

Novedades en el tratamiento del TDAH

D. Martín Fernández-Mayoralas(*), B. Calleja-Pérez(), A. Fernández-Jaén(***)**.

(*,***) Departamento de Neurología Infantil. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Quirónsalud. Madrid. Departamento Médico. Centro CADE. Madrid. Profesor. Facultad de Medicina. Universidad Europea de Madrid. (***) Pediatría. Centro de Salud Doctor Cirajas. Madrid.

Resumen

El trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) es uno de los trastornos del neurodesarrollo más frecuentes en la infancia y adolescencia. Su heterogeneidad clínica se sustenta en la presencia de los síntomas cardinales, la disfunción ejecutiva presente en muchos de ellos y la elevada comorbilidad entre otras variables. Atendiendo a esta variabilidad, las medidas terapéuticas deben ser individualizadas, desde una perspectiva tanto psicoeducativa como farmacológica. En este último apartado, un mayor número de moléculas y formulaciones están permitiendo un abordaje más específico del trastorno y sus comorbilidades. Entre las novedades más relevantes en nuestro país, destacan la lisdexanfetamina y la guanfacina de liberación retardada; si bien ambos tratamientos están indicados en el tratamiento del TDAH, muestran perfiles muy diferentes, tanto en su mecanismo de acción, como en su efectividad y tolerabilidad.

Palabras clave: TDAH, Lisdexanfetamina; Guanfacina de liberación retardada; Tratamiento; Novedades.

Abstract

Attention deficit / hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most frequent neurodevelopmental disorders in childhood and adolescence. Its clinical heterogeneity is based on the presence of cardinal symptoms, executive dysfunction present in many of them and the high comorbidity among other variables. Given this variability, therapeutic measures must be individualized, from both a psychoeducational and pharmacological perspective. As such, a great number of molecules and formulations are allowing a more specific approach to the disorder and its comorbidities. Among the most important developments in our country, lisdexamfetamine and extended-release guanfacine are highlighted; although both treatments are indicated in the treatment of ADHD, they show very different profiles, in their mechanism of action, as well as in their effectiveness and tolerability.

Key words: ADHD; Lisdexamfetamine; Guanfacine extended-release; Treatment; News.

Introducción

El tratamiento del TDAH debe ser multimodal y multidisciplinar. Atendiendo a la complejidad y heterogeneidad clínica del TDAH, señalar al tratamiento farmacológico como única medida para este trastorno parece particularmente simplificador. Si bien el tratamiento médico puede mejorar potencialmente la sintomatología de este trastorno, e incluso atenuar los propios de algunas comorbilidades, otros problemas (disfunción ejecutiva, trastornos específicos del aprendizaje, trastornos disruptivos de la conducta...) deberán ser tratados de forma diferente. La edad, la severidad sintomática, la presencia de comorbilidad, la disfunción y la dinámica familiar serán variables a tener en cuenta en el abordaje terapéutico de cada caso. Los ajustes estructurales, ecológicos o ambientales, tanto en la escuela como en el domicilio del niño, son siempre sensatamente recomendables. La profesionalización de los adultos que conviven con el niño (padres y profesores) es absolutamente necesaria, como ocurre con cualquier trastorno crónico. El entrenamiento cognitivo conductual mediante programas estructurados, será aconsejable con frecuencia.

El tratamiento del TDAH debe ser multimodal y multidisciplinar

Apoyo psicológico y pedagógico

La combinación de tratamiento médico más psicológico-pedagógico constituye la opción con mejores resultados, con efectos que van más allá de la reducción de los síntomas nucleares del TDAH

La combinación de ambos tipos de tratamientos constituye la opción con mejores resultados, con efectos que van más allá de la reducción de los síntomas nucleares del TDAH (p.e., disminuyendo los síntomas oposicionistas-desafiantes y mejorando el funcionamiento social, el rendimiento académico y las relaciones padres-hijo y profesor-alumno). La incorporación al tratamiento de intervenciones psicológicas se asocia, por tanto, con una reducción significativa de la disfunción mostrada por las personas con TDAH, desde el ámbito académico hasta el familiar y personal. La combinación de ambos tratamientos favorece igualmente el mantenimiento a largo plazo de los beneficios terapéuticos. A la vista de la evolución a largo plazo, y la mejora de la sintomatología asociada con los apoyos psicológicos y pedagógicos, parece desacertada la recomendación de algunas guías internacionales que propusieron el tratamiento farmacológico aislado cuando la respuesta al abordaje farmacológico era robusta.

