficit hyperactivity disorder. En T. Kratoxhwill y R. Morris. *The practice of child theray*. Nueva York: General Psychology Series.

DuPaul, G.J.; Power, T.J.; Anastopoulos, A.D.; Reid, R.; McGoey, K.E e Ikeda, M.J. (1997). Teacher ratings of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms: Factor structure and normative data. *Psychological Assessment*, 9, 436- 444.

Durston S., Tottenham N. T., Thomas K. M., Davidson M. C., Eigsti I. M., Yang Y., ... Casey B. J. (2003). Differential patterns of striatal activation in young children with and without ADHD. *Biological Psychiatry*, 53(10), 871-878.

Dworniczak, B., Kalaydjieva, L., Pankoke, S., Aulehla-Scholz, C., Allen, G. & Horst, J. (1992). Analysis of exon 7 of the human phenylalanine hydroxylase gene: a mutation hot spot. *Hum Mut.*, 1(2), 46-138.

Edelbrock, C., Rende, R., Plomin, R. & Thompson, L. A. (1995). A twin study of competence and problem behavior in childhood and early adolescence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 36, 775-785.

Eirís, J. (2012). Neurobiología del TDAH. Artículo presentado en el XXI Congreso Nacional de Medicina de la Adolescencia, Santiago de Compostela.

Epstein, M. A., Shaywitz, S. E., Shaywitz, B. A. & Woolston, J. L. (1991). The boundaries of attention deficit disorder. *Journal of Learning Disabilities*, 24(2), 78-86.

Eysenck, S. B. G., Easting, G. & Pearson, P. R. (1984). Age norms for impulsiveness, venturesomeness and empathy in children. *Personality and Individual Differences*, 5, 315-321.

Fallon, T. & Schwab-Stone, M. (1994). Determinants of reliability in psychiatric surveys of children age 6-12. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 35, 1391-1408.

Faraone, S. V. (1996). Discussion of, genetic influence on parent-reported attention-related problems in a norwegian general population twin sample. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35, 596-599.

Faraone, S. V., Biederman, J., Krifcher, B., Keenan, K., Norman, D., Seidman, L. J., ... Chen, W. J. (1993). Evidence for the independent familial transmission of attention deficit hyperactivity disorder and learning disabilities, results from a family genetic study. *American of Psychiatry*, 150(6), 891-895.

Faraone, S., Biederman, J., Chen, W., Milberger, S., Warbuton, R. & Tsuang, M. (1995). Genetic heterogeneity in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), gender, psychiatric comorbidity, and maternal ADHD. *Journal of Abnormal Psychology*, 104(2), 334-345.

Faraone, S. V., Biederman, J., Weber, W. & Russell, R. L. (1998b). Psychiatric, neuropsychological, and psychosocial features of DSM-IV subtypes of attention deficit hyperactivity disorder, results from a clinically referred sample. *Journal of Abnormal Child and Adolescent Psychiatry*, 37(2), 185-193.

Faraone, S., Biederman, J. & Friedman, D. (2000). Validity of DSM-IV subtypes of attention deficit hyperactivity disorder, a family study perspective. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39, 300- 307.

Faraone, S.V. & Biederman, J. (1998). Neurobiology of ADHD. *Biology and Psychiatry*, 44, 951-958.

Faraone, S.V.; Biederman, J. & Monuteaux, M.C. (2000). Attention- Deficit Disorder and Conduct Disorder in girls: Evidence for a familial subtype. *Society of Biological Psychiatry*, 48, 21-29.

Faraone, S., Biederman, J., Mennin, D., Wozniak, J. & Spencer, T. (1997a). Attention deficit hyperactivity disorder with bipolar disorder, a familial subtype? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36(10), 1378-1387.

Faraone, S.V.; Biederman, J.; Weber, W. & Russell, R.L. (1998). Psychiatric, neuropsychological, and psychosocial features of DSM-IV subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: Results from a clinically referred sample. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 37, 185-193.

Feingold, B. F. (1975). *Why your Child is hyperactive*. New York: Random House.

Feingold, B. F. (1979). *The Feingold Cookbook for Hyperactive Children*. Random House

Feldmann, R., Denecke, J., & Pietsch , M. (2002). Phenylketonuria: no specific frontal lobe-dependent neuropsychological deficits of early-treated patients in comparison with diabetics. *Pediatric Research*, 51(6), 761.

Feldmann, R., Denecke, J., Grenzebach, M., & Weglage, J. (2005). Frontal lobe-dependent functions in treated phenylketonuria: Blood phenylalanine concentrations and long-term deficits in adolescents young adults. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 28(4), 445-455.

Fergusson, D. M., Horwood, L. J. & Lloyd, M. (1991). Confirmatory factor models of attention deficit and conduct disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 32, 257-274.

Fergusson, D. M. & Horwood, L. J. (1993a). The structure, stability, and correlations for the trait components of conduct disorder, attention deficit and anxiety withdrawal. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 34(5), 749-766.

Fergusson, D. M., Horwood, J. y Lynskey, M. T. (1993b). Prevalence and comorbidity of DSM-III-R diagnoses in a birth cohort of 15 year olds. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 32, 1127-1134.

Fernier, D. (1876). *The functions of the brain*. New York, Putnam.

Fletcher, K., Fischer, M., Barkley, R. & Smallish, L. (1996). Asequential analysis of the mother adolescent interactions of ADHD, ADHD/ODD, and normal teenagers during neutral and conflict discussions. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 24(3), 271-297.

Fletcher, J. M., Morris, R. D. & Francis, D. J. (1991). Methodological issues in the classification of attention related disorder. *Journal of Learning Disabilities*, 24, 72-77.

Frick, P. J. (1994). Family dysfunction, the disruptive behavior disorders. A review of recent empirical findings. En T.H. Ollendick y R.J. Prinz, *Advances In Clinical Child Psychology*, 16, 203-227.

Friedman, E. G., Koch, R., Azen, C., Levy, H., Hanley, W., Matalon, R., ... De La Cruz, F. (1996). The International Collaborative Study on maternal phenylketonuria: organization, study design and description of the sample. *Eur J Pediatr.*, 155(1), 61-158.

Fonseca, A. C. (1998). Problemas de atenção e hiperactividade na criança e no adolescente, questões e perspectivas actuais. *Psychologica*, 19, 7-41.

Forns, M. (1993). *Evaluación Psicológica Infantil*. Barcelona: Barcanova.



Gámez, A., Pérez, B., Ugarte, M. & Desviat, L. R. (2000). Expression analysis of phenylketonuria mutations. Effect on folding and stability of the phenylalanine hydroxylase protein. *J Biol Chem.*, 275(38), 29737-29742.

Garaigordobil, M. (1998). *Evaluación Psicológica: Bases teórico- metodológicas, situación actual y directrices de futuro*. Salamanca: Amarú.

García, M<sup>a</sup> I. (1994). La atención: fases y mecanismos (pp. 279-300). En V. Bermejo (Dir). *Desarrollo cognitivo*. Madrid: Síntesis.

Gaub, M.; Carlson, C.L. (1997). Behavioral characteristics of DSM-IV ADHD subtypes in a school-based population. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 25, 103-111.

Geller, B., Warner, K., Williams, M. & Zimmerman, B. (1998a). Prepubertal and young adolescent bipolarity versus ADHD, assessment and validity using the wash-u-ksads, CBCL and TRF. *Journal of Affective Disorders*, 51, 93-100.

Geller, B., Bolhofner, K., Craney, J. L., Williams, M., Delbello, M. P. & Gundersen, K. (2000). Psychosocial functioning in a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39, 1543-1548.

Gerring, J. P., Brady, K. D., Chen, A., Vasa, R., Grados, M., Bandeen- Roche, K. J., ... Denckla, M. B. (1998). Premofbid prevalence of ADHD and development of secondary ADHD after closed head injury. *Journal of Abnormal Child and adolescent Psychiatry*, 37(6), 647-654.

Geurts, H. M.; Verté, S.; Oosterlaan, J. ; Roeyers, H. & Sergeant, J.A. (2005). ADHD subtypes: do they differ in their executive finctioning profile? *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20, 457-477.

Gillis, J. J., Gilber, J. W., Pennington, B. F. & Defries, J. C. (1991). Attention deficit disorder in reading disabled twins, evidence for a genetic etiology. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 4, 303-315.

Gjetting, T., Petersen, M., Gulberg, P. & Guttler, F. (2001). Missense mutations in the N-terminal domain of human phenylalanine hydroxylase interfere with binding of regulatory phenylalanine. *Am J Hum Genet*, 68(6), 1353-1360.

Goldman, R. & Rakic, P. S. (1998). Tomography of cognition: parallel distributed networks in primate association cortex. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 11, 137-156.

Goyette, C.H., Conners, C.K. & Ulrich, R.F. (1978). Normative data on revised Conners parent and teacher rating scales. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 6(2), 221-236.

Gomez, R. & Sanson, A. V. (1994). Mother child interactions and noncompliance in hyperactive boys with and without conduct problems. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 35, 477-490.

Guía Metabólica (2014). Cromosoma 12 [Figura]. Recuperado de <http://www.guiametabolica.org/ecm/fenilcetonuria-pku/info/genetica-fenilcetonuria-hiperfenilalaninemia>

Guía Metabólica (2015). Síntesis y reciclaje de BH4 [Figura]. Recuperado de <http://www.guiametabolica.org/ecm/defectos-tetrahydrobiopterina-bh4/info/defectos-tetrahydrobiopterina-bh4>

Guía Metabólica (2015). Herencia autosómica [Figura]. Recuperado de <http://www.guiametabolica.org/ecm/defectos-tetrahydrobiopterina-bh4/info/defectos-tetrahydrobiopterina-bh4>

Guldberg P., Rey F., Zschocke J., Romano V., François B., Michiels L., ... Güttler F. (1998). A European multicenter study of phenylalanine hydroxylase deficiency: classification of 105 mutations and general system for genotype-based prediction of metabolic phenotype. *Am J Hum Genet*, 63, 9-71.

