

**E. M. Miranda, J. J. Marín Méndez, C. A. Soutullo Esperón, P. Corte de Paz., K. Machiñena, A. Díez Martínez de Morentín.**  
Unidad de Psiquiatría Infantil y Adolescente,  
Departamento de Psiquiatría y Psicología  
Médica, Clínica Universidad de Navarra.  
31008-Pamplona, España

**Correspondencia:**

César A. Soutullo Esperón  
Departamento de Psiquiatría y Psicología Mé-  
dica. Clínica Universidad de Navarra.  
Apartado 4209, 31008-Pamplona, ESPAÑA  
Fax: 34 (948) 29 65 00.  
Teléfono: 34 (948) 29 64 35  
correo electrónico: csoutullo@unav.es

*Valoración de la talla en  
niños y adolescentes con  
TDAH tratados con la  
combinación de metilfenidato  
y atomoxetina.*

*Height in children and  
adolescents with ADHD  
treated with the combination  
of methylphenidate and  
atomoxetine.*

**RESUMEN**

**Introducción:** El tratamiento farmacológico es una parte importante del manejo de niños y adolescentes con TDAH. Existen estudios sobre el efecto en la talla del metilfenidato (MTF), y también sobre atomoxetina (ATX), pero pocos estudian ambos combinados. Por ello evaluamos el efecto de un posible tratamiento combinado de ATX y MTF en niños y adolescentes.

**Metodología:** Evaluamos 60 pacientes tratados con ATX y MTF en nuestra clínica. El 100% fueron tratados con esta combinación debido a una pobre respuesta al tratamiento con MTF solo. Los pacientes que tomaban otras medicaciones que pudieran afectar al peso fueron excluidos. Evaluamos el crecimiento usando tablas de crecimiento normal. Resultados: 13 pacientes cumplieron los criterios de inclusión; la causa más frecuente de exclusión fue el uso de medicaciones que afectaban al peso. No encontramos diferencias significativas en el crecimiento final de niños, adolescentes, ni en la muestra total ( $p > 0.05$ ) durante un periodo de 20 meses con una dosis media de ATX: 1,27mg/kg/día, MTF: 0,90mg/kg/día.

**Conclusión:** No encontramos alteraciones significativas en la talla final de los pacientes tratados con la combinación de ATX y MTF durante 20 meses a dosis moderadas.

**Palabras clave:** TDAH, niños, atomoxetina, metilfenidato, talla

**ABSTRACT**

**Background:** Pharmacological treatment is an important part of the management of ADHD in children and adolescents. There are several studies on the effect of methylphenidate (MPH) or atomoxetine (ATX) on height, but none on the effect of both treatments. We evaluated the possible effect on height of the combination on ATX and MPH.

**Methods:** We evaluated all 60 patients treated with ATX and MPH in our clinic. 100% were treated with this combination due to poor response to MPH monotherapy. We excluded all patients taking other medication that may affect weight. We evaluated growth using normative height tables.

**Results:** 13 patients met inclusion criteria, the most frequent cause of exclusion was the use of medications that affected weight. We found no significant difference in final height in children, adolescents nor in the total sample ( $p > 0.05$ ) over a mean period of 20 months with a mean dose of ATX: 1,27mg/kg/day, MPH: 0,90mg/kg/day.

**Conclusions:** We found no impact on final height in patients treated with the combination of ATX and MPH

for 20 months at moderate doses.

**Key words:** ADHD, children, atomoxetine, methylphenidate, height.

## INTRODUCCIÓN

El Trastorno por Déficit de Atención e hiperactividad (TDAH) es el trastorno psiquiátrico más frecuente en la edad escolar, con una prevalencia media del 5-8%. Las características principales del TDAH son: inatención, hiperactividad e impulsividad. El TDAH supone una alteración en las funciones ejecutivas que engloba las capacidades necesarias para atender a un estímulo, planificar y organizar una acción, reflexionar sobre las posibles consecuencias de las acciones e inhibir la primera respuesta automática cambiándola por otra más apropiada (1).

El tratamiento del TDAH consta de tres partes: psicoeducación y entrenamiento en manejo conductual, apoyo escolar y tratamiento farmacológico. Los objetivos son disminuir/eliminar los síntomas cardinales del trastorno (y de la comorbilidad psiquiátrica), optimizar el rendimiento académico y el funcionamiento social, adaptar el entorno a las necesidades del paciente y facilitar la transición a la vida adulta (1).