Los tratamientos psicológicos han recibido menor atención investigadora que los farmacológicos en el TDAH. En este sentido, fue sorprendente la constatación del bajo tamaño de efecto (TE), inferior a 0,24, objetivado en un reciente estudio meta-analítico sobre la eficacia de las medidas señaladas. Estudios posteriores contrastan marcadamente con estos resultados. Se debe subrayar que existe actualmente evidencia clínica robusta que apoya la eficacia clínica de diversos tratamientos psicológicos como las intervenciones conductuales o las intervenciones psicopedagógicas/neuropsicológicas para apoyar y desarrollar la organización y planificación de actividades; de hecho, estudios posteriores han arrojado TE claramente superiores en la mejora de los síntomas cardinales del TDAH, o sobre los síntomas acompañantes⁽¹⁻³⁾.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico debe ser una medida terapéutica recomendable en todo paciente con TDAH, siempre que el diagnóstico esté bien establecido, en base a los criterios clínicos actuales y a una repercusión manifiesta, ya sea en su rendimiento escolar, su relación social, su autoestima o su calidad de vida. En nuestro país, disponemos de tratamientos psicoestimulantes y no estimulantes. Entre las *novedades*, dentro del primer grupo, destaca la lisdexanfetamina (LDX); en el segundo grupo, la guanfacina de liberación retardada (GXR)⁽⁴⁾.

Tratamiento psicoestimulante

Numerosos estudios controlados han objetivado la eficacia de los psicoestimulantes en el tratamiento de los pacientes con TDAH, habiéndose convertido en el tratamiento más empleado en este trastorno. En nuestro país, disponemos de dos tipos de psicoestimulantes aprobados para el tratamiento del TDAH: el metilfenidato (MPH) y la dexanfetamina (DANF). Ambos tienen una estructura similar, compartiendo una amina aromática simple, la feniletilamina, como la dopamina (DA) y la noradrenalina. El MPH y la DANF son de hecho, feniletilaminas sustituidas; su similitud con las catecolaminas les aportan su actividad farmacológica, particularmente por su afinidad por el transportador presináptico de la dopamina (DAT1). El MPH actúa bloqueando el DAT1, y por tanto la recaptación presináptica de la DA y, en menor medida, de la noradrenalina, aumentando la concentración de ambas en la sinapsis neuronal. La DANF comparte este mecanismo de acción, aumenta además la liberación de la DA desde las vesículas presinápticas y bloquea la entrada de la misma desde el citoplasma a las vesículas, incrementando la disponibilidad catecolaminérgica. Estas diferencias en los mecanismos de acción entre el MPH y la DANF podrían justificar la diferencia en su perfil terapéutico y la preferencia del tratamiento por parte de los pacientes.

Las diferencias en los mecanismos de acción entre el metilfenidato y la lisdexanfetamina podrían justificar la diferencia en su perfil terapéutico y la preferencia del tratamiento por parte de los pacientes

Lisdexanfetamina⁽⁵⁻⁷⁾

Desde la *farmacocinética*, debemos señalar que la LDX es el único profármaco para el tratamiento del TDAH, compuesto por DANF y L-lysina (Tabla I).

La LDX es inicialmente inactiva. Tras su toma, la LDX es rápidamente absorbida en el tracto digestivo por proteínas transportadoras como la PEPT1, sin clara interferencia por el pH gástrico o la motilidad intestinal, y dividida por un mecanismo de hidrólisis en la membrana del glóbulo rojo, en L-lysina y DANF.

