

Actualización en el tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención/hiperactividad: lisdexanfetamina y guanfacina de liberación retardada

Daniel Martín Fernández-Mayoralas, Ana Laura Fernández-Perrone, Nuria Muñoz-Jareño, Alberto Fernández-Jaén

Introducción. El trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) es uno de los trastornos del neurodesarrollo más frecuentes en la población infantil. Su tratamiento es complejo y debe incluir medidas psicoeducativas, ambientales y farmacológicas. En los últimos años, las principales novedades respecto a su tratamiento farmacológico son la aparición de la lisdexanfetamina y la guanfacina de liberación retardada.

Objetivo. El aumento del número de fármacos disponibles para el tratamiento del TDAH permite tratar y cubrir situaciones clínicas muy diversas. El propósito de la presente revisión es realizar un análisis de la bibliografía sobre ambos fármacos.

Desarrollo. Se establecen los puntos fuertes de ambos tratamientos, atendiendo especialmente a su mecanismo de acción, a su tolerabilidad y a su eficacia.

Conclusiones. La guanfacina de liberación retardada permite tratar situaciones escasamente cubiertas con los estimulantes, tales como los niños con irritabilidad y tics, con un perfil significativo de moderada eficacia y una buena tolerabilidad y seguridad. La aparición de la lisdexanfetamina ha supuesto un cambio muy importante porque, según la bibliografía, se trataría de un fármaco completo y efectivo, desde el punto de vista clínico, para mejorar los síntomas del TDAH. Además, posee un buen perfil de seguridad.

Palabras clave. Guanfacina. GXR. LDX. Lisdexanfetamina. TDAH. Trastorno por déficit de atención/hiperactividad.

Introducción

El trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) es una de las alteraciones del neurodesarrollo más frecuentes en la población infantil. Se trata de un trastorno heterogéneo, en cuanto a sus síntomas y causas, neurobiológico y con un claro componente genético [1-5]. El tratamiento del TDAH debe ser multimodal y abarcar medidas preventivas, psicosociales, pedagógicas y farmacológicas [2, 3,6]. Para el abordaje terapéutico deben valorarse factores como la gravedad de los síntomas, la disfunción que generan, la comorbilidad del paciente y factores ambientales, familiares y psicosociales [2].

Desde el punto de vista farmacológico, las medicaciones presentes en España abarcan dos grandes grupos: estimulantes –metilfenidato (MPH) y lisdexanfetamina (LDX)– y no estimulantes –atomoxetina (ATX) y agonistas α_2 -adrenérgicos de acción central como la clonidina y la guanfacina de liberación retardada (GXR)–, si bien la clonidina no tiene indicación oficial en el tratamiento del TDAH [3]. En los últimos años, las principales novedades respecto al tratamiento farmacológico son la aparición de la LDX y la GXR [3].

Lisdexanfetamina

Las anfetaminas son aminas simpaticomiméticas no catecolaminérgicas, con acción estimulante del sistema nervioso central. La lisdexanfetamina (SPD489/LDX) es un profármaco de la dextroanfetamina, desarrollado para el tratamiento del TDAH, que se administra una vez al día por la mañana [7]. El componente farmacéutico activo de la LDX es (2S)-2,6-diamina-N-[(1S)-1-metil-2-feniletíl] hexanamida dimetanosulfonato [7].

La LDX se aprobó en Estados Unidos para el tratamiento del TDAH en niños de 6-18 años en 2007 y un año después en adultos hasta 55 años [8]. Por lo tanto, la aprobación de la LDX en Estados Unidos hace diez años, siete en Canadá y seis en Brasil facilita que sea un fármaco sobre el cual existe bastante experiencia mundial. Sin embargo, no fue hasta diciembre de 2012 cuando la LDX recibió la aprobación de la Agencia Europea del Medicamento para su comercialización en España y otros países con el nombre de Elvanse[®], lo cual se produjo en mayo de 2014 para el tratamiento del TDAH en niños y adolescentes [7]. Aunque las anfetaminas son un tratamiento de primera elección en el TDAH, en

Sección de Neurología Infantil; Hospital Universitario Quirón (D. Martín Fernández-Mayoralas, A.L. Fernández-Perrone, N. Muñoz-Jareño, A. Fernández-Jaén). Complejo Hospitalario Rúber (D. Martín Fernández-Mayoralas, A.L. Fernández-Perrone). Hospital Infanta Leonor (N. Muñoz-Jareño). Madrid, España.

Correspondencia:

Dr. Daniel Martín Fernández-Mayoralas. Sección de Neurología Infantil. Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario Rúber. Juan Bravo, 39. E-28006 Madrid.

E-mail:

dmfmayor@yahoo.es

Declaración de intereses:

D.M.F.M. ha recibido fondos de investigación de Eli Lilly, Janssen, Juste y UCB Pharma, ha sido consultor de Eli Lilly y Janssen, y ha participado en paneles de conferencias patrocinadas por Eisai, Eli Lilly, Janssen, Juste, Otsuka, Rubió y Shire. A.F.J. ha recibido fondos de investigación de Eli Lilly, Janssen, Juste y UCB Pharma, ha sido consultor de Eli Lilly, Janssen, Juste y Shire, y ha participado en paneles de conferencias patrocinadas por Eisai, Eli Lilly, Janssen, Juste, Otsuka, Rovi, Rubió y Shire. A.L.F.P. ha recibido fondos de investigación de Eli Lilly y Janssen, y ha participado en paneles de conferencias patrocinadas por Bial, Eisai, Juste, Ordesa, Rovi y Shire. N.M.J. ha participado en paneles de conferencias patrocinadas por Eli Lilly, Janssen, Juste, Rubió y Shire.