Gutiérrez, A. I. H. (2013). Protocolo de atención de enfermería en PKU. Elaboración de un plan de cuidados. I Congreso virtual de Errores Congénitos del Metabolismo. Desarrollado en Internet.

Gutiérrez, E., Barrios, B. y Tabeada, N. (2002). Valoración clínica, psicológica y de laboratorio a niños con Hiperfenilalaninemia benigna al nacimiento. *Rev Cubana Ped*, 74. Recuperado de <http://bvs.sld.cu/revista/ped/vol7-4-02/ped02402.html>.

Gutiérrez, E., Barrios, B., Mar, J., Echevarría, P., Daniani, A. y Alonso, F. (1993). Estudio de portadores de Fenilcetonuria y otras Hiperfenilalaninemias por prueba de tolerancia a la Fenilalanina. *Rev Cubana Ped.*, 65(2), 88-92.

Guthrie, R. (1996). The introduction of newborn screening for Phenylketonuria: a personal history. *Europe J Pediatr.*, 155(1), 4-5.

Guthrie, R. & Susi, A. (1963). A simple phenylalanine method for detecting Phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics*, 32, 43-338.

Guttler, F. & Guldberg, P. (2000). Mutation analysis anticipates dietary requirements in phenylketonuria. *Eur J Pediatr.*, 159, 3-150.

Halperin, J. M., O'brien, J. D., Newcorn, J. H., Healey, J. M., Pascualvaca, D. M., Wolf, L. E. & Young, J. G. (1990b). Validation of hyperactive, aggressive, and mixed hyperactive/aggressive childhood disorders, a research note. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 31(3), 455-459.

Harris, H. (1980). *Parcial enzymes deficiencies in heterozygotes: the principles of human biochemical genetics.* (pp. 9-247). Amsterdam: Elsevier.

Heller, T. L., Baker, B. L., Henker, B. & Hinshaw, S. P. (1996). Externalizing behavior and cognitive functioning from preschool to first grade, stability and predictors. *Journal of Clinical Child Psychology*, 25, 376-387.

Herbert, M. (1964). The concept and testing of brain damage in children: A review. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 5, 197-217.

Hinshaw, S. (1987a). On the distinction between attentional deficits hyperactivity and conduct problems aggression in child psychopathology. *Psychological Bulletin*, 101(3), 443-463.

Hoffmann, H. (1858). *Der Struwelpeter: oder lustige Geschichten und drollige Bilder für Kinder von 3-6 Jahren.* Traductor: Canicio V. (1987). Pedro Melenas:

Historias muy divertidas y estampas aún más graciosas. Editorial: José J. de Olañeta. Palma de Mallorca, España.

Holbrow, P.L. y Berry, P.S. (1986). Hyperactivity and learning disabilities. *Journal of Learning Disabilities*, 19, 426-431.

Hommes, F. A., Eller, G. A. & Taylor, E. H. (1982). Turnover of the fatty acid component of myelin and myelin proteins in experimental hyperphenylalaninemia. Relevance to termination of dietary treatment. *J Inher Metab Dis.*, 21, 95-102.

Hooks, K., Milich, R. & Pugzles, E. (1994). Sustained and selective attention in boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Child Psychology*, 23(2), 69-77.

Hoza, B., Pelham, W. E., Milich, R., Pillow, D. & McBride, K. (1993). The self-perceptions and attributions of attention deficit hyperactivity disorder and nonreferred boys. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 21(3), 271-286.

Hsia, D. Y. (1960). The laboratory detection of Phenylketonuria. *Clin Chem Acta*, 5, 4-471.

Huijbregts, S., de Sonnevile, L., Licht, R., Sergeant, J., & van Spronsen, F. (2002). Inhibition of prepotent responding and attentional flexibility in treated phenylketonuria. *Developmental Neuropsychology*, 22(2), 481-499.

Huijbregts, S., De Sonnevile, L., Licht, R., Van Spronsen, F., Verkerk, P., & Sergeant, J. (2002). Sustained attention and inhibition of cognitive interference in treated phenylketonuria: associations with concurrent and lifetime phenylalanine concentrations. *Neuropsychologia*, 40(1), 7-15.

Hynd, G. W., Hern, K. L., Novey, E. S., Elliopulos, D., Marshall, R., González, J. J. & Voeller, K. K. (1993). Attention deficit hyperactivity disorder and asymmetry of the caudate nucleus. *Journal of Child Neurology*, 8, 339-347.

Iborra, I. (2014). Trastornos de conducta, según el dsm-5. Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir. Recuperado de <http://online.ucv.es/resolucion/trastornos-de-conducta-segun-el-dsm-5/>

Ichinose H., Ohye T., Matsuda Y., Hori T., Blau N., Burlina A., ... Nagatsu T. (1995). Characterization of mouse and human GTP cyclohydrolase I genes: mutations in patients with GTP cyclohydrolase I deficiency. *J Biol Chem.*, 270, 71- 10062.

Ireland, W.E. (1877). *On idiocy and imbecility*. London: Churchill.

Jennings, I. G., Cotton, R. G. & Kobe, B. (2000). Structural interpretation of mutations in phenylalanine hydroxylase protein aids in identifying genotype-phenotype correlations in FAnylketonuria. *Eur J Hum Genet.*, 8(9), 683-696.

Jensen, P.S. (2001). ADHD comorbidity and treatment outcomes in the MTA. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 40, 134- 136.

Jensen, P.S. (2003). Comorbidity and Child Psychopathology: Recommendations for the Next Decade. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 31(3), 293-300.

Jensen, P.S.; Martin, D. & Cantwell, D.P. (1997). Comorbidity in ADHD: implications for research, practice, and DSM-IV. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psyziatry*, 36(8), Aug., 1065-1079.

Jensen, P. S., Shervette, R. E., Xenakis, S. N. & Richters, J. (1993). Anxiety and depressive disorders in attention deficit disorder with hyperactivity: New findings. *American Journal of Psychiatry*, 150, 1203-1209.

Jensen, P., Wtanabe, H., Richters, J., Roper, M., Hibbs, E., Salzberg, A. & Liu, S. (1996). Scales, diagnoses, and child psychopathology, II. cMparing the CBCL and the DISC against external validators. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 24(2), 151-168.

Jervis, G. A. (1947). Studies on phenylpyruvic oligophrenia. The position of the metabolic error. *J Biol Chem*, 169, 56-651.

Kagan, J., Rossman, B. L., Day, A., Albert, J. & Phillips, W. (1964). Information processing in the child: significance of analytic and reflective attitudes. *Psychological Monographs*, 78(1), 1-37.

Kahn, E. & Cohen, L.H. (1934). Organic drivenness. A brain stem syndrome and an experience with case reports. *New England Journal of Medicine*, 210, 748- 756.

- Karlovic, D., Zoricic, Z., Buljan, D., Crnkovic, D. & Martinac, M. (2002). Correspondence between DSM-IV ADHD and ICD-10 hyperkinetic disorder in croatian sample. *Acta Clinica Croatia*, 41, 323-326.
- Kaufman, S., Holtzman, N. A., Milstein, S., Butler, I. J. & Krumholz, A. (1975). Phenylketonuria due to a deficiency of dihydropterine reductase. *New England J Med*, 293, 90-785.
- Kayaalp, E., Treacy, E., Waters, P. J., Byck, S., Nowarcki, P. & Scriver, C. R. (1997). Human phenylalanine human mutations and hyperphenylalaninemia phenotype: a metanalysis of genotype-phenotype correations. *Am J Hum Genet.*, 61, 17-1309.
- Kazdin, A.E.; Esveldt-Dawson, K. & Loar, L.L. (1983). Correspondence of teacher ratings and direct observations of classroom behavior of psychiatric inpatient children. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 11, 549-564.
- Kendall, P (1993). Cognitive behavioral therapies with youth, guiding theory, current status, and emerging developments. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 61(2), 235-247.
- Kendall, J. (1998). Outlasting Disruption: The Process of Reinvestment in Families with ADHD Children. *Qualitative Health Research*, 8(6), 839- 857.
- Kendall, J. (1999). Sibling Accounts of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Family Process*, 38(1), 117-136.
- Kendall, P. & Wilcox, L. (1980). Cognitive behavioral treatment for impulsivity, concrete versus conceptual training in non-self-controlled problem children. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 48(1), 80-91.
- Kevles, D. J. (1997). Au nom de l'eugenisme: génétique et politique Dans le monde anglosaxon. *Revue d'histoire des sciences*, 50(4), 499-500.
- Kure S., Hou D. C., Ohura T., Iwamoto H., Suzuki S., Sugiyama N., ... Narisawa K. (1999). Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Pediatrics*, 135(3), 375-378.

Klorman, R., Hazel-Fernandez, L.A., Shaywitz, S.E., Fletcher, J. M., Marchione, K.E., Holahan, J. M., ... Shaywitz, B.A.. (1999). Executive functioning deficits in ADHD are independent of oppositional defiant or reading disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 38(9), 1148-1155.

Knudsen, G., Hasselbalch, S., Toft, P., Christensen, E., Paulson, O., & Lou, H. (1995). Blood-brain barrier transport of amino acids in healthy controls and in patients with phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 18(6), 653-664.

Krause W., Halminski M., McDonald L., Dembure P., Salvo R., Freides D.& Elsas L. (1985). Biochemical and neuropsychological effects of elevated plasma phenylalanine in patients with treated phenylketonuria. A model for the study of phenylalanine and brain function in man. *Journal of Clinical Investigation*, 75(1), 40.