El tratamiento farmacológico es una parte fundamental del TDAH, por eso el uso de medicaciones se ha incrementado en la última década (2, 3). Desde 1996, la Academia Americana de Pediatría recomienda que la medicación forme parte del plan inicial del tratamiento en

combinación con intervenciones psicosociales. El TDAH es un trastorno complejo, aproximadamente el 70% de los pacientes responden a metilfenidato (MTF) (4). Por ello en algunos casos es necesario el cambio de un tratamiento a otro, tanto a otra posología de metilfenidato como a otro principio activo (de MTF a atomoxetina (ATX) y viceversa). El tratamiento farmacológico frecuentemente debe continuarse en la edad adulta. Por ello, los padres suelen expresar sus temores ante los efectos secundarios potenciales que pueden tener el tratamiento, entre ellos el efecto que puede tener sobre el crecimiento de los niños.

A pesar de la existencia de estudios que evalúan el efecto del MTF o de la ATX sobre el crecimiento, no hemos encontrado estudios que evalúen el efecto de estos dos tratamientos tomados de una forma combinada. Por ello y teniendo en cuenta que existen numerosos casos de pacientes en esta situación hemos querido evaluar este efecto en niños y adolescentes.

## MATERIALES Y MÉTODOS:

En este estudio se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de TDAH según el DSM-IV-TR, y que estaban tomando MTF, pero debido a la falta de respuesta, respuesta parcial o efectos adversos a dosis terapéuticas se añadió tratamiento con ATX.

Realizamos una revisión retrospectiva de las historias clínicas de pacientes que tomaban ATX, antes de su aprobación en España (2003), para ver si cumplían con los

**Tabla 1.** Resultados estadísticos obtenidos de la muestra

	Variable	Inicial Media	Final S	Media	S	IC95%(dif)	p
Muestra total (n=13)	Talla (percentiles)	39,92	25,19	42,54	24,94	(-3,961 9,191)	0,403
Niños (n=8)	Talla (percentiles)	26,50	13,34	29,38	14,45	(-6,683 12,433)	0,500
Adolescentes (n=5)	Talla (percentiles)	61,40	25,59	63,60	24,49	(-11,749 16,149)	0,684

p>0,05 es no estadísticamente significativo

criterios de inclusión y exclusión del estudio:

- Criterios de inclusión: Edad de entre 6-17 años (ambos inclusive), varones, y con un diagnóstico principal de TDAH, cualquier subtipo, aunque presentasen comorbilidad, en tratamiento con MTF.

- Criterios de exclusión: enfermedad orgánica que alterase el crecimiento y uso de otras medicaciones que puedan afectar el peso.

Tras la comprobación del cumplimiento de los criterios, a todos aquellos que permanecieron en el estudio, se les recogieron los datos de talla en cada una de las visitas que realizaron en nuestro departamento (antes de iniciar tratamiento farmacológico con MTF, antes de la toma de ATX y durante el periodo de tratamiento combinado). Los valores de las tallas se compararon en las tablas de crecimiento y desarrollo según el Dr. Ferrández et al. (1980-2002), que compara las tallas obtenidas con los percentiles de la población general. La valoración del efecto de los tratamientos sobre el crecimiento de los niños y adolescentes se realizó con estos percentiles.

Así mismo, se valoraron la dosis y la duración del tratamiento con el MTF, ya que estudios previos han mostrado como el posible efecto de este tratamiento sobre el crecimiento depende de la dosis y de la duración del tratamiento.

Para el análisis estadístico se realizó una t de Student de muestras pareadas, en la que se comparó la talla de cada paciente al inicio del tratamiento con la talla al finalizar el tratamiento.

## RESULTADOS

De los 60 niños y adolescentes con TDAH tratados con MTF que habían tomado atomoxetina, solicitada como medicación extranjera, 47 pacientes fueron excluidos, resultando una muestra de 13 pacientes. La principal causa de exclusión de participantes del estudio fue el uso de otras medicaciones que pueden afectar al peso (antipsicótico, estabilizador del humor o antidepresivo).

