

GUANFACINA

▼ INTUNIV® EN EL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD (TDAH)



FICHA DE EVALUACIÓN TERAPÉUTICA

www.bit.navarra.es

@BITNavarra

Un viejo conocido con mucho que demostrar

Indicaciones

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, educativas y sociales.

Mecanismo de acción

Agonista selectivo de los receptores adrenérgicos alfa2A no estimulante. No se ha establecido totalmente el modo de acción en el TDAH.

Posología y forma de administración

Vía oral. Dosis inicial: 1 mg/día por la mañana o por la noche. Evitar con alimentos ricos en grasas. Se puede aumentar en no más de 1 mg por semana. La dosis óptima es entre 0,05 y 0,12 mg/kg/día. Durante la titulación de dosis, se deben controlar semanalmente los signos y síntomas de somnolencia y sedación, hipotensión y bradicardia.

Los descensos de dosis deben ser paulatinos, no disminuir más de 1 mg cada 3-7 días.

Eficacia clínica

Los cuatro estudios principales fueron de corta duración (entre 8 y 15 semanas). La variable primaria fue el cambio en la escala de valoración de los síntomas clínicos de TDAH (ADHD-RS-IV) respecto a la situación basal. Esta escala tiene en 18 ítems con una valoración máxima de 54 puntos. Solo un estudio fue de larga duración (41 semanas) y su variable primaria fue el porcentaje de fracasos.

Se incluyeron pacientes diagnosticados de cualquier subtipo de TDAH, tanto naïve como pretratados. En los estudios principales se encontraron diferencias significativas con placebo de entre 6 y 10 puntos en escala ADHD-RS-IV. Un estudio evaluó los efectos de 1-4 mg/d de guanfacina durante 12 semanas para los niños y 1-7 mg/d durante 15 semanas para los adolescentes. Incluyó un brazo control activo con atomoxetina, aunque no estaba diseñado para la comparación directa (tabla 1). Se consideró como "respuesta" una reducción $\geq 30\%$ del valor basal de ADHD-RS-IV y una puntuación total de 1 ó 2 en la escala de impresión clínica global de mejoría (CGI-I)¹².

El tamaño del efecto conjunto entre los distintos estudios fue de 0,5 puntos, lo que se considera moderado y menor que el descrito con metilfenidato. Los resultados se mostraron menos

consistentes en adolescentes (13-17 años).

Los resultados por subtipos de TDAH (combinado versus TDAH con predominio de falta de atención) fueron estadísticamente significativos sólo para el subtipo combinado, lo que sugiere que la sedación juega un papel en su eficacia.

Seguridad

La somnolencia y sedación se produjeron principalmente al comienzo y luego se redujeron gradualmente. Se observó una relación dosis-respuesta. En un estudio se observó también un aumento del IMC (de 20,0 a 21,8 en 24 meses). En los estudios a largo plazo (41 semanas), abandonaron el tratamiento con guanfacina el 61,8% de los pacientes, el 12,9% debido a efectos adversos. Con la dosis de 4 mg, un 5,3% de los pacientes abandonaron el estudio por sedación y un 1,3% por hipotensión.

Advertencias y precauciones¹¹

Puede producir síncope, hipotensión y bradicardia. Antes de iniciar el tratamiento se debe revisar presión arterial y frecuencia cardíaca, antecedentes familiares de muerte súbita de origen cardiovascular o desconocido, arritmias cardíacas graves, medicación habitual, peso y altura.

Además se recomienda: a) advertir del riesgo de somnolencia importante; b) evaluar periódicamente la respuesta, dejando periodos sin medicación (preferiblemente en vacaciones); c) precaución en caso de antecedentes de prolongación del intervalo QT, toma medicamentos que lo prolongan o factores de riesgo de *torsade de pointes*; d) en caso de ideación suicida, considerar un cambio de tratamiento.

Así mismo, se recomienda monitorizar: a) frecuencia cardíaca, presión arterial y síntomas de somnolencia y sedación semanalmente durante el periodo de ajuste de la dosis; cada 3 meses durante el primer año y posteriormente cada 6 meses o más frecuentemente en caso de reajuste posológico; b) altura, peso e IMC cada 3 meses durante el primer año y posteriormente cada 6 meses; c) tensión arterial y pulso arterial al disminuir la dosis o suspender el tratamiento.

Utilización en situaciones especiales¹¹

No se ha evaluado el impacto de la insuficiencia renal o hepática. **Embarazo y lactancia:** No se recomienda en mujeres en edad fértil que no empleen anticonceptivos eficaces. Se desconoce si se excreta con la leche y las consecuencias para el lactante.

RESUMEN

La guanfacina es un antihiper-tensivo de acción central y agonista selectivo de los receptores adrenérgicos alfa2A no estimulante.

No ha demostrado tener una eficacia superior ni igual a ninguno de los otros medicamentos para el TDAH.

No se conoce su seguridad a largo plazo en lo que respecta a los efectos neurocognitivos.

Los riesgos más frecuentes identificados son: somnolencia, cefalea, fatiga, dolor abdominal, sedación y aumento de peso.

Perfil de riesgos cardiovasculares preocupante: hipotensión, bradicardia y síncope.

El coste por paciente es mayor que el de la atomoxetina.

CALIFICACIÓN

4	IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA
3	MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA
2	SÓLO APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS
1	NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO
0	INFORMACIÓN INSUFICIENTE

COSTE TRATAMIENTO 4 SEMANAS*

Atomoxetina 25 mg/d		103,23
Atomoxetina 40 mg/d		109,31
Guanfacina 4 mg/d		139,00
Atomoxetina 60 mg/d		109,31
Guanfacina 5 mg/d		232,54
Atomoxetina 70 mg/d		212,54
Guanfacina 6 mg/d		238,66
Atomoxetina 80 mg/d		218,62
Guanfacina 7 mg/d		258,33

(*) Se comparan las diferentes dosis en función del peso del paciente.