Nota:

Este artículo no ha sido supervisado por el Comité Científico de la revista y la veracidad de la información contenida es responsabilidad única de sus autores.

Cómo citar este artículo:

Martín Fernández-Mayoralas D, Fernández-Perrone AL, Muñoz-Jareño N, Fernández-Jaén A. Actualización en el tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención/hiperactividad: lisdexanfetamina y guanfacina de liberación retardada. Rev Neurol 2017; 64 (Supl 2): S1-S8.

© 2017 Revista de Neurología

Tabla I. Características principales de la lisdexanfetamina.

Acción efectiva aproximada	Hasta 13 h en niños (14-15 h en adultos)
Tipos de cápsulas disponibles en España	30, 50 y 70 mg
Dosis máxima diaria	Agencia Española del Medicamento: 70 mg Food and Drug Administration (EE. UU.): 70 mg Práctica clínica: 105 mg
Obligación de tragar	No
Ventajas principales	Ajustes flexibles (por disolución) Fácil administración Evita la toma en la escuela Excelente estabilidad y duración del efecto Bajo riesgo de abuso
Inconvenientes	Falta de apetito en el almuerzo Mayor probabilidad de insomnio de conciliación por mayor duración
Modo de liberación	Profármaco inactivo en la toma Hidrólisis en hematíe: libera dextroanfetamina Sin interferencias por pH gastrointestinal
Comentarios	Fármaco disponible en España con mayor tamaño de efecto Buena relación coste-efectividad

España, la LDX está indicada en aquellas situaciones en las que se ha obtenido una respuesta inapropiada a tratamientos previos [7]. En nuestro país no existe actualmente dextroanfetamina de liberación inmediata ni aprobación de la LDX para el tratamiento del TDAH en adultos. Las principales características de la LDX se reflejan en la tabla I.

El mecanismo de acción de la LDX se basa en dos efectos sobre la neurotransmisión: aumenta la liberación de dopamina y en menor medida de noradrenalina al espacio intersináptico, y bloquea la recaptación de ambos neurotransmisores en el terminal neuronal presináptico, aumentando la cantidad disponible de estas catecolaminas para ejercer su efecto en el receptor postsináptico. El MPH, único estimulante autorizado en España hasta la comercialización de la LDX, es capaz de inhibir la recaptación, pero no aumenta significativamente la liberación de neurotransmisor en el espacio sináptico [7]. Estas diferencias en los mecanismos de acción entre el MPH y la LDX podrían explicar en parte el hecho de que algunos pacientes respondan mejor a un fármaco que a otro. La LDX, al tratarse de un profármaco, es una molécula terapéuticamente inactiva que se convierte en la forma activa mediante hidrólisis en el organismo. La unión de la dextroanfetamina al aminoácido lisina (de ahí su nombre) inactiva el fármaco que, tras su adminis-

tración oral, es absorbido rápidamente en el intestino delgado por proteínas transportadoras, especialmente la PEPT1 (*oligopeptide transporter peptide transporter 1*), sin que existan interferencias significativas con el pH gástrico o la motilidad intestinal; es hidrolizado principal y posteriormente en el citosol de los glóbulos rojos, liberándose la dextroanfetamina de la lisina [9]. Esta forma de dextroanfetamina, separada de la lisina, constituye la forma activa del fármaco, que penetra a través de la barrera hematoencefálica para ejercer su acción catecolaminérgica en el sistema nervioso central [9,10]. La disponibilidad de la forma activa viene dada por la capacidad de saturación de las hidrolasas eritrocitarias. Los eritrocitos tienen una capacidad elevada para metabolizar la LDX, incluso con niveles muy bajos de hematocrito [7,9]. Tras la administración oral, aproximadamente el 96% de la dosis total se elimina por la orina, con un metabolismo oxidativo hepático escaso, no dependiente de enzimas P450 (CYP: CYP1A2, CYP2D6 y CYP3A), lo que condiciona una baja posibilidad de interacción con otros medicamentos [10,11]. El comienzo de la acción suele ser perceptible 45-60 minutos tras la ingesta, coincidiendo con el incremento de los niveles en sangre de la dextroanfetamina, cuyo pico plasmático se produce aproximadamente a las cuatro horas de la administración [8]. Se han usado escalas que cuantifican a diferentes horas del día los síntomas de TDAH, como la *Time-Sensitive ADHD Symptom Scale* (TASS). Dicha escala refleja una clara mejoría sintomática prácticamente idéntica a las cuatro o a las ocho horas tras la toma de la LDX, que se mantiene hasta 13 horas postadministración. No existe una correlación significativa entre la puntuación de la TASS y los niveles séricos de dextroanfetamina, pues la eficacia clínica es similar a las cuatro o a las ocho horas de la toma y los niveles de la forma activa del fármaco son mayores a las cuatro horas [8]. Como norma, la eficacia clínica se mantiene 13 horas tras la dosis en niños y 14-15 horas en adultos [8,9]. Ésta no se consigue mediante ningún sistema tecnológico de liberación específico del producto, como sucede con el MPH de liberación osmótica (MPH OROS), lo que permite que la cápsula pueda abrirse y administrarse disuelta en agua, proporcionando una acción muy homogénea, con un efecto similar desde los primeros 60-90 minutos hasta las 14 horas tras la administración [7,8,10]. Este tipo de formulación permite a los niños que no pueden o no saben tragar la administración en una sola dosis de tratamiento que puede cubrirles a lo largo de todo el día, lo que potencialmente incrementa la adhesión terapéutica [10,12]. La duración es indepen-

diente de la ingestión de alimentos, parece mayor a mayor edad del paciente, y aunque existen pequeñas variaciones interindividuales en eficacia, los estudios farmacocinéticos demuestran poca variabilidad inter e intrapaciente en distintas dosis, sexo y edades [7,10,13-15]. Debido a las diferencias de la LDX con el MPH, no se puede ajustar la LDX en base a las dosis previas que el paciente tomaba de este último. El tratamiento siempre ha de iniciarse con dosis bajas (generalmente 30 mg) y ajustarse de forma progresiva, según tolerabilidad y eficacia, hasta un máximo de 70 mg.

