



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de guanfacina (Intuniv®) en el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

IPT, 13/2017. V2

Fecha de publicación: 4 de mayo de 2017^{†,‡}

Fecha de corrección de errores: 8 de junio de 2017
(ver al final)

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es un trastorno del neurodesarrollo de origen neurobiológico que se inicia en la edad infantil con una prevalencia mundial de un 5,29% (1). Los síntomas principales son la hiperactividad, la impulsividad y el déficit de atención, aunque también existe deterioro en las funciones ejecutivas del niño. Con frecuencia, se presentan otros problemas asociados, como trastornos de conducta, ansiedad o problemas de aprendizaje. Los niños con TDAH se caracterizan por tener una baja autoestima y un pobre funcionamiento social. Un alto porcentaje de niños con TDAH seguirán teniendo síntomas en la adolescencia y en la edad adulta (2,3).

Se desconoce la etiología específica de este síndrome, aunque se cree que el desequilibrio dopaminérgico y noradrenérgico contribuye a las secuelas de comportamiento que lo caracterizan. El diagnóstico debe ser realizado por un especialista en psiquiatría, neuropediatría o un médico especializado en el TDAH y efectuarse de acuerdo a los criterios DSM (manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales) actuales o a las directrices de la CIE (Clasificación Internacional de Enfermedades) y debe estar basado en la historia clínica, la evaluación completa del paciente y un adecuado diagnóstico diferencial (4).

Según el DSM-5, en menores de 17 años deben estar presentes y haber persistido durante al menos 6 meses, seis o más de los nueve síntomas relacionados con la falta de atención o hiperactividad/impulsividad. En jóvenes de 17 años o más el número se reduce a 5 de los 9 síntomas (criterio A). Algunos síntomas deben presentarse antes de los 12 años de edad. Varios síntomas de inatención o hiperactividad/impulsividad están presentes en dos o más contextos (ej: en casa, en la escuela, con los amigos o parientes; en otras actividades) y los síntomas interfieren o reducen la calidad del funcionamiento social o académico (criterios B-D). Los síntomas no deben ser secundarios a otros trastornos psiquiátricos (criterio E). El DSM-5 clasifica el TDAH en tres tipos: TDAH de tipo combinado (se encuentran presentes la hiperactividad, la impulsividad y el déficit de atención), TDAH con predominio de déficit de atención y TDAH con predominio hiperactivo-impulsivo (2).

En la clasificación de la CIE-10 el diagnóstico es más restrictivo respecto al anterior, dado que requiere la presencia de síntomas en ambos dominios (hiperactividad/impulsividad y falta de atención), lo que conlleva que en los estudios basados en el DSM se establezcan

prevalencias ligeramente más altas que las descritas en aquellos en los que se utiliza la CIE-10 (3-7%). El TDAH es más frecuente en niños que en niñas (se han descrito proporciones de 3: 1 ó 2: 1) (2). En España, los datos de prevalencia publicados son variables en función de la edad estudiada (1% al 14,4%) (3).

El abordaje terapéutico incluye tanto medidas psicológicas, educacionales y sociales como farmacoterapéuticas. El objetivo del tratamiento se dirige hacia la mejora de la atención y la reducción de la hiperactividad y la impulsividad con el fin de aumentar la concentración en las actividades diarias y mejorar el rendimiento escolar, los problemas conductuales y el comportamiento social del niño (2). El tratamiento farmacológico debe considerarse cuando la intensidad de la afectación es tal que interfiere en varias áreas de la vida del paciente y su duración debe plantearse de forma individualizada. En algunos casos el tratamiento se puede prolongar durante varios años. Es importante valorar periódicamente la persistencia o la remisión de los síntomas.

Los fármacos aprobados en TDAH en nuestro país son los estimulantes como metilfenidato (en formas de liberación inmediata, modificada y prolongada) y lisdexanfetamina; y los no estimulantes como atomoxetina. Metilfenidato y atomoxetina están autorizados como primera línea de tratamiento y lisdexanfetamina en segunda línea, en los casos en los que la respuesta al tratamiento previo con metilfenidato se considere inadecuada (5). Se deben extremar las precauciones si los psicoestimulantes se emplean en pacientes con determinadas comorbilidades psiquiátricas (trastorno oposicionista desafiante, ansiedad, tics, trastorno bipolar, síndrome de Tourette) pues se pueden exacerbar algunos síntomas. La decisión de qué medicamento utilizar se debe basar en la comorbilidad del paciente, los efectos adversos de los medicamentos, las experiencias previas de falta de eficacia, las características que afectan a la adherencia del tratamiento, el potencial de abuso, las preferencias de los pacientes o los familiares y el coste (6,7).

Existen escalas validadas para cada grupo de edad que evalúan la mejoría de los síntomas con el tratamiento, siendo las más importantes la de Conners o la ADHD-RS. La ADHD-RS-IV consta de 18 ítems (con subescalas de hiperactividad /impulsividad y falta de atención) que se puntúan de 0 (sin síntomas) hasta 3 (con síntomas graves) con puntuaciones totales de hasta 54 puntos (8). Las mejoras se calculan como la diferencia entre el valor inicial y la puntuación postratamiento, utilizando información tanto de los clínicos, como de los profesores, padres y cuidadores. Además de la reducción de la sintomatología, existen escalas como la de WFIRS-P (Weiss Functional Impairment Rating Scales) para evaluar el resultado funcional expresado en la mejora del rendimiento escolar o el comportamiento social, tanto a corto como a largo plazo (9).

GUANFACINA (INTUNIV®) (10)

Guanfacina (Intuniv®) ha sido autorizada para el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en niños y adolescentes de 6 a 17 años cuando los estimulantes no son adecuados, no se toleran o han mostrado ser ineficaces. Se debe utilizar como parte de un programa de tratamiento integral del TDAH que generalmente incluye medidas psicológicas, educacionales y sociales.

