



EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA
TERAPIA COMBINADA DE GUANFACINA Y
PSICOESTIMULANTES EN PACIENTES CON TDAH: UNA
REVISIÓN SISTEMÁTICA

Trabajo de Fin de Grado

Autora: Brezo González Serrano
Tutor: Dr. Francisco Carlos Ruiz Sanz
Cotutor: Dr. Vicente Molina Gutiérrez

Grado en Medicina
Curso 2017-2018

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	1
3. OBJETIVOS.....	2
4. MATERIAL Y MÉTODOS	2
5. RESULTADOS	4
6. DISCUSIÓN	10
7. LIMITACIONES	12
8. CONCLUSIÓN	13
9. BIBLIOGRAFÍA	15

1. RESUMEN

Dentro de los numerosos tratamientos disponibles para tratar el Trastorno por Déficit de Atención o Hiperactividad (TDAH), los fármacos psicoestimulantes y Guanfacina se encuentran entre las primeras líneas de acción farmacológica. Sin embargo, en torno a un 30% de los pacientes no responde correctamente a la monoterapia con estimulantes, y pueden beneficiarse de la combinación de los mismos con Guanfacina.

Métodos: En este trabajo se realiza una revisión bibliográfica de la eficacia y seguridad de esta terapia combinada, evaluadas mediante las escalas ADHD-RS-IV, CGI-S/I, registros de efectos adversos y medidas cardiovasculares. Tras la búsqueda en Pubmed se seleccionaron cinco artículos correspondientes a cinco ensayos clínicos realizados sobre el tema, publicados entre 2008 y 2018.

Resultados: En 4 de los 5 artículos la terapia combinada demostró ser más eficaz que la monoterapia con psicoestimulantes o guanfacina, mientras que en el total de los 5 la terapia combinada fue segura y tolerable, sin efectos adversos llamativos a nivel general o cardiovascular.

Conclusión: La evidencia científica disponible apunta a que la terapia combinada es una alternativa terapéutica eficaz y segura para el manejo del TDAH.

Palabras clave:

ADHD, Guanfacine, Stimulant, Combined treatment, Adjunctive therapy.

2. INTRODUCCIÓN

El Trastorno por Déficit de Atención o Hiperactividad (TDAH, en inglés, ADHD) constituye una compleja patología del neurodesarrollo caracterizada por un patrón persistente de síntomas de inatención, hiperactividad y/o impulsividad, que se presentan como poco apropiados para la edad cronológica del paciente (1, 2), con una prevalencia global estimada de un 5-8% en niños y 2.5-4% en adultos a nivel global (3, 4). Como consecuencia de su sintomatología, los pacientes afectados de TDAH muestran una significativa reducción de funcionalidad en la vida diaria, afectándose áreas tan diversas como las relaciones sociales, capacidad intelectual y el rendimiento escolar (5). Además, existen altas tasas de comorbilidad con otras patologías psiquiátricas, especialmente Trastorno Opositor Desafiante (TOD), trastornos de conducta, ansiedad, depresión y tics (6)

Dentro de los tratamientos aprobados para el tratamiento del TDAH, Guanfacina de liberación retardada ha demostrado ser eficaz como monoterapia (7, 8) y se reconoce como una alternativa válida añadida al tratamiento con psicoestimulantes (9), generalmente considerados de primera línea a la hora de manejar esta patología (10). Se estima que aproximadamente un 30 % de pacientes presentan una respuesta subóptima o parcial a la terapia con estimulantes (11), evaluada mediante las escalas ADHD-RS-IV (ADHD Rating Scale IV) y CGI-I (Clinical Global Impression-Improvement Score).

3. OBJETIVOS

-Principal: Conocer la eficacia de la terapia combinada de Guanfacina y psicoestimulantes en pacientes con TDAH, principalmente niños (6-17 años) y adultos, hayan o no presentado una respuesta subóptima previa a psicoestimulantes.

-Secundarios:

-Conocer la tolerabilidad y seguridad de la terapia combinada de Guanfacina y psicoestimulantes, y si existe algún efecto adverso de interés, así como su repercusión en las constantes vitales cardiovasculares (pulso, tensión arterial) y el patrón electrocardiográfico de los pacientes.

-Conocer si existe variabilidad en la eficacia entre las administraciones de Guanfacina por la mañana o por la tarde.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: Revisión sistemática de la literatura existente acerca de ensayos clínicos que comprueben la eficacia y seguridad de la terapia combinada de Guanfacina y psicoestimulantes en pacientes con TDAH.

Metodología en la búsqueda de información: Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed. El rango de búsqueda temporal comprende los artículos publicados en los últimos 10 años (desde 2008 a 2018), considerando como idiomas inglés o español. La revisión tuvo lugar entre los meses Junio y Julio de 2018. Los artículos se obtuvieron empleando el acceso disponible para estudiantes de la biblioteca universitaria y los servicios de la biblioteca del Hospital Río Carrión de Palencia, de modo que en la bibliografía de este

trabajo se incluyen varios artículos de pago y no disponibles de entrada en las bases de datos mencionadas previamente.

Cadena de búsqueda en Pubmed: ((ADHD) AND guanfacine) AND stimulant AND (Clinical Trial[ptyp] AND "last 10 years"[PDat])

Metodología para el desarrollo del trabajo: Un evaluador realizó la búsqueda bibliográfica, selección, lectura e interpretación de las publicaciones, así como la redacción del trabajo. Cualquier duda se solucionó con la participación de un segundo evaluador o tutor.

