

Cecilio Álamo¹
Francisco López-Muñoz^{2,3}
Javier Sánchez-García⁴

Mecanismo de acción de la guanfacina: un abordaje postsináptico diferencial del tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)

¹Departamento de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid

²Facultad de Ciencias de la salud y Cátedra de Medicina Genómica, Universidad Camilo José Cela. Villanueva de la Cañada, Madrid

³Unidad de Neuropsicofarmacología, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre. Madrid

⁴Hospital CRTD. Proyecto Hombre. Madrid

El tratamiento del TDAH se ha centrado en el empleo de fármacos psicoestimulantes, como metilfenidato o derivados de anfetaminas, o no estimulantes, como la atomoxetina. Estos agentes actúan principalmente sobre mecanismos catecolaminérgicos presinápticos. Recientemente la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha aprobado otro fármaco no psicoestimulante, la guanfacina de liberación prolongada (LP), como una nueva opción al tratamiento del TDAH, que actúa a nivel postsináptico. Guanfacina estimula receptores adrenérgicos alfa-2A postsinápticos, por lo que inhibe la producción de AMPc y cierra los canales HCN potenciando la eficacia de la señal de las neuronas piramidales de la corteza prefrontal (CPF) y mejorando la memoria de trabajo y la atención. Además, la estimulación de los receptores alfa-2A promueve el crecimiento y la maduración de las espinas dendríticas de las neuronas piramidales de la CPF medial, relacionadas con funciones cerebrales como el aprendizaje y la memoria. En contraste con los psicoestimulantes y la atomoxetina, la guanfacina imita las acciones de la noradrenalina por estimular receptores alfa-2A postsinápticos de la CPF.

Palabras clave: Guanfacina, TDAH, Alfa-2A, Psicoestimulantes, No-estimulantes

Actas Esp Psiquiatr 2016;44(3):107-12

Mechanism of action of guanfacine: a postsynaptic differential approach to the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)

The treatment of ADHD has focused on the use of psychostimulants drugs such as methylphenidate or amphetamine and derivatives, or not stimulants agents, such as atomoxetine. These agents act mainly on catecholaminergic

presynaptic mechanisms. Recently the European Medicines Agency (EMA) has approved another not psychostimulant drug, guanfacine extended release (ER), as a new option to the treatment of ADHD, which acts at postsynaptic level. Guanfacine stimulates postsynaptic alfa-2A adrenergic receptors so it inhibits the production of cAMP and closes HCN channels enhancing the effectiveness of the signal of the pyramidal neurons of the prefrontal cortex (PFC), thus improving working memory and attention. In addition, stimulation of the alpha-2A receptors promotes growth and maturation of the dendritic spines of pyramidal neurons of the medial PFC, that are associated with brain function such as learning and memory. In contrast with psychostimulants or atomoxetine, guanfacine mimics noradrenaline stimulation of postsynaptic receptors alfa-2A on the PFC.

Keywords: Guanfacine, ADHD, alpha-2A receptors, Psychostimulants, Non-stimulants

INTRODUCCIÓN

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es una patología neurobiológica heterogénea que afecta al neurodesarrollo. Su etiología es desconocida, existiendo múltiples factores genéticos y del entorno que crean un estado de vulnerabilidad caracterizada por una disfunción catecolaminérgica, dopamina (DA) y noradrenalina (NA), a nivel central y fundamentalmente en la corteza prefrontal (CPF). Esta disfunción es la diana fundamental para su tratamiento farmacológico¹.

El arsenal farmacológico español para el tratamiento del TDAH cuenta con psicoestimulantes: metilfenidato, tanto de liberación inmediata como diversas formas galénicas de liberación prolongada y el dimesilato de lisdexanfetamina, un profármaco de liberación prolongada de la dexanfetamina. Además, como "no psicoestimulante" se cuenta con la atomoxetina, un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina (ISRN)². Pese a la reconocida eficacia de estos agentes, algunos pacientes no responden a los mismos, en otros pueden aparecer efectos adversos o tienen comorbi-

Correspondencia:
Cecilio Álamo
Departamento de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud,
Universidad de Alcalá
Ctra. Madrid-Barcelona Km 33,600 28871 Alcalá de Henares, Madrid
Correo electrónico: cecilioalamo@hotmail.com

dades que no recomiendan su empleo, o existen reticencias a su uso por los familiares, por lo que la búsqueda de alternativas está abierta³.