Intuniv® se presenta en comprimidos de liberación prolongada de 1 mg, 2 mg, 3 mg o 4 mg. La dosis inicial recomendada es de 1 mg de guanfacina una vez al día por la mañana o por la noche y se puede tomar con o sin alimentos siempre que no sean comidas ricas en grasas.

La dosis se puede aumentar en incrementos de no más de 1 mg por semana. Se debe personalizar según la respuesta y tolerabilidad del paciente. La mayoría de los pacientes alcanzan la dosis óptima

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 12 de abril de 2016.

[‡] En esta nueva versión se han modificado parcialmente las consideraciones finales del GCPT.

entre 0,05 y 0,12 mg/kg/día. Durante la titulación de la dosis, se deben controlar los signos y síntomas de somnolencia y sedación, hipotensión y bradicardia semanalmente.

Se recomienda ajustar la dosis cuando se utilizan de forma concomitante inhibidores moderados/potentes de CYP3A4/5 o inductores potentes de CYP3A4.

Se debe reducir la dosis gradualmente previamente a la retirada para disminuir la aparición de efectos adversos, particularmente el incremento de la tensión arterial.

Farmacología (10)

No se ha establecido totalmente el modo de acción de guanfacina en el TDAH. Guanfacina es un principio activo no estimulante, agonista selectivo de los receptores adrenérgicos alfa2A. Las investigaciones preclínicas sugieren que guanfacina modula la señalización en la corteza prefrontal y los ganglios basales mediante la modificación directa de la transmisión sináptica de noradrenalina en los receptores adrenérgicos alfa 2.

Guanfacina es un antihipertensivo de acción central ya que reduce los impulsos nerviosos simpáticos del centro vasomotor hacia el corazón y los vasos sanguíneos.

Eficacia (11)

El desarrollo clínico de guanfacina para la indicación mencionada incluyó 13 estudios de fase II y III., siendo 5 de ellos, estudios pivotaes.

Los estudios pivotaes fueron todos ellos de fase III, aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, de grupos paralelos y controlados con placebo e incluyeron 4 estudios a corto plazo (estudios 301,304, 312, 316) y un estudio a largo plazo de retirada (estudio 315). De los 4 estudios a corto plazo, 2 fueron estudios de dosis-respuesta (estudio 301 y 304) y 2 de dosis flexibles (estudios 316 y 312). De todos ellos, un estudio, el 316, incluyó atomoxetina como comparador activo.

Los pacientes incluidos en todos los estudios tenían entre 6 y 17 años, excepto en el estudio 312, que incluyó sólo población adolescente (13-17 años) y en el estudio 304, que incluyó pacientes de 5 a 17 años. Los pacientes cumplieron los criterios de TDAH del DSM-IV-TR usando la escala K-SADS-PL (Kiddie-Sads-Present and Lifetime Version). Se incluyeron pacientes diagnosticados de cualquier subtipo de TDAH, tanto naïve como pretratados. Se excluyeron los pacientes con otros diagnósticos psiquiátricos exceptuando el trastorno de oposición desafiante (TOD), con peso bajo o sobrepeso, con hipertensión o enfermedad cardíaca, con medicación para el SNC concomitante, convulsiones o historia de uso ilícito de drogas.

Además, excepto para el estudio 301, se requirió un mínimo de gravedad inicial medida por la puntuación total ADHD-RS-IV, ≥ 24 en el estudio 304, y ≥ 35 en los estudios 312, 315 y 316. Tres de los 5 estudios pivotaes (312, 315, 316) requirieron una puntuación mínima en la escala de Impresión Clínica Global (CGI) de 4.

La variable primaria en todos los estudios pivotaes fue el cambio de la puntuación en la escala de valoración de los síntomas clínicos de TDAH (ADHD-RS-IV) respecto a la situación basal, a excepción del estudio 315 que consideró el porcentaje de fracasos. En 3 de los estudios pivotaes, 312, 316 y 315, se incluyó como variable secundaria una escala de medida de la capacidad funcional (WFIRS).

En el estudio 301 (n=345), de 8 semanas de duración, se incluyeron 3 grupos de dosis de 2, 3, y 4 mg/día de guanfacina y un grupo placebo. Todos los sujetos comenzaron con 1 mg de guanfacina/día durante una semana. Se realizaron incrementos de dosis de 1 mg una vez por semana. A partir de la sexta semana se

redujeron las dosis en decrementos de 1 mg una vez por semana hasta llegar a 2 mg/día. Después, los sujetos continuaron en otro estudio de extensión abierto con la dosis de 2 mg/día de guanfacina o se detuvo el tratamiento en la octava semana. Los resultados de la variable primaria se muestran en la Tabla 1 al final de este informe.

En el estudio 304 (n=324), de 9 semanas de duración, se incluyeron 4 grupos de guanfacina de 1, 2, 3, 4 mg/día y uno de placebo. El grupo de 1 mg/día sólo incluyó sujetos con peso <110 libras (50 kg), principalmente niños de 6 a 12 años. El tiempo durante el que los sujetos recibieron 1 mg/día varió en función del grupo de tratamiento al que pertenecían (el grupo de 2 mg/día de guanfacina recibió 1 mg/día durante 3 semanas y los sujetos de los grupos de 3 y 4 mg/día de guanfacina recibieron 1 mg/día durante 1 semana). A partir de la séptima semana las dosis se redujeron 1 mg a la semana. Los resultados de la variable primaria se recogen en la Tabla 1.

Los dos ensayos descritos anteriormente de dosis fijas se realizaron en Estados Unidos. Se presentaron los datos por subtipos de TDAH, obteniendo resultados estadísticamente significativos para el subtipo combinado, pero no para el subtipo de falta de atención.