La eficacia de la LDX como tratamiento del TDAH ha sido bien establecida en múltiples estudios, en niños, adolescentes y adultos, tanto en estudios de registro y mantenimiento estadounidenses como europeos [7,14-21]. También se ha comprobado la eficacia de la LDX en pacientes tratados previamente con MPH y cuya respuesta no fue adecuada, medida cuantitativamente –menos de un 30% de reducción en la *ADHD Rating Scale* (ADHD-RS)–, con una respuesta clínica adecuada en casi el 80% de los pacientes, que en numerosas ocasiones se acompañó de una mejoría en la manifestación de los sentimientos medida a través de la escala de expresión emocional para niños [22,23]. De igual forma, los diferentes trabajos han demostrado la alta seguridad del producto [7,13,15,19,23-34].

Respecto a su comparación con otros fármacos para el tratamiento del TDAH, se realizó un estudio comparativo de LDX con ATX mediante un diseño doble ciego, aleatorizado, controlado y de grupos paralelos, que comparó el tiempo de respuesta con LDX y con ATX en niños y adolescentes de 6-17 años con TDAH y que presentaron una respuesta ‘inadecuada’ al MPH [27]. Se consideró como tal la presencia de síntomas residuales, la inadecuada duración de la acción, la variabilidad de los síntomas y cuando el investigador estimaba que podía existir una ‘mejor alternativa terapéutica’. Como era de esperar por la propia idiosincrasia de ambos fármacos, el tiempo de respuesta fue significativamente inferior en los pacientes tratados con LDX (12 días) frente a los 21 días de los tratados con ATX. También se observó una disminución estadísticamente significativa en las puntuaciones de la ADHD-RS (y en la escala de impresión clínica global) en el grupo tratado con LDX (–26,1) frente a ATX (–19,7) [27].

Un análisis *post hoc* comparativo ha estudiado la eficacia de la LDX frente a MPH OROS [35], aunque dicha comparación no era el objetivo primario del estudio, por lo que los datos deben interpretarse con cautela. La eficacia medida mediante la ADHD-RS mostró diferencias significativas cuando se com-

paraban ambos grupos independientemente de la gravedad del TDAH: la disminución en el grupo de la LDX fue de –24,3 frente a –18,7 en el grupo con MPH OROS, con una diferencia del tamaño del efecto de 0,541. El tamaño del efecto fue de 1,804 para el grupo de LDX y de 1,263 en el de MPH OROS. Aunque en todos los grupos de edad la disminución en la escala fue mayor en los pacientes tratados con LDX frente a los tratados con MPH OROS, la reducción fue mayor en los adolescentes de 13-17 años (–27,5 con LDX frente a –14,3 con MPH OROS; $p < 0,001$) [35]. El tamaño del efecto fue de 2,264 en adolescentes comparado con 1,694 en niños [35]. Estos datos convierten a la LDX en un fármaco potencialmente interesante en los adolescentes.

El efecto beneficioso del tratamiento con LDX en el funcionamiento se ha estimado a través de la mejoría en la impresión clínica global y otras pruebas como la escala de funcionalidad de Weiss para padres (WFIRS-P), con un gran porcentaje de pacientes que mejoran o mejoran mucho frente a los tratados con placebo [7]. Por ejemplo, en el estudio de registro europeo, el porcentaje de pacientes que refirieron ‘mejorar’, según la escala de impresión clínica global, fue del 78% frente a un 61% en el grupo de MPH OROS y un 14% en el grupo con placebo; las diferencias fueron significativas entre ambos grupos de tratamiento activo y placebo [16]. Cuando se suspendió el tratamiento con LDX, las diferencias entre el grupo placebo y el que continuó con tratamiento fueron aún mayores [21]. Se obtuvieron diferencias significativas en una escala de calidad de vida para padres (*Child Health and Illness Profile-Child Edition: Parent Report Form*) en logros, evitación de riesgos, resistencia, satisfacción y global. Durante la suspensión del tratamiento, las diferencias entre el grupo placebo y el que mantuvo el tratamiento en la WFIRS-P se produjeron en todos los dominios, pero sobre todo en los que afectan a la familia, el aprendizaje y la escuela, las actividades sociales y las actividades de riesgo, donde las mejorías se observaron desde la fase II del estudio [7,16,21,35]. Del mismo modo, la LDX se ha demostrado más eficaz en la mejoría de la puntuación total de la WFIRS-P cuando se compara con la ATX [36]. También la LDX se ha demostrado eficaz en la mejora del funcionamiento familiar cuando se usa en padres de hijos con TDAH que padecen también el mismo trastorno [25].

El efecto de los estimulantes puede observarse en diferentes medidas objetivas neuropsicológicas, especialmente en los tests de ejecución continuada como el de Conners (CPT) y, en concreto, sobre las medidas de atención selectiva (omisiones) y sostenida (desviación del tiempo de reacción) [37,38]. Re-

cientemente, Díaz-Orueta et al demostraron una mejora estadísticamente muy significativa ($p < 0,001$) en el test AULA (un CPT que tiene lugar en un escenario virtual, es decir, en una simulación por ordenador de un aula escolar real), en las medidas clave de atención selectiva (omisiones), sostenida (desviación del tiempo de reacción), hiperactividad (actividad motora y desviación del foco) y calidad del foco atencional [3].