Criterios de selección de las publicaciones bibliográficas:

Criterios de inclusión:

- Todos los estudios debían ser ensayos clínicos.
- Todos los estudios debían evaluar la eficacia de la terapia combinada mediante las escalas ADHD-RS-IV (Attention deficit hyperactivity disorder Rating Scale-IV), CGI-S y CGI-I (Clinical Global Impression, Severity Scale and Improvement Scale). El empleo a mayores de escalas diferentes no se considera un criterio de exclusión.

Criterios de exclusión

- Idioma distinto al inglés o español

Tipo de estudios : Ensayos clínicos y evaluaciones post-hoc de los mismos.

Participantes: Pacientes diagnosticados de TDAH de acuerdo a los criterios establecidos por el manual DSM-IVTR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision), funcionales cognitivamente y de modo adecuado a su edad. Fueron criterios de exclusión en la selección de los sujetos los siguientes: presencia de otros trastornos psiquiátricos controlados o no (exceptuando Trastorno Opositor Desafiante), anomalías cardíacas estructurales, hipertensión, hipotensión ortostática, obesidad, contraindicación de toma de estimulantes o Guanfacina y toma de fármacos que interfieran con los anteriores y afecten al pulso, tensión arterial y parámetros cognitivos. Todos los pacientes aportaron un documento firmado de consentimiento informado a la hora de participar en los ensayos clínicos. En los sujetos menores de edad dicho consentimiento fue proporcionado por sus padres o tutores legales.

Medidas de resultado

Se evalúa el cambio producido en las variables estudio tras aplicar el tratamiento a evaluar y hacer un seguimiento con respecto a la situación basal al inicio de los ensayos clínicos. Los estudios con un grupo control tratado con placebo emplean los resultados del mismo como base para estimar la diferencia entre la variación de las variables entre dicho grupo control y el grupo asignado a un tratamiento específico. Dichas variables de estudio fueron las siguientes:

- Puntuación en la escala ADHD-RS-IV (Attention deficit hyperactivity disorder Rating Scale-IV). Consiste en una escala de 18 ítems, cada ítem recibe una valoración de 0 (sin síntomas) a 3 (síntomas severos) (12)
- Puntuación en la escala CGI-S y I (Clinical Global Impression, Severity Scale and Improvement Scale). Cada una de estas escalas tiene una puntuación de 1 (CGI-S: sin síntomas, CGI-I: mucha mejoría) a 7 (CGI-S: extremadamente enfermo, CGI-I: estado de salud mucho peor) (13)

5. RESULTADOS

Tras la búsqueda bibliográfica previamente indicada se obtuvo un resultado de 96 artículos, de los cuales 15 eran ensayos clínicos. Se seleccionaron 5 artículos, rechazando los restantes debido a las siguientes razones:

- Ninguno de ellos se adapta al tema principal del trabajo: evaluación de la eficacia y seguridad de la terapia combinada (Guanfacina más psicoestimulantes) mediante las escalas ADHD-RS-IV y CGI-S/I
- 8 de ellos consideran los efectos de la terapia combinada en otros ámbitos de la patología, como su impacto en parámetros cognitivos o en la presencia de comportamientos oposicionales.
- 2 de ellos evalúan los efectos del fármaco Guanfacina de liberación retardada sin combinarlo con estimulantes.

Por lo tanto, como resultado del cribado, sólo 5 artículos cumplieron los criterios de selección propuestos. (Fig1) Así mismo, se incluyen en este trabajo las 5 tablas resumen de dichas publicaciones (ver figuras 2,3,4,5,6)

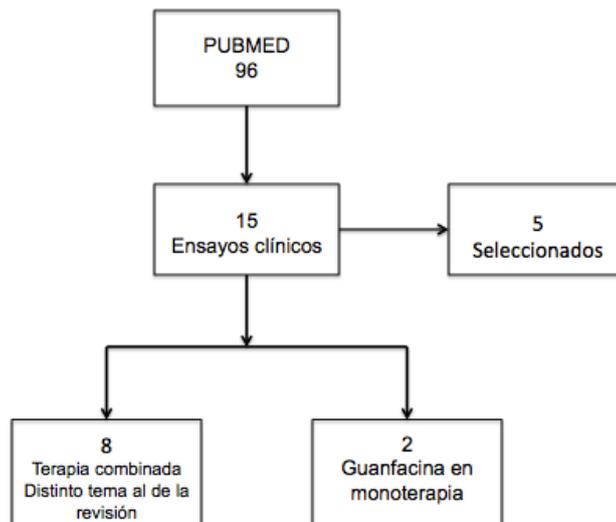


Figura 1. Esquema resumen sobre los hallazgos resultantes de la búsqueda bibliográfica.

Los artículos seleccionados se pueden agrupar en 3 categorías según las características de la muestra:

- Artículos que evalúan la eficacia y efectividad de la terapia combinada frente a monoterapia con estimulantes ó Guanfacina en niños (6-17años) con TDAH y respuesta parcial previa a psicoestimulantes: tres artículos (14, 15, 16)
- Artículos que evalúan la eficacia y efectividad de la terapia combinada frente a monoterapia con estimulantes ó Guanfacina en niños con TDAH (6-17años) con respuesta a psicoestimulantes: un artículo (17)
- Artículos que evalúan la eficacia y efectividad de la terapia combinada frente a monoterapia con estimulantes en adultos con TDAH (18-62 años) con respuesta parcial previa a psicoestimulantes: un artículo (18)

Todos los estudios constan de una duración media de 8-10 semanas, con muestras que varían desde los 26 (18) a los 461 (17) individuos.