La concentración máxima de LDX y DANF tras la administración se alcanzan en las 1 y 3,5 horas respectivamente, con una vida media de la DANF de 9 horas, con una eficacia hasta de 13 horas, que se

alcanza de forma estable a partir del 5º día de administración. La comida no parece alterar la concentración máxima de DANF ni el área bajo la curva (AUC), si bien puede retrasar la Tmax una hora (de 3,8 a 4,7 horas tras una comida muy grasa). Tras la administración oral, aproximadamente el 96% de la dosis total se elimina por la orina, con un metabolismo oxidativo escaso, no dependiente de enzimas P450. Su absorción y metabolismo le aporta una escasa variabilidad interpersonal.

El LDX es soluble y estable en diferentes rangos de pH (1-14), por lo que puede administrarse disuelto en líquidos de diferente pH; el pH gastrointestinal tampoco altera su absorción.

En cuanto a la *indicación* y *administración* de la LDX, en nuestro país está indicada en aquellas situaciones en las que se ha observado una respuesta inapropiada a tratamientos previos. Esta indeterminación deja al profesional, su posible uso en diferentes situaciones: persistencia sintomática, clara disfunción a pesar del tratamiento, empleo de múltiples dosis de MPH (no exento de inestabilidad clínica y pobre adherencia), empleo de dosis fuera de "ficha técnica", elevada inestabilidad clínica del paciente o pobre cobertura del tratamiento al final del día. En estos casos, deberá retirarse el tratamiento previo e iniciar una pauta ascendente, empezando con dosis bajas de lisdexanfetamina. Aunque la dosis mínima comercializada es de 30mg, puede iniciarse con dosis más bajas en niños de menor edad, diluyendo su contenido y administrando parte del mismo. Se ajustará progresivamente según tolerabilidad y eficacia. Debido a las diferencias de la LDX con el MPH y otras anfetaminas, no se debe ajustar la LDX en base a las dosis previas que el paciente tomaba de otros fármacos.

Con respecto a la *efectividad*, al igual que otros psicoestimulantes, el LDX mejora los síntomas cardinales del TDAH en un 70-80% de los casos (nivel de evidencia A), con un elevado TE y una tasa elevada de remisión sintomática (50-60%). Ante la falta de respuesta a un estimulante, el cambio por otro psicoestimulante eleva la respuesta combinada al 95%; la mitad de los pacientes tratados con psicoestimulantes responden de forma similar al MPH y a la DANF; el 30% restante responde mejor a la DANF, y el resto al MPH. En el mismo sentido, un reciente estudio ha mostrado como la tasa de respuesta a la LDX es similar en pacientes naive y aquellos que tenían una respuesta inadecuada al MPH.

La tasa de respuesta de los psicoestimulantes y no psicoestimulantes es similar según varios estudios meta-analíticos; sin embargo, los fármacos psicoestimulantes presentan una mayor eficacia sobre los síntomas cardinales (TE 0,9-1) respecto a los no psicoestimulantes (TE 0,6). Entre los psicoestimulantes, el metilfenidato parece mostrar una menor eficacia que los tratamientos anfetamínicos (TE 0,7-0,9 vs TE 1); en este último grupo, la LDX es la que ha demostrado un mayor tamaño de efecto (TE 1,3-1,5). Cuando se evalúa la eficacia de los tratamientos psicoestimulantes sobre la disfunción del TDAH, el TE sigue siendo muy elevado, aunque inferior a lo señalado previamente.

Aunque los *efectos adversos* pueden presentarse en uno de cada tres pacientes tratados con psicoestimulantes, estos suelen ser leves y/o transitorios. Condiciona la retirada del tratamiento en menos del 4-5% de los casos.

Los efectos adversos más frecuentes son la pérdida de apetito y el insomnio de conciliación. La cefalea, las molestias digestivas, las náuseas, la disforia y la agitación, son otros efectos adversos menos frecuentes. Otros efectos adversos más infrecuentes a señalar son: taquicardia, palpitaciones, aparición o empeoramiento de tics, nerviosismo o irritabilidad y excesiva inhibición.