### Datos demográficos

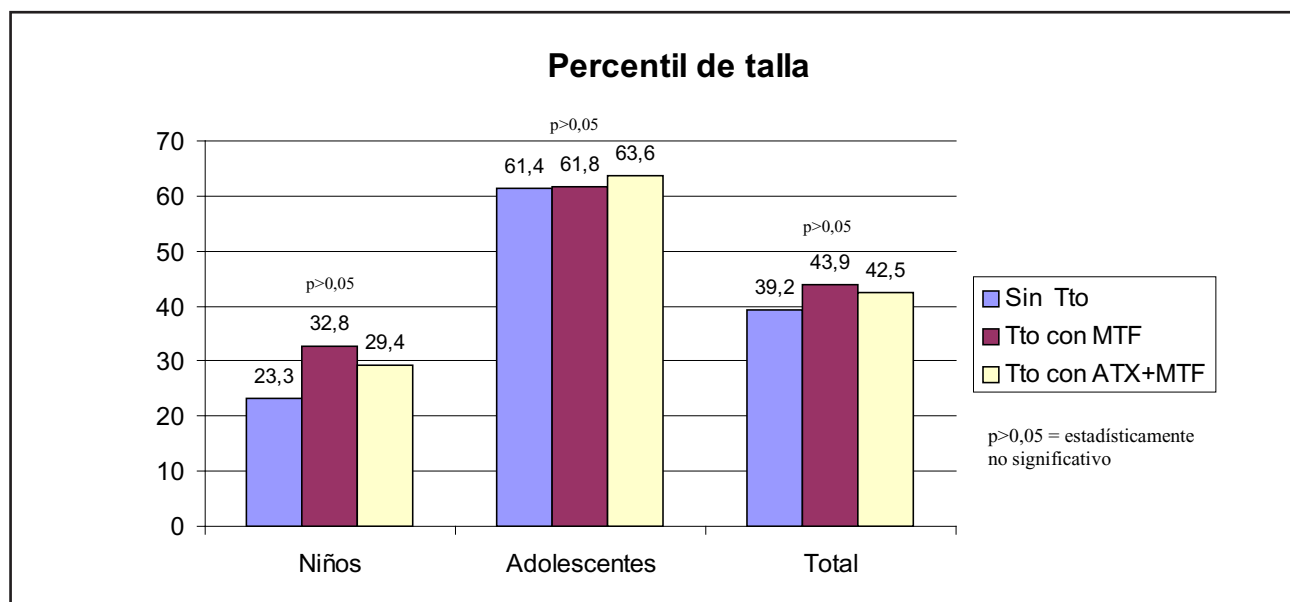
En la muestra final, de 8 niños (6-12 años) y 5 adolescentes (13-17 años), la edad media (DE) fue de 11,38 (2,5) años.

### Tratamiento previo con Metilfenidato

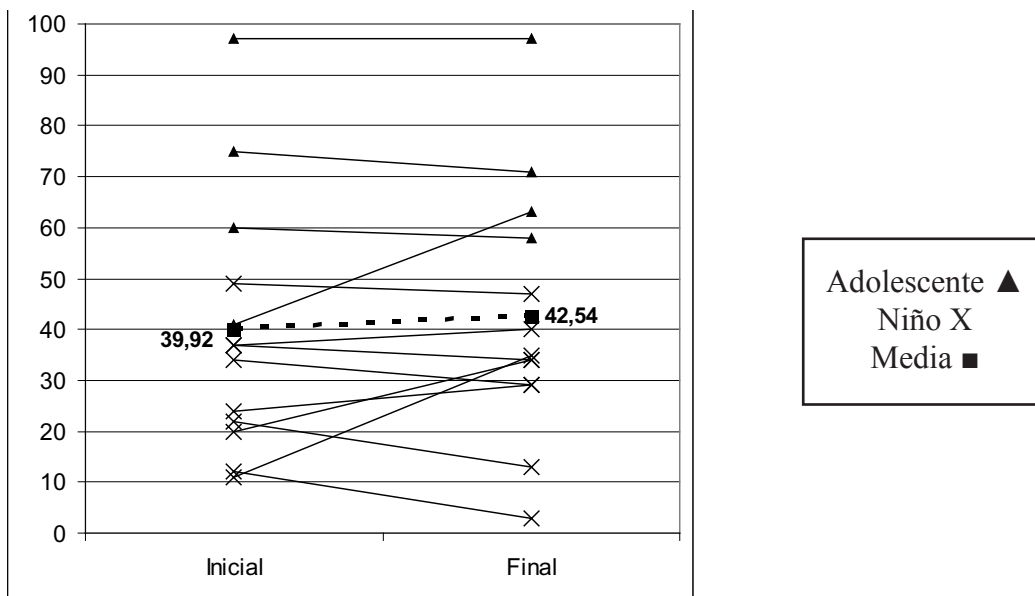
La dosis media (DE) de Metilfenidato fue de 29,1 (9,3) mg, o de 0,90 (0,3) mg/kg/día, con una duración media (DE) del tratamiento con metilfenidato previo a iniciar tratamiento combinado con ATX de 22,6 (15,7) meses.