Respecto al diseño de los estudios, en todos ellos se produjo aleatorización y control con placebo, salvo en el estudio Spencer T.J. Et al., que fue un estudio abierto (14). El diseño del estudio McCracken J.T. Et al. es especialmente llamativo, ya que es un estudio cruzado en el que todos los participantes recibieron al menos 2 de los tratamientos propuestos (Guanfacina, estimulante, placebo), es decir, los 3 grupos de pacientes no fueron asignados a un fármaco en concreto sino a una secuencia de farmacoterapia, lo que aumentó su potencia estadística y las posibilidades de comparación estadística entre los fármacos (17). El resto de estudios asignan un tratamiento fijo durante toda la duración del estudio,

generalmente un brazo correspondiendo a la terapia combinada con administración de Guanfacina por la mañana o por la tarde (15, 16) y el otro brazo correspondiendo a la terapia con psicoestimulantes y placebo. (14, 15, 16, 18)

Los resultados del análisis cualitativo de esta revisión bibliográfica toman en consideración las siguientes variables principales: Puntuación de los participantes de los estudios en las escalas ADHD-RS-IV y CGI-S/ CGS-I, así como la evaluación del rango de mejora de estas puntuaciones desde el inicio de los distintos estudios hasta su finalización.

La evaluación de la eficacia del tratamiento se realizó principalmente analizando la variación en la puntuación al final del tratamiento con respecto al inicio en ambas escalas (14, 15, 16, 17, 18), sin embargo, también se incluyeron otras medidas de evaluación de la eficacia basadas en estas puntuaciones: el estudio Cutler A.J. Et al. empleó como indicadores de eficacia los conceptos de respuesta a fármacos o remisión sintomática y remisión sindrómica. Remisión sintomática fue definida como una reducción en las puntuaciones ADHD-RS-IV en un $\geq 40\%$ o $>50\%$. Remisión clínica fue definida en el estudio como la existencia de una puntuación en ADHD-RS-IV ≤ 18 y una puntuación en la escala CGI-S < 2 (16).

Respecto a la evaluación de la seguridad y tolerabilidad, 4 de los 5 estudios (14, 15, 17, 18) incluyeron la evaluación de la misma mediante toma de constantes vitales, realización de análisis de laboratorio y registro de efectos secundarios. Medidas cardiovasculares como tensión arterial, pulso y ritmo cardíaco se pueden encontrar en los mismos, además de la realización de electrocardiogramas periódicos. La frecuencia en la que se realizaron estos registros a lo largo de la duración de los ensayos y la utilización o no de escalas para valorar los efectos adversos secundarios al tratamiento varía según el estudio. El estudio post-hoc evalúa la eficacia y seguridad de la terapia estableciendo criterios concretos de respuesta y remisión clínica y sindrómica , pero no adjunta nuevos datos o reinterpretaciones de los datos publicados en Willens Et al. respecto a seguridad y tolerabilidad.(16).

Título	“Safety and Effectiveness of Coadministration of Guanfacine Extended Release and Psychostimulants in Children and Adolescents with Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder”
Autor/Año	Spencer T.J, Greenbaum M, Ginsberg L.D, Murphy W.R → 2009
Intervención	Ensayo abierto multicéntrico que evalúa la eficacia y seguridad de la terapia combinada GXR+PS mediante las escalas ADHD-RS-IV y CGI-S como intervención primaria. La seguridad fue evaluada mediante exámenes clínicos y las escalas PDSS y PSERS. La muestra consistió en 75 niños (6-17años) con respuesta parcial previa al tratamiento con psicoestimulantes en monoterapia.
Diseño/Calidad	Ensayo abierto multicéntrico, no aleatorizado, sin grupo control, sin enmascaramiento.

	Calidad 3/5		
Muestra	N=75 (GXR+MPH=42) (GXR+AMP=33)		
Medida de efecto/Resultados	Eficacia	ADHD-RS-IV	Media de puntos reducidos: -16 (p<0.0001) Porcentaje medio de reducción 56.0% en comparación a situación basal inicial.
		CGI-S	73.0% de los participantes mostraron mejoría.
	Seguridad y Tolerabilidad	42/75 refirieron uno o más efectos secundarios. EA más comunes son abdominalgia (25.3%), fatiga (24.0%), irritabilidad (22.7%), cefalea (20.0%) y somnolencia (18.7%). EAs de intensidad moderada. No afección cardiovascular significativa, salvo incrementos graduales del pulso en el grupo tratado con GXR.	
Comentarios	·Fuerte significación estadística en la medida de eficacia principal ADHD-RS-IV a pesar de ser un estudio abierto. ·Limitaciones: -Estudio abierto, sin grupo control, aleatorización ni enmascaramiento. -Corta duración (9 semanas)		

Figura 2. **GXR**=Guanfacina de liberación retardada, **PS**=Psicoestimulante, **ADHD-RS-IV**= Attention deficit hyperactivity disorder Rating Scale-IV, **CGI-S**= Clinical Global Impression , Severity Scale, **PDSS**=Pediatric Daytime Sleepiness Scale, **PSERS**=Pittsburgh Side Effects Rating Scale, **MPH**=Metilfenidato, **AMP**=Amphetamine, **EA**= Efecto Adverso.