El impacto negativo sobre el crecimiento sigue siendo motivo de controversia. Se ha descrito un estancamiento en la talla de 1cm/año los 3 primeros años de tratamiento; esta situación está vinculada a dosis elevadas del tratamiento, siendo poco significativo con las dosis habituales. Ante la presencia de un estancamiento estatural significativo, conviene realizar una valoración endocrinológica, emplear dosis bajas de MPH o DANF y valorar las "vacaciones terapéuticas", ya que esta situación suele ser reversible.

Los problemas de sueño son realmente frecuentes en pacientes con TDAH. Los psicoestimulantes pueden dificultar el inicio y alterar la arquitectura del mismo.

Respecto a los tics tan solo en una minoría de pacientes pueden recrudecerse o aparecer *de novo*; debemos igualmente establecer este vínculo con precaución, dada la predisposición genética compartida entre los tics y el propio TDAH; en estos casos, el TDAH suele anticiparse cronológicamente al primero en pacientes no tratados.

Respecto a la seguridad cardiovascular, los tratamientos psicoestimulantes pueden incrementar discretamente la frecuencia cardíaca (media <5lpm) y la tensión arterial (media <5mmHg). De forma absolutamente excepcional, esto es clínicamente significativo.

Se ajustará progresivamente según tolerabilidad y eficacia la dosis de lisdexanfetamina. No se debe ajustar esta en base a las dosis previas que el paciente tomaba de otros fármacos

La tasa de respuesta de los psicoestimulantes y no psicoestimulantes es similar según varios estudios meta-analíticos; sin embargo, los fármacos psicoestimulantes presentan una mayor eficacia sobre los síntomas cardinales (TE 0,9-1) respecto a los no psicoestimulantes (TE 0,6)

Los efectos adversos más frecuentes de los psicoestimulantes son la pérdida de apetito y el insomnio de conciliación

Tratamiento no psicoestimulante

Numerosos estudios controlados han demostrado la eficacia de los tratamientos no psicoestimulantes en el TDAH. Si bien los psicoestimulantes muestran tamaños de efecto superiores a los tratamientos no psicoestimulantes, entre el 15-30% de los pacientes, muestran una respuesta inapropiada a los mismos. En otros casos, los pacientes o sus padres prefieren evitar moléculas psicoestimulantes, o la presencia de ciertas comorbilidades dificultan el empleo de los mismos. Aunque el tratamiento con psicoestimulantes en pacientes con TDAH parece prevenir o disminuir la aparición de ciertas comorbilidades, el uso no terapéutico de los psicoestimulantes sigue siendo una preocupación social. En la misma línea, muchos padres siguen mostrando su preocupación por los posibles efectos de los psicoestimulantes, particularmente sobre el sueño, el apetito y especialmente sobre el desarrollo pondero-estatural de sus hijos. En estos casos la disponibilidad de sustancias no psicoestimulantes deberá valorarse como una opción válida para el tratamiento del TDAH.

Guanfacina⁽⁸⁻¹⁰⁾

La guanfacina es un agonista $\alpha 2A$ -adrenérgico, muy selectivo, con pobre afinidad por otros receptores adrenérgicos, como los $\alpha 2B$ y $\alpha 2C$. Los adrenoreceptores del subtipo $\alpha 2A$ son los predominantes en la corteza prefrontal (CPF), cerebelo e hipocampo, y los $\alpha 2B$ y $\alpha 2C$ son los tipos predominantes en el estriado.

La guanfacina es un agonista alfa 2 A-adrenérgico, parece mejorar la función del Cortex prefrontal (CPF) dorsolateral que regula la atención y la acción, y del CPF ventromedial que regula la emoción

La guanfacina se une de forma marcada a los receptores $\alpha 2A$ -adrenérgicos postsinápticos en la CPF. Su mecanismo de acción no está totalmente aclarado; parece regular la transmisión sináptica en la CPF dorsolateral a través del cierre de canales HCN y la supresión de las sinapsis excitadoras. En modelos animales, la guanfacina parece favorecer la maduración de las espinas dendríticas en el CPF medial, lo que sugiere un potencial efecto sobre la plasticidad y la mejora en el desarrollo cortical. La mejora en la conectividad en el CPF tras el empleo de guanfacina se ha observado en estudios funcionales en modelos animales y hombres. De hecho, la guanfacina parece mejorar la función del CPF dorsolateral que regula la atención y la acción, y el CPF ventromedial que regula la emoción.