### Tratamiento con Atomoxetina

La duración media (DE) de tratamiento combinado (Metilfenidato y Atomoxetina) fue de 20,3 (10,9) meses.



**Figura 1:** Media de las tallas de los participantes en el estudio medidas en percentiles. Se consideró como niños aquellos que al empezar a tomar atomoxetina tenían edades de 12 años o menos, y adolescentes a aquellos que tenían más de 12 años.



**Figura 2:** Tallas de los participantes al inicio y al final del estudio y media del total de las muestras, representado en percentiles.

La dosis media (DE) del tratamiento con Atomoxetina fue de 52,7 (16,60) mg, o 1,27 (0,2) mg/kg/día.

**Talla**

Al comparar el percentil de la altura, antes de iniciar tratamiento farmacológico con MTF, antes de la toma de ATX y durante el periodo de combinación, mediante t de student para medias relacionadas, no encontramos diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0.005$ ) en el crecimiento de los pacientes. Además de evaluar el crecimiento de todo el grupo, para comprobar si existía relación entre la edad y el efecto del tratamiento sobre el crecimiento de los pacientes realizamos otra evaluación de los grupos de niños por separado del de los adolescentes. En este análisis estadístico de los grupos por separado, tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0.005$ ), ni en el grupo de niños ni en el de adolescentes (Tabla 1 y Figuras 1 y 2).

**DISCUSIÓN**

En la actualidad, los tratamientos farmacológicos de primera línea para el TDAH son estimulantes (metilfenidato) y no estimulantes (atomoxetina).

Hoy en día, persiste cierta controversia en torno a los efectos de los estimulantes en el crecimiento (5). Faraone

et al. (6) muestran que los estimulantes pueden producir un retraso en la velocidad del crecimiento en niños con TDAH. Aunque siguen creciendo, crecen menos de lo esperado para la edad. Este efecto es mayor en niños que en adolescentes y en paciente altos. Sin embargo, el déficit de crecimiento se atenúa con el tiempo y la talla final no se afecta. La evidencia recogida hasta el momento indica que los déficits en el crecimiento se atenúan entre el segundo y tercer año. (7; 8; 9; 10). Existen estudios que encontraron que las interrupciones en el tratamiento estimulante atenúan este efecto sobre el crecimiento (11; 12; 13) aunque esto puede deberse a una atenuación del efecto con el tiempo independiente de si se interrumpe el tratamiento o no. Los estudios indican que el efecto de los estimulantes en el crecimiento son dosis dependientes (14).

La ATX, es un tratamiento no estimulante aprobado en 2003. Existen pocos estudios sobre el efecto de este tratamiento sobre el crecimiento del paciente; sin embargo, en un meta-análisis realizado en pacientes de entre 6 y 16 años (15), tras 24 meses de tratamiento, se observó como el crecimiento de los pacientes estaba por debajo de lo esperado, y cómo el descenso de la velocidad de crecimiento se hacía más evidente tras 18 meses de trata-

miento. En estudios más largos, este efecto inicial sobre el crecimiento se normaliza tras 3 años de tratamiento (10).

Los posibles mecanismos implicados en el déficit en la talla esperada están resumidos en la Tabla 2 para ambos tratamientos.

### CONCLUSIONES

En nuestra muestra no hemos encontrado alteraciones estadísticamente significativas del crecimiento en altura en niños ni en adolescentes tratados en combinación con metilfenidato y atomoxetina durante un periodo de 20 meses (para una dosis media de metilfenidato de 29,1mg y de atomoxetina de 52,7mg). Sin embargo, dada la importancia de estos principios activos en el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad, se hace necesario evaluar su efecto en una muestra de pacientes más grande, con una duración del tratamiento igual o superior para confirmar nuestros resultados.