Kuhl, P., Olek, K., Wandenbach, P. & Grzeschik, K.H. (1979). Assignment of a gene for human quinoid-dihydropteridine reductase (QDPR, EC 1.6.5.1) to chromosome 4. *Hum Genet.*, 53, 9-47.

Kuljis, R.O. (1999). Evaluación neurobiológica de los trastornos del aprendizaje. *Revista de Neurología*, 29(4), 326-331.

LadyofHats (2007). Complete neuron cell diagram [Figura]. Recuperado de [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Complete\\_neuron\\_cell\\_diagram\\_es.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Complete_neuron_cell_diagram_es.svg)

Lahey, B. B., Applegate, B., McBurnett, K., Biederman, J., Greenhill, L., Hynd, ... Shafer, D. (1994). DSM-IV field trials for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *American Journal Psychiatry*, 151, 1673-1685.

Lahey, B. B. & Carlson, C. L. (1991). Validity of the diagnostic category of attention deficit disorder without hyperactivity, a review of the literature. *Journal of Learning Disabilities*, 24(2), 110-120.

Lahey, B. B., Pelham, W. E., Stein, M. A., Loney, J., Trapanin, C., Nugent, ... Baumann, B. (1998). Validity of DSM-IV attention deficit hyperactivity disorder for younger children. *Journal of Abnormal Child and Adolescent Psychiatry*, 37(7), 695-702.

Laufer, M.; Denhoff, E. & Solomons, G. (1957). Hyperkinetic impulsive disorder in children's behavior problems. *Psychosomatic Medicine*, 19, 38-49.

Le Moal, M. E. (1995). Mesocorticolimbic dopamine neurons: functional and regulatory roles (pp. 283-294). En F. Kupfer (Dir). In *Psychopharmacology: the fourth generation for progress*. Nueva York: Raven Press.

Levin, P.M. (1938). Restlessness in children. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 39, 764-770.

Levy, H. L. (1991). Nutritional therapy in inborn errors of metabolism. In Desnick, R. J. (ed.), *Treatment of Genetic Disease*, Churchill and Livingstone. (pp. 1-22) Nueva York.

Levy, H. L. & GHAVAMI, M. (1996). Maternal phenylketonuria: a metabolic teratogen. *Teratology*, 53(3), 176-184.

Ley orgánica para la mejora de la calidad educativa (LOMCE) (Ley Orgánica 8/2013, 9 de diciembre). *Boletín Oficial del Estado*, nº 295, 2013, 10 diciembre

Loeber, R., Brinthaup, V. P. & Green, S. M. (1990). Attention deficits, impulsivity, and hyperactivity with or without conduct problems: Relationships to delinquency and unique contextual factors. En R.J. McMahon & R. De V. Peters (Eds.), *Behavior Disorders of Adolescence*, (pp. 39-61). New York: Plenum Press.

Loeber, R., Green, S.M. & Lahey, B.B. (1990). Mental health professionals' perception of the utility of children, mothers, and teachers as informants on childhood psychopathology. *Journal of Clinical Child Psychology*, 19, 136-143.

Logan, G.D.; Cowan, W.B. y Davis, K. (1984). On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: A model and a method. *Journal of Experimental Psychology and Human Perceptual Performance*, 10, 276-292.

Logan, G.D. & Burkell, J. (1986). Dependence and independence in responding to double stimulation: a comparison of stop, change, and dual-task paradigms. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 12, 549-563.



Loney, J. (1987). Hyperactivity and aggression in the diagnosis of attention deficit disorder (pp. 99-135). En B.B Lahey & A. E Kazdin (Dir). *Advances in learnign clinical child psychology*. Nueva York: Plenum.

López, C. y García, J. (1997). *Problemas de atención en los niños*. Madrid: Pirámide.

Lufi, D. & Parish-Plass, J. (1995). Personality assessment of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychology*, 51(1), 94-99.

Mackeith, R.C. & Bax, M.C.O. (1963). *Minimal cerebral dysfunction*. Papers from the International Study Group held at Oxford. Little Club Clinics in Development Medicine, London: Heinemann.

Maganto, C. (1995). Instrumentos aplicados para la evaluación y el diagnóstico en psicopatología infantil. En J. Rodríguez (ed.). *Psicopatología del niño y del adolescente*. Sevilla: Manuales Universitarios.

Magee, A. C., Ryan, K., Moore, A. & Trimble, E. R. (2002). Follow up of fetal outcome in cases of maternal phenylketonuria in Northern Ireland. *Arch Dis Child fetal Neonatal Ed.*, 87, 43-141.

Marchetta, N.; Hurks, P.; Krabbendam, L. & Jolles, J. (2008). Interference control, working memory, concept shifting, and verbal fluency in adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Neuropsychology*, 22(1), 74- 84.

Marcos, L. M. (2002). *Perfeccionamiento del tratamiento dietético de Fenilcetonuria en Cuba*. (Tesis para optar por el título de Máster en Nutrición en Salud Pública). Instituto de Nutrición e Higiene de los alimentos. Cuba: Ciudad Habana.

Martin, J. H. (1989). *Neuroanatomy: text and atlas*, Norwalk, Connecticut: Appleton and lange. (Citado por Swanson et al. 1998).

Martínez, L (2006). *Las hiperfenilalaninemias*. Cuba, La Habana.

Martínez-Pardo. M., Marchante, C., Dalmau, J., Pérez, M. y Bellón, J. (2002) *Protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las hiperfenilalaninemias*.

Recuperado de

<http://www.docencia.med.uchilecVpos/Obstetricia/Textos/012htm>.

Martínez, R. (1995). Metodología de las Ciencias del Comportamiento. Psicometría: Teoría de los tests psicológicos y educativos. Madrid: Ed. Síntesis Psicología.

Mason, D. J., Humphreys, G. W., & Kent, L. S. (2003). Exploring selective attention in ADHD: visual search through space and time. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 44(8), 1158-1176.

Maudsley, H. (1867). *The Psysiology and pathology of the mind*. London, Macmillan.

Mayes, S. D., & Calhoun, S. L. (2007). Learning, attention, writing, and processing speed in typical children and children with ADHD, autism, anxiety, depression, and oppositional-defiant disorder. *Child Neuropsychology*, 13(6), 469-493.

McBurnett, K., Lahey, B.B. & Pfiffner, L.J. (1993). Diagnosis of attention deficit disorders in DSM-IV: Scientific basics and implications for education. *Exceptional Children*, 60(2), 107-117.

McBurnett, K., Pfiffner, L.J. & Frick. (2001). Symptom properties as a function of ADHD type: an argument for continued study of sluggish cognitive tempo. *Journal of Abnormal Psychology*, 29, 207-213.

McBurnett, K., Pfiffner, L.J. & Ottolini, Y.L. (2000). Types of ADHD in DSM-IV. En P.J. Accardo, T.A. Blondis, B.A. Whitman, & M.A. Stein (Eds.), *Attention deficits and hyperactivity in children and adults: Diagnosis, treatment, management* (2nd ed.), (pp.229-239). New York: Marcel Dekker.

McBurnett, K., Pfiffner, L.J., Willcutt, E., Tamm, L., Lerner, M., Ottolini, Y.L. & Furman, .B. (1999). Experimental cross-validation of the DSMIV types of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 38, 17-24.

McDonald, S., Bennett, K., Chambers, H., & Castiello, U. (1999). Covert orienting and focusing of attention in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychologia*, 37(3), 345-356.

Meichenbaum, D. H. & Goodman, J. (1981). Entrenar a niños impulsivos a sí mismos, un método para desarrollar el auto-control (pp. 397-414).. En A. Ellis y F. Grieger (Dir). Manual de terapia racional - emotiva. Bilbao: Desclée de Brouwer.

Meliá, A. (2007). Dificultades del Aprendizaje de las Matemáticas en niños con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad: comparación de los perfiles cognitivos y metacognitivos. Tesis doctoral, Universitat de València, Valencia, España.

Mephisto spa (2012). Hidroxilación de la fenilalanina [Figura]. Recuperado de [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hidroxilaci%C3%B3n\\_de\\_la\\_fenilalanina.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hidroxilaci%C3%B3n_de_la_fenilalanina.png)

Meyer, M. J. & Zentall, S. S. (1995). Influence of loud behavioral consequences on attention deficit hyperactivity disorder. Behavior Therapy, 26, 351-370.

Milich, R., Hartung, C. M., Martin, C. A. & Haigler, E. D. (1994). Behavioral disinhibition and underlying processes in adolescents with disruptive behavior disorders (pp. 109-138). En D. K. Routh (Dir), Disruptive behavior disorders in childhood. Nueva York: Plenum Press.

Miller, L., Koplewicz, H. & Klein, R. (1997). Teacher ratings of hyperactivity, inattention and conduct problems in preschoolers. Journal of Abnormal Child Psychology, 25(2), 113-119.

Miranda, A. et al. (2000). Intervención psicopedagógica en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Revista de Neurología Clínica, 1, 203-216.

Miranda, A. y Santamaría, M. (1986). Hiperactividad y dificultades de aprendizaje. Análisis y técnicas de recuperación. Valencia: Promolibro.

Miranda, P. y Jarque, S. (1999). La intervención con estudiantes con TDAH: hacia un enfoque contextualizado y multidisciplinar (pp. 303-316). En J. N. García (Dir). Intervención psicopedagógica en los trastornos del desarrollo. Madrid: Pirámide.

Mitsis, E., McKay, K., Schulz, K., Nuevacorn, J. & Halperin, J. (2000). Parent-teacher concordance for DSM-IV attention deficit hyperactivity disorder in a clinic referred

sample. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39, 308-313.

Molina, B. S. G., Smith, B. H. & Pelham, W. (2001). Factor structure and criterion validity of secondary school teacher rating of ADHD and ODD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 29, 71-82.