El metaanálisis de Stuhec et al, tras una minuciosa revisión de los ensayos clínicos sobre LDX, MPH, bupropión y ATX, indicó que la LDX es el fármaco con mayor tamaño de efecto y más beneficioso globalmente para el tratamiento del TDAH y que el bupropión no es un fármaco a tener en cuenta en primera línea (no tiene indicación en nuestro país para el tratamiento del TDAH en niños y adolescentes) [39]. Del mismo modo, el metaanálisis de Li et al obtuvo idénticas conclusiones sobre la eficacia de la LDX sobre los síntomas del TDAH. La LDX se identificó como el fármaco más eficaz [30]. Los efectos secundarios, si bien leves, tendieron a ser algo menos frecuentes con MPH que con LDX [30]. La ATX sufrió la tasa más baja de abandonos de todos los productos, si bien fue el fármaco menos eficaz de los indicados para el tratamiento del TDAH [30]. Como advierten ambos metaanálisis, estos datos deben tomarse con precaución, pero sugieren que la LDX, dado su mayor tamaño de efecto, debería tenerse en cuenta como un fármaco de primera elección y la necesidad de probar la LDX cuando la respuesta al MPH es inadecuada, antes que administrar dosis excesivamente altas de este último. Al menos un 30% de los pacientes cuyo tratamiento con MPH ha dado resultados insatisfactorios pueden beneficiarse de un tratamiento con LDX [30,39].

En relación a la seguridad, la LDX es un fármaco bien tolerado [21]. Los efectos adversos a corto plazo son los ya conocidos para el MPH. Los más frecuentes son pérdida de apetito (especialmente a la hora de la comida, pudiendo asociarse a un descenso en el peso del paciente) e insomnio de conciliación. Sin embargo, un estudio en niños tratados con LDX mediante polisomnografía nocturna no demostró alteraciones en la hora del despertar tras el sueño ni en el tiempo total de sueño, mejorando además el número de despertares nocturnos comparado con placebo [40].

Con menos frecuencia puede producirse cefalea, sequedad de boca, frialdad de extremidades, ansiedad/irritabilidad, dolor abdominal, incremento (o aparición *de novo* en pacientes predisuestos) de tics, entre otros. Algunos son de extrema rareza, como la alopecia, y otros excepcionales y de impro-

bable relación causa-efecto, como la hepatitis eosinofílica [16,18,41]. Los efectos secundarios habituales tienden a mejorar con la continuidad del tratamiento desde la primera o segunda semana y posteriormente [7]. Los efectos cardiovasculares son los esperados en este grupo de fármacos, con un ligero incremento de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial [7]. A largo plazo, los efectos sobre el intervalo QTc del electrocardiograma y sobre el pulso no mostraron alteraciones en función de la dosis ni comparando con otras anfetaminas [42]. La LDX presenta una buena seguridad cardiovascular y no parece asociarse a arritmias ni otros eventos cardíacos [7]. El seguimiento y monitorización del tratamiento con LDX debe ser idéntico al recomendado para el MPH [2,7].

En general, el tratamiento con estimulantes no aumenta el riesgo de desarrollo de trastornos por consumo de sustancias, e incluso podría proteger de éste en adolescentes. Además, el potencial de abuso de LDX es muy bajo porque resulta extremadamente complejo y costoso extraer dextroanfetamina de la molécula de LDX y no es factible la disociación de la lisina a través de otras rutas de administración (nasal o inyectada) que pudieran favorecer el mal uso e incrementar el riesgo adictivo [7]. Cuando la LDX se administra por estas vías, la curva plasmática es similar a la obtenida con la administración oral, lo que contribuye a su buen perfil de seguridad [7,43].

La alta y prolongada eficacia, medida a través de parámetros clínicos de síntomas cardinales del TDAH, de afectación del funcionamiento cotidiano, calidad de vida y neuropsicológicos, así como la facilidad de administración y, por tanto, la adhesión terapéutica, el rápido comienzo de acción y el buen perfil de seguridad, configuran la LDX como un tratamiento completo y efectivo [7,19,21,39], con una satisfactoria relación coste-efectividad [27,44,45].

Guanfacina de liberación retardada

La GXR (Intuniv®) es un agonista α_{2A} -adrenérgico, muy selectivo, con escasa afinidad por otros receptores adrenérgicos, como α_{2B} y α_{2C} , con propiedades diferenciadas de la clonidina. Esta última, otro agonista α_2 -adrenérgico, se une por igual a todos los receptores señalados, así como a los α_1 y β -adrenorreceptores, los receptores de la histamina y la dopamina. La unión más selectiva de la GXR a los receptores α_{2A} -adrenérgicos postsinápticos parece condicionar una actividad menos hipotensora, menor somnolencia y un perfil farmacocinético más

adecuado en comparación a la clonidina [46]. La GXR se une de forma destacada a los receptores α_{2A} -adrenérgicos postsinápticos en la corteza prefrontal, una de las regiones consideradas 'clave' en la fisiopatología del TDAH [47]. Parece modular la transmisión sináptica en la corteza prefrontal dorsolateral a través del cierre de canales HCN y la supresión de las sinapsis excitadoras [47]. En modelos animales, la GXR parece promover igualmente la maduración de las espinas dendríticas corticales prefrontales, lo que sugiere un potencial efecto sobre la plasticidad y la mejora en el desarrollo del grosor de la corteza prefrontal, menoscabado evolutivamente, desde el punto de vista estadístico, en pacientes con TDAH [48]. De hecho, se ha comprobado una mejora en las medidas de atención y control inhibitorio, evaluadas a través de una tarea de ejecución continuada, en niños y adolescentes con TDAH y tics, tratados con GXR [33]. La investigación mediante evaluaciones cognitivas sistematizadas para valorar la eficacia de la GXR sobre la atención y el funcionamiento ejecutivo es un área de máximo interés en el futuro inmediato.