La guanfacina está aprobada para el tratamiento del TDAH en niños y adolescentes de 6 a 17 años por la FDA (*Food and Drugs Administration*). Recientemente (23/08/2015) el Comité de Productos Medicinales para Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha recomendado la comercialización de INTUNIV®, guanfacina de liberación prolongada, para el tratamiento del TDAH (EMA/CHMP/450088/2015). Las características farmacológicas diferenciales de guanfacina, fármaco de acción predominante postsináptica, frente a los fármacos existentes para tratar el TDAH en nuestro medio, nos han estimulado a la realización de esta revisión.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han seleccionado los artículos más relevantes de una búsqueda bibliográfica en Pubmed/MEDLINE, Google-Scholar y en los recursos bibliográficos de la biblioteca de la Universidad de Alcalá, empleando términos en inglés y castellano relacionados con "TDAH", "hiperactividad", "déficit de atención", "guanfacina", "agonistas alfa-2 adrenérgicos", "no estimulantes". Además, las citas bibliográficas de los artículos identificados fueron revisadas para encontrar referencias adicionales. Asimismo, se realizó una búsqueda en las agencias de medicamentos AEMPS, EMA y FDA relativas a guanfacina de liberación prolongada hasta el 15 de noviembre de 2015.

GUANFACINA. AGONISTA ALFA-2 ADRENÉRGICO POSTSINÁPTICO PARA EL TRATAMIENTO DEL TDAH

Guanfacina es un derivado de la fenilacetil guanidina (denominación IUPAC: N-diaminometilideno-2-(2,6-diclorofenil) acetamida) que se comporta como un agonista selectivo de receptores alfa-2 adrenérgicos centrales. Los agonistas alfa-2 se empezaron a utilizar en terapéutica como antihipertensivos, pero durante años han sido utilizados sin indicación aprobada ("off-label") como alternativas a los psicoestimulantes o en los niños con problemas de conducta, tics o trastornos de sueño, así como en el síndrome de la Tourette, migrañas, dependencia nicotínica⁴ y síndrome de abstinencia a opioides⁵.

Desde el año 1995 se han publicado reportes de casos, estudios abiertos y controlados con guanfacina de liberación inmediata (LI) que aportaban datos prometedores en el tratamiento del TDAH⁶, lo que estimuló al desarrollo galénico de la guanfacina de liberación prolongada (LP) (INTUNIV®)

que facilitaría su cumplimentación. Este preparado contiene clorhidrato de guanfacina, en una matriz inactiva de polímeros y ácidos orgánicos que retrasan su disolución intestinal y por tanto su absorción, lo que incrementa su vida media plasmática hasta permitir una sola toma diaria. Se ha desarrollado un programa de investigación clínico que ha demostrado su eficacia en el tratamiento del TDAH, tanto en monoterapia como en terapia coadyuvante⁷.

LA CORTEZA PREFRONTAL COMO DIANA FARMACOLÓGICA EN EL TRATAMIENTO DEL TDAH: IMPORTANCIA DE LAS CATECOLAMINAS

Entre las múltiples anomalías anatómo-funcionales existentes en el TDAH, destacan las de la CPF, que está mucho más afectada que en los controles sanos y otros pacientes neuropsiquiátricos⁸. La CPF es la región cerebral que más ha evolucionado en el ser humano, pero es también la más vulnerable. Sus circuitos almacenan información que permiten elaborar a partir de pensamientos abstractos la "memoria de trabajo" o esquemas mentales que guían la conducta, los pensamientos y el afecto. En la CPF yace la "capacidad ejecutiva" que permite planificar y tomar decisiones, para lo cual filtra las distracciones y focaliza la atención para conseguir los objetivos planteados⁹.