El estudio 312 (n=314), de 15 semanas de duración, de dosis flexible desde 1 mg hasta 7 mg/día incluyó adolescentes de entre 13 y 17 años que se encontraban en el grupo de peso de 58,5 a 91 kg. Los pacientes fueron asignados a un grupo de peso que fue fijo hasta el final del estudio. Los sujetos recibieron inicialmente una dosis de 1 mg/día de guanfacina o placebo. Los resultados de la variable primaria se muestran en la Tabla 1.

El estudio 316 (n=338), evaluó la eficacia y la seguridad de una pauta de guanfacina una vez al día de 1-4 mg durante 12 semanas para los niños y de 1-7 mg durante 15 semanas para los adolescentes. Este estudio incluyó un brazo control activo (con 40-100 mg/día de atomoxetina pero no estaba diseñado para la comparación directa entre ambos). Guanfacina mostró diferencias estadísticamente significativas versus placebo en la escala ADHD-RS como indica la Tabla 1.

Las medias de los tamaños del efecto en los estudios a corto plazo fueron las siguientes: estudio 301, 0,4; estudio 304, 0,5; estudio 316, 0,7 (0,3 con atomoxetina); estudio 312, 0,5, siendo la magnitud global del efecto de 0,5. Los resultados de la variable primaria de los estudios anteriores se muestran en la Tabla 1.

El estudio 315 (n=316) a largo plazo (de 41 semanas, incluyendo 26 semanas de periodo de mantenimiento), evaluó el mantenimiento del efecto. Se utilizaron dosis flexibles de guanfacina de 1-4 mg/día en niños y de 1-7 mg/día en adolescentes. La variable primaria, que fue el fracaso del tratamiento, se definió como un aumento de >50% en la puntuación total ADHD-RS-IV en comparación con el valor basal y un aumento de >2 puntos respecto al valor basal en el CGI-S en dos visitas consecutivas. Los sujetos que interrumpieron el tratamiento en la fase doble ciego se clasificaron también como fracasos del tratamiento. Se cuantificaron un 15,6% menos recaídas con guanfacina que con placebo (49,3% vs 64,9% respectivamente) siendo la diferencia del efecto en la escala ADHD-RS-IV de -6,3; (IC95%, -9,2; -3,4). Además, se analizó el fracaso del tratamiento asociado al efecto sedante de guanfacina, encontrando fracaso terapéutico en el grupo que experimentó sedación en un 66,7% en placebo frente a un 53,7% en el grupo de guanfacina; mientras que en el subgrupo sin efectos adversos sedantes este fue de 44,1% en placebo y un 62,9% en guanfacina. Ninguna de estas dos diferencias fue estadísticamente significativa. Los tamaños de efecto fueron comparables entre los dos subgrupos con efectos adversos sedantes/no sedantes (0,47 y 0,51, respectivamente).

En este estudio la mayoría de los abandonos en el grupo de guanfacina fueron debidos a fracaso terapéutico (8,3%) que ocurrió sobre todo en el primer mes de tratamiento.

Respecto a las variables indicativas de mejora de la funcionalidad del paciente, 3 estudios pivotaes (ensayos 312, 315 y 316), incluyeron una medida funcional evaluada por los padres, a través de la escala WFIRS (Weiss Functional Impairment Rating Scale), que consta de 50 ítems que abarcan 6 ámbitos (familia, escuela-aprendizaje y comportamiento-, habilidades para la vida, autoconcepto del niño, actividades sociales y actividades de riesgo). Al comparar el grupo de guanfacina vs placebo, las diferencias fueron estadísticamente significativas en el estudio 316 en el dominio de aprendizaje en la escuela -0,22 IC95% (-0,36;-0,08), y en el dominio familiar, -0,21 IC95% (-0,36;-0,06), pero no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en los estudios 312 y 315. Atomoxetina no demostró mejoras estadísticamente significativas en la funcionalidad en la escala WFIRS-P en el dominio familiar -0,09 IC95% -0,24; 0,06 pero sí en el aprendizaje en la escuela -0,16 IC95% (-0,31; -0,02).

El estudio de soporte 307 (n=217), fue un estudio doble ciego, multicéntrico, de dosis flexible, aleatorizado y controlado con placebo en niños de 6-12 años con TDAH y síntomas de oposición (de los cuales, 143 presentaron historia de trastorno de oposición desafiante). Se evaluó como variable primaria el cambio en la puntuación en la subescala de oposición de Conners' Parent Rating Scales-Revised: Long (CPRS-R:L) obteniéndose diferencias estadísticamente significativas en el grupo de guanfacina versus placebo (10,9 puntos de disminución con guanfacina frente a 6,8 con placebo) y un tamaño del efecto con guanfacina de 0,6 (p <0,001). Estas reducciones representan un porcentaje de disminución del 56% para guanfacina frente a un 33% para placebo.

El estudio 313, de soporte, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, multicéntrico, de optimización de la dosis y de 9 semanas de duración, evaluó la eficacia y la seguridad de guanfacina (1, 2, 3 y 4 mg/día) administrada junto con psicoestimulantes de acción prolongada (anfetamina, lisdexanfetamina, metilfenidato, dextmetilfenidato) en niños y adolescentes de 6 a 17 años diagnosticados de TDAH y con una respuesta parcial subóptima a los psicoestimulantes. La respuesta subóptima se definió como una puntuación total ≥ 24 en ADHD-RS-IV y una puntuación ≥ 3 en CGI-S en la selección y en la visita basal. Los resultados mostraron una mayor mejora en la escala ADHD-RS-IV en el grupo de guanfacina que en el de placebo, 20,7 (DE: 12,6) vs 15,9 (DE: 11,8), con una diferencia de 4,9 IC95% (2,6 a 7,2). No se observaron diferencias en la respuesta en la ADHD-RS-IV según la edad. El estudio no incluyó ninguna variable funcional.