La guanfacina de liberación retardada (GXR) mejora la sintomatología del TDAH a lo largo de todo el día con una dosis única, favoreciendo la adherencia terapéutica respecto a las tomas múltiples de guanfacina (Tabla II).

Desde la *farmacocinética*, debemos señalar que los comprimidos de GXR contienen hidroclorehidrato de guanfacina, distribuida en un sistema matricial con otras sustancias poliméricas inactivas, diseñado para una liberación prolongada del fármaco y su absorción a través del tracto digestivo. Una vez administrada, su biodisponibilidad es muy elevada (80%), mostrando una vida media de 17 horas. Los parámetros farmacocinéticos de la GXR son diferentes de los registrados con la guanfacina de liberación inmediata (GIR). A la misma dosis, el T_{max} es dos veces superior con GXR vs GIR (6 vs 3 horas). La C_{max}, AUC y la biodisponibilidad relativa de la GXR es aproximadamente la mitad que la observada con GIR (0,98ng/mL, 32,4 ng.h/mL y 58% vs 2,45ng/mL, 56ng.h/mL y 100% respectivamente). En plasma, la guanfacina se une en un 70% a proteínas y es inicialmente metabolizada en el hígado por enzimas microsomales citocromo p450 (CYP) 3A4. Tiene una vida media de 17 horas y la mitad de la dosis de la GXR se elimina por la orina sin cambios.

El tratamiento con Guanfacina debe ser iniciado lentamente, vigilando la tolerabilidad y efectividad del mismo. Se recomienda evitar incrementos superiores a 1mg por semana

El perfil farmacocinético también es dependiente de la administración de la GXR con las comidas. Cuando la GXR se administra con comidas de alto contenido graso, la C_{max} y la AUC se elevan en un 75% y 40% respecto a la administración de GXR en ayuno (C_{max} 5,92ng/mL y AUC 164 h.ng/mL vs C_{max} 3,56ng/mL y AUC 125h.ng/mL respectivamente). Dados los hábitos alimentarios españoles, este perfil farmacocinético podría no ser relevante si se administra la GXR al desayuno, aunque podría adquirir más importancia en administraciones con la comida o cena.

En el apartado de la *posología*, el tratamiento debe ser iniciado lentamente, vigilando la tolerabilidad y efectividad del mismo. Se recomienda evitar incrementos superiores a 1mg por semana, si bien, ante la aparición de efectos adversos, podemos incrementar la dosis más lentamente. Los estudios con GXR se han realizado con dosis inferiores a los 8mg. El beneficio clínico puede depender del peso del paciente, y la mayor eficacia se ha documentado con dosis aproximadas de 0,1mg/kg de peso y día, si bien, dosis inferiores pueden ser igualmente efectivas.

Los comprimidos pueden administrarse a la mañana, tarde o 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.

La *efectividad* 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. Ha demostrado ser igualmente útil en el tratamiento combinado con psicoestimulantes para el TDAH; de hecho, en la práctica, es más frecuente la politerapia con psicoestimulantes que la propia monoterapia. Numerosos estudios han demostrado la eficacia de la GXR en el tratamiento del TDAH, aunque con TE muy dispares sobre los síntomas cardinales, desde 0,41 hasta 1,34, atendiendo a diferentes variables (dosis randomizadas, dosis ajustadas al peso del paciente o dosis optimizadas).

Respecto al efecto del tratamiento con GXR en estudios a largo plazo, generalmente estudios extendidos y abiertos de estudios ciegos a corto plazo, han demostrado el efecto sostenido de este tratamiento sobre los síntomas cardinales del TDAH, con tasas de respuesta similares a las observadas en los estudios randomizados y controlados de corta duración.

