

# Talla final en pacientes afectos de Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) tratados con metilfenidato.

## Final height in patients with Attention Deficit Disorder with Hyperactivity (ADHD) treated with methylphenidate

Gisela Roca Gardeñas<sup>1</sup>, Raquel Corripio Collado<sup>2</sup>, Jacobo Pérez Sánchez<sup>2</sup>, Concepción Escofet Soteras<sup>3</sup>, Roman Baraibar Castelló<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Hospital de Sabadell. Corporació Universitària Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell, Barcelona

<sup>2</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital de Sabadell. Corporació Universitària Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell, Barcelona

<sup>3</sup>Unidad de Neurología Pediátrica. Hospital de Sabadell. Corporació Universitària Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell, Barcelona

### Resumen

**Antecedentes:** El tratamiento con metilfenidato para el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) se ha asociado con una disminución precoz y transitoria del crecimiento. Menos concluyentes son los efectos sobre la talla final. **Objetivos:** analizar si la talla final de los pacientes con TDAH tratados con metilfenidato es inferior a su talla diana. **Métodos:** identificación de pacientes TDAH mayores a 16 años tratados con metilfenidato. Obtención de datos antropométricos de éstos y sus progenitores mediante encuesta telefónica. Comparación de las tallas con las gráficas de referencia para la población española. **Resultados:** se obtuvieron datos de 87 pacientes (69 hombres y 18 mujeres). La talla final media ( $\pm$ DE) de los niños fue 174,4 $\pm$ 7,97 cm y la diana 173,8 $\pm$ 5,63 cm, y en las niñas 161,8 $\pm$ 6,93 cm y 158,5 $\pm$ 4,27 cm, respectivamente. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas para las niñas (IC95%: 1,33 a 5,27), mientras que no lo fueron para los niños (IC95%: -0,88 a 2,08). Comparando con las gráficas de referencia, los chicos son 3 cm más bajos (IC95%: -4,9 a -1), y las chicas son 2,3 cm más ba-

jas (IC95%: -1,2 a 5,7). A su vez, los padres son 3,9 cm más bajos (IC95%: -5,39 a -2,4) y las madres son 2,4 cm más bajas (IC95%: -3,83 a -0,98). **Conclusiones:** el tratamiento con metilfenidato en pacientes con TDAH no parece afectar negativamente al crecimiento en relación con el potencial genético.

**Palabras clave:** crecimiento, TDAH, metilfenidato.

### Abstract

*Backgrounds. Treatment with methylphenidate for Attention Deficit Disorder with Hyperactivity (ADHD) is associated with a temporary and early decline in growth. Less conclusive are the effects on final height.*

*Objectives. To examine whether the final height of patients with ADHD and treated with methylphenidate is shorter than their target.*

*Methods. ADHD patients aged 16 years or more treated with methylphenidate were identified. Anthropometric data of the patients and their parents was obtained by phone. Heights were compared with reference charts for the Spanish population.*

*Results. Data of 87 patients (69 men and 18 women) were collected. The mean ( $\pm$ SD) final height of boys was 174,4 $\pm$ 7,97 cm and the target 173,8 $\pm$ 5,63 cm, and in girls was 161,8 $\pm$ 6,93 cm and 158,5 $\pm$ 4,27 cm, respectively. These differences were statistica-*

### Correspondencia:

Raquel Corripio Collado

Unidad de Endocrinología Pediátrica

Hospital de Sabadell. Corporació Universitària Parc Taulí.

Universitat Autònoma de Barcelona

Parc Taulí s/n, 08208, Sabadell, Barcelona

E-mail: rcorripio@tauli.cat

E-mail: rakelcorripio@yahoo.com

lly significant for girls (CI95%: 1,33 to 5,27), but not for boys (CI95%: -0,88 to 2,08). Compared to the reference charts, the boys are 3 cm shorter (CI95%: -4,9 to -1), and girls were 2,3 cm shorter (CI95%: -1,2 to 5,7). In turn, parents are 3,9 cm shorter (CI95%: -5,39 to -2,4) and mothers are 2,4 cm shorter (CI95% -3,83 to -0,98).

