

GUANFACINA

Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

2017; (11)

<http://dx.doi.org/10.11119/FEM2017-11><http://www.cadime.es>

| | |
|---|--|
| NUEVO PRINCIPIO ACTIVO | GRUPO TERAPÉUTICO |
| Guanfacina (DCI) | C02AC – Antiadrenérgicos centrales agonistas del receptor de imidazolina |
| MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIO/S) | PRESENTACIONES |
| ▼ Intuniv® (Shire Pharmaceuticals Ibérica) | 28 comprimidos recubiertos liberación prolongada: 1, 2, 3 y 4 mg |
| FECHA DE EVALUACIÓN | CONDICIONES DE DISPENSACIÓN |
| Junio, 2017 | Receta médica. Visado (RD 618/2007). Diagnóstico hospitalario |

PUNTOS CLAVE

- Guanfacina (GU) es un antiadrenérgico de acción central no estimulante, autorizado para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en niños y adolescentes cuando los estimulantes son ineficaces, inadecuados o no se toleran. Su financiación precisa visado y además de la indicación autorizada, requiere que atomoxetina sea ineficaz, no tolerada o esté contraindicada.
- GU ha mostrado un efecto moderado frente a placebo –a corto plazo- para mejorar los síntomas del TDAH, pero no se ha establecido su efecto sobre la funcionalidad.
- Las limitaciones de los estudios realizados reducen su aplicabilidad clínica, no se ha comparado frente a otros tratamientos del TDAH y la elevada tasa de abandonos por ineficacia genera dudas sobre la adherencia.
- Su seguridad es incierta y preocupante (sedación y efectos cardiovasculares graves) y se desconoce su efecto a largo plazo. Por todo lo anterior, GU **no supone un avance terapéutico** en el tratamiento del TDAH.



NO SUPONE
UN AVANCE
TERAPÉUTICO

QUÉ ES

Guanfacina (GU) 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; como parte de un programa de tratamiento integral del TDAH (1,2). La indicación financiada difiere de la autorizada: para el TDAH en niños y adolescentes de 6 a 17 años, como alternativa, cuando los estimulantes del SNC (metilfenidato y anfetaminas) y la atomoxetina, no sean eficaces o estén contraindicados (1).

GU es un agonista selectivo de los receptores adrenérgicos alfa2A no estimulante, pero su mecanismo de acción en el TDAH no se ha establecido totalmente (1,2). Se recomienda una dosis inicial de 1 mg/día por la mañana o por la noche, que puede aumentarse (no más de 1 mg/semana) según la respuesta y la tolerabilidad. La dosis óptima es de 0,05-0,12 mg/Kg/día en la mayoría de pacientes y para su retirada, debe reducirse también gradualmente (no más de 1 mg cada 3-7 días). Se debe evitar la administración con alimentos ricos en grasas. Durante la titulación de la dosis, controlar semanalmente los signos y síntomas de somnolencia, sedación, hipotensión y bradicardia (1,2).

*Guanfacina en
TDAH: eficacia
moderada y
seguridad
preocupante e
incierta*

TRATAMIENTO DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD

El TDAH cursa con síntomas inespecíficos (déficit de atención, hiperactividad y/o impulsividad) que afectan el funcionamiento cognitivo, social, académico, emocional, ocupacional y de comportamiento del niño o adolescente, dificultando su adaptación al entorno (3-5). Se recomienda un tratamiento multimodal, incluyendo farmacoterapia e intervención psicológica, cognitivo-conductual y psicoeducativa, con apoyo y formación a familiares y educadores; con el objetivo de mejorar los síntomas, reducir el riesgo de complicaciones y su repercusión sobre el entorno. El tratamiento farmacológico debe reservarse para los casos graves o los moderados que rechazan o no responden a las intervenciones no farmacológicas; y antes de su inicio debe valorarse la edad, gravedad, repercusión funcional, características y preferencias de los familiares (3-6). El fármaco de primera elección es el metilfenidato y la alternativa en caso de contraindicación, intolerancia o ineficacia, la atomoxetina, que carece de propiedades estimulantes y su mecanismo de acción y perfil de efectos adversos son diferentes a metilfenidato (3-6). Lisdexanfetamina presenta también propiedades estimulantes y está indicada únicamente cuando la respuesta al metilfenidato sea inadecuada; pero cuenta con evidencias insuficientes y de relevancia clínica cuestionable (7). [Ver algoritmo y tabla.](#)



Importante
mejora
terapéutica



Modesta
mejora
terapéutica



Aporta en
situaciones
concretas



No supone
un avance
terapéutico



No valorable:
información
insuficiente

Las Fichas de Evaluación de Medicamentos, editadas por el CADIME, informan sobre nuevos principios activos introducidos en España y/o nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud. La clasificación de cada medicamento ha sido asignada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Castilla y León, Cataluña, Navarra y País Vasco. Para más información <http://www.cadime.es/es/procedimiento>. Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

ISSN:2255-4491

GUANFACINA (GU) FRENTE A SUS COMPARADORES

| Comparadores de referencia | ATOMOXETINA (*) |
|----------------------------|--|
| Eficacia | Ausencia de estudios comparativos directos |
| Seguridad | Ausencia de estudios comparativos directos |
| Pauta | Similar |
| Coste | GU mayor coste |

(*) Uno de los estudios frente a placebo incluye un brazo control con atomoxetina pero no fue diseñado para establecer una comparación directa

EFICACIA

GU se ha evaluado en cinco estudios pivotaes frente a placebo (fase III, aleatorios doble-ciego, multicéntricos, en grupos paralelos), en niños y adolescentes (6-17 años) diagnosticados de cualquier tipo de TDAH, tanto *naïve* como pretratados (1,8). Cuatro fueron de corta duración (8-15 semanas) y uno de ellos incluye un brazo de control activo con atomoxetina, aunque no fue diseñado para la comparación directa entre ambas (9). La variable primaria fue el cambio (%) en la escala ADHD-RS-IV de valoración de los síntomas clínicos del TDAH (18 ítem y puntuación máxima de 54), considerando como respuesta favorable una reducción $\geq 25\%$ -30% del valor basal. El otro estudio pivotal -de retirada- evaluó el mantenimiento del efecto a largo plazo (41 semanas) y la variable primaria fue el porcentaje de fracasos (10). Tres de los cinco estudios incluyen también una escala de medida de la capacidad funcional (WFIRS) para valorar el rendimiento escolar, dominio familiar y comportamiento social (1,8).

GU mostró diferencias estadísticamente significativas frente a placebo (variable primaria) en los 4 estudios a corto plazo, oscilando las diferencias medias entre 6,5 puntos (IC95%: 2,5-10,5) y 10,1 puntos (IC95%: 6-14,2); pero no demostró una eficacia superior a atomoxetina. La media de la magnitud del efecto de GU en el porcentaje de reducción de la escala ADHD-RS-IV desde el nivel basal (variable primaria) fue de 0,5, lo que se considera moderado y menor que el descrito con metilfenidato; y los resultados fueron menos consistentes en adolescentes (13-17 años). El mantenimiento del efecto con GU en el estudio a largo plazo, mostró diferencias estadísticamente significativas frente a placebo; pero la elevada tasa de abandonos por ineficacia (52% vs 67% con placebo) genera dudas sobre la adherencia. Los resultados por subtipos de TDAH fueron estadísticamente significativos para GU sólo para el subtipo combinado (vs TDAH con predominio de falta de atención), lo que sugiere que la sedación juega un papel importante en su eficacia. Sólo el estudio con atomoxetina mostró diferencias significativas para GU (vs placebo) en la mejora de la funcionalidad, pero los resultados son poco consistentes (1,8).

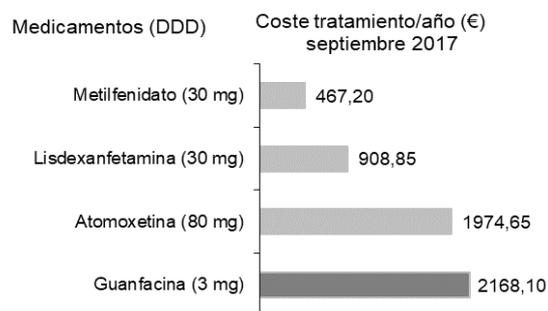
SEGURIDAD

Los efectos adversos asociados con mayor frecuencia a GU han sido somnolencia y sedación (50,8%), cefalea (27,4%), problemas psiquiátricos (21,7%), fatiga (18,1%) y dolor abdominal (12,0%); y los principales efectos graves fueron: hipotensión, aumento del índice de masa corporal, bradicardia, síncope y prolongación del intervalo QT. La somnolencia y la sedación fueron dosis-dependientes, se produjeron mayoritariamente al inicio del tratamiento y se redujeron gradualmente. Tras la supresión brusca de GU se ha descrito hipertensión de rebote y taquicardia; y presenta riesgo de interacción con inhibidores/inductores de CYP3A4/5 (1,2,8).

Globalmente, los efectos adversos fueron más frecuentes en pacientes tratados con GU (73,2%) que con atomoxetina (55,4%) o con placebo (36,7%); así como los abandonos por efectos adversos: GU (10%), atomoxetina (4,5%) y placebo (1,3%) (1,2,8).

El medicamento está sujeto a seguimiento adicional (▼) para detectar nueva información de seguridad y se han propuesto estudios postautorización para evaluar su seguridad a largo plazo, especialmente sobre sus efectos neurocognitivos (1,2,8). Dentro del plan de gestión de riesgos, en la web de la AEMPS existen [listas de comprobación y seguimiento y tabla para el seguimiento periódico](#), a disposición de los profesionales sanitarios.

COSTE



Fuente de datos: Sistema de Información FARMA. Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

En estudios a corto plazo, GU ha mostrado un efecto moderado frente a placebo en la mejoría de los síntomas asociados al TDAH, pero existen dudas sobre su capacidad para mejorar la funcionalidad y en qué medida contribuye su acción sedante. Su efecto en la práctica clínica posiblemente sea diferente al de los estudios porque en éstos se excluyeron los pacientes con comorbilidad, no se especificaron los tratamientos concomitantes, la respuesta positiva se definió *a posteriori* y no antes de iniciar el estudio; y se ha cuestionado la idoneidad de la escala ADHD-RS-IV como variable de medida en los estudios y sobre la puntuación que podría considerarse con relevancia clínica. GU no ha demostrado una eficacia superior a otros tratamientos del TDAH (incluyendo atomoxetina) y no se dispone de estudios comparativos directos frente a ninguno de ellos; además, la elevada tasa de abandonos por ineficacia genera dudas sobre la adherencia. Su perfil de seguridad es incierto y preocupante (sedación, hipotensión, síncope, aumento del IMC y prolongación del intervalo QT, entre otros); los efectos adversos fueron más frecuentes que con atomoxetina y se desconoce su seguridad a largo plazo, especialmente en relación a sus efectos neurocognitivos, lo que resulta especialmente relevante en una patología de tratamiento prolongado (1,8,11,12). Teniendo en cuenta todo lo anterior, puede concluirse que GU **no supone un avance terapéutico** en el tratamiento del TDAH.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- AEMPS. Informe de Posicionamiento terapéutico de guanfacina (Intuniv®) en el trastorno por déficit de Atención e Hiperactividad. IPT,13/2017.
- 2- Ficha Técnica de Intuniv®, 2015.
- 3- Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes. GPC SNS: AIAQS N° 2007/18. 2010.
- 4- NICE Pathways. Drug treatment in children and young people with attention deficit hyperactivity disorder. 2017.
- 5- Trastorno por déficit de atención e hiperactividad: Actualización. *Bol Ter Andal.* 2010; 26(4):13-6.
- 6- SIGN. Management of attention deficit and hyperkinetic disorders in children and young people. SIGN 112. 2009.
- 7- Lisdexanfetamina. *Ficha Eval Medicam* 2016; (3).
- 8- EMA. EPAR Intuniv: guanfacine. EMEA/H/C/003759/0000. 2015.
- 9- Hervás A wet al. Efficacy and safety of extended-release guanfacine hydrochloride in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, controlled, phase III trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24(12):1861-72.
- 10- Newcorn JH et al. Extended-release guanfacine hydrochloride in 6-17-year olds with ADHD: a randomised-withdrawal maintenance of efficacy study. *J Child Psychol Psychiatry.* 2016 Jun;57(6):717-28.
- 11- NICE. Attention deficit hyperactivity disorder in children and young people: guanfacine prolonged-release. ESNM70. 2016.
- 12- Guanfacine. *New Drug Eval.* 2016. (148).