Se realizó un análisis de subgrupos incluyendo los pacientes de los estudios doble ciego controlados con placebo, excluyendo el estudio 313 en el que se utilizó combinación con psicoestimulantes, diferenciando los pacientes con y sin trastorno de oposición desafiante y no se encontraron diferencias significativas entre los dos subgrupos en relación a las puntuaciones ADHD-RS-IV.

Otro análisis de subgrupos realizado en pacientes tratados con guanfacina diferenciando los pacientes pretratados y naïve para la población de los estudios 312 y 316, midió el cambio medio de la puntuación total en la escala ADHD-RS-IV. Los tamaños del efecto para guanfacina en relación con el placebo fueron comparables entre los subgrupos: 0,63 (p <0,001), 0,55 (p=0,0018) y 0,69 (p <0,001) en los sujetos con tratamiento previo con metilfenidato, tratamiento previo sin metilfenidato y naïve, respectivamente. El tamaño del efecto para atomoxetina en relación con placebo fue: 0,08 (p = 0,6919) y 0,55 (p = 0,0019) en los sujetos con tratamiento previo con metilfenidato y naïve, respectivamente.

Tabla 1. Resultados de la variable primaria (ADHD-RS-IV) en los estudios pivotaes.

Estudio	Grupo de tratamiento	N	Variable principal			Variable secundaria *	
			ADHD-RS-IV basal (DE)	Cambio del basal (DE)	Diferencia con placebo (IC 95%) Tamaño del efecto	% Respondedores	Diferencia con placebo (IC95%)
Estudios dosis-respuesta:							
301	2mg	84	38,1 (9,3)	-15,4 (12,8)	6,5 (2,5;10,5) 0,5		
	3mg	82	36,1 (10,1)	-15,8 (13,0)	6,9 (2,9;10,9) 0,5		
	4mg	81	36,8 (8,7)	-19,0 (13,7)	10,1 (6,0;14,2) 0,8		
	Placebo	78	38,4 (9,2)	-8,9 (12,9)	No procede		
304	1mg	57	41,7 (7,81)	-20,4 (14,0)	8,2 (3,4;13,1) 0,6	73,7%	16,6 % (-0,1 ; 33,3)
	2mg	63	39,9 (8,74)	-18,0 (14,9)	5,8 (0,9;10,7) 0,4	69,8%	12,7 % (-4,0 ; 29,4)
	3mg	60	39,1 (9,22)	-19,4 (14,6)	7,2 (2,3;12,1) 0,5	75,0%	17,9 % (1,5 ; 34,3)
	4mg	63	40,6 (8,57)	-20,9 (11,9)	8,7 (4,4;13,1) 0,7	81,0%	23,9 % (8,3 ; 39,5)
	Placebo	63	39,3 (8,85)	-12,2 (13,0)	No procede	57,1%	No procede
Estudios de dosis flexibles:							
316	1-7mg	114	43,1 (5,5)	-23,9 (12,4)	-8,9 (-11,9;-5,8) 0,7	64,3%	21,9 % (9,2 ; 34,7)
	Atomoxetina	112	43,7 (5,9)	-18,6 (11,9)	-3,8 (-6,08;-0,7) 0,3	55,4%	13,0 % (0,0; 26,0)
	Placebo	111	43,2 (5,6)	-15,0 (13,1)	No procede	42,3%	No procede
312	1-7mg	155	39,9 (5,57)	-25,7 (10,1)	-6,2 (-8,7;3,7) 0,5	66,9%	21,1% (10,3; 31,9)
	Placebo	157	40,0 (6,11)	-19,5 (12,6)	No procede	45,8%	No procede
Estudio	Grupo de tratamiento	N	Variable secundaria			Variable principal	
			ADHD-RS-IV basal (DE)	Cambio del basal (DE)	Diferencia con placebo (IC 95%) Tamaño del efecto	%Fracaso terapéutico	Diferencia con placebo (IC95%)
Estudio aleatorizado de retirada:							
315	1-7mg	150	43,5 (6,3)	9,6 (11,5)	-6,3 (-9,2;-3,4) 0,5	49,3%	-15,6% (-26,6;-4,5)
	Placebo	151	43,5 (6,3)	15,9(14,2)	No procede	64,9%	No procede

* En el estudio 304, la respuesta fue definida como la reducción de un $\geq 25\%$ respecto al nivel basal en la puntuación de la escala ADHD-RS-IV. En los estudios de dosis flexibles, 312 y 316, la respuesta fue definida como la reducción en un $\geq 30\%$ respecto al nivel basal en la puntuación de la escala ADHD-RS-IV y una puntuación total en la escala CGI-I de 1 o 2. Estos resultados deben interpretarse con cautela porque la definición de la variable respondedores no estaba definida a priori en los estudios.

Seguridad (12)

La seguridad de guanfacina se basa en los resultados de 17 estudios que incluyeron pacientes de 6-17 años diagnosticados de TDAH y tratados con comprimidos de liberación prolongada (n=2411) y 14 estudios realizados con voluntarios sanos adultos (n=486). Del total de 2411 pacientes expuestos, 1718 tenían 6-12

años de edad y 693, 13-17 años. La duración media de la exposición fue de 142 días, la mediana de la exposición de tiempo de 70 días. Un total de 336 pacientes fueron expuestos 360 días o más. 1468 pacientes recibieron dosis altas (>0,09 mg /kg), con una duración media de unos 74 días.

En los estudios de largo plazo, 643 pacientes fueron expuestos durante una duración media de 242 días (mediana de 150 días). 136 pacientes fueron tratados 270-720 días y 66 de ellos más de 720 días. 382 pacientes a dosis altas (0,09 mg/kg) con una duración media de 160 días (mediana de 85 días). La incidencia global de efectos adversos relacionados con el tratamiento fue de 73,2% para guanfacina, 36,7% para placebo y el 55,4% para atomoxetina. La incidencia de los eventos adversos emergentes relacionados con el tratamiento que se consideraron graves fue de 8,8% con guanfacina (n=2411), 1,7% con placebo (n=973) y un 1,8% con atomoxetina (n=112). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos de edad.