La importancia de las catecolaminas DA y NA en la CPF es tal que su depleción, con 6-OH-DA o reserpina, provoca un deterioro funcional similar al provocado por su resección. En el TDAH existe una disfunción de las vías DA que se relaciona con la falta de atención, impulsividad, intolerancia a la espera de las recompensas y escasa duración de estas¹⁰. Las vías NA que nacen en el *locus coeruleus* (LC) y se distribuyen por casi toda la topografía del SNC, están implicadas en los estados de atención y alerta, emociones, sueño y adaptación a las situaciones de estrés. El LC descarga de forma puntual (fásica) ante estímulos relevantes, lo que permite focalizar la atención. En el TDAH descarga de forma tónica, aumentando el ruido de fondo, lo que dificulta la detección de las señales relevantes para focalizar la atención¹¹.

En las espinas dendríticas de las neuronas piramidales de la CPF existen receptores alfa-2A adrenérgicos y D-1 dopaminérgicos que participan en el funcionamiento de las redes celulares de la CPF. La NA tiene una alta afinidad por el receptor alfa-2A postsináptico y fomenta la función cognitiva, refuerza los impulsos sinápticos y favorece la conectividad de las redes celulares prefrontales. Complementariamente, el estímulo de receptores D-1 facilita una "sintonía fina", al reducir el ruido de fondo de las redes neuronales y anular las conexiones inapropiadas. La CPF funciona como una "U invertida" y necesita una concentración óptima de catecolaminas. Un déficit de éstas se traduce por un mal control de la impulsividad, con hiperactividad, falta de atención y

una pobre planificación y organización, síntomas todos ellos muy característicos del TDAH. Por el contrario, un exceso de catecolaminas en la CPF, por ejemplo en situaciones de estrés o sobredosificación de psicoestimulantes, estimula los receptores adrenérgicos alfa-1 y beta, lo que provoca un bloqueo funcional de la misma¹².

Aunque inicialmente se dio más trascendencia a la DA, existen múltiples argumentos experimentales y clínicos que avalan la importancia de la NA en la fisiopatología y tratamiento del TDAH, que recogemos de forma resumida.

Hasta el momento, todos los fármacos aprobados para el tratamiento del TDAH, tanto psicoestimulantes como no, influyen sobre el funcionalismo noradrenérgico y mejoran la funcionalidad de la CPF^{13,14}.

Algunos polimorfismos del gen de la dopamina beta-hidroxilasa¹⁵, que cursan con un déficit en la síntesis de NA, o del gen del receptor alfa-2A¹⁶, se relacionan con síntomas del TDAH y con una menor perfusión orbitofrontal, lo que podría incrementar el riesgo de padecer TDAH¹⁷.

La alteración funcional de la CPF por depleción de catecolaminas es mejorada por la administración de agonistas alfa-2 adrenérgicos¹⁸. Por el contrario, la administración de yohimbina, bloqueante alfa-2, colapsa las descargas de las redes celulares de la CPF, a la vez que empeora la memoria de trabajo, el control de los impulsos y provoca hiperactividad^{19,20}.

De estos y otros estudios se puede deducir que la producción endógena de NA y su acción sobre receptores alfa-2A parece necesaria para la regulación de la CPF, tanto a nivel experimental como en humanos^{14,21}.

ASPECTOS FARMACODINÁMICOS DE GUANFACINA RELEVANTES EN SU MECANISMO DE ACCIÓN PARA EL TRATAMIENTO DEL TDAH

La guanfacina, en distintos modelos experimentales y clínicos, mejora la memoria de trabajo, regula la atención, el rendimiento cognitivo y la inhibición conductual, siendo estos efectos independientes de una acción sedante^{9,14}. Además, en monos, favorece el retraso en las recompensas más importantes, frente a las inmediatas, y mejora el control de impulsos²². La administración iontoforética de guanfacina en la CPF dorsolateral aumenta el retraso en las descargas neuronales, fundamental en la potenciación de la memoria de trabajo²³. En estudios de neuroimagen en primates y en humanos, la guanfacina aumenta el flujo sanguíneo de la CPF y paralelamente mejora la memoria de trabajo, sin afectar zonas no relacionadas con el rendimiento cognitivo²⁴.