Título	"A Controlled Trial of Extended-Release Guanfacine and Psychostimulants for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder"		
Autor/Año	Wilens T.E., Bukstein O., Brams M., Cutler A.J, Childress A., Ruginio T., Lyne A., Grannis K., Youcha S. → 2012		
Intervención	ECA, doble ciego, controlado con placebo que evalúa la eficacia y seguridad de la terapia combinada GXR+PS mediante la escala ADHD-RS-IV y CGS-I en una muestra N=461 niños de edad (6-17años) con respuesta parcial a terapia con PS previa, dividida en tres grupos definidos (Grupo 1=GXR AM+PS Grupo 2=GXR PM+PS y Grupo 3=PB+PS).La evaluación de seguridad y tolerabilidad se realiza mediante análisis clínico, toma de funciones vitales, análisis de laboratorio y realización de ECG.		
Diseño/Calidad	ECA, doble ciego, controlado con placebo. Calidad 4/5.		
Muestra	N=461. GXR AM+PS:150, GXR PM+PS:152, PB+PS:153.		
Medida de efecto/Resultados	Eficacia	ADHD-RS-IV	Placebo adjusted LS mean reductions: -GXR AM+PS→ -4.5 CI 95% (-7.5, -1.4), p=0.002 -GXR PM+PS→ -5.3 CI 95% (-8.3,-2.3) p<0.001
		CGI-I	-GXR AM+PS→ 70.5% experimentaron mejoría. -GXR PM + PS → 74.3% experimentaron mejoría -PS+PB → 57.9% experimentaron mejoría
	Seguridad y tolerabilidad	77.3% de los participantes en GXR AM+PS, 76.3% en GXR PM+PS, 63,4% en PB+PS experimentaron un EA. La mayoría fueron moderados. En el grupo tratado con GXR los más comunes fueron somnolencia y cefalea. En el grupo PB fueron cefalea e infecciones del tracto respiratorio superior. No eventos cardiovasculares de riesgo fueron observados.	
Comentarios	El estudio sugiere que ambos patrones de administración son eficaces, seguros y tolerables. Limitaciones: -Corta duración (9 semanas) -No realiza comparación estadística entre los dos grupos con GXR.		

Figura 3. **ECA**= Ensayo Clínico Aleatorizado, **GXR**=Guanfacina de liberación retardada, **GXR AM**= administración por la mañana, **GXR PM**= administración por la tarde, **PS**=Psicoestimulantes, **PB**=Placebo **ADHD-RS-IV**= Attention deficit hyperactivity disorder Rating Scale-IV, **CGI-S**= Clinical Global Impression , Severity Scale, **ECG**=Electrocardiograma, **EA**=Efecto Adverso.

Título	"Response/ remission With Guanfacine Extended-Release and Psychostimulants in Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder"	
Autor/Año	Cutler A.J, Brams M., Bukstein O., Mattingly G, McBurnett K., White C., Rubin J. → 2014	
Intervención	Análisis post-hoc del estudio Wilens et al. ECA, doble ciego, controlado en el que se estudia la eficacia post-hoc (definida como respuesta y tendencia a remisión) de la terapia combinada GXR+PS mediante la escala ADHD-RS-IV y GGI-S en una muestra N=461 dividida en 3 grupos definidos (Grupo 1=GXR AM+PS Grupo 2=GXR PM+PS y Grupo 3=Placebo+PS).	
Diseño/Calidad	Estudio post-hoc de un ECA, doble ciego, controlado con placebo y calidad 4/5.	
Muestra	N: 461 GXR AM+PS:150, GXR PM+PS:152, PB+PS:153.	
Medida de efecto/Resultados	>40% reducción ADHD-RS-IV	-69.8% de los participantes en GXR AM+PS -70.3% en GXR PM+PS -57.9% en PB+PS -Remisión clínica definida como remisión sintomática (ADHD-RS-IV</18) + puntuación </2 en la escala CGI-S. Porcentaje comparado con placebo. -GXR AM+PS= 40.3% (CMH=3.75 p=0.053) -GXR PM+PS= 46.6% (CMH= 9.15 p= 0.002) -PS+PB= 29.6%
Comentarios	-Criterios de respuesta y remisión más estrictos que en estudios similares, definidos como reducciones en ADHD-RS-IV ≥ 25% o >30%. -Estos criterios pueden no ser adecuados en la detección de pacientes con ADHD tipo inatento. -Aún así, la combinación GXR+PS muestra tasas de respuesta superiores a PS monoterapia. -Sólo el porcentaje de remisión sindrómica GXR+PM presenta un p<0.5 respecto a placebo.	

Figura 4. ECA= Ensayo Clínico Aleatorizado, GXR=Guanfacina de liberación retardada, GXR AM= administración por la mañana, GXR PM= administración por la tarde, PS=Psicoestimulantes, PB=Placebo ADHD-RS-IV= Attention deficit hyperactivity disorder Rating Scale-IV, CGI-S= Clinical Global Impression , Severity Scale, ECG=Electrocardiograma, EA=Efecto Adverso.