La GXR permite el control sintomático de los pacientes con TDAH a lo largo de todo el día con una dosis única, mejorando la adhesión terapéutica respecto a las tomas múltiples de guanfacina de liberación inmediata y reduciendo las fluctuaciones en los niveles plasmáticos. Los comprimidos de GXR contienen hidroclorehidrato de guanfacina, distribuida en un sistema matricial con otras sustancias poliméricas inactivas, diseñado para una liberación prolongada de la guanfacina y su absorción a través del tracto gastrointestinal. Una vez ingerida, su biodisponibilidad es muy elevada (80%). Tiene una vida media de 17 horas y la mitad de la dosis de la GXR se elimina por la orina sin cambios. El metabolismo hepático de la guanfacina puede verse alterado por otros tratamientos inhibidores o inductores del CYP3A4, como el ketoconazol o la rifampicina. Por la acción depresora de la guanfacina, la GXR debe emplearse con precaución en pacientes que estén recibiendo otros tratamientos con acción depresora del sistema nervioso central y en aquellos que sigan tratamientos antihipertensivos.

La GXR se comercializa en comprimidos de 1, 2, 3 y 4 mg (Tabla II). El tratamiento debe iniciarse lentamente, vigilando su tolerancia y efectividad. Se recomienda evitar incrementos superiores a 1 mg por semana, y ante la aparición de efectos adversos, es recomendable incrementar la dosis, si es necesario, más lentamente (cada 2-3 semanas). Los estudios con GXR se han realizado con dosis inferiores a 8 mg. El beneficio clínico puede depender del pe-

Tabla II. Características principales de la guanfacina de liberación retardada.

Acción efectiva aproximada	24 h
Tipos de cápsulas disponibles en España	1, 2, 3 y 4 mg
Dosis máxima diaria	7 mg
Obligación de tragar	Sí
Ventajas principales	Fácil administración (desayuno, merienda o cena) Evita la toma en la escuela Elevada estabilidad y duración del efecto Pobre/nulo riesgo de abuso Eficacia demostrada en mono y politerapia Eficacia demostrada en trastornos por tics, trastorno negativista desafiante y trastornos del espectro autista
Inconvenientes	Hipotensión: control de tensión arterial y frecuencia cardíaca Somnolencia, sedación y fatiga Posible interferencia con alimentos grasos
Modo de liberación	Liberación prolongada matricial
Comentarios	Muy útil en combinación con estimulantes

so del paciente y la mayor eficacia se ha registrado con dosis aproximadas de 0,1 mg/kg/día, si bien dosis inferiores pueden ser igualmente efectivas [26]. Los comprimidos pueden administrarse por la mañana o por la noche. El horario de la toma no parece asociarse a cambios en el beneficio clínico ni en la frecuencia de aparición de efectos adversos. El beneficio con la GXR se ha mostrado significativo a partir de la primera semana de tratamiento. Por el sistema de liberación de la GXR, los comprimidos no deben masticarse o romperse para facilitar su deglución, ya que la exposición y liberación de la guanfacina podría incrementarse [49].

La eficacia de la GXR en monoterapia para el tratamiento del TDAH en niños y adolescentes se ha demostrado en numerosos ensayos clínicos, tanto en estudios a corto como a largo plazo [28,50]. Cabe destacar que la eficacia es menor que en el caso de los estimulantes (MPH o LDX) y que el tamaño de efecto es dependiente de la dosis. Así, los pacientes tratados con dosis de 0,01-0,04 mg/kg muestran un tamaño de efecto de 0,4; con dosis de 0,05-0,08 mg/kg, de 0,6, y con la dosis de 0,09-0,12 mg/kg, de 0,7-1,2 [26,51]; la efectividad es similar cuando se administra por la mañana o por la tarde-noche, aunque levemente mejor en el primer caso [49]. En algunos trabajos, la GXR se ha mostrado sensiblemente superior a la ATX en la reducción sintomática sobre los dominios de déficit de atención e hiperactividad/impulsividad [29,52]. No obstante, se necesitan

estudios comparativos y controlados entre diferentes tratamientos no estimulantes para contrastar su eficacia. La GXR también se ha demostrado efectiva, con un tamaño de efecto levemente superior a la ATX y menor que el MPH o la LDX (0,4 frente a 0,7 aproximadamente), en la mejora sintomática de la conducta perturbadora de trastornos frecuentemente asociados al TDAH, como el trastorno negativista desafiante o el trastorno disocial [53]. En la misma línea, la GXR ha mostrado una clara eficacia en el control de los tics [54].