Muchos de los estudios previamente señalados, no sólo han registrado el efecto de la GXR sobre los síntomas cardinales, sino también sobre los síntomas del trastorno negativista-desafiante (TND), evaluado a través de la mejora en la puntuación del dominio opositorista de la escala de Conners en su versión larga. El tamaño de efecto sobre la sintomatología opositorista se sitúa en 0,32-0,59.

En la misma línea, la guanfacina ha mostrado una clara eficacia en el control de los tics. En un reciente estudio de revisión sistémica, se objetivó como los alfa-2-agonistas y la atomoxetina podían mejorar los tics; sin embargo, los tamaños de efecto fueron diferentes (TE de 0,74 vs 0,32 para los alfa-2-agonistas y la atomoxetina respectivamente).

La *tolerabilidad* del tratamiento con GXR es buena en general. La mayor parte de los efectos adversos observados son leves o moderados. El 7% de los mismos son considerados graves. Los efectos adversos más frecuentes tras el empleo de GXR son la somnolencia (30-35%), la cefalea (20-25%), la fatiga (10-15%) y el dolor abdominal (10-12%). Aunque los efectos adversos del tratamiento se llegan a observar inicialmente en el 80% de los pacientes tratados, condicionan la retirada del mismo en el 10-12% de los casos.

Conociendo el efecto antihipertensivo de la guanfacina, el análisis y seguimiento del perfil de seguridad cardiovascular en pacientes tratados con GXR es particularmente importante. Todos los ensayos clínicos con GXR han registrado los parámetros cardiovasculares, con tendencia registrada a una discreta disminución de la tensión arterial sistólica, diastólica y la frecuencia cardiaca (-5 mm Hg, -3 mm Hg y -6 lat/min, respectivamente), sin clara significación clínica en la mayor parte de los casos. La GXR además tiene un efecto discreto, aunque significativo sobre la prolongación del QT (5,3ms, IC 2,7-7,9). Este efecto es dosis y peso dependientes, disminuyendo con el peso del niño y aumentando con la dosis empleada (y concentración plasmática).

Tratamientos históricos con nuevas formulaciones

No debemos tampoco obviar la próxima comercialización internacional o incorporación futura a la farmacopea del TDAH en nuestro país, de novedosas formulaciones de psicoestimulantes. Debemos recordar, que el metilfenidato sigue siendo el principio activo más empleado desde la perspectiva farmacológica del TDAH. Sin embargo, su formulación en cápsulas o comprimidos, así como su corta vida media, dificultan la administración del mismo, la adherencia y por tanto la cobertura terapéutica. Si bien, en los últimos años hemos visto nuevas formulaciones intentando paliar esta situación, en breve podremos asistir a la presentación en jarabe o soluciones orales, comprimidos masticables, o nuevas formulaciones de liberación modificada para su administración nocturna⁽¹¹⁾. La mayor parte de estas formulaciones, tendrán una duración de efecto entre 8 y 12 horas, facilitarán su administración y podrán mejorar la compleja cobertura de ciertos momentos del día (inicio o final del mismo). Estas nuevas formulaciones o presentaciones se están ensayando del mismo modo con la DANF⁽¹²⁾, ampliando así el arsenal terapéutico para el TDAH, y facilitando por tanto la individualización del tratamiento.

Muchos estudios, no sólo han registrado el efecto de la Guanfacina sobre los síntomas cardinales del TDAH, sino también sobre los síntomas del trastorno negativista-desafiante

La guanfacina ha mostrado una clara eficacia en el control de los tics

Los efectos adversos más frecuentes tras el empleo de Guanfacina son la somnolencia (30-35%), la cefalea (20-25%), la fatiga (10-15%) y el dolor abdominal (10-12%)

En breve podremos asistir a la presentación de Metilfenidato y Lisdexanfetamina en jarabe o soluciones orales, comprimidos masticables, o nuevas formulaciones de liberación modificada para su administración nocturna