En el conjunto de los estudios clínicos controlados, doble ciego y abiertos con guanfacina, las reacciones adversas consideradas por el investigador como más frecuentemente relacionadas con el tratamiento fueron: somnolencia (guanfacina: 39,4%; atomoxetina: 16,1%; placebo: 9,7%); y sedación (guanfacina: 10%; atomoxetina: 1,8%; placebo: 1,8%); Se observó una relación dosis-respuesta en la somnolencia, la sedación y los mareos. Las reacciones adversas de somnolencia y sedación se produjeron principalmente al comienzo del tratamiento y se redujeron gradualmente a partir de entonces.

Efectos adversos psiquiátricos

Se produjeron efectos adversos psiquiátricos relacionados con el tratamiento en un 21,7% de los pacientes tratados con guanfacina, frente a un 11,9% en placebo y un 22,3% en atomoxetina., siendo los más frecuentes: irritabilidad (guanfacina: 6,3%; placebo: 2,8%; atomoxetina: 2,7%), afectabilidad (guanfacina: 2,1%; placebo: 1,3%; atomoxetina: 0,9%), ansiedad (guanfacina: 1,7%; placebo: 1,2%; atomoxetina: 6,3%), agresión (guanfacina: 1,5%; placebo: 1,1%; atomoxetina: 1,8%), y depresión (guanfacina: 1,0%; placebo: 0,8%; atomoxetina: 2,7%). El 0,5% de los pacientes tratados con guanfacina (placebo: 0,3% atomoxetina: 0,0%) tuvo ideación suicida.

Respecto a los efectos adversos graves, se observaron trastornos del sistema nervioso en un 4,6% con guanfacina, 0,5% con placebo y 0% con atomoxetina; un 2,7% de somnolencia grave con guanfacina, 0,1% con placebo y un 0% con atomoxetina. Se observaron trastornos psiquiátricos graves en 1,4% de los pacientes tratados con guanfacina, 0,2% con placebo y un 0,9% con atomoxetina.

Efectos adversos cardiovasculares

Se produjo síncope en el 0,7% de los pacientes tratados con guanfacina, frente al 0,2% de placebo y un 0% con atomoxetina.

Se observó hipotensión, incluyendo hipotensión ortostática en el 5,7% de los pacientes tratados con guanfacina (frente a un 0,7% con atomoxetina y un 0,9% con placebo), estando todos los casos calificados como graves localizados en el grupo de guanfacina.

En la población incluida en los estudios, la frecuencia cardíaca disminuyó una media de 9,05 lpm con guanfacina y 1,06 lpm con placebo, mientras que con atomoxetina aumentó de media 3,26 lpm. En un 10,8% de pacientes tratados con guanfacina la frecuencia cardíaca se redujo ≤ 50 lpm (frente a un 0,8% con placebo y un 1% con atomoxetina). Se observó alargamiento del QT ≥ 60 ms) en el 14% de los pacientes expuestos a guanfacina, el 1,2% a placebo y el 0% a atomoxetina. Con la corrección de Fridericia el dato para guanfacina es de un 0,3% y con la de Bazett de un 0,4%.

Abandonos de tratamiento

En el total de la población, hubo un 44,3% de pacientes tratados con guanfacina que abandonaron el tratamiento, frente a un 32% con

placebo y un 20,5% con atomoxetina. En los estudios a largo plazo abandonaron el tratamiento con guanfacina el 61,8% de los pacientes incluidos, estando el 12,9% relacionados con efectos adversos.

Respecto a los efectos adversos que condujeron al abandono del estudio, se cuantificaron un 10,8% con guanfacina, un 4,5% con atomoxetina, y un 1,3% con placebo. La causa más frecuente del abandono del estudio fue la somnolencia (2,5% con guanfacina, 1,8% con atomoxetina, y 0,4% con placebo). El 6% de los pacientes que recibieron guanfacina a dosis de 4 mg, interrumpieron el tratamiento por somnolencia. Otros efectos adversos que motivaron abandonos fueron: sedación (5,3% con la dosis de 4 mg de guanfacina), trastornos psiquiátricos (2,1% abandonos con guanfacina frente a un 0,9% con atomoxetina y un 0,2% con placebo) e hipotensión (1,3% con la dosis de 4 mg de guanfacina). Si se plantea reevaluar la pertinencia del medicamento hay que ir disminuyendo la dosis progresivamente durante semanas por la posibilidad de aparición de crisis hipertensivas.

Otros efectos adversos

En un estudio a largo plazo, la media del IMC aumentó de 20 a 21,8 desde el inicio hasta la finalización (a los 24 meses), siendo de 2,2 puntos el aumento en los pacientes que completaron el estudio. Esto supuso unos percentiles medios de 52,3% al inicio del estudio, y de 62,4% al final en comparación con la población de la misma edad.

No se evaluaron los efectos cognitivos a largo plazo del tratamiento usando guanfacina. El titular de la autorización llevará a cabo un estudio postautorización para evaluar este aspecto de seguridad.

En el análisis de subgrupos en pacientes con tratamiento de guanfacina diferenciando los pacientes pretratados y naïve para la población de los estudios 312 y 316, se notificaron efectos adversos relacionados con el tratamiento: 90,2% en el grupo pretratado con metilfenidato, 94,35% en el grupo sin tratamiento previo con metilfenidato y 78,9% en el grupo naïve. La frecuencia de somnolencia fue de 44,6%, 38,6% y 46,8% para estos grupos, respectivamente.

Se evaluó la seguridad diferenciando los subgrupos de pacientes con trastorno de oposición desafiante en distintos estudios, entre ellos el 312, 315 y el 316. El perfil de seguridad fue comparable entre pacientes con y sin esta comorbilidad.