Tabla 1¹¹

GRUPO DE TRATAMIENTO	N	ADHD-RS-IV CAMBIO DESDE BASAL (DE)	DIFERENCIA CON PLACEBO (IC 95%) TAMAÑO DEL EFECTO	RESPONDEDORES	DIFERENCIA CON PLACEBO (IC95%)
Guanfacina	114	-23,9 (12,4)	-8,9 (-11,9 a -5,8) 0,7	64,30%	21,9 % (9,2 a 34,7)
Atomoxetina	112	-18,6 (11,9)	-3,8 (-6,08 a -0,7) 0,3	55,40%	13,0 % (0,0 a 26,0)
Placebo	111	-15,0 (13,1)		42,30%	

Tabla 2. Efectos adversos¹²

	GUANFACINA (n=2411) %	ATOMOXETINA (n=112) %	PLACEBO (n=973) %
Efectos Adversos Graves (SAE*)	2,0	0,0	0,8
Somnolencia	39,4	16,1	9,7
Sedación	10,0	1,8	1,8
Psiquiátricos			
Irritabilidad, afectabilidad, ansiedad, agresión y depresión	21,7	22,3	11,9
Ideación suicida	0,5	0,0	0,3
Cardiovasculares			
Síncope	0,7	0,2	0,0
Hipotensión	5,7	0,7	0,9
Disminución de la frecuencia cardíaca en ≤ 50 lpm	10,8	1,0	0,8
Alargamiento del QT ≥60ms	14,0	0,0	1,2
Abandonos del estudio por efectos adversos	10,8	4,5	1,3
Por trastornos del sistema nervioso central	5,4	1,8	0,4
Por somnolencia	2,5	1,8	0,0
Por trastornos psiquiátricos	2,1	0,9	0,2
Abandonos del tratamiento	44,3	20,5	32

(*) Aunque no se refleja en el IPT, tenemos en cuenta esta variable por ser la estandarizada.

Interacciones¹¹

Antihipertensivos: posibilidad de hipotensión y síncope. **Inductores / inhibidores enzimáticos:** es sustrato de CYP3A4, sus niveles podrían verse afectados al utilizarla junto a inductores (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifampicina, hipérico) o inhibidores enzimáticos (antifúngicos azólicos, macrólidos, inhibidores de proteasa). Podría ser necesario un reajuste posológico al iniciar el tratamiento conjunto, así como al suspender el inductor o inhibidor. Evitar el consumo de zumo de pomelo. **Prolongado-**

res del intervalo QT: no se recomienda su uso conjunto, reduce la frecuencia cardíaca. **Depresores del SNC:** riesgo de potenciación de la somnolencia. **Ácido valproico:** podría incrementar los niveles de valproato. Vigilar la aparición de toxicidad.

Lugar en la terapéutica

El TDAH sigue siendo una entidad clínica controvertida al no haber un criterio diagnóstico objetivo. Las principales opciones farmacoterapéuticas que se proponen son metilfenidato y atomoxetina. El metilfenidato

to ha mostrado mayores tasas de respuesta y un efecto más rápido; por ello puede considerarse de elección, salvo que los estimulantes estén contraindicados o desaconsejados (riesgo de abuso de sustancias, ciertas comorbilidades o preferencia de los pacientes o familiares por fármacos no estimulantes), en cuyo caso se aconseja atomoxetina. La lisdexanfetamina sólo está indicada cuando la respuesta al metilfenidato se considere inadecuada; pero sus evidencias se consideran insuficientes. En los pacientes con respuesta inadecuada, se debe replantear el diagnóstico, valorar otros problemas (retraso mental, depresión, problemas familiares) o si existe falta de adherencia.

El efecto de la guanfacina en la práctica clínica, probablemente será distinto al observado en los estudios, ya que:

- Se excluyeron los pacientes con otros diagnósticos psiquiátricos salvo trastorno de oposición desafiante, con peso bajo o sobrepeso, con hipertensión o enfermedad cardíaca, con medicación concomitante para el SNC, convulsiones o antecedentes de uso ilícito de drogas.
- Viendo la alta tasa de abandonos, hay dudas sobre si la adherencia será suficiente.
- No se han realizado estudios a largo plazo por lo que se desconoce su seguridad.
- No se ha comparado directamente con otros medicamentos para el TDAH.

Conclusión

La guanfacina no ha demostrado tener una eficacia superior ni igual a ninguno de los otros medicamentos para el TDAH. Carece de estudios comparativos de potencia suficiente. Su efecto es moderado respecto a placebo y existen dudas sobre su capacidad para mejorar la funcionalidad y en qué medida contribuye su acción sedante. Su perfil de seguridad se caracteriza por sedación, hipotensión y síncope, aumento del IMC y prolongación del intervalo QT. No se conoce su seguridad a largo plazo especialmente en lo que respecta a los efectos neurocognitivos, lo que es relevante en esta indicación donde el tratamiento es prolongado. Por tanto, hacen falta estudios consistentes que prueben su utilidad.

La indicación financiada difiere de la autorizada. Ha sido financiada para el 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.

Presentaciones

Intuniv® (Shire Pharmaceuticals Ibérica) 28 comp recubiertos, 1 mg (104,03€), 2 mg (113,21€), 3 mg (119,33€) y 4 mg (139€).

Bibliografía

Ficha basada en el [Informe de posicionamiento terapéutico sobre guanfacina](#).