Morgan, A. E., Hynd, G. W., Riccio, C. A. & Hall, J. (1996). Validity of DSM- IV ADHD predominantly inattentive and combined types, relationship to previous DSM diagnoses subtype differences. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35(3), 325-333.

Multimodal Treatment in Study in Children with ADHD (MTA) Cooperative Group (1999a). A 14-randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 56, 1073-1086.

Multimodal Treatment in Study in Children with ADHD (MTA) Cooperative Group (1999b). Moderators and mediators of treatment response for children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 56, 1088-1096.

Nada-Raja, S., Langley, J., McGee, R., Williams, S., Begg, D. y Reeder, A. (1997). Inattentive and hyperactive behaviors and driving offenses in adolescence. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36(4), 515-522.

Navarro, M. I. (2009). *Procesos cognitivos y ejecutivos en niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad: una investigación empírica*. Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

Newcorn, J. H., Halperin, J. M., Jensen, P. S., Abikoff, H. B., Arnold, L. E., Cantwell, D. P. ... Vittiello, B. (2001). Symptom Profiles in Children with ADD: effects of comorbidity and gender. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 40, 137-145.

Nigg, J. T., Swanson, J. M., & Hinshaw, S. P. (1996). Covert visual spatial attention in boys with attention deficit hyperactivity disorder: lateral effects, methylphenidate response and results for parents. *Neuropsychologia*, 35(2), 165-176.

Nigg, J.T. (1999). The ADHD response-inhibition deficit as measured by the stop task: replication with DSM-IV combined type, extension and qualification. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 27(5), 393-402.

Nigg, J. T., Blaskey, L. G., Stawicki, J. A. & Satchek, J. (2004). Evaluating the Endophenotype Model of ADHD Neuropsychological Deficit: Results for Parents and Siblings of Children with ADHD Combined and Inattentive Subtypes. *Journal of Abnormal Psychology*, 113, 614-625.

Nigg, J.T., Hinshaw, S.P., Carte, E.T. & Treuting, J.J. (1998). Neuropsychological correlates of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder: explainable by comorbid disruptive behavior or reading problems? *Journal of Abnormal Psychology*, 107(3), 468-480.

Nolan, E.E.; Gadow, K.D. & Sprafkin, J. (2001). Teacher reports of DSM-IV ADHD, ODD, and CD symptoms in schoolchildren. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 40, 241-249.

Northyp, J., Jones, K., Broussard, C. & George, T. (1995). A preliminary comparison of reinforcer assessment methods for children with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Applied Behavior Analysis*, 28, 99-100.

Nussbaum, R. L., McInnes, R. R. & Willard, H. F. (2001). The Molecular and Biochemical Bases of Genetic Disease. In: Schmitt W, Lewis Grigg L, editors. *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*. (6<sup>a</sup> ed.) (pp. 53-203) Philadelphia: W.B. Saunders Company.

Organización Mundial de la Salud (1992). CIE-10: Décima revisión de la clasificación internacional de las enfermedades. Trastornos mentales y del comportamiento: descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. Ginebra: Meditor.

Organización Mundial de la Salud: Archivos del informe sobre la salud en el mundo. Informes 2001. Recuperado de [www.who.int/entity/whr/previos/es](http://www.who.int/entity/whr/previos/es)

Pasamanick, B.; Knobloch, H. & Lilienfeld, A.M. (1956). Socioeconomic status and some precursors of neuropsychiatric disorder. *American Journal of Orthopsychiatry*, 26, 594-601.

Paul, D. B. & Edelson, P. J. (1988). The struggle over metabolic screening. En Chadarevian, S. & Kamminga, H. (2003). *Molecularizing Biology and Medicine: New Practices and Alliances 1910s-1970s*, 203-220. Harwood academic publishers.

Pavuluri M. N., Yang S., Kamineni K., Passarotti A. M., Srinivasan G., Harral E. M., ... Zhou X. J. (2009). Diffusion tensor imaging study of white matter fiber tracts in pediatric bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 65(7), 586-593.

Penrose, L. S. (1946). Phenylketonuria, a problem in eugenics. *Lancet*, 949

Perrin, S. & Last, C. G. (1996). Relationship between ADHD and anxiety in boys, results from a family study, *Journal of the American Academy Child and Adolescent Psychiatry*, 35(8), 988-996.

Perry, T. L. (1967). A simple test for heterozygote for FC. *Clin Chem Acta*, 15, 30-426.

Pine, D., Shaffer, D., Schonfeld, I. & Davies, M. (1997). Minor physical anomalies, modifiers of environmental risks for psychiatric impairment? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36(3), 395-403.

Pineda, D., Ardila, A., & Rosselli, M. (1999). Neuropsychological and behavioral assessment of ADHD in seven-to twelve-year-old children. *Journal of Learning Disabilities*, 32(2), 159.

Pitcher, T. M., Piek, J. P., & Hay, D. A. (2003). Fine and gross motor ability in males with ADHD. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 45(8), 525-535.

Pliszka, S., McCracken, J. & Maas, J. (1996). Catecholamines in attention deficit hyperactivity disorder, current perspectives. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35(3), 264-272.

Posner, M. I., Nissen. M. J. & Ogden, W. C. (1978). Attended and unattended processing modes: the role of set for spatial location (pp. 137-157). En H. L. Pick y I. J. Saltzman (Dir). Modes of perceiving and processing information. Hillsdale, NJ: Erlbaum.

Presentación, M. J., Pinto, V., Meliá, A. y Miranda, A. (2009). Efectos sobre el contexto familiar de una intervención psicosocial compleja en niños con TDAH. Escritos de psicología, 2(3). Recuperado de [http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1989-38092009000200003&script=sci\\_arttext](http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1989-38092009000200003&script=sci_arttext)

Profirio, H., Fernandes, J. B. & Borges, L. (1998). A intervenção psicofarmacologica na perturbação da hiperactividade com defice da atenção. Psychologica. Revista da Faculdade de Psicologia e de Ciencias da Educação de Coimbra, 201-207.

Quay, H. C. (1997). Inhibition and attention deficit hyperactivity disorder. Journal of Abnormal Child Psychology, 25, 7-13.

Raimann, E., Cornejo, V., Perales, C. G., Barros, T., Moraga, M. y Colombo, M. (1992). Diagnóstico precóz de Fenilcetonuria. Seguimiento de 2 casos. Rev Med Chile., 120, 26-1022.

Rapin, I. (1964). Brain damage in children. En J. Brenneman (Ed.), Practice of pediatrics (Vol. 40). Hagerstown, MD: Prior.

Rapport, M. D., Scanlan, S. E. & Denney, C. B. (1999). Attention deficit hyperactivity disorder and scholastic achievement, a model of dual developmental pathways. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 40, 1169-1183.

Reich, W., Shayka, M. & Taiblenson, C. H. (1988). Diagnostic Interview for Children and Adolescent-Revised, version 7.2. Lourdes Ezpeleta, traductora (1991). Manuscrito no publicado. Whashington University: Division of Child Psychiatry, St. Louis.

Reid, R., DuPaul, G. J., Power, T. J., Anastopoulos, A. D., Rogers- Adkinson, D., Noll, M. y Riccio, C. (1998). Assessing culturally different students for attention deficit

hyperactivity disorder using behaviour rating scales. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 26(3), 187-198.

Román, J.M. (1996). El aprendizaje de la "tolerancia" en la familia. En B. Bombín (Ed.): *Tolerancia y Adicciones Sociales*, (pp. 323-331). Valladolid: Ayuntamiento de Valladolid.

Román, J.M. y Musitu, G. (1989). Las relaciones familiares en la prepubertad. *Revista de Psicología Universitas Tarraconenses*, 11(1), 57-74.

Rommelse N. N., Altink M. E., Oosterlaan J., Buschgens C. J., Buitelaar J., De Sonneville L. M., Sergeant J. A. (2007). Motor control in children with ADHD and non affected siblings: deficits most pronounced using the left hand. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48(11), 1071-1079.

Rowe, K. S. & Rowe, K. J. (1997). Norms for parental ratings on Conners' abbreviated Parent-Teacher-Questionnaire: implications for the design of behavioral rating inventories and analyses of data derived from them. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 25, 425-451.

Rubia K., Alegría A. A. y Brinson H. (2014). Anomalías cerebrales en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad: una revisión. *Rev Neurol*, 58(1): S3-18.

Sánchez, S. y Román, J. M. (1993). Decremento de comportamientos disruptivos e incremento de rendimiento escolar en la educación primaria. En Ramón, J.; Musitu, G.; Gracia, E. y Borjano, E. (coordinadores): *La intervención psicosocial: programas y experiencias*, (pp. 265-276). Madrid: Editorial Popular.

Sandberg, S. & Barton, J. (2002). Historical development. En Sandberg, S. (ed.), *Hyperactivity and Attention Disorders of Childhood*. West Nyack, NY, USA: Cambridge University Press.

Sarkissian, C. N., Boulais, D. M., McDonald, J. D. & Scriver, C. R. (2000). A Heteroallelic mutant mouse model: A new orthologue for human hyperphenylalaninemia. *Mol Genet Metab*, 69(3), 94-188.



Schachar, R. (1991). Childhood Hyperactivity. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 32(1), 155-191.

Schachar, R. & Logan, G. D. (1990a). Impulsivity and inhibitory control in normal development and childhood psychopathology. *Developmental Psychology*, 26(5), 710-720.

Schachar, R. & Logan, G. D. (1990b). Are hyperactive children deficient in attentional capacity? *Journal of Abnormal Child Psychology*, 18(5), 180-189.

Schachar, R., Logan, G. D., Waschmuth, R. & Chajczyk, D. (1988). Attaining and maintaining preparation: a comparison of attention in hyperactive, normal and disturbed control children. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 16, 361-370.