DISCUSIÓN

Guanfacina está indicada para el tratamiento del TDAH en niños y adolescentes de 6 a 17 años cuando los psicoestimulantes (metilfenidato y derivados anfetamínicos) no son adecuados, no se toleran o han mostrado ser ineficaces. Al igual que el resto de los medicamentos autorizados para esta enfermedad, se debe utilizar como parte de un programa de tratamiento integral del TDAH que generalmente incluye, además, medidas psicológicas, educativas y sociales.

Guanfacina es un agonista adrenérgico alfa2A selectivo. Se trata de una nueva clase de medicamentos para el TDAH, ya que el resto de los que están actualmente autorizados para esta indicación bloquean la recaptación de noradrenalina y/o dopamina en la neurona presináptica y/o aumentan la liberación de estas monoaminas al espacio sináptico (5,13).

Actualmente, las principales opciones farmacoterapéuticas para el tratamiento de los niños y adolescentes con TDAH son: metilfenidato, en sus diferentes formas de liberación: inmediata, prolongada y modificada) o atomoxetina como primera línea de tratamiento (3,14). La evidencia confirma que metilfenidato proporciona mayores tasas de respuesta que atomoxetina y que

ejerce su efecto más rápidamente (13,15,16). Por ello, puede considerarse de elección, salvo que existan situaciones en las que los psicoestimulantes estén contraindicados o se desaconseje su uso como: riesgo de abuso de sustancias, presencia de ciertas comorbilidades (tics, síndrome de Gilles-Tourette, anorexia nerviosa o esquizofrenia) o preferencia de los pacientes o familiares por fármacos no estimulantes, en cuyo caso se aconseja atomoxetina ((3,17).

El derivado anfetamínico lisdexanfetamina está indicado en segunda línea en los casos en los que la respuesta al tratamiento previo con metilfenidato se considere clínicamente inadecuada (5).

Algunos factores que limitan la obtención de una buena respuesta son: falta de eficacia de los tratamientos, problemas de adherencia, gravedad y complejidad del trastorno, dosis inadecuada, preocupación por el potencial de abuso y dependencia, dificultad en la ingesta y coste de la medicación.

En los pacientes con respuesta inadecuada, se debe replantear la idoneidad del diagnóstico, valorar si podrían influir otros problemas (retraso mental, depresión, problemas familiares) o si existe falta de adherencia terapéutica. Una vez descartadas estas circunstancias, se recomienda incrementar la dosis o cambiar a otra alternativa terapéutica (3,17). Los estudios pivotaes a corto plazo realizados con guanfacina mostraron resultados estadísticamente significativos a favor de ésta frente a placebo en la variable principal de eficacia (variación en los síntomas medidos por la escala ADHD-RS-IV) en niños y adolescentes de 6 a 17 años (pacientes pretratados con estimulantes como naïve). La diferencia de medias entre placebo y guanfacina en la escala ADHD-RS-IV osciló entre 6,5 puntos (95% CI: 2,5 – 10,5) y 10,1 puntos (95% CI: 6 – 14,2). El estudio 316 también incluyó atomoxetina pero no fue diseñado para realizar la comparación entre guanfacina y atomoxetina.

La media de la magnitud del efecto de guanfacina fue de 0,5, lo que se considera un efecto moderado y que es menor que el descrito con metilfenidato en algunos estudios que incluyeron niños y adolescentes (0,8 en la valoración de los profesores y 0,5 en la de los padres) o solamente con adolescentes (0,9) (18-20).

Los resultados se mostraron menos consistentes en adolescentes (13-17 años), aunque en el estudio 312, el único que incluyó solamente población adolescente, se obtuvo un tamaño medio del efecto similar al observado en niños y una diferencia respecto a placebo en las tasas de respuesta comparable.

El mantenimiento del efecto de guanfacina se demostró en estudio aleatorizado de retirada en niños de 6 a 17 años (estudio 315, de retirada), en el que se cuantificaron un 16% menos recaídas en los pacientes que continuaron el tratamiento con guanfacina en comparación con aquellos que se trataron con placebo, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, la alta tasa de abandonos de los pacientes (52% en los brazos activos y el 67% en el grupo placebo) puede indicar que la falta de eficacia podría comprometer la adherencia al tratamiento. Los resultados por subtipos de TDAH (combinado versus TDAH con predominio de falta de atención) obtenidos en los estudios 301 y 304 indicaron una eficacia estadísticamente significativa favorable a guanfacina sólo para el subtipo combinado, lo que sugiere que la sedación juega un papel importante en la eficacia de guanfacina. Sin embargo, en el análisis agregado de los estudios 301 y 304, se encontró un efecto menor entre los pacientes que habían tenido sedación. También se comprobó que, mientras la sedación disminuye con el tiempo, no ocurre lo mismo con la tasa de respuesta. Por otra parte, en el estudio a largo plazo, 315, el tamaño del efecto fue similar entre pacientes con y sin sedación (lo que sugiere que la eficacia de guanfacina no se debe exclusivamente a la sedación producida).

Cabe destacar que guanfacina no ha sido comparada directamente con metilfenidato, al contrario que atomoxetina. En un estudio pediátrico ambos fármacos fueron estadísticamente superiores a placebo y, metilfenidato (administrado en formulación de liberación prolongada) obtuvo mejores resultados que atomoxetina ($p=0.016$). El porcentaje de respondedores fue de 23,5% para placebo, 44,6% en atomoxetina (diferencia de 21,1% vs placebo) y 56,4% para metilfenidato (diferencia de 32,9% vs placebo) (13). Sin embargo, este estudio excluyó los pacientes no respondedores. La diferencia con placebo en la proporción de respondedores con guanfacina osciló de un 13-24% en los estudios de dosis fijas a un 21-22% en los estudios de dosis flexibles. Estos resultados deben interpretarse con cautela porque la definición de la variable respondedores no estaba definida a priori en los estudios.