Título	"Combined Stimulant and Guanfacine Administration in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Controlled Comparative Study"	
Autor/Año	McCracken J.T, McGough J.J, Loo S, Levitt, J, Del'Homme M., Cowen J., Sturm A., Whelan F., Helleman G., Sugar C., Bilder R.M. → 2016	
Intervención	ECA, controlado, randomizado, a doble ciego en el que se estudia la eficacia y seguridad de la terapia combinada GXR+PS en comparación a monoterapia con GXR o PS mediante la puntuación en las escalas ADHD-RS-IV y CGI-S en una muestra N=207 participantes dividida en tres secuencias distintas en la toma de fármacos. En cada secuencia, el tratamiento recibido por cada paciente se divide en 2 etapas: semanas 1-4 y semanas 5-8. La seguridad y tolerabilidad se evaluaron mediante toma de constantes vitales, ECG, registro de efectos adversos presentados y la escala Physical Symptoms Checklist	
Diseño/Calidad	ECA, doble ciego, controlado, aleatorizado. Calidad 4/5	
Muestra	N=207 -Secuencia DMPH: PB-PB + PS (n=69) -Secuencia GXR: GXR-GXR+PB (n=68) -Secuencia COMB: GXR-GXR+PS (n=70)	
Medida de efecto/Resultados	Eficacia	ADHD-RS-IV En comparación a la situación placebo inicial, reducciones de puntuación media de: Sec. DMPH: -44% Sec. GUAN: -46% Sec. COMB: -51%
		CGI-I: Sec. DMPH: 81% experimentaron mejoría Sec. GUAN: 69% experimentaron mejoría Sec. COMB: 91% experimentaron mejoría

	Seguridad y tolerabilidad	COMB: 69/70 (98.6%), DMPH: 66/69 (95.7%)GUAN: 66/68 (97.1%) sufrieron un EA. Mínimos cambios en constantes cardiovasculares, sin significación clínica. Los EA más frecuentes fueron cefalea, insomnio y abdominalgia. Sedación y somnolencia destacan en las secuencias que contienen GUAN como tratamiento. Todo EA fue moderado
Comentarios	<p>Los resultados del estudio parecen respaldar la teoría que sugiere que la optimización de las vías dopaminérgicas D1 (estimulantes) y alfa2 (guanfacina, agonista alfa2) puede desembocar en notable mejoría clínica o cognitiva.</p> <p>Mayor poder estadístico gracias a su diseño híbrido secuencial y cruzado. Cada participante fue asignado como mínimo en 2 opciones de tratamiento diferentes.</p> <p>La secuencia COMB mostró un 22% mayor tasa de respuesta que la secuencia GUAN.</p> <p>Limitaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> -La terapia combinada comienza con GUAN y luego añade los PS, a diferencia de la mayoría de estudios que añaden GUAN a los PS. -Un 44% de la muestra correspondía al subtipo inatento de ADHD, en el cual GUAN no tiene un efecto significativo. Por lo tanto, los efectos de COMB podrían estar subestimados en este estudio. 	

Figura 5. ECA= Ensayo Clínico Aleatorizado, GXR=Guanfacina de liberación retardada, PS=Psicoestimulantes, COMB Terapia combinada (PS+GXR);, PB=Placebo ADHD-RS-IV= Attention deficit hyperactivity disorder Rating Scale-IV, CGI-S= Clinical Global Impression , Severity Scale, ECG=Electrocardiograma, EA=Efecto Adverso.

Título	"Supplementary guanfacine hydrochloride as a treatment to attention deficit hyperactivity disorder in adults:A double blind, placebo- controlled study"		
Autor/Año	Butterfield M.E, Saal J, Young B, Young JL → 2015		
Intervención	ECA, doble ciego, controlado con placebo que evalúa la eficacia de la terapia combinada de PS+GXR mediante la puntuación en las escalas ADHD-RS-IV y CGI-S en una muestra N= 26 adultos con respuesta subóptima a estimulantes. La seguridad y tolerabilidad del tratamiento se realizaron empleando distintas escalas: Arizona Sexual Experience Questionnaire, Fatigue Symptom Index, Pittsburgh Sleep Quality Index, Hamilton Anxiety Inventory, Hamilton Depression RS y medidas estándar de salud (peso, tensión arterial, ritmo cardíaco...)		
Diseño/Calidad	ECA, doble ciego, controlado, aleatorizado. Calidad 4/5		
Muestra	N=26 (COMB:13, PS+PB:13)		
Medida de efecto/Resultados	Eficacia	ADHD-RS-IV	Mejoría media de la puntuación visita 9 vs. Visita 1 COMB: 11.85 CI95 (7.24-16.45) PS+PB: 10.92 CI95 (5.54-16.30)
		CGI-S	Mejoría media de la puntuación visita 9 vs. visita 1 COMB: 0.85 CI95 (0.36-1.33) PS+PB: 1.00 CI95(0.57-1.49)
	Seguridad y tolerabilidad	Los EA más comunes fueron fatiga, boca seca e irritabilidad. Destaca la fatiga de mayor intensidad en el grupo placebo (GH: 30.8%, PB: 61.5%). Respecto a las escalas, GH+PS no destacó por encima de PB+PS en calidad de sueño pero sí en las escalas de ansiedad y depresión. Ningún efecto cardiovascular de interés salvo incremento del pulso gradual en los dos grupos.	
Comentarios	No se encuentran diferencias clínicas ni estadísticamente significativas entre ambos grupos, por lo que en este caso no se puede certificar la hipótesis de que el tratamiento combinado es más eficaz que la monoterapia con PS. Limitaciones: -Muestra muy pequeña y homogénea. -Estudio realizado en un único centro médico en Detroit.		