Guanfacina: Perfil receptorial diferencial como agonista alfa-2A postsináptico

La guanfacina provoca efectos conductuales y neurofisiológicos por actuar como agonista de receptores adrenérgicos alfa-2A postsinápticos⁹. Estos receptores se localizan predominantemente en el cerebro humano, fundamentalmente en las espinas dendríticas de las neuronas piramidales de la CPF, estando acoplados a una proteína Gi que inhibe a la adenilato ciclasa, por lo que disminuye la producción de AMPc (adenosin monofosfato cíclico).

La guanfacina es el agonista alfa-2A más selectivo existente y su afinidad alfa-2A es unas 60 y 20 veces mayor que sobre los receptores alfa-2B y alfa-2C respectivamente²⁵. La guanfacina presenta una alta afinidad sobre receptores alfa-2A postsinápticos¹⁴, ya que la destrucción de neuronas NA presinápticas, por la neurotoxina DSP-4, no modifica sus efectos²⁶.

La clonidina, también aprobada por la FDA para el tratamiento del TDAH, es un agonista alfa-2, pero poco selectivo, ya que se une a todo el espectro de receptores adrenérgicos, alfa-1, alfa-2 y beta, así como a receptores histaminérgicos e imidazolinínicos. Además, la clonidina se fija sobre receptores alfa-2A presinápticos unas 10 veces más que la guanfacina^{9,27}.

La selectividad de guanfacina por receptores alfa-2A postsinápticos explica su mayor efectividad, potenciando las funciones de la CPF¹⁸, y su mejor tolerabilidad, ya que no muestra la sedación, somnolencia ni el efecto hipotensor, característicos de clonidina^{28,29}.

Existen múltiples argumentos que apoyan que la guanfacina estimula preferentemente los receptores alfa-2A postsinápticos en la CPF. Así, El BRL44408, antagonista selectivo alfa-2A, bloquea los efectos de guanfacina en el modelo de TDAH de "rata juvenil espontáneamente hipertensa", hecho que no se produce con antagonistas alfa-2B o alfa-2C²⁶. Por otro lado, la mutación genética del receptor alfa-2A empeora la memoria de trabajo y anula la potenciación cognitiva inducida por guanfacina³⁰. Sin embargo, la guanfacina es eficaz en ratones carentes del receptor alfa-2C¹⁸. Neurofisiológicamente, la guanfacina inhibe la transmisión excitadora del glutamato en células piramidales de la CPF. Este efecto es antagonizado por la yohimbina, que no afecta la descarga neuronal presináptica³¹.

Estos y otros múltiples datos indican que el estímulo de receptores alfa-2A postsinápticos por guanfacina se equipararía al "interruptor" que enciende el "disco duro neuronal" (mecanismos de transducción) de la neurona responsable de sus efectos farmacológicos.

Guanfacina: Mecanismos de transducción tras estímulo alfa-2A postsináptico

Los microcircuitos de las células piramidales de la capa III de la CPF están interconectados por receptores glutamatergicos NMDA, situados en las espinas dendríticas, que proporcionan el "combustible bruto" para sus descargas. Junto a estos se encuentran los receptores alfa-2A, que mejoran la conectividad entre neuronas de características comunes, coordinando la "señal" para crear la memoria de trabajo y la inhibición conductual, fundamentales en la función de la CPF³².