*Conclusions: Treatment with methylphenidate in ADHD does not seem to negatively affect growth in relation with genetic height.*

**Key Words:** *growth, ADHD, methylphenidate.*

## INTRODUCCIÓN:

El trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad (TDAH) es el trastorno neuroconductual más frecuente en la infancia. Según la cuarta edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV) de la Asociación Americana de Psiquiatría, el TDAH se caracteriza por problemas de falta de atención y/o la presencia de conducta hiperactiva-impulsiva que es más frecuente y severa que la observada habitualmente en niños de la misma edad. La evidencia de una base genética es muy clara, pues es muy frecuente el trastorno en parientes de primer grado, si bien las influencias ambientales también resultan cruciales en la determinación del grado de discapacidad y la comorbilidad. Estudios mediante resonancia magnética revelan que estos niños presentan una pérdida de la asimetría cerebral normal y menores volúmenes cerebrales de estructuras específicas, como la corteza prefrontal y los ganglios basales. Dichas estructuras son ricas en receptores de dopamina. Este conocimiento, junto con el mecanismo de acción dopaminérgico del tratamiento farmacológico del TDAH, ha originado la hipótesis de que alteraciones en el sistema dopaminérgico pueden estar relacionadas con dicho trastorno. El metilfenidato es un estimulante del sistema nervioso central cuyos mecanismos de acción parecen ser similares a los de la dextroanfetamina y consisten en aumentar los niveles de los neurotransmisores noradrenalina y dopamina al favorecer su liberación en el espacio extraneural y bloquear la captación. El metilfenidato es el fármaco de primera elección. La dosis inicial acostumbra a ser 0,3mg/Kg/dosis cada 24 horas y se va incrementando según la respuesta terapéutica hasta un máximo 1,5mg/Kg/dosis cada 8 horas (máximo dosis total diaria 60-75 mg/día)<sup>(1,2)</sup>.

Así pues, el TDAH es una patología que dispone de un tratamiento farmacológico efectivo bien conocido, el metilfenidato, tal y como se ha descrito en numerosos ensayos clínicos y meta-análisis<sup>(3)</sup>. Sin embargo, el tratamiento con neuroestimulantes para el TDAH se ha asociado con una disminución

precoz y transitoria del crecimiento, aunque menos concluyentes son sus efectos sobre la talla final<sup>(4-9)</sup>.

Los posibles mecanismos responsables descritos en la literatura actual son varios y controvertidos. Por un lado existe la hipótesis de que los efectos sobre la talla son secundarios al propio trastorno, el cual da lugar a un retraso madurativo global del individuo afecto<sup>(5)</sup>. Por otro lado, numerosos autores defienden la teoría de que los posibles cambios en el crecimiento son debidos al efecto anorexígeno del tratamiento farmacológico con metilfenidato<sup>(10-16)</sup>. Así pues, estos pacientes presentan una disminución del apetito o anorexia que provoca el fármaco en sí, junto con un aumento de la actividad física característica del propio trastorno, tal y como muestra un estudio español reciente<sup>(17)</sup>.

Sin embargo, existe la hipótesis de una posible interacción bioquímica entre la dopamina y la hormona de crecimiento (GH), pudiendo ocasionar una disminución de los niveles de ésta última<sup>(11)</sup>. No obstante, los resultados observados en los niveles plasmáticos de GH en estos pacientes no corroboran dicha hipótesis<sup>(12-14)</sup>. Por otro lado, se ha descrito una disminución de los niveles plasmáticos de factores de crecimiento hepáticos como la IGF-I<sup>(14,15)</sup>. Además, *in vitro*, se ha observado una posible interferencia del metilfenidato con el metabolismo del cartílago de crecimiento<sup>(16)</sup>.

El objetivo principal de este estudio fue analizar si la talla final de los pacientes afectados de TDAH en tratamiento con metilfenidato, era inferior a su talla diana. También se analizó la talla final de los pacientes y sus progenitores respecto a la población española de referencia.