El resultado del estudio de soporte 313 que incluyó pacientes con respuesta parcial tratados con psicoestimulantes de larga duración a los que se añadió guanfacina o placebo, sugiere que la eficacia de guanfacina sobre los síntomas de TDAH en este grupo de pacientes es ligeramente más baja que en los estudios pivotaes. En este estudio no se demostró eficacia en variables de medidas funcionales.

Se debe tener en cuenta que a pesar de que la mejora de los síntomas principales del TDAH en niños y adolescentes es considerada como un paso importante en el manejo de la enfermedad, el éxito del tratamiento no sólo depende de la mejora en la escala ADHD-RS-IV, sino también se espera que alivie el deterioro en la capacidad funcional del paciente. Respecto a la valoración en la mejora de la funcionalidad, sólo en uno (estudio 316) de los tres estudios pivotaes en los que se evaluó la escala WFIRS, se mostraron diferencias estadísticamente significativas (en el dominio familiar y en el aprendizaje escolar). El efecto de atomoxetina fue estadísticamente significativo para el aprendizaje en la escuela pero no en el dominio familiar.

No obstante, esta falta de consistencia en los resultados relativos a la capacidad funcional debe considerarse con precaución dadas las dificultades de evaluar el deterioro funcional en los trastornos psiquiátricos y en el TDAH en particular. Aunque el WFIRS es un instrumento poco sensible no siempre puede interpretarse que los malos resultados en el WFIRS indiquen un fracaso total en el desarrollo funcional general de los pacientes. Por otro lado, la disminución de los síntomas observada en los estudios reduce la carga de la enfermedad y éste sería el primer paso hacia la recuperación de los pacientes.

El efecto de guanfacina fue consistente en los diferentes subgrupos estudiados, incluido el subgrupo de trastorno oposicionista desafiante que se presenta de manera frecuente como comorbilidad con TDAH (21). Atomoxetina también ha demostrado mejorar los síntomas de TDHA en pacientes con trastorno de oposición desafiante si bien, debido a su mecanismo de acción, puede tardar varias semanas en ejercer el efecto (16). Sin embargo, éste no debe ser el único factor a tener en cuenta a la hora de la selección del tratamiento en pacientes con trastorno de oposición desafiante, ya que el número de pacientes tratados con guanfacina y atomoxetina con este trastorno incluidos en los ensayos clínicos, es muy limitado como para poder extraer conclusiones firmes en cuanto a la eficacia relativa de ambos medicamentos en estos pacientes.

Los problemas de seguridad más importantes asociados con guanfacina son: somnolencia, sedación, bradicardia, hipotensión, síncope y aumento del IMC. Todos ellos suponen un riesgo para el paciente pediátrico que se debe valorar antes de prescribir el medicamento. La aparición de hipotensión en casi un 6% y de síncope en el 0,7% supone un riesgo que se asocia a caídas y accidentes en niños, especialmente en población con TDAH en la que el riesgo de accidentes es mayor que en la población general.

En general, los efectos adversos relacionados con los psicoestimulantes raramente son causa de interrupción del tratamiento, siendo los más frecuentes la supresión del apetito, cefalea y la dificultad para dormir. Atomoxetina, por su parte, también está asociada a las reacciones adversas anteriores y también son frecuentes los síntomas gastrointestinales, la fatiga, irritabilidad, ansiedad y depresión.

Guanfacina presenta bajo potencial de abuso. La experiencia comercialización en USA no ha indicado potencial de abuso. Al igual que atomoxetina tampoco está asociada a propiedades estimulantes o euforizantes, a diferencia de metilfenidato, y lisdexanfetamina (12).

Las interrupciones de tratamiento debido a efectos adversos con guanfacina fueron dos veces más frecuentes que con atomoxetina y más de 6 veces más frecuentes que con placebo, e incluso más alto con la dosis de 4 mg de guanfacina.

En el estudio 315, la razón más frecuente de abandono del tratamiento con guanfacina fue la falta de eficacia que supuso un 30% sobre un total de abandonos del 52%. La mayoría abandonó en el primer mes de tratamiento, lo que sugiere dudas en la eficacia a largo plazo. Además, la alta incidencia de efectos hipnóticos y sedantes de guanfacina en relación con placebo se debe tener en cuenta por la posible influencia en el rendimiento cognitivo del paciente. La seguridad a largo plazo en relación con el deterioro cognitivo en pacientes que reciben dosis altas de guanfacina, no puede valorarse con precisión y para resolver estas dudas se ha diseñado un estudio a largo plazo donde se valorará el impacto en el desarrollo neurocognitivo. Estos aspectos son relevantes en una patología que requiere tratamiento a largo plazo. A pesar de que este medicamento se administra una vez al día, la adherencia terapéutica en la práctica clínica podría no ser buena en vista de la alta tasa de interrupciones de tratamientos observada en los estudios a largo plazo (61,8%).

El riesgo de aumento del IMC es un importante efecto desfavorable que obliga a controlar la altura, el peso y el IMC al comienzo del tratamiento, cada 3 meses durante el primer año y posteriormente cada 6 meses (más frecuentemente si hay cambios de dosis), teniendo en cuenta el criterio clínico con registros en un gráfico de crecimiento. Con metilfenidato se ha descrito una reducción del incremento del peso y la altura corporal y por ello se recomienda monitorizar estos parámetros al menos cada 6 meses (22). A pesar de que a priori guanfacina no presenta ninguna contraindicación relacionada con las alteraciones cardiovasculares, se debe tener en cuenta el posible efecto a largo plazo que podría tener en el IMC, y por lo tanto, en el riesgo cardiovascular. Asimismo es importante mantener precaución en pacientes con historia conocida de prolongación del intervalo QT, factores de riesgo para torsade de pointes, que estén tomando otros medicamentos que alargan el intervalo QT, o que tengan historia de síncope, hipotensión, bloqueo cardíaco o bradicardia. Al inicio del tratamiento se debe evaluar la presencia de antecedentes familiares de muerte súbita cardíaca, y el ritmo cardíaco y la tensión arterial. El control de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca se debe realizar cada semana durante el ajuste y la estabilización de la dosis y al menos cada 3 meses durante el primer año. A partir de entonces se deben controlar cada 6 meses, con un control más frecuente tras cualquier ajuste de dosis.