Además, este sistema está modulado negativamente por los canales HCN (*hyperpolarization-activated cyclic nucleotide gated*), situados también en las espinas dendríticas de las neuronas piramidales. Los canales HCN, dependientes del AMPc, permiten la salida fundamentalmente de potasio y otros cationes, lo que provoca una hiperpolarización que reduce las descargas y las interconexiones de las neuronas piramidales, dispersándose los impulsos sinápticos. El incremento de AMPc, por ejemplo ante un estrés incontrolable, abre los canales HCN y deteriora la conectividad de la CPF, que pierde la información y empeora su rendimiento¹⁴. La guanfacina, imitando la acción de la NA sobre los receptores alfa-2A postsinápticos, inhibe a la adenilato-ciclasa y disminuye los niveles de AMPc, por lo que se cierran los canales HCN, desaparece la hiperpolarización, aumenta la eficacia del impulso sináptico, se recupera la conectividad de las neuronas piramidales y por tanto la función de la CPF^{9,23,32}.

Esta hipótesis funcional de la guanfacina tiene un importante soporte experimental. La coexistencia y vecindad de canales HCN y receptores alfa-2A en las espinas dendríticas de las neuronas piramidales de la CPF dorsolateral ha sido demostrada mediante microscopía electrónica utilizando técnicas inmunohistoquímicas²³. Además, la actividad permanente y las descargas de las redes neuronales de la CPF se ve facilitada por la disminución de AMPc, ya sea con el ZD7288, un bloqueante de los canales HCN, o con la estimulación con guanfacina de los receptores alfa-2A. Por el contrario, el aumento del AMPc, ya sea directamente, con Sp-cAMPS (análogo del AMPc), o indirectamente por bloqueo de los receptores alfa-2A, con yohimbina, o por inhibición de la fosfodiesterasa-4, deteriora las conexiones y la función de la CPF y bloquea además las acciones de guanfacina^{18,23}.

Estos datos indican que la cascada de transducción neuronal puesta en marcha por guanfacina (estimulación alfa-2A postsináptica; disminución de AMPc; cierre de los canales HCN), facilita las descargas de las neuronas piramidales, fortalece la conectividad y capacitan a la CPF para regular la atención, conductas y emociones de forma más efectiva¹⁴.

En la CPF existe un mecanismo de balance modulado por los receptores alfa-2A. Con el fin de restringir posibles

impulsos excesivos por estímulo alfa-2A, una disminución brusca del AMPc reduce la actividad de la PKA (proteín-quinasa A), hecho que activa a la PP1 (proteín-fosfatasa 1), que reduce la activación del receptor glutamatergico AMPA. En consecuencia, disminuyen los impulsos excitatorios, como mecanismo protector de la memoria de trabajo que se activa por un exceso de NA, por ejemplo en situaciones de estrés³¹. Este mecanismo se ha observado también con guanfacina, ya que a dosis bajas potencia los impulsos excitatorios, vía cierre de los canales HCN, pero con dosis elevadas los atenúan por inhibir la activación de receptores AMPA²³.

Guanfacina: Neuroprotección de las espinas dendríticas tras estimulación alfa-2A

La integridad dendrítica, donde se encuentran los receptores alfa-2A, los glutamatergicos y los canales HCN, es fundamental para el normal funcionamiento de la CPF. Se ha podido determinar que más de la mitad de los genes implicados en el TDAH están relacionados con proteínas directamente implicadas en el crecimiento dendrítico³³. Además, los cambios en la arborización dendrítica, número y longitud de las espinas, en la CPF se relacionan con alteración de la atención y flexibilidad conductual³⁴.

La guanfacina, en cultivos de neuronas de la CPF, favorece el desarrollo³⁵, arborización y maduración de las espinas dendríticas. Este efecto trófico, que se acompaña de un aumento de la proteína postsináptica PSD95, sin modificación de los niveles la proteína presináptica sinapsina, fueron antagonizados por yohimbina³⁶. La guanfacina, actuando como agonista de receptores alfa-2A postsinápticos, aumenta el trofismo dendrítico en la CPF.

Además, en animales sometidos a hipoxia hipobárica, en los que se deterioran las espinas dendríticas, el tratamiento durante 7 días con guanfacina aumentó la arborización dendrítica, con espinas más largas a expensa de las inmaduras³⁷. En ratas sometidas a estrés crónico, la administración diaria de guanfacina previene la pérdida de espinas dendríticas de las neuronas piramidales de las capas II/III de la CPF. En este estudio, la protección y la densidad de las espinas dendríticas se correlaciona con el rendimiento cognitivo³⁸.

CONCLUSIONES

El mecanismo de acción de la guanfacina, en el tratamiento del TDAH, no está completamente dilucidado, pero existen suficientes indicios experimentales que avalan que la estimulación de receptores alfa-2A postsinápticos sea la diana principal de sus efectos farmacológicos y terapéuticos. La estimulación de estos receptores disminuye los niveles de AMPc, permite el cierre de los canales HCN, fortalece

la conectividad y funcionalidad de la CPF para regular la atención, conductas y emociones de forma más efectiva. Además, la guanfacina favorece la arborización dendrítica de las células piramidales de la CPF, lo que se ha relacionado con un mejor rendimiento cognitivo. Mientras que el arsenal farmacológico actual del TDAH se caracteriza por actuar a través de mecanismos presinápticos, la guanfacina es el primer fármaco aprobado para el tratamiento del TDAH que actúa de forma directa y selectiva sobre receptores alfa-2A postsinápticos, por lo que aporta un mecanismo de acción diferencial que, con toda probabilidad, explica su eficacia y tolerabilidad en la clínica e incrementa el espectro de actuación frente al TDAH.

CONFLICTO DE INTERESES

C. Álamo ha recibido en los últimos doce meses honorarios por su participación en Cursos de Formación Continuada o ayudas para participar en congresos de Janssen, Lundbeck, Juste, Shire, Grunenthal, Rovi, Otsuka, Normon y Baxter.

F. López-Muñoz ha recibido en los últimos doce meses honorarios por su participación en cursos, congresos o proyectos de investigación de Lilly, Janssen, AstraZeneca, Alter, Lundbeck y Normon.