## MÉTODOS

Se trata de un estudio transversal en el que se reclutaron pacientes a partir de la revisión de los listados del registro hospitalario de nuestro centro y que cumplían los siguientes criterios de inclusión: pacientes controlados y diagnosticados de TDAH mediante los criterios del DSM IV, con una edad igual o superior a 16 años y que habían recibido tratamiento con metilfenidato a dosis estándar. Se seleccionó una muestra mediante aleatorización simple no estratificada.

Mediante encuesta telefónica se obtuvieron datos antropométricos (peso y talla) de los pacientes y talla de sus progenitores. Fueron excluidos del estudio los pacientes adoptados, los que no aceptaron la participación en dicho estudio y aquellos con los que no se llegó a contactar telefónicamente tras 3 intentos fallidos. La dosis de metilfenidato fue la estándar según el peso del paciente. Dado que no

era un objetivo del estudio no podemos compararla, pero será un aspecto abordar en futuras investigaciones. También se obtuvieron datos de la edad de inicio y finalización del tratamiento con metilfenidato.

A partir de los datos reclutados, se calculó la talla diana en centímetros de cada sujeto incluido mediante las siguientes fórmulas: Niños: (talla padre + talla madre + 13)/2; Niñas: (talla padre + talla madre -13)/2. Finalmente, se comparó la talla final media con las de las gráficas de referencia, utilizando para los niños las del Estudio Español de Crecimiento del 2010<sup>(18)</sup>, y para los padres las gráficas de la Fundación Orbegozo publicadas en el año 1988<sup>(19)</sup>. Todas las investigaciones fueron llevadas a cabo según los principios de la Declaración de Helsinki.

Los datos se muestran como media y desviación estándar (DE) para variables cuantitativas. Además se muestran las tallas e IMC en DE en comparación con la población de referencia. La variable talla sigue una distribución que no presenta diferencias significativas respecto a la ley Normal según las pruebas de Shapiro-Wilk, por lo que se ha usado la T de Student como prueba de comparación entre medias. Se fijó el nivel de significación en  $p < 0,05$ . El análisis estadístico se realizó mediante la versión SPSS 17.0 (SPSS, Chicago, USA).

## RESULTADOS

De 2.124 pacientes elegibles, se reclutó una muestra aleatoria de 122 pacientes de los que se obtuvieron datos de 87 (69 niños y 18 niñas). De los 35 que no participaron 3 eran adoptados, 2 no consintieron en participar y no se pudo contactar con los 30 restantes. La edad de la población de estudio fue en niños  $17,4 \pm 1,20$  años, y en niñas  $16,5 \pm 1,24$  años con un rango de 16 a 22 años. La edad de inicio del tratamiento fue de  $11 \pm 3,19$  años, y la de finalización de  $16 \pm 2,06$  años. La duración del tratamiento farmacológico en niños fue  $4,83 \pm 3,31$  años, y en niñas  $5,64 \pm 2,95$  años. El inicio tardío del tratamiento farmacológico se atribuye a que las guías de práctica clínica recomiendan iniciar el mismo a partir de los 6 años, y además el trastorno en las niñas suele pasar más inadvertido debido a un predominio de la inatención.

La talla final de los niños fue  $174,4 \pm 7,97$  cm ( $-0,46 \pm 1,25$  DE) y la talla diana  $173,8 \pm 5,63$  cm ( $-0,42 \pm 0,99$  DE). En cuanto a las niñas, se observó que la talla final fue  $161,8 \pm 6,93$  cm ( $-0,38 \pm 1,16$  DE) y la talla diana  $158,5 \pm 4,27$  cm ( $-0,86 \pm 0,69$  DE). Las diferencias observadas entre la talla final y la talla diana fueron estadísticamente significativas para las niñas (IC95%: 1,33 a 5,27) ( $p = 0,003$ ), mientras que no lo fueron para los niños (IC95%:  $-0,88$  a

$2,08$ ) ( $p = 0,422$ ) (Figura 1). Sólo un paciente varón presentaba talla baja ( $< -2$  DE) y 2 de ellos habían recibido tratamiento hormonal sustitutivo con GH. Estos dos últimos pacientes eran varones diagnosticados de déficit de hormona de crecimiento a los 12 y 13,5 años de edad respectivamente. Ambos presentaban talla baja ( $< -2$ DE), su talla parental media era  $-0,3$  y  $-0,6$ DE, su volumen testicular era 8 y 10 cc y mantenían IMC en  $-0,5$ DE y  $-0,7$ DE respectivamente. Se realizaron dos test de estímulo de hormona de crecimiento (hipoglucemia insulínica y clonidina) que fueron patológicos y recibieron tratamiento con somatropina recombinante por déficit aislado de hormona de crecimiento a  $0,03$  mg/Kg/día hasta alcanzar la talla final, que fue acorde a la diana. En ambos las resonancias hipotálamo-hipofisarias fueron normales.