La GXR está indicada para el tratamiento del TDAH en niños y adolescentes de 6-17 años cuando los estimulantes no son adecuados, no se toleran o han mostrado ser ineficaces. No resulta infrecuente la asociación de GXR con MPH o LDX para el manejo del TDAH que responde parcialmente a LDX o MPH, o que es comórbido con tics o síntomas oposicionistas. La elevada frecuencia de la asociación de los trastornos de conducta y de trastorno de Tourette o tics motores crónicos en el TDAH sitúa la GXR como una alternativa eficaz para el tratamiento de estos casos en tratamiento combinado, cuyo efecto es sinérgico al poseer mecanismos de acción diferentes [53,54]. En un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo, con un alto tamaño de la muestra, la combinación ha mostrado una clara mejoría de los síntomas cardinales del TDAH en niños con una respuesta inadecuada a los estimulantes [34]. Finalmente, cabe destacar el beneficio de la GXR en los pacientes con trastornos del espectro autista y síntomas de TDAH, irritabilidad o agresividad, e incluso leves mejorías en las conductas estereotipadas, aunque se precisan estudios aleatorizados y controlados con placebo para conocer exactamente la eficacia de este fármaco en monoterapia y en combinación con otros productos, y sobre qué síntomas, en este grupo de pacientes [55].

La tolerabilidad del tratamiento con GXR es buena en general. La mayor parte de los efectos adversos observados son leves. Los más frecuentes tras el empleo de GXR son la somnolencia o fatiga (40%) y la cefalea (25%), entre otros más raros como el dolor abdominal (10%), y sólo condicionan la retirada del tratamiento en el 10-12% de los pacientes [28,29]. El dolor abdominal es más frecuente con ATX que con GXR, y viceversa en relación con la somnolencia y la fatiga. El perfil de efectos secundarios no difiere especialmente del de la clonidina, aunque la somnolencia es menor en el caso de la GXR y su dosificación resulta más cómoda. Es importante destacar la mejora en cuanto a somnolencia cuando la GXR se asocia con LDX o MPH, algo habitual en la práctica clínica [28,29]. Respecto a

los parámetros cardiovasculares, existe la tendencia a una ligera disminución de la tensión arterial sistólica y diastólica y de la frecuencia cardíaca, sin clara significación clínica en la mayor parte de los casos [28,29]. Los incrementos conocidos de la frecuencia cardíaca tras la retirada de la GXR señalan la recomendación lógica de proceder a una retirada lenta en los casos que así se precise (por efectos adversos o ineficacia). Aunque se han descrito unos 'supuestos casos aislados' (con una dudosa relación causa-efecto) de muerte súbita en pacientes tratados con clonidina y estimulantes, no se han comunicado casos similares con la GXR [31,32]. En caso de patología cardíaca conocida, antecedentes de muerte súbita o historia familiar o personal de un síndrome de QT largo, deberá realizarse una interconsulta a cardiología antes de comenzar el tratamiento. Aunque un reciente estudio no ha podido constatar efectos adversos de la GXR sobre el intervalo QT, la valoración por parte del cardiólogo antes de iniciar estos tratamientos y la monitorización previamente señalada parecen razonables en pacientes con los antecedentes descritos [31].

En conclusión, el TDAH es un trastorno clínicamente heterogéneo, asociado a numerosos trastornos comórbidos. Su tratamiento es complejo y debe incluir medidas psicoeducativas, ambientales y farmacológicas. Al respecto, el aumento del número de fármacos disponibles para el tratamiento del TDAH permite cubrir situaciones clínicas muy diversas. La reciente aparición de la GXR permitirá tratar situaciones escasamente cubiertas con los tratamientos previos, con un perfil demostrado de moderada eficacia y una buena tolerancia y seguridad. La aparición de la LDX ha supuesto un cambio significativo en el tratamiento del TDAH porque es un fármaco completo y efectivo para mejorar sus síntomas y posee un buen perfil de seguridad.

Bibliografía

1. Gandía-Benetó R, Mulas F, Roca P, Ortiz-Sánchez P, Abad-Mas L. Cambio en la estrategia terapéutica ante una respuesta inadecuada al tratamiento farmacológico para el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2015; 60: 13-8.
2. Martín Fernández-Mayoralas D, Fernández-Perrone AL, Fernández-Jaén A. Actualización en el tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Acta Pediatr Esp* 2012; 70: 239-46.
3. Díaz-Orueta U, Fernández-Fernández MA, Morillo-Rojas MD, Climent G. Eficacia de la lisdexanfetamina en la mejora sintomática conductual y cognitiva del trastorno por déficit de atención/hiperactividad: tratamiento monitorizado mediante el test AULA Nesplora de realidad virtual. *Rev Neurol* 2016; 63: 19-27.
4. Albert J, Fernández-Jaén A, Martín Fernández-Mayoralas D, López-Martín S, Fernández-Perrone AL, Calleja-Pérez B, et al. Neuroanatomía del trastorno por déficit de atención/hiperactividad: correlatos neuropsicológicos y clínicos. *Rev Neurol* 2016; 63: 71-8.