Figura 6. **ECA**= Ensayo Clínico Aleatorizado, **GH**=Guanfacina de liberación retardada, **PS**=Psicoestimulantes, **COMB** Terapia combinada (PS+GXR);, **PB**=Placebo **ADHD-RS-IV**= Attention deficit hyperactivity disorder Rating Scale-IV, **CGI-S**= Clinical Global Impression , Severity Scale,, **EA**=Efecto Adverso.

6. DISCUSIÓN

El objetivo de esta revisión sistemática es la recopilación de todas las fuentes bibliográficas accesibles en forma de ensayo clínico que aborden la evaluación de la eficacia y la tolerabilidad de la terapia combinada de Guanfacina más psicoestimulantes en pacientes diagnosticados con TDAH. En este trabajo se analiza prácticamente toda la información existente relativa a dicho concepto.

El empleo de GXR (Guanfacina Extended Release) ha sido aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) como monoterapia y como terapia aditiva en los pacientes con respuesta subóptima previa a psicoestimulantes (9), por lo que actualmente ya se emplean en la práctica diaria como tratamiento para el TDAH. Por esta razón, una revisión acerca de la literatura publicada junto con un resumen de los resultados y las conclusiones extraídas de la lectura de estos artículos puede ser beneficioso para la práctica clínica como puesta al día. A continuación se discuten los resultados obtenidos en el estudio respecto a la variables principales:

Eficacia de la terapia combinada, puntuación en las escalas ADHD-RS-IV y CGI-S/I.

En general, en 4 de los artículos revisados, la terapia combinada fue significativamente más efectiva que la monoterapia con psicoestimulantes (14, 15, 16, 17) exceptuando un único estudio en el cual no hubo diferencia clínica ni estadística entre los 2 grupos a comparar, siendo la muestra analizada distinta a la de los otros ensayos, ya que los participantes eran adultos entre los 18-62 años de edad y no niños (18).

Se especula en el estudio que este hecho pueda ser debido a un posible efecto placebo en el grupo tratado con psicoestimulantes y placebo, y al deseo de los participantes de cumplir con las expectativas de los evaluadores, así como la esperanza de mejorar en su patología tras manifestar respuestas subóptimas a los estimulantes (18)

Ha de mencionarse que en los 3 estudios que evalúan la eficacia de la terapia combinada en poblaciones con respuesta subóptima al tratamiento con estimulantes, ninguno de ellos consideró la optimización de la dosis de los mismos o se evaluó la adherencia previa a dicho

tratamiento, por lo que los resultados pueden inclinarse a favor a la eficacia de la terapia combinada sin haber considerado previamente dichos aspectos. (14, 15, 16, 18)

En el estudio Spencer T.J. Et al., el único sin grupo control y no aleatorizado, los resultados se consideraron aún así de gran potencia estadística, con una variación media de la puntuación en la escala ADHD-RS-IV de -16 puntos ($p < 0.0001$) (14)

En el estudio Wilens T.E Et al., se estratifica el grupo asignado a la terapia cognitiva en dos pautas diferentes, administrando Guanfacina por la mañana o por la tarde. El estudio es incapaz de indicar cuál de las 2 pautas es más eficaz, aunque de forma deductiva, cualitativa y visual considera que la calidad de la respuesta en ambos subgrupos es similar (*Placebo adjusted LS mean reductions: GXR AM+PS* → -4.5 CI 95% (-7.5, -1.4), $p = 0.002$, *GXR PM+PS* → -5.3 CI 95% (-8.3,-2.3) $p < 0.001$) (15).

En estudio Cuttler AJ. Et al. se puede observar una elevada respuesta del grupo placebo en consideración a los criterios de remisión sindrómica y clínica, y sólo la combinación GXR-PM+PS (administración de Guanfacina por la tarde), obtiene una significación estadística $p < 0.05$ en cuanto a porcentaje de remisión en comparación a placebo. Aún así, se ha de considerar que el grupo placebo recibía además psicoestimulantes, y la participación en el estudio puede haber incrementado su tasa de adherencia a los mismos (16).

Del estudio McCracken J.T Et al. cabe destacar que la secuencia COMB, demostró ser superior desde un punto de vista estadístico a la secuencia GUAN respecto a la puntuación total en la escala ADHD-RS-IV ($t = -1.99$, $p = 0.049$, 2-tailed; $f^2 = 0.02$), pero no en comparación con la secuencia DMPH ($t = 1.84$, $p = 0.066$, 2 tailed, $f^2 = 0.01$). Además, el 44% de la muestra presentaba un TDAH de tipo inatento, variante en la cual el tratamiento con Guanfacina no parece ser eficaz, y por lo tanto se podrían estar subestimando los efectos de la terapia combinada. (18)

Seguridad de la terapia combinada: registro de efectos adversos

Los estudios que evaluaron la seguridad concluyeron que la terapia combinada es una alternativa terapéutica tolerable y segura, y no se describieron efectos secundarios graves o llamativos secundarios al uso de la misma (14, 15, 17, 18). Todos los efectos adversos que se dieron en los estudios, aunque muy frecuentes, fueron similares entre los distintos grupos de tratamiento y su intensidad fue leve o moderada (Ver figuras 2,3,5,6). Los efectos adversos secundarios a la terapia combinada fueron el resultado de la combinación esperable de los efectos secundarios a la monoterapia con Guanfacina o con

psicoestimulantes, siendo los más comunes cefalea, irritabilidad, dolor abdominal y somnolencia (14, 15, 16, 18)

Efectos cardiovasculares:

En general, los estudios describieron efectos secundarios cardiovasculares mínimos en relación con la terapia combinada. Variaciones de pulso, tensión arterial sistólica (TAS) y tensión arterial diastólica (TAD) fueron descritos en cuatro estudios como consecuencia de la terapia combinada. Ninguna de estas variaciones se consideró clínicamente relevante (14, 15, 16 , 17). En los estudios Spencer T.J Et al. y Butterfield M.E Et al., se describen aumentos progresivos del pulso a medida que se producen incrementos en la dosis de Guanfacina. (14, 18) Sin embargo, el estudio Wilens T.E Et al. describe una disminución media del mismo de -5.8lpm y -5.4 lpm en las administraciones GXR AM+PS y GXR PM+PS (15) . No se apreciaron cambios electrocardiográficos relevantes en los grupos tratados con terapia combinada (14, 15, 17).

Estos hallazgos son compatibles con los encontrados en un estudio aleatorizado a doble ciego realizado en 2016, de 14 meses de duración, en el cual una muestra de 207 niños de entre 7-14 años de edad fue estratificada en tres grupos, a cada uno de los cuales se les asignó un tratamiento con Guanfacina (N=68), Psicoestimulantes (N=69) o la combinación de ambos (N=70). Se efectuaron medidas periódicas de tensión arterial, pulso, frecuencia cardíaca y electrocardiogramas a los participantes. En este estudio, el único efecto secundario observado en la terapia combinada fue el incremento de TAD, en contraposición con la monoterapia con Guanfacina y psicoestimulantes, que disminuyeron o aumentaron respectivamente los valores de TAS, TAD y frecuencia cardíaca. No se observaron efectos cardiovasculares graves de interés a corto ni a largo plazo en relación a la terapia combinada. De hecho, en el estudio la terapia combinada pareció mitigar los efectos secundarios a largo plazo de cada uno de los fármacos por separado (19).

7. LIMITACIONES

-La bibliografía existente hasta la fecha es muy escasa, por lo que no se pueden concluir claramente los beneficios asociados al empleo de la terapia combinada, aunque los ensayos clínicos publicados parecen apuntar a la existencia de resultados positivos derivados de su uso (14, 15, 16, 17).

-El diseño de los ensayos clínicos es variable. La mayoría son ensayos clínicos cerrados, aleatorizados y controlados con placebo, con 2 brazos de tratamiento fijos a lo largo de todo el estudio (15, 16, 18), sin embargo uno de ellos es abierto (14) y otro de ellos emplea un modelo híbrido cruzado (17), por lo que la evaluación de las variables no se realiza según un modelo homogéneo y sus conclusiones deben considerarse con precaución entre unos y otros.

-Los estudios cuentan con criterios estrictos de exclusión a la hora de seleccionar a sus participantes (14, 15, 16, 17, 18), por lo que las muestras de los mismos pueden no ser representativas de la población general a estudio, especialmente a la hora de considerar la presencia de trastornos psiquiátricos comórbidos al TDAH, muy frecuentes en la realidad (6) pero que son considerados criterios de exclusión en dichos ensayos clínicos. En consecuencia, las conclusiones derivadas de esta revisión pueden no ser aplicables a la población general.

-La duración de los ensayos clínicos es corta (8-10 semanas) (14,15,16,17,18) , por lo que no permite la evaluación de las variables estudio a largo plazo, y sus conclusiones no pueden aplicarse a periodos de tratamiento amplios.

-La medida de las variables primarias se realiza mediante escalas y cuestionarios basados en síntomas clínicos (14,15,16,17,18), por lo tanto subjetivas. Los resultados son dependientes en última instancia de cada individuo y de los observadores y deben ser interpretados con precaución. Este mismo razonamiento puede extrapolarse a los registros de efectos adversos realizados en dichos estudios (14,15,16,17,18).

8. CONCLUSIÓN

La evidencia científica existente hasta la fecha parece apoyar el hecho de que la terapia combinada de Guanfacina más psicoestimulantes es una alternativa eficaz y válida en población infantil diagnosticada con TDAH y que presenta una respuesta subóptima previa al tratamiento con psicoestimulantes. Además, la literatura disponible parece apuntar a que este modelo de terapia podría ser más eficaz que la monoterapia con psicoestimulantes y la monoterapia con Guanfacina en población infantil a la hora de mejorar la sintomatología característica del TDAH. Sin embargo, no existen suficientes publicaciones como para concluir ninguno de estos sucesos en pacientes adultos.

Respecto a la seguridad y eficacia, los ensayos clínicos existentes sugieren que la terapia combinada es una modalidad terapéutica segura y tolerable, ya que no se han observado efectos adversos graves ni llamativos asociados a su uso. Sus efectos secundarios varían en intensidad de leves a moderados y son el resultado esperable de la combinación de guanfacina y psicoestimulantes, y por tanto, de los efectos adversos asociados al tratamiento con cada uno de estos fármacos por separado. Aunque se recomienda a los profesionales médicos una vigilancia especial de las constantes cardiovasculares en los pacientes tratados con este régimen, la evidencia científica apunta a que la probabilidad de experimentar efectos cardiovasculares graves a corto y largo plazo es muy baja.