Tablas y figuras

Tabla I. Características principales de la Lisdexanfetamina

Nombre	Lisdexanfetamina
Nombre comercial	Elvanse®
Acción efectiva aproximada	Hasta 13 horas
Tipos de comprimidos	30, 50 y 70 mg
Dosis máxima diaria	
AGEMED:	70 mg
FDA:	70 mg
Práctica clínica:	90 mg
Obligatorio tragar	No
Algunas ventajas	<ul style="list-style-type: none"> — Ajustes flexibles (por disolución en diferentes medios) — Fácil administración — Evita toma escolar — Mayor estabilidad y duración del efecto. — Menor riesgo de abuso
Algunos inconvenientes	<ul style="list-style-type: none"> — Mayor falta de apetito en el almuerzo — Mayor probabilidad de insomnio de conciliación
Modo de liberación	<ul style="list-style-type: none"> — Profármaco inactivo en la toma — Hidrólisis en hematíe: libera dexanfetamina — Sin interferencias por pH gastrointestinal
Comentarios	Coste elevado

Tabla II. Características principales de la guanfacina de liberación retardada

Nombre	Guanfacina de liberación retardada (GXR)
Nombre comercial	Intuniv®
Liberación	Prolongada matricial
Tipos de comprimidos	1, 2, 3 y 4mg
Dosis máxima diaria	7mg
Obligatorio tragar	Si
Algunas ventajas	<ul style="list-style-type: none"> — Fácil administración (desayuno, merienda o cena) — Evita toma escolar — 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
Algunos inconvenientes	<ul style="list-style-type: none"> — Hipotensión: control de TA y FC — Somnolencia, sedación y fatiga — Posible interferencia con alimentos grasos

Bibliografía

- Hodgson K, Hutchinson AD, Denson L. Nonpharmacological treatments for ADHD: a meta-analytic review. *Journal of attention disorders*. 2014;18(4):275-82.
- Daley D, van der Oord S, Ferrin M, Danckaerts M, Doepfner M, Cortese S, et al. Behavioral interventions in attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials across multiple outcome domains. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2014;53(8):835-47, 47 e1-5.
- Cortese S, Ferrin M, Brandeis D, Buitelaar J, Daley D, Dittmann RW, et al. Cognitive training for attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of clinical and neuropsychological outcomes from randomized controlled trials. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2015;54(3):164-74.
- 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: lisdexamfetamina y guanfacina de liberación retardada. *Rev Neurol*. 2017;64(s02):S1-S8.
- Fernández-Jaén A, Martín D, Fernández-Perrone AL, Calleja Perez B. Psicofarmacología del TDAH: estimulantes. In: Soutullo Esperón C, editor. *Guía Esencial de Psicofarmacología del Niño y del Adolescente*. Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2017. p. 79-92.
- Soutullo Esperón C, Fernández-Jaén A, Maldonado R. *Monografía de la Lisdexamfetamina Dimesilato Elvanse*. Madrid: Comunicación y Ediciones Sanitarias SL; 2014. 140. p.
- Steer C, Froelich J, Soutullo CA, Johnson M, Shaw M. Lisdexamfetamine dimesylate: a new therapeutic option for attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS drugs*. 2012;26(8):691-705.
- Fernández-Jaén A, Martín D, Fernández-Perrone A, Calleja Perez B. Beneficio clínico GXR. *Guanfacina retardada*. Madrid: Panamericana.; 2016. p. 107-30.
- Rizzo R, Martino D. Guanfacine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Expert review of neurotherapeutics*. 2015;15(4):347-54.
- Ruggiero S, Clavenna A, Reale L, Capuano A, Rossi F, Bonati M. Guanfacine for attention deficit and hyperactivity disorder in pediatrics: a systematic review and meta-analysis. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2014;24(10):1578-90.
- Cortese S, D'Acunzio G, Konofal E, Masi G, Vitiello B. New Formulations of Methylphenidate for the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Pharmacokinetics, Efficacy, and Tolerability. *CNS drugs*. 2017;31(2):149-60.
- Sikes C, Stark JG, McMahon R, Engelking D. Pharmacokinetics of a New Amphetamine Extended-release Oral Liquid Suspension Under Fasted and Fed Conditions in Healthy Adults: A Randomized, Open-label, Single-dose, 3-treatment Study. *Clinical therapeutics*. 2017;39(12):2389-98.