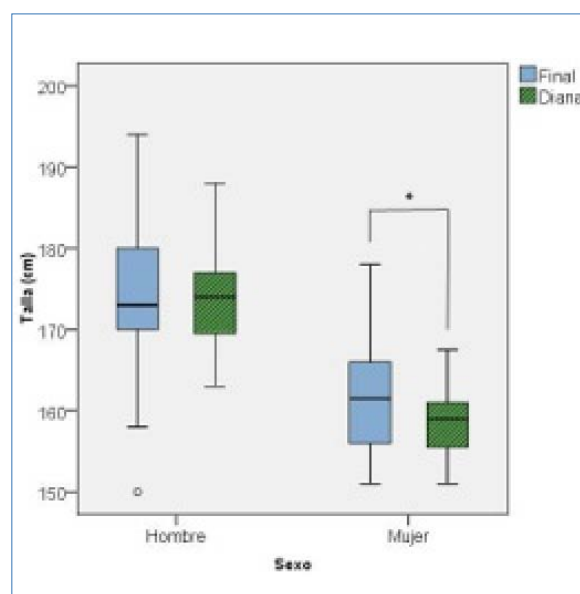


Figura 1.

En cuanto al índice de masa corporal (IMC) de los pacientes de nuestro estudio, en niños fue de  $22,49 \pm 3,64$  Kg/m<sup>2</sup> ( $-0,36 \pm 1,1$  DE), y en niñas  $20,93 \pm 2,86$  Kg/m<sup>2</sup> ( $-0,44 \pm 1$  DE).

Se comparó la talla final media de la población de estudio con la de la población española, utilizando como referencia las gráficas del Estudio Español de Crecimiento del año 2010<sup>(18)</sup>. Así se observó que los niños eran 3 cm más bajos (IC95%:  $-4,9$  a  $-1$ ) ( $p=0,003$ ), y las niñas eran 2,3 cm más bajas (IC95%:  $-1,2$  a  $5,7$ ) ( $p=0,18$ ) (Figura 2). En cuanto a los padres, se comparó la talla final media con las gráficas de la Fundación Orbegozo publicadas el año 1988<sup>(19)</sup>, por el efecto generacional en el crecimiento. Se observó que los padres eran 3,9 cm más bajos (IC95%:  $-5,39$  a  $-2,4$ ) ( $p < 0,001$ ) y las madres eran 2,4 cm más bajas (IC95%:  $-3,83$  a  $-0,98$ ) ( $p=0,001$ ) (Figura 3).

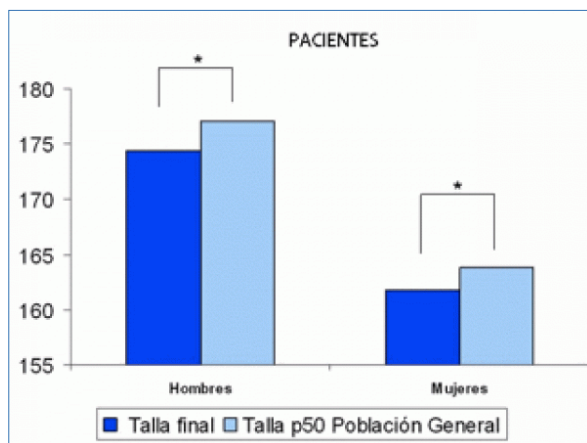


Figura 2.