5. Martín Fernández-Mayoralas D, Fernández-Perrone AL, López-Arribas S, Pelaz-Antolín A, Fernández-Jaén A. Trastorno por déficit de atención/hiperactividad y adopción. *Rev Neurol* 2015; 60 (Supl 1): S103-7.
6. Quintero J, Martín M, Alcindor P, Pérez-Templado J. Prevención en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2016; 62 (Supl 1): S93-7.
7. Alda JA, Soutullo C, Ramos-Quiroga JA, Quintero J, Hervás A, Hernández-Otero I, et al. Recomendación de expertos: aportaciones a la práctica clínica del nuevo profármaco lisdexanfetamina dimesilato (LDX) en el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). *Actas Esp Psiquiatr* 2014; 42 (Supl): 1-16.
8. Adler LA, Alperin S, Leon T, Faraone SV. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of lisdexamfetamine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2016; Dec 9. [Epub ahead of print].
9. Ermer JC, Pennick M, Frick G. Lisdexamfetamine dimesylate: prodrug delivery, amphetamine exposure and duration of efficacy. *Clin Drug Investig* 2016; 36: 341-56.
10. Childress AC, Sallee FR. The use of lisdexamfetamine dimesylate for the treatment of ADHD. *Expert Rev Neurother* 2012; 12: 13-26.
11. Ermer J, Corcoran M, Martin P. Lisdexamfetamine dimesylate effects on the pharmacokinetics of cytochrome P450 substrates in healthy adults in an open-label, randomized, crossover study. *Drugs R D* 2015; 15: 175-85.
12. Christensen L, Sasane R, Hodgkins P, Harley C, Tetali S. Pharmacological treatment patterns among patients with attention-deficit/hyperactivity disorder: retrospective claims-based analysis of a managed care population. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 977-89.
13. Ermer J, Homolka R, Martin P, Buckwalter M, Purkayastha J. Lisdexamfetamine dimesylate: linear dose-proportionality, low intersubject and intrasubject variability, and safety in an open-label single-dose pharmacokinetic study in healthy adult volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010; 50: 1001-10.
14. Brams M, Weisler R, Findling RL, Gasior M, Hamdani M, Ferreira-Cornwell MC, et al. Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized withdrawal design. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 977-83.
15. Adler LA, Goodman DW, Kollins SH, Weisler RH, Krishnan S, Zhang Y, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 1364-73.
16. Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M, Soutullo C, Johnson M, Zuddas A, et al. European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23: 1208-18.
17. Coghill DR, Banaschewski T, Lecendreux M, Johnson M, Zuddas A, Anderson CS, et al. Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized-withdrawal study design. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014; 53: 647-57.
18. Biederman J, Krishnan S, Zhang Y, McGough JJ, Findling RL. Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate (NRP-104) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, forced-dose, parallel-group study. *Clin Ther* 2007; 29: 450-63.
19. Findling RL, Childress AC, Cutler AJ, Gasior M, Hamdani M, Ferreira-Cornwell MC, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011; 50: 395-405.
20. Ginsberg L, Katic A, Adeyi B, Dirks B, Babcock T, Lasser R, et al. Long-term treatment outcomes with lisdexamfetamine dimesylate for adults with attention-deficit/hyperactivity disorder stratified by baseline severity. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 1097-107.
21. Banaschewski T, Johnson M, Lecendreux M, Zuddas A, Adeyi B, Hodgkins P, et al. Health-related quality of life and functional outcomes from a randomized-withdrawal study of long-term lisdexamfetamine dimesylate treatment in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Drugs* 2014; 28: 1191-203.
22. Jain R, Babcock T, Burtea T, Dirks B, Adeyi B, Scheckner B, et al. Efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder previously treated with methylphenidate: a post hoc analysis. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2011; 5: 35.
23. Jain R, Babcock T, Burtea T, Dirks B, Adeyi B, Scheckner B, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and recent methylphenidate use. *Adv Ther* 2013; 30: 472-86.
24. Soutullo C, Álvarez-Gómez MJ. Bases para la elección del tratamiento farmacológico en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2013; 56 (Supl 1): S119-29.
25. Babinski DE, Waxmonsky JG, Waschbusch DA, Humphery H, Pelham WE Jr. Parent-reported improvements in family functioning in a randomized controlled trial of lisdexamfetamine for treatment of parental attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2016; Dec 19. [Epub ahead of print].
26. Biederman J, Melmed RD, Patel A, McBurnett K, Konow J, Lyne A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2008; 121: e73-84.
27. Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, Anderson CS, Bloomfield R, Caballero B, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a head-to-head, randomized, double-blind, phase IIIb study. *CNS Drugs* 2013; 27: 1081-92.
28. Faraone SV, McBurnett K, Sallee FR, Steeber J, Lopez FA. Guanfacine extended release: a novel treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Clin Ther* 2013; 35: 1778-93.
29. Hervás 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: 1861-72.
30. Li Y, Gao J, He S, Zhang Y, Wang Q. An evaluation on the efficacy and safety of treatments for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a comparison of multiple treatments. *Mol Neurobiol* 2016; Oct 13. [Epub ahead of print].
31. Martin P, Satin L, Kahn RS, Robinson A, Corcoran M, Purkayastha J, et al. A thorough QT study of guanfacine. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2015; 53: 301-16.
32. Ming X, Mulvey M, Mohanty S, Patel V. Safety and efficacy of clonidine and clonidine extended-release in the treatment of children and adolescents with attention deficit and hyperactivity disorders. *Adolesc Health Med Ther* 2011; 2: 105-12.
33. Scahill L, Chappell PB, Kim YS, Schultz RT, Katsovic L, Shepherd E, et al. A placebo-controlled study of guanfacine in the treatment of children with tic disorders and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1067-74.
34. Wilens TE, Bukstein O, Brams M, Cutler AJ, Childress A, Rugino T, et al. A controlled trial of extended-release guanfacine and psychostimulants for attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012; 51: 74-85.
35. Soutullo C, Banaschewski T, Lecendreux M, Johnson M, Zuddas A, Anderson C, et al. A post hoc comparison of the effects of lisdexamfetamine dimesylate and osmotic-release oral system methylphenidate on symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *CNS Drugs* 2013; 27: 743-51.
36. Nagy P, Hage A, Coghill DR, Caballero B, Adeyi B, Anderson CS, et al. Functional outcomes from a head-to-head, randomized, double-blind trial of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and an inadequate response to methylphenidate. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2016; 25: 141-9.