Schachar, R., Mota, V.L., Logan, G.D., Tannock, R. & Klim, P. (2000). Confirmation of an inhibitory control deficit in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 28, 227-236.

Schachar, R.J., Tannock, R. & Logan, G. (1993). Inhibitory control, impulsiveness, and attention deficit hyperactivity disorder. *Clinical Psychology Review*, 13, 721-739.

Schmidt, E., Burgard, P. & Rupp, A. (1996). Effects of concurrent phenylalanine levels on sustained attention and calculation speed in patients treated early for phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics*, 155, 82-86.

Schmidt, K. L., Stark, K. D., Carlson, C. L. & Anthony, B. J. (1998). Cognitive factors differentiating attention deficit hyperactivity disorder with and without a comorbid mood disorder. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 66(4), 673-679.

Schulz, K. P., Halperin, J. F. M., Nuevacorn, J. F., Sharma, V. & Gabriel, S. (1997). Plasma cortisol and aggression in boys with ADHD. *Journal of the American Academy Child and Adolescent Psychiatry*, 36(5), 605-609.

Scriber, C. R., Kaufman, S., Eisensmith, R. C. & Woo, S. L. C. (1995). The Hyperphenylalaninemias. In: Scriber CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The*

metabolic and molecular bases of inherited disease (7 ed.) (pp. 76-1015). New York: McGraw-Hill Inc.

Scriver C. R., Hurtubise M., Konecki D., Phommarinh M., Prevost L., Erlandsen H., ... Sarkissian C. (2003). What a locus specific knowledgebase can do. *Hum Mutat*, 21, 333-344.

Seidman, L., Biederman, J., Faraone S., Weber, W. & Quелlette, C. (1997a). Toward defining a neuropsychology of attention deficit-hyperactivity disorder, performance of children and adolescents from a large clinically referred sample. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 65(1), 150-160.

Seidman, L.J.; Biederman, J.; Monuteaux, M.C.; Doyle, A. & Faraone, S. (2001). Learning disabilities and executive dysfunction in boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychology*, 15(4), 544-556.

Seidman, L.J., Biederman, J., Valera, E.M., Monuteaux, M.C., Doyle, A.E. y Faraone, S.V. (2006). Neuropsychological functioning in girls with Attention-Deficit/Hyperactivity disorder with and without learning disabilities. *Neuropsychology*, 20(2), 166-177.

Sergeant, J. A. (1995). Hyperkinetic disorder revisited (pp. 7-17). En J. A. Sergeant (Dir). *Eunthydis: European approaches to hyperkinetic disorder* Amsterdam: Author.

Shaywitz, B. & Shaywitz, S. (1991a). Comorbidity, a critical issue in attention deficit disorder. *Journal of Child Neurology*, 6, S13-S22.

Shaywitz, S. E. & Shaywitz, B. A. (1991b). Introduction to the special series on attention deficit disorder. *Journal of Learning Disabilities*, 24(2), 68-77.

Shelton, T. & Barkley, R. (1994). Critical issues in the assessment of attention deficit disorder in children. *Topic in Language Disorder*, 14(4), 26-41.

Sherman, D. K., McGue, M. K. & Iacono, W. G. (1997a). Twin concordance for attention deficit hyperactivity disorder, a comparison of teachers' and mothers' reports. *American Journal Psychiatry*, 154, 532-535.

Sherman, D., Iacono, W. & McGue, M. (1997b). Attention deficit hyperactivity disorder dimensions, a twin study of inattention and impulsivity hyperactivity. *Journal of the American Academy Child and Adolescent Psychiatry*, 36(6), 745-753.

Simonoff, E., Pickles, A., Meyer, J. M., Silberg, J. L., Maes, H. H., Loeber, R., ... Eaves, L. J. (1997). The Virginia Twin Study of adolescent behavioral development. Influences of age, sex, and impairment on rates of disorder. *Archives of General Psychiatry*, 54, 801-808.

Slomkowski, C., Klein, R. & Mannuzza, S. (1995). Is Self-esteem an important outcome in hyperactive children? *Journal of Abnormal Child Psychology*, 23(3), 303-315.

Slusarek, M., Velling, S., Bunk, D. & Eggers, C. (2001). Motivational effect on inhibitory control in children with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 40, 355-363.

Solanto, M. V., Abikoff, H., Sonuga-Barke, E., Schachar, R., Logan, G. D., Wigal, T., ... Turkel, E. (2001). The ecological validity of delay aversion and response inhibition as measures of impulsivity in ADHD: a supplement to the NIMH multimodal treatment study of ADHD. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 29, 215-228.

Solari, A. J. (1999). Genética bioquímica. Errores Congénitos del metabolismo. En su: *Genética Humana. Fundamentos y aplicaciones en medicina* (2ª ed.) (pp. 30-213) Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.

Sonneville, L. M. J., Schmidt, E., Michel, U., & Batzler, U. (1990). Preliminary neuropsychological test results. *European Journal of Pediatrics*, 149, 39-44.

Sonuga-Barke, E.J.; Houlberg, K. & Hall, M. (1994). When is "impulsiveness" not impulsive? The case of hyperative children's cognitive style. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 35, 1247-1253.

Sonuga-Barke, E. J. S., Lamparelli, M., Stevenson, J., Thompson, M. & Henry, A. (1994b). Behaviour problems and pre-school intellectual attainment: the

associations of hyperactivity and conduct problems. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 35, 949-960.

Sonuga-Barke, E. J. S., Taylor, E. & Hepinstall, E. (1992). Hyperactivity and delay aversion: II. The effect of self versus externally imposed stimulus presentation periods on memory. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 33, 387-398.

Soutullo, C. (2003). Diagnóstico y tratamiento farmacológico del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad. *Medicina Clínica (Barc)*, 120(6), 222-226.

Sprich-Buckminster, S., Biederman, J., Milberger, S., Faraone, S.V. & Lehman, B.K. (1993). Are perinatal complications relevant to the manifestation of ADD? Issues of comorbidity and familiarity. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 32, 1032-1037.

Stevenson, M. (2011). Do Phenylketonuria and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Share a Common Dysfunction? A "Behavioural Inhibition System" Hypothesis (Tesis doctoral). University of Otago, Dunedin, New Zealand.

Still, G. F. (1902). Some abnormal psychical conditions in children. *Lancet*, I, 1008-1012.

Strauss, A.A. & Lehtinen, L.E. (1947). *Psychopathology and education of the brain injured child*. New York: Grune & Stratton.

Stroop, J.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643-662.

Svensson, E., Wang, Y., Eisensmith, R. C., Hagenfeldt, L., Woo, S. L. C. (1993). Three polymorphisms but no disease-causing mutations in the proximal part of the promoter of the phenylalanine hydroxylase gene. *Eur J Hum Genet.*, 1(4), 306-313.

Swanson, J. M., Posner, M. I., Potkin, S., Bonforte, S., Youpa, D., Fiore, C., ... Crinella, F. (1991b). Activating tasks for the study of visuo-spatial attention in ADHD children: a cognitive anatomical approach. *Journal of Child Neurology*, 6, 119-127.

Swanson, J. M., Wigal, S., Greenhill, L. L., Browne, R., Waslid, B., Lerner, M., ... Cantwell, D. P. (1998). Analog classroom assessment of adderall in children with ADHD. *Journal of Abnormal Child and Adolescent Psychiatry*, 37(5), 519-526.

Tannock, R. (1998). Attention deficit hyperactivity disorder, advancing cognitive, neurobiological and genetic research. *Journal of Child Psychiatry and Psychology*, 39(1), 65-99.

Tannock, R. (1998a). Attention deficit hyperactivity disorder: Advances in cognitive, neurobiological, and genetic research. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 39, 65-100.

Tannock, R. (1998b). Cognitive and behavioral correlates (Abstract). NIH Consensus Development Conference on Diagnosis and Treatment of Attention deficit Hyperactivity Disorder, 43-51. Recuperado de [www.addbalance.com/add/nih/consensus\\_abstracts.htm](http://www.addbalance.com/add/nih/consensus_abstracts.htm)

Teeter, P. A. & Semrud-Clikeman, M. (1995). Integrating neurobiological, psychosocial, and behavioural paradigms, a transactional model for the study of ADHD. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 10, 433-461.

Teichner, M. H., Ito Y., Glod, C. A. & Barber, N. I. (1996). Objective measurement of hyperactivity and attentional problems in ADHD. *Journal of the American Academy Child and Adolescent Psychiatry*, 35, 334-342.

Thome, J. & Jacobs, K.A. (2004). Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a 19th century children's book. *European Psychiatry*, 19, 303-306.

Thony, B., Heizmann, C. W. & Mattei, M. G. (1994). Chromosomal location of two human genes encoding tetrahydrobiopterinmetabolizing enzymes: 6-pyruvoyltetrahydropterin synthase maps to 11q22.3-q23.3, and pterin-4- alpha-carbinolamine dihydratase maps to 10q22. *Genomics*, 19, 68-365.

Thony, B., Leimbacher, W., Blau, N., Harvie, A. & Heizmann, C. W. (1994). Hyperphenylalaninemia due to defects in tetrahydrobiopterin metabolism: molecular characterization of mutations in 6- pyruvoyl-tetrahydropterin synthase. *Am J Hum Genet*, 54, 782-792.

Tompson, L., Riggs, P., Mikulich, S. y Crowley, T. (1997). Contribution of ADHD symptoms to substance problems and delinquency in conduct-disordered adolescents. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 24(3), 325-347.

Tredgold, A.F. (1908). *Mental deficiency (Amentia)*. New York: W. Wood.

Trites, R. L., Blouin, A. G. & Laprade, K. (1982). Factor analysis of the Conners Teacher Rating Scale based on a large normative sample. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 50, 615-623.