Es importante destacar que la literatura existente sobre el tema es escasa, por lo que la comunidad médica y los pacientes afectados con TDAH se beneficiarían de la realización futura de más estudios de investigación, con el objetivo de esclarecer aspectos del tratamiento que no se conocen: eficacia y seguridad a largo plazo y en muestras más similares a la población general, esclarecer qué régimen de tratamiento es más eficaz a la hora de aliviar la sintomatología del TDAH, estudiar la eficacia en adultos, determinar qué tipo de pacientes tienen más riesgo de padecer un efecto adverso con esta terapia y cómo individualizarla según cada sujeto.

En resumen, la terapia combinada parece ser una alternativa terapéutica eficaz y segura en población infantil diagnosticada de TDAH, pero es necesaria la realización futura de más estudios de investigación para optimizar su empleo en la práctica clínica diaria y de este modo beneficiar al máximo posible a los pacientes que la reciben, tanto respecto a la gravedad de su enfermedad como a su calidad de vida y la de su entorno.

9. BIBLIOGRAFÍA

- 1- American Psychiatric Association. *Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Arlington (VA): American Psychiatric Publishing, 2013.
- 2- Feldman HM, Reiff MI. Clinical practice. Attention deficit-hyperactivity disorder in children and adolescents. *N Eng J Med*. 2014; 370 (9): 838-846.
- 3- Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual research review: a meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015;56(3):345–365.
- 4- Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics*. 2012, 9 (3): 490- 499.
- 5- Ryan-Krause P. Attention deficit hyperactivity disorder: part I. *J Pediatr Health Care*. 2010, 24: 194-8.
- 6- Gau SS, Ni HC, Shang CY, Soong WT, Wu YY, Lin LY, Chiu YN. Psychiatric comorbidity among children and adolescents with and without persistent attention-deficit hyperactivity disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. 2010; 44(2): 135-143.
- 7- Biederman J, Melmed RD, Patel A, McBurnett K, Konow J, Lyne A, Scherer N; SPD503 Study Group. A randomized, double-blind, placebo controlled study of guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2008 Jan;121(1):73-84.
- 8- Sallee FR, McGough J, Wigal T, Donahue J, Lyne A, Biederman J; SPD503 GROUP. Guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a placebo controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015, 54:916-925.
- 9- INUTINIV: INUTINIV ® (guanfacine) extended release tablets (package insert). Wayne, PA: Shire Pharmaceuticals LLC; 2011.
- 10-Brown RT, Amler RW, Freeman WS, Perrin JM, Stein MT, Feldman HM, Pierce K, Wolraich ML; American Academy of Pediatrics Committee on Quality Improvement; American Academy of Pediatrics Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2005 Jun;115(6):e749-57.
- 11- Childress. AC, Sallee FR. Attention-deficit/hyperactivity disorder with inadequate response to stimulants: approaches to management. *CNS Drugs*. 2014;28(2):121-9
- 12- Zhang S., Faries D.E, Vowles M., Micheldson D. ADHD Rating Scale IV: psychometric properties from a multinational study as a clinician-administer instrument. *Int J.Methods Psychiatr. Res*. 2005; 14: 186-201.

- 13-Forkmann T, Scherer A, Boecker M, Pawelzik M, Jostes R, Gauggel S. The clinical global impression scale and the influence of patient or staff perspective on outcome. *BMC Psychiatry* 2011 11;83.
- 14-Spencer T.J, Greenbaum M, Ginsberg L.D, Murphy W.R. Safety and Effectiveness of Coadministration of Guanfacine Extended Release and Psychostimulants in Children and Adolescents with Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2009 Oct;19(5):501-10.
- 15-Wilens T.E., Bukstein O., Brams M., Cutler A.J, Childress A., Rugino T., Lyne A., Grannis K., Youcha S. A Controlled Trial of Extended-Release Guanfacine and Psychostimulants for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.*J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.*2012 Jan;51(1):74-85.
- 16-Cutler A.J, Brams M., Bukstein O., Mattingly G, McBurnett K., White C., Rubin J. Response/ remission With Guanfacine Extended-Release and Psychostimulants in Children and Adolescents WithAttention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2014 Oct;53(10):1092-101.
- 17-McCracken J.T, McGough J.J, Loo S, Levitt, J, Del’Homme M., Cowen J., Sturm A., Whelan F., Helleman G., Sugar C., Bilder R.M. Combined Stimulant and Guanfacine Administration in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Controlled Comparative Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2016 Aug;55(8):657-666.e1.
- 18-Butterfield M.E, Saal J, Young B, Young JL. Supplementary guanfacine hydrochloride as a treatment to attention deficit hyperactivity disorder in adults:A double blind, placebo- controlled study. *Psychiatry Res.* 2016 Feb 28;236:136-41.
- 19-Sayer GR, McGough JJ, Levitt J, Cowen J, Sturm A, Castelo E, McCracken JT. Acute and Long-Term Cardiovascular Effects of Stimulant, Guanfacine, and Combination Therapy for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2016 Dec;26(10):882-888.