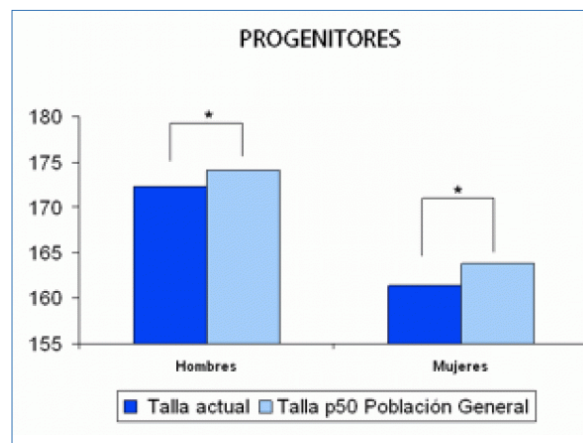


Figura 3.

## DISCUSIÓN

A nuestro conocimiento este es el primer estudio español que valora la talla final en pacientes afectados de TDAH tratados con metilfenidato.

Nuestros resultados muestran que el tratamiento farmacológico con metilfenidato no parece producir una talla final inferior a la diana en nuestra población de estudio. Estos resultados son congruentes con los de Biederman *et al.* quienes evaluaron la trayectoria del crecimiento en pacientes con y sin TDAH hasta la edad adulta <sup>(8)</sup>. Sin embargo, otros autores sí encontraron diferencias en la talla de niños con y sin TDAH <sup>(5)</sup>. No obstante, observaron que estas diferencias eran sólo significativas en la adolescencia precoz y no en la tardía, sugiriendo así que los déficits en la talla se normalizaban posteriormente. Así surgió la hipótesis de que el TDAH y su tratamiento específico con metilfenidato, pueda dar lugar a una disminución precoz y transitoria del crecimiento. Poulton *et al* observaron resultados superponibles a los mencionados, pues en los estudios realizados en niños observaron una clara relación entre el tratamiento con neuroestimulantes y déficit en la talla, mientras que en los realizados en adultos o adolescentes tardíos con antecedentes de TDAH, no observaron diferencias en la talla final respecto a la población de referencia <sup>(4)</sup>. También se observó que la atenuación de la talla era aproximadamente de 1 cm/año durante los primeros 1-3 años de tratamiento, y que el efecto era menos frecuente cuando la dosis diaria de metilfenidato no excedía los 20 mg/día. En la revisión realizada por Faraone *et al* también se sugiere que los efectos en la talla sean dosis dependientes y que se atenúan a lo largo del tiempo sin llegar a afectar a la talla final <sup>(9)</sup>. En un estudio muy reciente de Durá-Travé *et al* se atribuye el potencial efecto negativo del metilfenidato sobre el crecimiento al empeoramiento en el estado nutricional observado sobre todo los dos primeros años de tratamiento. Concluyen que

es necesario una adecuada optimización nutricional para devolver las variables antropométricas a la normalidad <sup>(17)</sup>.

Nuestros pacientes recibieron 0,3-1,5 mg/kg de peso y dosis. Dado el carácter retrospectivo de nuestro estudio no podemos saber con exactitud qué porcentaje de pacientes habían recibido más de 20 mg al día ni durante cuánto tiempo, ni cuantos recibieron soporte nutricional, por lo que no hemos podido analizar la relación de la dosis y el estado nutricional con el crecimiento.

En nuestra muestra de estudio se observa una talla familiar menor respecto a la de la población general no reportada en estudios previos. Se podría elucidar que la talla baja parental tiene relación con la presencia de TDAH en la descendencia. Este fenómeno podría venir ocasionado porque la talla baja parental pudiera inducir TDAH o más bien, porque los padres podrían haber sufrido algún grado de TDAH no diagnosticado, que condicionara su talla y la de su descendencia.

La obtención de datos por contacto telefónico es una limitación de nuestro estudio a subsanar en estudios posteriores ya que las medidas reportadas pueden ser diferentes a las reales. Dado que los pacientes suelen sobrevalorar sus tallas no creemos que los resultados de nuestro estudio queden invalidados por dicho fenómeno. Por otro lado la ausencia de contacto con 30 pacientes de la muestra inicial podría ofrecer un sesgo de selección, aunque no parece probable que la talla sea un factor definitorio de qué pacientes serán localizados telefónicamente.