### BIBLIOGRAFÍA:

1. Soutullo C y Mardomingo MJ. Manual de Psiquiatría del Niño y del Adolescente (AEPNYA). Madrid: Médica Panamericana, 2010

2. Zuvekas SH, Vitiello B, Norquis NS. Recent Trends in Stimulant Medication Use among U. S. Children. *Am J Psychiatry* 2006;163:1149-1152.
3. Scheffer RM, Hinshaw SP, Modrek S, Levine P. The global market for ADHD medications. *Health Aff* 2007;26:450-457.
4. Soutullo C y Díez A. Manual diagnóstico y tratamiento del TDAH. Madrid: Médica Panamericana, 2007.
5. Swanson J, Greenhill L, Wigal T, Kollins S, Stehli AM, Davies M, et al. Stimulant-Related Reductions of Growth Rates in the PATS. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006; 45(11):1304-13.
6. Faraone S V., Biederman J, Morley C.P. and Spencer TJ. Effect of Stimulants on Height and Weight: A Review of the Literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008 Sept;47(9):994-1009.
7. Satterfield JH, Cantwell DP, Schell A, Blaschke T. Growth of hyperactive children treated with methylphenidate. *Arch Gen Psychiatry*. 1979; 36(2):212-7.
8. Poulton A, Cowell CT. Slowing of growth in height and weight on stimulants: a characteristic pattern. *J Paediatr Child Health*. 2003; 39(3):180-5.

ATOMOXETINA	METILFENIDATO
No hay evidencias de que el propio TDAH esté asociado con una desregulación del crecimiento (9).	
Disminución del apetito: - Es frecuente al inicio del tratamiento las náuseas y el dolor de estómago (16; 17). - La posible pérdida de apetito también puede deberse a la alteración del sistema noradrenérgico central involucrado en el hambre y la saciedad (18).	Disminución del apetito - La posible pérdida de apetito también puede deberse a que el sistema dopaminérgico media la supresión del apetito. (19; 20).
	- Efectos de la medicación sobre el Sistema nervioso central
	- Kilgore et al. (21) encontraron que el metilfenidato inhibe recaptación de sulfato por el cartílago in vitro, sugiriendo la posible interferencia del metabolismo del cartílago como posible mecanismo de déficit en crecimiento.
	El aumento de dopamina de los estimulantes disminuye la hormona de crecimiento.

**Tabla 2.** Posibles mecanismos implicados que pueden inducir déficit en la talla esperada

---

**E. M. Miranda, J. J. Marín  
Méndez, C. A. Soutullo Esperón,  
P. Corte de Paz., K. Machiñena,  
A. Díez Martínez de Morentín**

Valoración de la talla en niños y adolescentes con TDAH tratados con la combinación de metilfenidato y atomoxetina.

50

9. Faraone SV, Biederman J, Monuteaux M, Spencer T. Long-term effects of extended-release mixed amphetamine salts treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder on growth. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2005; 15(2):191-202.
10. Spencer TJ, Faraone SV, Biederman J, Lerner M, Cooper KM, Zimmerman B. Does prolonged therapy with a long-acting stimulant suppress growth in children with ADHD? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006; 45(5):527-37.
11. Safer DJ, Allen RP, Barr E. Growth rebound after termination of stimulant drugs. *J Pediatr* 1975; 86:113-116.
12. Mattes JA, Gittelman R. growth of hyperactive children on maintenance regimen of methylphenidate. *Arch Gen Psychiatry.* 1983;40:317-321.
13. Klein RG, Landa B, Mattes JA, et al. Methylphenidate and growth in hyperactive children. A controlled withdrawal study. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:1127-1130.
14. Charach A, Figueroa M, Chen S, et al. Stimulant treatment over 5 years: effect on growth. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;27:162-174.
15. Kratochvil CJ, Wilens TE, Greenhill LL, et al. Effects of long-term atomoxetine treatment for young children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45:919-927.
16. Kratochvil CJ, Wernicke JF, Michelson D, Vaughan B, Bohac D, Harrington, et al. Long-term safety of atomoxetine in the treatment of ADHD. Presented at The 48th Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, October 23-28, 2001, Honolulu.
17. Spencer T, Heiligenstein JH, Biederman J, Faries DE, Kratochvil CJ, Conners CK, et al. Results from 2 proof-of-concept, placebo-controlled studies of atomoxetine in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry.* 2002; 63(12):1140-7.
18. Wellman PJ. Norepinephrine and the control of food intake. *Nutrition* 2000; 16(10):837-42.
19. Freed SC, Mizel M. The use of amphetamine combinations for appetite suppression. *Ann Intern Med.* 1952; 36(6):1492-7.
20. Poindexter A. Appetite suppressant drugs: a controlled clinical comparison of benzphetamine, phenmetrazine, d-amphetamine and placebo. *Curr Ther Res Clin Exp.* 1960; 2:354-63.
21. Kilgore BS, Dickinson LC, Burnett CR, Lee J, Schedewie HK, Elders MJ. Alterations in cartilage metabolism by neurostimulant drugs. *J Pediatr* 1979; 94(4):542-5.