Tudela (1992). Atención (pp. 119-162). En J. Mayor. y J. L. Pinillos (Dir). *Tratado de psicología General, Atención y Percepción*. Madrid: Alhambra.

Valero, L. (1997). La evaluación del comportamiento infantil: características y procedimientos. *Apuntes de Psicología*, 51, 51-79.

Van der Meere, J.J. (1996). The role of attention. En Sandberg S.T. (ed.), *Monographs in Child and Adolescent Psychiatry: Hyperactivity Disorders of Childhood*, (pp. 111-148). Cambridge, UK: Cambridge University Press.

Velting, O. & Whitehurst, G. J. (1997). Inattention-hyperactivity and reading achievement in children from low-income families, a longitudinal model. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 25(4), 321-331.

Volkman, F. R. & Schwab-stone, M. (1996). Annotation, childhood disorders in DSM-IV. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37, 779-784.

Wallon, H. (1979) *Psicologia e educação da criança*. Lisboa: Editorial Vega.

Weglage 236, J. (1996). Psychosocial aspects of phenylketonuria: a metabolic teratogen. *Eur. J. Pediatr*, 155(1), 101-104.

Weglage, J., Pietsch, M., Funders, B., Koch, H., & Ullrich, K. (1996). Deficits in selective and sustained attention processes in early treated children with phenylketonuria—result of impaired frontal lobe functions? *European Journal of Pediatrics*, 155(3), 200-204.

Wells, K.C, Hinshaw, S.P., Pfiffner, L., Owens, E.B., Abikoff, H.B., Elliott, G.R., ... Wigal, T. (2006). Treatment-related changes in objectively measured parenting behaviors

in the multimodal treatment study of children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 74(4), 649-657.

Welsh, M. C., Pennington, B. F., Ozonoff, S., Rouse, B., & McCabe, E. R. B. (1990). Neuropsychology of Early treated Phenylketonuria: Specific Executive Function Deficits. *Child Development*, 61(6), 1697-1713.

Werry, J. S., Minde, K., Guzman, A., Weiss, G., Dogan, K. & Hoy, E. (1972). Studies on the hyperactive child: VII. Neurological status compared with neurotic and normal children. *American Journal of Orthopsychiatry*, 42, 441-450.

Whalen, C. K. & Henker, B. (1991a). Social impact of stimulant treatment for hyperactive children. *Journal of Learning Disabilities*, 24(4), 231-241.

Whalen, C. K., Henker, B. & Hinshaw, S. P. (1985). Cognitive behavioural therapies for hyperactive children, premises, problems, and prospects. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 13, 391-410.

White, D. M. & Sprague, R. L. (1992). The "Attention Deficit" in children with attention deficit hyperactivity disorder (pp.1-34). En B. Lahey y A. E. Kazdin. *Advances In Clinical Child Psychology*. Nueva York: Plenum Press

White, J. L., Moffitt, T. E., Caspi, A., Bartusch, D. J., Needles, D. J. & Stouthamer-Loeber, M. (1994). Measuring impulsivity and examining its relationship to delinquency. *Journal of Abnormal Psychology*, 103, 192-205.

Wiersema, J., Van Der Meere, J., & Roeyers, H. (2005). ERP correlates of impaired error monitoring in children with ADHD. *Journal of Neural Transmission*, 112(10), 1417-1430.

Wiersema, J., der Meere, J. J., & Roeyers, H. (2005). State regulation and response inhibition in children with ADHD and children with early-and continuously treated phenylketonuria: an event-related potential comparison. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 28(6), 831-843.

Wilcox, W. R. & Cederbaum, S. D. (2002). Amino acid metabolism. In Emery and Rimoin's. *Principles and Practice of Medical Genetics*. (4<sup>a</sup> ed.). (pp. 40-2405) London: Churchill Livingstone.

Wolraich, M. L., Hannah, J. N., Baumgaertel, A. & Feurer, I. D. (1998). Examination of DSM-IV criteria for attention deficit hyperactivity disorder in a county wide sample. *Developmental and Behavioral Pediatrics*, 19(2), 162-168.

Wolraich, M., Hannah, J., Pinnock, T., Baumgaertel, A. & Brown, J. (1996). Comparison of diagnostic criteria for attention deficit hyperactivity disorder in a country-wide sample. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35(3), 319-324.

Woo, B. S. C. & Rey, J. M. (2005). The validity of the DSM-IV subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 39, 344-353.

Zarín, D. A., Suarez, A. P., Pincus, H. A., Kupersanin, E. & Zito, J. M. (1998). Clinical and treatment characteristics of children with attention deficit/hyperactivity disorder in psychiatric practice. *Journal of Abnormal Child and Adolescent Psychiatry*, 37(12), 1262-1270.

Zentall, S. (1980). Behavioral comparisons of hyperactive and normally active children in natural settings. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 8(1), 93-109.

Zentall, S. S., Smith, Y. N., Lee, Y. B., & Wieczorek, C. (1994). Mathematical outcomes of attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Learning Disabilities*, 27(8), 510.

Zentall, S. S., Hall, A. M. & Lee, D. L. (1998). Attentional focus of students with hyperactivity during a wordsearch task. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 26(5), 335-343.

Zschocke, J., Marburg, G. F. & Marburg, H. (1999). Amino acid metabolism: Disorders of phenylalanine and tyrosine metabolism. In: *Vademecum Metabolicum. Manual of Metabolic Paediatric*, 37-39.



# APÉNDICES

**Apéndice 1a.**

*Cuestionario para padres de Conners.*

**CUESTIONARIO PARA PADRES DE CONNERS**

**Nombre del niño:**.....

**Fecha de aplicación:**.....

**Cuestionario rellenado por:**.....

**INSTRUCCIONES:**

- 1) La lista que sigue a continuación es una relación de conductas que aparecen en los niños/as en determinadas ocasiones.
- 2) Por favor léala atentamente y considere si su hijo/a presenta alguna de estas conductas durante el último mes.
- 3) Señale con una "X" o rodee con un círculo la cifra de la valoración que Vd. Crea más oportuna, de acuerdo a la siguiente tabla de equivalencias:

**0 = Nunca.**

**1 = Pocas veces o con poca intensidad.**

**2 = Bastantes veces o con bastante intensidad.**

**3 =Casi siempre, siempre o con mucha intensidad.**

TIPO DE CONDUCTA	PUNTUACIÓN
------------------	------------

---

**PROBLEMAS CON LA COMIDA**


---

- |                                       |         |
|---------------------------------------|---------|
| 1. Caprichoso, melindroso y delicado. | 0 1 2 3 |
| 2. No come mucho.                     | 0 1 2 3 |
| 3. Pesa más de lo que debiera.        | 0 1 2 3 |
- 

**PROBLEMAS DE SUEÑO**


---

- |                                      |         |
|--------------------------------------|---------|
| 4. Sueño inquieto.                   | 0 1 2 3 |
| 5. Pesadillas.                       | 0 1 2 3 |
| 6. Se despierta por las noches.      | 0 1 2 3 |
| 7. Dificultad para iniciar el sueño. | 0 1 2 3 |
- 

**TEMORES Y PREOCUPACIONES**


---

- |   |         |
|---|---------|
| 8. Miedo a las situaciones nueva.               | 0 1 2 3 |
| 9. Miedo a las personas.                        | 0 1 2 3 |
| 10. Miedo a quedarse solo.                      | 0 1 2 3 |
| 11. Temores hacia las enfermedades y la muerte. | 0 1 2 3 |
- 

**TENSIÓN MUSCULAR**


---

- |  |         |
|--|---------|
| 12. Se pone rígido y tenso.                          | 0 1 2 3 |
| 13. Tiene movimientos nerviosos, tics o "sacudidas". | 0 1 2 3 |
| 14. Tiene temblores.                                 | 0 1 2 3 |
- 

**PROBLEMAS DE LENGUAJE**


---

- |                                    |         |
|------------------------------------|---------|
| 15. Tartamudeo.                    | 0 1 2 3 |
| 16. Se le entiende con dificultad. | 0 1 2 3 |
-

### PROBLEMAS DE ORINA

---

- |                                    |         |
|------------------------------------|---------|
| 17. Moja la cama.                  | 0 1 2 3 |
| 18. Va al servicio constantemente. | 0 1 2 3 |
- 

### PROBLEMAS INTESTINALES

---

- |                            |         |
|----------------------------|---------|
| 19. Se ensucia en la ropa. | 0 1 2 3 |
| 20. Tiene estreñimiento.   | 0 1 2 3 |
- 

### QUEJAS DE ALGUNO DE LOS SÍNTOMAS SIGUIENTES, SIN QUE EL MEDICO LE ENCUENTRE NINGUN TIPO DE ALTERACIÓN.

---

- |   |         |
|---|---------|
| 21. Dolores de cabeza.                        | 0 1 2 3 |
| 22. Dolores de estómago.                      | 0 1 2 3 |
| 23. Vómitos.                                  | 0 1 2 3 |
| 24. Dolores y quejas imprecisas y cambiantes. | 0 1 2 3 |
| 25. Diarreas.                                 | 0 1 2 3 |
- 

### PROBLEMAS DE SUCCIÓN, MASTICACIÓN

---

- |  |         |
|--|---------|
| 26. Se chupa el pulgar.                              | 0 1 2 3 |
| 27. Se muerde las uñas.                              | 0 1 2 3 |
| 28. Muerde la ropa, manta, juguetes, etc.            | 0 1 2 3 |
| 29. Manosea o toca las cosas (el pelo, la ropa, etc) | 0 1 2 3 |

### INFANTILISMO O INMADUREZ

---

- |   |         |
|---|---------|
| 30. Hace cosas que no se corresponden con la edad que tiene.  | 0 1 2 3 |
| 31. Llora con facilidad.                                      | 0 1 2 3 |
| 32. Cuando tiene que hacer algo solo pide ayuda para hacerlo. | 0 1 2 3 |
| 33. Muy apegado a los padres u otros adultos.                 | 0 1 2 3 |
| 34. Lenguaje infantilizado.                                   | 0 1 2 3 |

**ALTERACIONES DE LOS SENTIMIENTOS**

---

- |   |         |
|---|---------|
| 35. Se enfada consigo mismo                                     | 0 1 2 3 |
| 36. Deja que otros niños/as le maltraten o se aprovechen de él. | 0 1 2 3 |
| 37. No se siente feliz ni contento.                             | 0 1 2 3 |
| 38. Resentido.  | 0 1 2 3 |

**SOBREVALORACIÓN DE SÍ MISMO**

---

- |  |         |
|--|---------|
| 39. Se envalentona, amenaza a los demás. | 0 1 2 3 |
| 40. Jactancioso, fanfarronea.            | 0 1 2 3 |
| 41. Descarado y contestón.               | 0 1 2 3 |

**DIFICULTADES PARA HACER AMIGOS**

---

- |  |         |
|--|---------|
| 42. Tímido.  | 0 1 2 3 |
| 43. Teme no ser querido por los demás.               | 0 1 2 3 |
| 44. Se siente herido fácilmente en sus sentimientos. | 0 1 2 3 |
| 45. No tiene amigos.                                 | 0 1 2 3 |

**PROBLEMAS CON LOS HERMANOS/AS**

---

- |   |         |
|---|---------|
| 46. Se siente defraudado, marginado o engañado en su familia. | 0 1 2 3 |
| 47. Se siente inferior.                                       | 0 1 2 3 |
| 48. Constantes discusiones y peleas.                          | 0 1 2 3 |

**DIFICULTADES PARA MANTENER LAS AMISTADES**

---

- |   |         |
|---|---------|
| 49. Fácilmente se pelea con los otros niños/as. | 0 1 2 3 |
| 50. Quiere mandar.                              | 0 1 2 3 |
| 51. Molesta, se mete con otros niños/as.        | 0 1 2 3 |

### INQUIETUD

---

- |  |         |
|--|---------|
| 52. Inquieto o muy movido quieto.                              | 0 1 2 3 |
| 53. Excitable, impulsivo.                                      | 0 1 2 3 |
| 54. Deja las cosas sin terminar; escasa capacidad de atención. | 0 1 2 3 |

### CARÁCTER

---

- |  |         |
|--|---------|
| 55. Carácter explosivo y con conductas impredecibles.          | 0 1 2 3 |
| 56. Se tira él mismo al suelo o sobre muebles.                 | 0 1 2 3 |
| 57. Tira y rompe las cosas.                                    | 0 1 2 3 |
| 58. Pone malas caras ("se pone de morros") y está malhumorado. | 0 1 2 3 |

### CONDUCTAS SEXUALES

---

- |  |         |
|--|---------|
| 59. Juguetea con sus propios órganos sexuales. | 0 1 2 3 |
| 60. Participa en juegos sexuales con otros/as. | 0 1 2 3 |
| 61. Recatado/a y vergonzoso/a con su cuerpo.   | 0 1 2 3 |

### PROBLEMAS EN EL COLEGIO

---

- |  |         |
|--|---------|
| 62. No aprende.                                  | 0 1 2 3 |
| 63. No le gusta ir al colegio.                   | 0 1 2 3 |
| 64. Tiene miedo a ir al colegio.                 | 0 1 2 3 |
| 65. "Sueña despierto" (fantasioso, ensimismado). | 0 1 2 3 |
| 66. Hace novillos.                               | 0 1 2 3 |
| 67. No obedece las normas escolares.             | 0 1 2 3 |

**MENTIRAS**

---

68. Niega haber hecho algo malo. 0 1 2 3
69. Culpa a otros de sus errores. 0 1 2 3
70. Cuenta historias que no han sucedido. 0 1 2 3

**ROBOS**

---

71. A los padres. 0 1 2 3
72. En el colegio. 0 1 2 3
73. En las tiendas u otros lugares. 0 1 2 3

**ACTITUD HACIA EL FUEGO**

---

74. Le gusta jugar con fuego (fogatas, quema cosas, cerillas, etc.) 0 1 2 3

**PROBLEMAS CON LA POLICÍA**

---

75. Ha tenido problemas en alguna ocasión con la policía. 0 1 2 3

¿Por qué?:

.....

.....

.....

.....

.....

**PERFECCIONISMO**

---

76. Siempre deben ser las cosas exactas y perfectas. 0 1 2 3
77. Las cosas siempre deben ser hechas de la misma forma. 0 1 2 3
78. Se pone metas demasiado altas. 0 1 2 3

**PROBLEMAS ADICIONALES**

---

- |  |         |
|--|---------|
| 79. Poco atento/a, se distrae con facilidad.   | 0 1 2 3 |
| 80. Continuamente está nervioso/a.   | 0 1 2 3 |
| 81. No puede quedarse solo.  | 0 1 2 3 |
| 82. Se sube a todos los sitios.  | 0 1 2 3 |
| 83. Es madrugador.   | 0 1 2 3 |
| 84. Se levanta a menudo (de la mesa) durante las comidas.                                  | 0 1 2 3 |
| 85. Cuando pide las cosas quiere obtenerlas en el momento, se frustra con mucha facilidad. | 0 1 2 3 |
| 86. No soporta muchas emociones.   | 0 1 2 3 |
| 87. Sus cordones están desatados y sus cremalleras (botones) abiertas.                     | 0 1 2 3 |
| 88. Llanto fácil y frecuentemente.   | 0 1 2 3 |
| 89. Le resulta difícil dejar de hacer una actividad repetitiva.                            | 0 1 2 3 |
| 90. Actúa como movido por un motor.  | 0 1 2 3 |
| 91. Cambia de humor rápida y drásticamente.  | 0 1 2 3 |
| 92. No se da cuenta de lo que sucede en su entorno o del momento (tiempo u hora) del día.  | 0 1 2 3 |
| 93. Aún no se ata los cordones de los zapatos solo.  | 0 1 2 3 |

Si lo desea puede añadir algún otro problema vds. tengan con su hijo/a:

.....  
.....  
.....



**Intente poner una calificación como en las respuestas anteriores:**

.....	<b>0 1 2 3</b>
.....	<b>0 1 2 3</b>
.....	<b>0 1 2 3</b>
.....	<b>0 1 2 3</b>
.....	<b>0 1 2 3</b>

**Apéndice 1b.**

*Cuestionario para profesores de Connors.*

**CUESTIONARIO PARA PROFESORES DE CONNERS**

**Nombre y apellidos:** .....

**Curso escolar:** .....

**Nombre del colegio:** .....

**Dirección del colegio:** .....

**Localidad:** .....

**Nombre del director / tutor:** .....

**Fecha de aplicación:** ..... a ..... de ..... de .....

El listado siguiente describe una serie de conductas de los niños. Por favor, señale con un signo (X o círculo) el número que crea que describe más adecuadamente la conducta que presente este niño/a. Por favor, conteste todas las preguntas.

**0 = Nunca.**

**1 = Pocas veces o con poca intensidad.**

**2 = Bastantes veces o con bastante intensidad.**

**3 = Casi siempre, siempre o con mucha intensidad.**

TIPO DE CONDUCTA	GRADO DE INTENSIDAD
------------------	---------------------

---

**COMPORTAMIENTOS EN CLASE**


---

1. Muestra nerviosismo o inquietud motora constante.	0 1 2 3
2. Tararea y hace sonidos extraños.	0 1 2 3
3. Sus demandas deben ser satisfechas inmediatamente; se frustra fácilmente.	0 1 2 3
4. Coordinación mala.	0 1 2 3
5. Inquieto e hiperactivo.	0 1 2 3
6. Excitable, impulsivo.	0 1 2 3
7. Poco atento, se distrae con facilidad.	0 1 2 3
8. No suele finalizar lo que comienza; escasa capacidad de atención.	0 1 2 3
9. Excesivamente sensible.	0 1 2 3
10. Extremadamente serio o triste.	0 1 2 3
11. "Sueña despierto" (Fantasía, ensimismado).	0 1 2 3
12. Malhumorado o arisco.	0 1 2 3
13. Lloro a menudo o con facilidad.	0 1 2 3
14. Problemas en la relación con otros niños/as.	0 1 2 3
15. Peleón y pendenciero.	0 1 2 3
16. Cambios de humor bruscos y drásticos.	0 1 2 3
17. En su comportamiento denota vivacidad (agudeza).	0 1 2 3
18. Destructivo.	0 1 2 3
19. Roba.	0 1 2 3
20. Miente.	0 1 2 3
21. Genio / humor explosivo y con conductas impredecibles.	0 1 2 3

#### **PARTICIPACIÓN EN EL GRUPO**

---

<b>22. Se aísla de otros niños/as.</b>	<b>0 1 2 3</b>
<b>23. Parece ser poco aceptado por el grupo.</b>	<b>0 1 2 3</b>
<b>24. Se deja dirigir por otros niños.</b>	<b>0 1 2 3</b>
<b>25. No tiene sentido de las reglas de “juego limpio”.</b>	<b>0 1 2 3</b>
<b>26. Carece de aptitudes de mando y liderazgo.</b>	<b>0 1 2 3</b>
<b>27. No se lleva bien con niños/as del sexo opuesto.</b>	<b>0 1 2 3</b>
<b>28. No se lleva bien con niños/as del mismo sexo.</b>	<b>0 1 2 3</b>
<b>29. Hace bromas a los otros niños/as o interfiere con sus actividades.</b>	<b>0 1 2 3</b>

#### **ACTITUDES HACIA LA AUTORIDAD**

---

<b>30. Sumiso.</b>	<b>0 1 2 3</b>
<b>31. Desafiante.</b>	<b>0 1 2 3</b>
<b>32. Descarado, insolente.</b>	<b>0 1 2 3</b>
<b>33. Tímido.</b>	<b>0 1 2 3</b>
<b>34. Miedoso.</b>	<b>0 1 2 3</b>
<b>35. Demanda excesiva atención del profesor/a.</b>	<b>0 1 2 3</b>
<b>36. Testarudo, obstinado, terco.</b>	<b>0 1 2 3</b>
<b>37. Extremadamente deseoso de agradar.</b>	<b>0 1 2 3</b>
<b>38. Poco cooperativo.</b>	<b>0 1 2 3</b>
<b>39. Problemas de asistencia a clase.</b>	<b>0 1 2 3</b>

## Apéndice 2.

Entrevista semi-estructurada aplicada para la inclusión y exclusión de participantes.

---

### ENTREVISTA SEMI-ESTRUCTURADA

---

1. Edad cronológica de su hijo/a: \_\_\_\_\_
2. ¿Dónde ha nacido su hijo/a?: \_\_\_\_\_
3. ¿Su hijo/a padece alguna enfermedad metabólica? Si/No
4. ¿Su hijo/a está afectado con algún tipo de Hiperfenilalaninemia? Si/No  
*En caso afirmativo,*
  - a. ¿Qué tipo de hiperfenilalaninemia padece?  
\_\_\_\_\_
  - b. ¿Lleva un control restrictivo dietético? Si/No
5. ¿Recibe algún tipo de tratamiento farmacológico, psicológico o psicopatológico su hijo/a? Si/No
6. ¿Su hijo/a tiene alguna enfermedad médica (cáncer, esquizofrenia, etc.)? Si/No
7. ¿Su hijo/a padece de epilepsia (ausencias, crisis parciales complejas)? Si/No
8. ¿Tiene su hijo/a antecedentes de diagnóstico de trastornos generalizados del desarrollo, tipo autismo? Si/No
9. ¿Padece su hijo/a algún tipo de trastorno del desarrollo intelectual en sus grados de: leve, moderado, severo o profundo? Si/No
10. ¿Está diagnosticado de trastornos emocionales (ansiedad, depresión)? Si/No
11. ¿Tiene su hijo/a problemas sociales (entorno familiar caótico, abuso físico o psíquico)? Si/No
12. ¿Está su hijo/a diagnosticado/a de padecer trastorno por déficit de atención e hiperactividad? Si/No
13. ¿Su hija se encuentra en periodo de gestación? Si/No

#### Observaciones:

---

---

---

---

**Apéndice 3.**

*Pruebas complementarias de los datos obtenidos.*

**Gráfico 14.**

*Prueba de Kolmogorov-Smirnov para la muestra fenilcetonúrica en la puntuación total de padres.*

**Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra**

		Puntuación Total Padres
N		8
Parámetros normales <sup>a,b</sup>	Media	44,50
	Desviación típica	33,226
Diferencias más extremas	Absoluta	,201
	Positiva	,201
	Negativa	-,145
Z de Kolmogorov-Smirnov		,568
Sig. asintót. (bilateral)		,904

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

Fuente: elaboración propia (2015).

Aceptamos el principio de normalidad en esta serie de datos.

**Gráfico 15.**

*Prueba de Rachas para la muestra fenilcetonúrica en la puntuación total de padres.*

**Prueba de rachas**

	Puntuación Total Padres
Valor de prueba <sup>a</sup>	44,50
Casos < Valor de prueba	4
Casos >= Valor de prueba	4
Casos en total	8
Número de rachas	6
Z	,382
Sig. asintót. (bilateral)	,703

a. Media

Fuente: elaboración propia (2015).

Aceptamos el principio de aleatoriedad en esta serie de datos.

**Gráfico 16.**

*Prueba de Kolmogorov-Smirnov para la muestra control en la puntuación total de padres.*

**Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra**

		Puntuación Total Padres
N		8
Parámetros normales <sup>a,b</sup>	Media	34,00
	Desviación típica	27,775
Diferencias más extremas	Absoluta	,224
	Positiva	,224
	Negativa	-,145
Z de Kolmogorov-Smirnov		,635
Sig. asintót. (bilateral)		,815

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

Fuente: elaboración propia (2015).

Aceptamos el principio de normalidad en esta serie de datos.

**Gráfico 17.**

*Prueba de Rachas para la muestra control en la puntuación total de padres.*

**Prueba de rachas**

	Puntuación Total Padres
Valor de prueba <sup>a</sup>	34,00
Casos < Valor de prueba	5
Casos >= Valor de prueba	3
Casos en total	8
Número de rachas	6
Z	,618
Sig. asintót. (bilateral)	,537

a. Media

Fuente: elaboración propia (2015).

Aceptamos el principio de Aleatoriedad en esta serie de datos.

**Gráfico 18.**

*Prueba de Levene para ambas muestras en la puntuación total de padres.*

**Prueba de homogeneidad de la varianza**

		Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
Puntuación Total Padres	Basándose en la media	,598	1	14	,452
	Basándose en la mediana.	,664	1	14	,429
	Basándose en la mediana y con gl corregido	,664	1	13,604	,429
	Basándose en la media recortada	,628	1	14	,441

Fuente: elaboración propia (2015).

Aceptamos el principio de homocedasticidad en esta serie de datos. Por tanto se utilizarán pruebas paramétricas para contrastar esta hipótesis de trabajo. En este caso se utilizará la prueba T para muestras independientes.



**Gráfico 19.**

*Prueba T para muestras independientes en la puntuación total de padres.*

**Prueba de muestras independientes**

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Puntuación Total Padres	Se han asumido varianzas iguales	,598	,452	,686	14	,504	10,500	15,311	-22,339	43,339
	No se han asumido varianzas iguales			,686	13,573	,504	10,500	15,311	-22,436	43,436

Fuente: elaboración propia (2015).

Tal y como indican los datos, no hay diferencias significativas entre las medias obtenidas en la puntuación total de padres de los alumnos con fenilcetonuria y los del grupo control. Por lo tanto, se rechaza la hipótesis de trabajo (H1).

**Gráfico 20.**

*Prueba de Kolmogorov-Smirnov para la muestra fenilcetonúrica en la puntuación total de profesores.*

**Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra**

		Puntuación Total Profesores
N		8
Parámetros normales <sup>a,b</sup>	Media	24,50
	Desviación típica	18,032
Diferencias más extremas	Absoluta	,245
	Positiva	,245
	Negativa	-,128
Z de Kolmogorov-Smirnov		,692
Sig. asintót. (bilateral)		,724

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

Fuente: elaboración propia (2015).

Se acepta el principio de normalidad en esta serie de datos.

**Gráfico 21.**

*Prueba de Rachas para la muestra fenilcetonúrica en la puntuación total de profesores.*

**Prueba de rachas**

	Puntuación Total Padres
Valor de prueba <sup>a</sup>	44,50
Casos < Valor de prueba	4
Casos >= Valor de prueba	4
Casos en total	8
Número de rachas	6
Z	,382
Sig. asintót. (bilateral)	,703

a. Media

Fuente: elaboración propia (2015).

Se acepta el principio de aleatoriedad en esta serie de datos.

**Gráfico 22.**

*Prueba de Kolmogorov-Smirnov para la muestra control en la puntuación total de profesores.*

**Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra**

		Puntuación Total Profesores
N		8
Parámetros normales <sup>a,b</sup>	Media	8,25
	Desviación típica	4,132
Diferencias más extremas	Absoluta	,284
	Positiva	,284
	Negativa	-,193
Z de Kolmogorov-Smirnov		,804
Sig. asintót. (bilateral)		,538

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

Fuente: elaboración propia (2015).

Se acepta el principio de normalidad en esta serie de datos.

**Gráfico 23.**

*Prueba de Rachas para la muestra control en la puntuación total de profesores.*

**Prueba de rachas**

	Puntuación Total Padres
Valor de prueba <sup>a</sup>	34,00
Casos < Valor de prueba	5
Casos >= Valor de prueba	3
Casos en total	8
Número de rachas	6
Z	,618
Sig. asintót. (bilateral)	,537

a. Media

Fuente: elaboración propia (2015).

Se acepta el principio de aleatoriedad en esta serie de datos.

**Gráfico 24.**

*Prueba de Levene para ambas muestras en la puntuación total de profesores.*

**Prueba de homogeneidad de la varianza**

		Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
Puntuación Total Profesores	Basándose en la media	13,514	1	14	,002
	Basándose en la mediana.	4,358	1	14	,056
	Basándose en la mediana y con gl corregido	4,358	1	7,133	,074
	Basándose en la media recortada	12,097	1	14	,004

Fuente: elaboración propia (2015).

No se puede aceptar el principio de homocedasticidad en esta serie de datos con lo cual utilizaremos pruebas no paramétricas para el contraste de esta hipótesis. En este caso se utilizará la prueba U de Mann Whitney.

**Gráfico 25.**

*Prueba U de Mann Whitney para ambas muestras en la puntuación total de profesores.*

**Estadísticos de contraste<sup>b</sup>**

	Puntuación Total Profesores
U de Mann-Whitney	11,000
W de Wilcoxon	47,000
Z	-2,220
Sig. asintót. (bilateral)	,026
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,028 <sup>a</sup>

a. No corregidos para los empates.

b. Variable de agrupación: Grupo

Fuente: elaboración propia (2015).

En este caso, se rechaza la hipótesis nula, con lo cual se nos indica que existen diferencias significativas entre la media de las series de datos del grupo control en comparación con el grupo fenilcetonúrico. Esto implica que aceptamos la hipótesis de trabajo (H2).