La realización de estudios con una muestra mayor y con niños afectados de TDAH con y sin tratamiento con metilfenidato, permitiría encontrar posibles relaciones entre la propia enfermedad y la disminución de talla final que hemos encontrado.

## CONCLUSIONES

El tratamiento con metilfenidato en pacientes con TDAH no parece afectar negativamente al crecimiento en relación con el potencial genético.

## Agradecimientos

Agradecemos a los pacientes y sus familias su amable colaboración.

## Referencias Bibliográficas

1. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2000;105:1158-70.
2. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: treatment of the school-aged child with attention-deficit/hyperactivity-disorder. *Pediatrics* 2001;108:1033-44.
3. Faraone SV, Spencer T, Aleardi M, Pagano C, Biederman J. Metaanalysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention deficit hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;54:24-29.
4. Poulton A. Growth on stimulant medication; clarifying the confusion: a review. *Arch Dis Child* 2005;90:801-6.
5. Spencer T, Biederman J, Wilens T. Growth Deficits in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Pediatrics* 1998;102:501-6.
6. Rao J.K, Julius J.R, Breen T.J and Blethen S.L. Response to Growth Hormone in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Effects of Methylphenidate and Pemoline Therapy. *Pediatrics* 1998;102:497-500.
7. Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC, Plunkett EA, Gifford J, Spencer T. Growth Deficits and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Revisited: Impact of Gender, Development and Treatment. *Pediatrics.* 2003;111:1010-16.
8. Biederman J, Spencer T, Monuteaux MC, Faraone SV. A Naturalistic 10-Year Prospective Study of Height and Weight in Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Grown Up : Sex and Treatment Effects. *J Pediatr* 2010;157:635-40.
9. Faraone SV, Biederman J, Morley CP, Spencer TJ. Effects of stimulant on Height and Weight: A review of the literature. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 2008;47:9.
10. Leibowitz SF. The role of serotonin in eating disorders. *Drugs.* 1990;39(suppl 3):33-48.
11. De Zegher F, Van Den Berghe G, Devlieger H, Eggermont E, Veldhuis JD. Dopamine inhibits growth hormone and prolactin secretion in the human newborn. *Pediatr Res.* 1993;34:642-645.
12. Aarskog D, Fevang F, Klove H, Stoa F, Thorsen T. The effect of the stimulant drugs, dextroamphetamine and methylphenidate, on secretion of growth hormone in hyperactive children. *Pediatrics.* 1977;90:136-9.
13. Schultz F, Hayford J, Wolraich M, Hintz R, Thompson R. Methylphenidate treatment of hyperactive children: effects on the hypothalamic-pituitary-somatomedin axis. *J Pediatr.* 1982;70:987-92.
14. Weizman R, Dick J, Gil A, Weitz R, Tyano S, Laron Z. Effects of acute and chronic methylphenidate administration on beta-endorphin, growth hormone, prolactin and cortisol in children with attention deficit disorder and hyperactivity. *Life Sci.* 1987;40:2247-52.
15. Ranke MB, Blum WF, Bierich JR. Clinical relevance of serum measurements of insulin-like growth factors and somatomedin binding proteins. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1988;347:114-26.
16. Kilgore BS, Dickinson MA, Burnett CR, Lee J, Schedewie HK, Elder MJ. Alterations in cartilage metabolism by neurostimulant drugs. *J Pediatr.* 1979;94:542-45.
17. Durá-Travé T, Yoldi-Petri ME, Gallinas-Victoriano F, Zardoya-Santos P. Effects of Osmotic-Release Methylphenidate on Height and Weight in Children With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Following up to Four Years of Treatment. *J Child Neurol.* 2012 Jan 12. [Epub ahead of print]
18. Carrascosa A, Fernández JM, Ferrández A, López-Siguero JP, López D, Sánchez E y Grupo Colaborador. *Estudios Españoles de Crecimiento* 2010.
19. Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, Bilbao A, Fernández-Ramos C, Lizárraga A et al. *Curvas y Tablas de Crecimiento (estudio longitudinal y transversal).* Fundación Faustino Orbeagozo Eizaguirre. Bilbao. 1988

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales.