

## GUANFACINA

Notario Dongil C<sup>1</sup>, Fraga Fuentes MD<sup>1</sup>, Martín Alcalde E<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia Hospital La Mancha Centro, GAI de Alcázar de San Juan

<sup>2</sup>Servicio de Farmacia Hospital Universitario de Guadalajara, GAI de Guadalajara

*Guanfacina ha mostrado un efecto moderado en la mejoría de los síntomas asociados al trastorno por déficit de atención e hiperactividad en comparación con placebo, tanto en pacientes sin tratamiento previo como en pacientes pretratados. Produce efectos adversos frecuentes, en ocasiones graves y por el momento no se conoce su seguridad a largo plazo. La fuerza de la evidencia disponible es baja. Los estudios son de corta duración y sin comparación directa con otros tratamientos para esta indicación. La indicación financiada es más restrictiva que la indicación autorizada.*

### INDICACIONES

Guanfacina está indicada para el trastorno por déficit de atención (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. Su uso debe formar parte de un programa de tratamiento integral del TDAH que incluya medidas psicológicas, educativas y sociales<sup>1</sup>.

Solo 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<sup>2</sup>.

### POSOLOGÍA

Guanfacina se presenta como comprimidos de liberación prolongada de 1, 2, 3 y 4 mg. Es necesario un ajuste de dosis cuidadoso y un control al comenzar el tratamiento dado que la mejoría clínica y los riesgos de presentar algunas reacciones adversas graves clínicamente significativas (síncope, hipotensión, bradicardia, somnolencia y sedación) están asociados a la dosis y a la exposición. El intervalo recomendado para la dosis de mantenimiento es de 0,05-0,12 mg/kg/día<sup>1</sup>

La dosis inicial recomendada es 1mg por vía oral una vez al día, por la mañana o por la noche, administrada con o sin alimentos, evitando las comidas ricas en grasas y zumo de pomelo. Se puede aumentar 1 mg semanal como máximo. Se debe individualizar la dosis según la respuesta y tolerabilidad del paciente.

Si se desea interrumpir el tratamiento, es necesario modificar la dosis de forma gradual, con reducciones de no más de 1 mg cada 3-7 días<sup>1</sup>.

No triturar, masticar ni romper antes de tragarlo porque aumenta la velocidad de liberación de guanfacina<sup>1</sup>.

### MECANISMO DE ACCION Y FARMACOCINÉTICA

Es un agonista selectivo de los receptores adrenérgicos alfa<sub>2A</sub>, no estimulante. Aunque no se ha establecido totalmente su mecanismo de acción en el TDAH, se postula que 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<sub>2</sub><sup>1</sup>.

Presenta buena absorción vía oral. Se une a proteínas plasmáticas en un 70%, de forma independiente a la concentración plasmática de fármaco. Se metaboliza a través de CYP3A4/5. Presenta excreción renal, fundamentalmente, y una semivida de eliminación de 18 horas<sup>1</sup>.

### EFICACIA CLÍNICA

Los estudios pivotaes fueron de fase III, aleatorizados, multicéntricos, doble ciego de grupos paralelos y controlados con placebo e incluyeron 4 estudios de corta duración, entre 8 y 15 semanas, (estudios 301, 304, 312 y 316) y un estudio de retirada a largo plazo (estudio 315 de 41 semanas). El comparador de todos los estudios fue placebo y solo en el estudio 316 se incluyó un brazo control con atomoxetina, aunque no estaba diseñado para la

comparación directa entre ambos fármacos<sup>2</sup>.

En todos los estudios se incluyeron a pacientes con edades de entre 6 y 17 años, excepto en el estudio 312, que incluyó sólo a población adolescente (13-17 años) y en el estudio 304, que incluyó a pacientes de 5 a 17 años. Se incluyeron pacientes de cualquier subtipo de TDAH, tanto sin tratamiento previo como pretratados.

La principal evidencia clínica deriva de los estudios pivotaes 316 y 315. El estudio 316<sup>3</sup> valoró la eficacia y 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, en comparación con placebo. La variable principal fue el cambio en la escala de valoración de los síntomas clínicos de TDAH (ADHD-RS-IV) respecto a la situación basal. Los pacientes debían presentar TDAH de al menos gravedad moderada (puntuación total ADHD-RS-IV  $\geq 32$  y puntuación en la escala de impresión clínica global de la gravedad -GCI-S-  $\geq 4$ ). En el estudio se excluyeron pacientes con comorbilidades psiquiátricas. Atomoxetina (40-100 mg/día) solo se incluyó como brazo de referencia para proporcionar datos frente a placebo. El uso previo de al menos un estimulante fue del 47%, 51% y 50% en los grupos de guanfacina, atomoxetina y placebo, respectivamente. Resultados en la **tabla 1**.

**Tabla 1.** Resultados variable principal y secundaria en el estudio 316<sup>3</sup>.

	Guanfacina (n=114)	Atomoxetina (n=112)	Placebo (n=111)
<b>Variable principal ADHD-RS-IV</b>			
Puntuación basal media (DE)	43,1 (5,47)	43,7 (5,86)	43,2 (5,6)
Cambio medio en la puntuación desde la basal (DE)	-23,9 (12,4)	-18,6 (11,9)	-15 (13,1)
Diferencia con placebo (IC al 95%)	-8,9 (-11,9 a -5,8)	-3,8 (-6,08 a -0,7)	-
Tamaño del efecto	0,7	0,3	-
<b>Variable secundaria</b>			
%respondedores*	64,3	55,4	42,3
Diferencia con placebo (IC al 95%)	21,9% (9,2 a 34,7)	13% (0,0 a 26)	-

ADHD-RS-IV y una puntuación total en la escala de impresión clínica  
DE: Desviación estándar; IC: Intervalo de confianza. \*Se definió respondedor si presenta una reducción  $\geq 30\%$  del valor basal en la escala global de la mayoría -CGI-I- de 1 (mucho mejor) ó 2 (mejor).

El estudio 315<sup>4</sup> valoró el mantenimiento de la eficacia y seguridad a largo plazo en comparación con placebo. Todos los pacientes fueron asignados aleatoriamente a un tratamiento con guanfacina (n=528) en una fase de 13 semanas abierta, que fue completada por el 60% (316/528) de los pacientes.

A continuación los pacientes entraron en una fase de 26 semanas doble-ciego de retirada y fueron asignados aleatoriamente a continuar con guanfacina (n=157) o cambiar a placebo (n=159). Se produjo una tasa de abandonos muy elevada en ambos grupos, y solo el 48% (76/157) y 33% (53/159) de los pacientes en los grupos de guanfacina y placebo, respectivamente, completaron el estudio. Se definió fallo de tratamiento (variable principal) como un incremento  $\geq 50\%$  (empeoramiento) en la puntuación total ADHD-RS-IV y un aumento  $\geq 2$  respecto al valor basal en el CGI-S durante dos visitas consecutivas. Los resultados del estudio se muestran en la **tabla 2**.

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.

**Tabla 2.** Resultados variable principal y secundaria en el estudio 315<sup>4</sup>.

	Guanfacina (n= 150)	Placebo (n=151)
<b>Variable principal</b>		
% Fracaso terapéutico	49,3%	64,9%
<b>Variable secundaria ADHD-RS-IV</b>		
Puntuación basal media (DE)	43,5 (6,3)	43,5 (6,3)
Cambio medio en la puntuación desde la basal (DE)	9,6 (11,5)	15,9 (14,2)
Diferencia con placebo (IC al 98%)	-6,3 (-9,2 a -3,4)	-
Tamaño del efecto	0,5	-

DE: Desviación estándar; IC: Intervalo de confianza

En los estudios pivotaes a corto plazo se encontraron diferencias estadísticamente significativas con placebo. Las diferencias de medias entre placebo y guanfacina en la escala ADHD-RS-IV fueron de entre 6,5 puntos (2,5-10,5) y 10,1 puntos (6-14,2). La media del tamaño de efecto fue de 0,5 para guanfacina, en los distintos estudios, se considera un efecto moderado y menor que el descrito con metilfenidato. Los resultados se mostraron menos consistentes en adolescentes (13-17 años)<sup>2</sup>.

## SEGURIDAD

Las reacciones adversas recogidas en los estudios clínicos controlados, doble ciego y abiertos, notificadas como **muy frecuentes** incluyeron somnolencia (40,6%), cefalea (27,4%), fatiga (18,1%), dolor abdominal superior (12,0 %) y sedación (10,2 %). Las reacciones adversas **graves** notificadas como frecuentes incluyen hipotensión (3,2 %), aumento de peso (2,9 %), bradicardia (1,5 %) y síncope (poco frecuente) (0,7 %). Las reacciones adversas de somnolencia y sedación se produjeron principalmente al comienzo del tratamiento y normalmente pueden durar de 2 a 3 semanas o más en algunos casos<sup>1</sup>. Recientemente se ha incluido como reacción adversa disfunción eréctil, tras la notificación de un caso grave<sup>1</sup>.

Por otro lado, la media del **IMC** aumentó de 20 a 21,8 en 24 meses, elevándose en 2,2 puntos en pacientes que llegaron a completar un estudio a largo plazo. Aspecto a tener en cuenta en el posible riesgo cardiovascular a largo <sup>2</sup>.

En el estudio 316<sup>3</sup> se comunicaron efectos adversos en el 77,2% de los pacientes del grupo de guanfacina, en el grupo de atomoxetina y en el placebo los porcentajes fueron del 67,9% y 65,8%, respectivamente. De estos fueron considerados graves, el 7%, 1,8% y 2,7%, respectivamente. Se produjeron discontinuaciones de tratamiento por efectos adversos en el 7,9%, 4,5% y 0,9% en los grupos de guanfacina, atomoxetina y placebo. En la **tabla 3** están recogidos los efectos adversos descritos en el conjunto de estudios clínicos controlados<sup>2</sup>. Las **diferencias** entre los grupos son sustanciales y cuestionan la tolerabilidad de guanfacina en comparación con las alternativas.

**Tabla 3.** Porcentaje de efectos adversos en el conjunto de ensayos clínicos<sup>2</sup>

	Guanfacina (n=2411)	Atomoxetina (n=112)	Placebo (n=973)
% Somnolencia	39,4	16,1	9,7
% Sedación	10	1,8	1,8
% EA Psiquiátricos	21,7	22,3	11,9
-Trastornos graves	1,4	0,9	0,2
-Ideaación de suicidio	0,5	0,0	0,3
%EA Cardiovasculares			
- Síncope	0,7	0	0,2
- Hipotensión	5,7	0,7	0,9
-Reducción FC≤50lpm	10,8	1	0,8
-Alargamiento QT≥60ms	14	0	1,2
% Abandonos por EA			
-Somnolencia	10,8	4,5	1,3
-Trastornos psiquiátricos	2,5	1,8	0,4
	2,1	0,9	0,2

EA: Efectos adversos; FC: Frecuencia cardíaca

No se ha establecido la seguridad en pacientes menores de 6 años, adultos y de edad avanzada. Puede ser necesario reducir las dosis en pacientes con insuficiencia hepática e insuficiencia renal grave y/o enfermedad renal terminal y diálisis<sup>1</sup>.

Durante el primer año se debe monitorizar al paciente al menos cada 3 meses para detectar signos y síntomas de somnolencia y sedación, hipotensión o bradicardia y también aumento de peso y riesgo de obesidad. A partir del año cada 6 meses, salvo ajustes de dosis para los que se requiere controles más frecuentes.

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

Las principales opciones farmacológicas en primera línea para el tratamiento de niños y adolescentes con TDAH son estimulantes como metilfenidato. Atomoxetina es otra opción si no se tolera metilfenidato o fracasa el tratamiento<sup>5,6</sup>.

La *Scottish Medicines Consortium* lo considera una alternativa en el grupo de pacientes niños y adolescentes de 5 a 17 años de edad en los cuales los psicoestimulantes son ineficaces o no se toleran, incluyendo terapia psicológica, educativa y conductal<sup>7</sup>. Sin embargo, no se recomienda su uso dentro del *National Health Service Galés*<sup>8</sup> La evaluación realizada por *Prescrire* concluye que es mejor evitar su uso<sup>9</sup>.

El metilfenidato ha mostrado mayores tasas de respuesta y un efecto más rápido, por lo que es la primera opción de tratamiento con excepción en las situaciones en las que los psicoestimulantes estén contraindicados o se desaconseje su uso, en cuyo caso la opción sería atomoxetina<sup>2</sup>. Guanfacina no ha sido comparada con otras opciones de tratamiento como metilfenidato y atomoxetina.

Los estudios disponibles con guanfacina son a corto plazo, por lo que se requieren estudios a largo plazo y de alta calidad para establecer su eficacia y seguridad, y su papel en el tratamiento del TDAH. Se caracteriza por producir somnolencia y sedación, aumento del IMC y prolongación del intervalo QT. Las interrupciones de tratamiento debido a efectos adversos con guanfacina fueron dos veces más frecuentes que con atomoxetina y más de 6 veces más frecuente que con placebo. El riesgo del aumento del IMC hay que monitorizarlo por posible riesgo cardiovascular a largo plazo. También hay que monitorizar la tensión arterial y la frecuencia cardíaca.

Con la evidencia disponible puede plantearse como una tercera línea cuando el tratamiento con estimulantes o con atomoxetina no sea eficaz o cuando estén contraindicados, tal como está establecido en sus condiciones de financiación.

## CONCLUSIONES

1. La 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 en no tratados. Existe incertidumbre sobre su eficacia en la mejora de la capacidad funcional.
2. A nivel de seguridad se caracteriza por producir sedación, hipotensión y síncope, aumento del IMC y prolongación del intervalo QT. No se conoce su seguridad a largo plazo. Necesita monitorizar estos efectos cada 3 meses durante el primer año.
3. No ha mostrado tener una eficacia superior, o igual, que el resto de los medicamentos indicados en TDAH. Por su perfil de seguridad, se ha posicionado y financiado en niños y adolescentes como alternativa, cuando los estimulantes del sistema nervioso central (metilfenidato y anfetaminas) y la atomoxetina, no sean eficaces o estén contraindicados.
4. No se ha autorizado su uso en adultos o en combinación con estimulantes.

**Presentaciones:** Guanfacina 2,3,4 mg.

**Grupo terapéutico:** C02AC. Agonistas receptores imidazolina.

**Condiciones de dispensación:** Con receta médica. Aportación especial. Diagnóstico Hospitalario. Visado .

### *COSTE TRATAMIENTO/AÑO COMPARATIVO*

Guanfacina 2-7 mg día	1.476-3.367 €
Metilfenidato LI 15-60 mg día	88-208 €
Metilfenidato LP 18-54 mg día	224-584 €
Lisdexanfetamina 30-70 mg día	1.419 €
Atomoxetina 40-100 mg día	1.425-1.583 €

Dosis medias de mantenimiento según ficha técnica ( población entre 6 y 17 años)

Fuente: datos oficiales web del MSSSI . Febrero 2.018 . <https://www.msssi.gob.es/profesionales/nomenclator.do>

## BIBLIOGRAFIA

1. Intuviv (guanfacina). Ficha técnica disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/1151040002/FichaTecnica\\_1151040002.html.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/1151040002/FichaTecnica_1151040002.html.pdf) [acceso: 30/09/2017]
2. Informe de posicionamiento terapéutico de guanfacina (Intuniv®) en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad. 04/05/2017. V2. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-guanfacina-Intuniv-TDAH.pdf> [acceso: 30/09/2017]
3. Hervas A, Huss M, Johnson M, McNicholas F, van Stralen J, Sreckovic S et 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.
4. Newcorn JH, Harpin V, Huss M, Lyne A, Sikirica V, Johnson M 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;57(6):717-28.
5. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; Steering Committee on Quality Improvement and Management, Wolraich M, Brown L, Brown RT, DuPaul G, Earls M, Feldman HM et al. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. Pediatrics. 2011;128(5):1007-22.
6. Bolea-Alamañac B, Nutt DJ, Adamou M, Asherson P, Bazire S, et al; British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol. 2014;28(3):179-203.
7. Guanfacine (Intuniv®). SMC N° (1123/16). Scottish Medicines Consortium. Published 08 february 2016. Disponible en: [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/guanfacine\\_hydrochloride\\_Intuniv\\_FINAL\\_January\\_2016\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/guanfacine_hydrochloride_Intuniv_FINAL_January_2016_for_website.pdf) [acceso:30/09/2017]
8. Guanfacine (Intuniv®). All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Recommendation. N° 1216-May 2016. Disponible en: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2361> [acceso:30/09/2017]
9. Guanfacine (Intuniv®) and attention deficit hyperactivity disorder. Excessive drowsiness and serious cardiovascular harms Prescrire Int 2017; 26 (186): 233-236.

**Comité de Redacción:** Arroyo Pineda V, Martínez Cruz S, Tejada Cifuentes F, , Ibarra Lorente I, Carretero Albiñana ME, Martí Gil CM, Marco Tejón E, Rubio Pulido O, Jiménez de Andrés E.

**Consejo Editorial:** Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo.



Edita SESCAM - Área de Farmacia  
burm@sescam.jccm.es  
Avenida Río Guadiana 4. Toledo 45071.  
I.S.S.N.: 2530-8939