CONCLUSIÓN

Guanfacina está autorizada en el tratamiento del trastorno de hiperactividad con déficit de atención en niños y adolescentes de 6-17 años para los que los psicoestimulantes no son adecuados, no se toleran o han demostrado ser ineficaces.

Guanfacina ha mostrado un efecto moderado en la mejoría de los síntomas asociados al TDAH en comparación con placebo tanto en pacientes pretratados con estimulantes como naïve. Con los datos disponibles existen dudas sobre su capacidad para mejorar la funcionalidad del paciente.

Su perfil de seguridad se caracteriza por su efecto sedante, la posibilidad de producción de hipotensión y síncope, el aumento del IMC y prolongación del intervalo QT. Todavía no se conoce su seguridad a largo plazo en esta indicación, especialmente en lo que respecta a los posibles efectos neurocognitivos.

En definitiva, dado que no ha demostrado tener una eficacia superior ni igual a ninguno de los otros medicamentos actualmente aprobados para el TDAH y debido a su perfil de seguridad, guanfacina se puede considerar una alternativa cuando la respuesta al tratamiento con estimulantes o con atomoxetina no sea eficaz o cuando estos estén contraindicados o exista intolerancia.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La indicación financiada de guanfacina difiere de la indicación autorizada. Ha sido financiada para el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en niños y adolescentes de 6 a 17 años, como alternativa, cuando los estimulantes del Sistema Nervioso Central (metilfenidato y anfetaminas) y la atomoxetina, no sean eficaces o estén contraindicados.

REFERENCIAS

1. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry* 2007 Jun;164(6):942-948.
2. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) 2011; Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/08/WC500095686.pdf.
3. Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes. Fundació Sant Joan de Déu, coordinador. Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'informació, Avaluació i Qualitat (AIAQS) de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/18. Available at: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_477_TDAH_AIAQS_compl.pdf.
4. American Psychiatric Association 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5° edition, text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association.
5. Ficha técnica Elvanse. Shire Pharmaceutical Contracts Ltd. F. Available at: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/en/ft/77642/FT_77642.pdf.
6. Drug treatment in children and young people with attention deficit hyperactivity disorder. Available at: <http://pathways.nice.org.uk/pathways/attention-deficit-hyperactivity-disorder#path=view%3A/pathways/attention-deficit-hyperactivity-disorder/drug-treatment-in-children-and-young-people-with-attention-deficit-hyperactivity-disorder.xml&content=view-index>.

7. Bello NT. Clinical utility of guanfacine extended release in the treatment of ADHD in children and adolescents. *Patient Prefer Adherence* 2015 Jun 30;9:877-885.
8. Verkuijl N, Perkins M, Fazel M. Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *BMJ* 2015 May 20;350:h2168.
9. Dopfner M, Steinhausen HC, Coghill D, Dalsgaard S, Poole L, Ralston SJ, et al. Cross-cultural reliability and validity of ADHD assessed by the ADHD Rating Scale in a pan-European study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006 Dec;15 Suppl 1:146-55.
10. Pliszka S, AACAP Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007 Jul;46(7):894-921.
11. Ficha técnica Intuniv. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003759/human_med_001910.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
12. Informe europeo público de evaluación (EPAR) de Intuniv. 2015; Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003759/WC500195132.pdf.
13. Ficha técnica Strattera. Lilly. Available at: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/en/ft/67660/FT_67660.pdf.
14. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Wolraich M, Brown L, Brown RT, DuPaul G, et al. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics* 2011 Nov;128(5):1007-1022.
15. Findling RL. Evolution of the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children: a review. *Clin Ther* 2008 May;30(5):942-957.
16. Dickson RA, Maki E, Gibbins C, Gutkin SW, Turgay A, Weiss MD. Time courses of improvement and symptom remission in children treated with atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder: analysis of Canadian open-label studies. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2011 May 11;5:14-2000-5-14.
17. Childress AC, Sallee FR. Attention-deficit/hyperactivity disorder with inadequate response to stimulants: approaches to management. *CNS Drugs* 2014 Feb;28(2):121-129.
18. Schachter HM, Pham B, King J, Langford S, Moher D. How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ* 2001 Nov 27;165(11):1475-1488.
19. Smith LC, Tamm L, Hughes CW, Bernstein IH. Separate and overlapping relationships of inattention and hyperactivity/impulsivity in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord* 2013 Mar;5(1):9-20.
20. Smith BH, Waschbusch DA, Willoughby MT, Evans S. The efficacy, safety, and practicality of treatments for adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Clin Child Fam Psychol Rev* 2000 Dec;3(4):243-267.
21. Rigau-Ratera E, Garcia-Nonell C, Artigas-Pallares J. The treatment of oppositional defiant disorder. *Rev Neurol* 2006 Feb 13;42 Suppl 2:S83-8.
22. Ficha técnica de Concerta. Available at: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/en/ft/65148/FT_65148.pdf.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Grupo Técnico de Utilidad de Medicamentos de la Comunidad de Madrid

Francisco Montañés Rada

Profesor de Psiquiatría URJC. Responsable del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Pediatría, la Sociedad Española de Neuropediatría, la Sociedad Española de Psiquiatría y Psicoterapia del Niño y del Adolescente y la Federación Española de Asociaciones de Ayuda al Déficit de Atención e Hiperactividad han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.

Fe de erratas

Con fecha 8 de junio de 2017, se ha corregido la siguiente errata:

Se ha suprimido del Grupo de Expertos al Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos en el Ámbito Hospitalario de Euskadi.