37. Fernández-Jaén A, Fernández-Mayoralas DM, Pardos A, Calleja-Pérez B, Muñoz-Jareño N. Clinical and cognitive response to extended-release methylphenidate (Medikinet) in attention deficit/hyperactivity disorder: efficacy evaluation. *Adv Ther* 2009; 26: 1097-110.
38. Fernández-Jaén A, Martín Fernández-Mayoralas D, Calleja-Pérez B, Moreno-Acero N, Muñoz-Jareño N. Efectos del metilfenidato en los procesos cognitivo-atencionales. Uso de los tests de ejecución continuada. *Rev Neurol* 2008; 46 (Supl 1): S47-9.
39. Stuhec M, Munda B, Svab V, Locatelli I. Comparative efficacy and acceptability of atomoxetine, lisdexamfetamine, bupropion and methylphenidate in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis with focus on bupropion. *J Affect Disord* 2015; 178: 149-59.
40. Giblin JM, Strobel AL. Effect of lisdexamfetamine dimesylate on sleep in children with ADHD. *J Atten Disord* 2011; 15: 491-8.
41. Hood B, Nowicki MJ. Eosinophilic hepatitis in an adolescent during lisdexamfetamine dimesylate treatment for ADHD. *Pediatrics* 2010; 125: e1510-3.
42. Biederman J, Boellner SW, Childress A, Lopez FA, Krishnan S, Zhang Y. Lisdexamfetamine dimesylate and mixed amphetamine salts extended-release in children with ADHD: a double-blind, placebo-controlled, crossover analog classroom study. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 970-6.
43. Ermer JC, Dennis K, Haffey MB, Doll WJ, Sandefer EP, Buckwalter M, et al. Intranasal versus oral administration of lisdexamfetamine dimesylate: a randomized, open-label, two-period, crossover, single-dose, single-centre pharmacokinetic study in healthy adult men. *Clin Drug Investig* 2011; 31: 357-70.
44. Zimovetz EA, Beard SM, Hodgkins P, Bischof M, Mauskopf JA, Setyawan J. A cost-utility analysis of lisdexamfetamine versus atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and inadequate response to methylphenidate. *CNS Drugs* 2016; 30: 985-96.
45. Joseph A, Cloutier M, Guerin A, Nitulescu R, Sikirica V. Treatment outcomes after methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with lisdexamfetamine dimesylate or atomoxetine. *Patient Prefer Adherence* 2016; 10: 391-405.
46. Balldin J, Berggren U, Eriksson E, Lindstedt G, Sundkler A. Guanfacine as an alpha-2-agonist inducer of growth hormone secretion—a comparison with clonidine. *Psychoneuroendocrinology* 1993; 18: 45-55.
47. Yi F, Liu SS, Luo F, Zhang XH, Li BM. Signaling mechanism underlying alpha2A-adrenergic suppression of excitatory synaptic transmission in the medial prefrontal cortex of rats. *Eur J Neurosci* 2013; 38: 2364-73.
48. Ren WW, Liu Y, Li BM. Stimulation of alpha(2A)-adrenoceptors promotes the maturation of dendritic spines in cultured neurons of the medial prefrontal cortex. *Mol Cell Neurosci* 2012; 49: 205-16.
49. Young J, Rugino T, Dammerman R, Lyne A, Newcorn JH. Efficacy of guanfacine extended release assessed during the morning, afternoon, and evening using a modified Conners' Parent Rating Scale-revised: Short Form. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014; 24: 435-41.
50. 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: 717-28.
51. Sallee FR, Kollins SH, Wigal TL. Efficacy of guanfacine extended release in the treatment of combined and inattentive only subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2012; 22: 206-14.
52. Sikirica V, Findling RL, Signorovitch J, Erder MH, Dammerman R, Hodgkins P, et al. Comparative efficacy of guanfacine extended release versus atomoxetine for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: applying matching-adjusted indirect comparison methodology. *CNS Drugs* 2013; 27: 943-53.
53. Pringsheim T, Hirsch L, Gardner D, Gorman DA. The pharmacological management of oppositional behaviour, conduct problems, and aggression in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, and conduct disorder: a systematic review and meta-analysis. Part 1: psychostimulants, alpha-2 agonists, and atomoxetine. *Can J Psychiatry* 2015; 60: 42-51.
54. Bloch MH, Panza KE, Landeros-Weisenberger A, Leckman JF. Meta-analysis: treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with comorbid tic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48: 884-93.
55. Scahill L, McCracken JT, King BH, Rockhill C, Shah B, Politte L, et al. Extended-release guanfacine for hyperactivity in children with autism spectrum disorder. *Am J Psychiatry* 2015; 172: 1197-206.

An update on the pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder: lisdexamphetamine and extended-release guanfacine

Introduction. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most frequent neurodevelopmental disorders in the child population. Its treatment is complex and must include psychoeducational, environmental and pharmacological measures. In recent years, the main novelties as regards its pharmacological treatment have been the appearance of lisdexamphetamine and extended-release guanfacine.

Aims. The increase in the number of drugs available for the treatment of ADHD makes it possible to treat and cover a very wide range of different clinical situations. The purpose of this review is to perform an analysis of the literature on the two drugs.

Development. The study determines the strong points of both treatments, with special attention given to their mechanism of action, their tolerability and their efficacy.

Conclusions. Extended-release guanfacine enables the professional to treat situations that are poorly covered by stimulants, such as children with irritability and tics, with a significant profile characterised by moderate efficacy and good tolerability and safety. The appearance of lisdexamphetamine has brought about a very important change because, according to the literature, it is a drug that, from the clinical point of view, is both complete and effective in improving the symptoms of ADHD. Moreover, it has a good safety profile.

Key words. ADHD. Attention deficit hyperactivity disorder. Guanfacine. GXR. LDx. Lisdexamfetamine.