J. Sánchez-García carece de conflicto de interés en la actualidad y ha sido anteriormente empleado de Shire.

BIBLIOGRAFÍA

- López-Muñoz F, Álamo C, Quintero-Gutiérrez FJ, García-García P. A bibliometric study of international scientific productivity in attention-deficit hyperactivity disorder covering the period 1980-2005. *Eur Child Adolesc Psychiatr*. 2008;17:381-91.
- García-García P, López-Muñoz F, Molina JD, Fischer R, Álamo C. Methylphenidate Extended-Release Capsules: A New Formulation for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Front Drug Design Discov*. 2009;4:228-46.
- Quintero J, López-Muñoz F, Álamo C, Loro M, García-Campos N. Reboxetine for ADHD in children non-responders or with poor tolerance to methylphenidate: a prospective long-term open-label study. *ADHD Atten Def Hyp Disord*. 2010;2:107-113.
- Martínez-Raga J, Knecht C, de Alvaro R. Profile of guanfacine extended release and its potential in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:1359-70.
- Rubio G, López-Muñoz F, Álamo C, Arias A. Alteraciones cardiovasculares durante el tratamiento del síndrome de abstinencia a opiáceos con fármacos alfa-2 agonistas. *Rev Clin Esp*. 1998;198:260-1.
- Scahill L, Chappell PB, Kim YS, Schultz RT, Katsoyich 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.
- Elbe D, Reddy D. Focus on Guanfacine Extended-release: A Review of its Use in Child and Adolescent Psychiatry. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;23:48-60.
- Rubia K, Alegria AA, Brinson H. Anomalías cerebrales en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad: una revisión. *Rev Neurol*. 2014;58:3-18.
- Arnsten AFT, Jin LE. Guanfacine for the treatment of cognitive disorders: A century of discoveries at Yale. *Yale J Biol Med*. 2012;85:45-58.
- Plichta MM, Vasic N, Wolf RC, Lesch KP, Brummer D, Jacob C, et al. Neural hypo-responsiveness and hyper-responsiveness during immediate and delayed reward processing in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2009;65:7-14.
- Devilbiss DM, Berridge CW. Low-dose methylphenidate actions on tonic and phasic locus coeruleus discharge. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;319:1327-35.
- Arnsten AF. Catecholamine and second messenger influences on prefrontal cortical networks of "representational knowledge": a rational bridge between genetics and the symptoms of mental illness. *Cereb Cortex*. 2007;17:6-15.
- Arnsten AFT. Catecholamine Influences on Dorsolateral Prefrontal Cortical Networks. *Biol Psychiatry*. 2011;69(12):e89-e99.
- Arnsten AFT, Pliszka SR. Catecholamine Influences on Prefrontal Cortical Function: Relevance to Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Related Disorders. *Pharmacol Biochem Behav*. 2011;99:211-6.
- Daly G, Hawi Z, Fitzgerald M, Gill M. Mapping susceptibility loci in attention deficit hyperactivity disorder: Preferential transmission of parental alleles at DAT1, DBH and DRD5 to affected children. *Mol Psychiatry*. 1999;4:192-6.
- Levy F. Applications of pharmacogenetics in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pharmacogen Personalized Med*. 2014;7:349-56.
- Kim BN, Kim JW, Cummins TD, Bellgrove MA, Hawi Z, Hong SB, et al. Norepinephrine genes predict response time variability and methylphenidate-induced changes in neuropsychological function in attention deficit hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33:356-62.
- Ramos BP, Arnsten AFT. Adrenergic pharmacology and cognition: Focus on the prefrontal cortex. *Pharmacol Ther* 2007; 113: 523-536
- Li BM, Mao ZM, Wang M, Mei ZT. α -2 adrenergic modulation of prefrontal cortical neuronal activity related to spatial working memory in monkeys. *Neuropsychopharmacology*. 1999;21:601-10.
- Ma C, Arnsten AFT, Li B. Locomotor Hyperactivity Induced by Blockade of Prefrontal Cortical α 2-Adrenoceptors in Monkeys. *Biol Psychiatry*. 2005;57:192-5.
- Bidwell LC, Dew RE, Kollins SH. Alpha-2 Adrenergic Receptors and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2010;12:366-73.
- Kim S, Bobeica I, Gamo NJ, Arnsten AF, Lee D. Effects of α -2A adrenergic receptor agonist on time and risk preference in primates. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012;219:363-75.
- Wang M, Ramos BP, Paspalas CD, Shu Y, Simen A, Duque A, et al. Alpha2A-adrenoceptors strengthen working memory networks by inhibiting cAMP-HCN channel signaling in prefrontal cortex. *Cell*. 2007;129:397-410.
- Avery RA, Franowicz JS, Studholme C, van Dyck CH, Arnsten AF. The alpha-2A-adrenoceptor agonist, guanfacine, increases regional cerebral blood flow in dorsolateral prefrontal cortex of monkeys performing a spatial working memory task. *Neuropsychopharmacology*. 2000;23:240-9.
- Uhlén S, Muceniec R, Rangel N, Tiger G, Wikberg JE. Comparison of the binding activities of some drugs on alpha 2A, alpha 2B and alpha 2C-adrenoceptors and non-adrenergic imidazoline sites in the guinea pig. *Pharmacol Toxicol*. 1995;76:353-64.
- Kawaura K, Karasawa J, Chaki S, Hikichi H. Stimulation of

- postsynapse adrenergic-2A receptor improves attention/cognition performance in an animal model of attention deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Res.* 2014;270:349-56.
27. Engberg G, Eriksson E. Effects of alpha-2-adrenoceptor agonists on locus coeruleus firing rate and brain noradrenaline turnover in EEDQ-treated rats. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 1991;343:472-7.
 28. Abela AR, Chudasama Y. Noradrenergic α 2A-receptor stimulation in the ventral hippocampus reduces impulsive decision-making. *Psychopharmacology.* 2014;231:521-31.
 29. Bello NT. Clinical utility of guanfacine extended release in the treatment of ADHD in children and adolescents. *Patient Pref Adher.* 2015;9:877-85.
 30. Franowicz JS, Kessler LE, Borja CMD, Kobilka BK, Limbird LE, Arnsten AFT. Mutation of the alpha 2A-adrenoceptor impairs working memory performance and annuls cognitive enhancement by guanfacine. *J Neurosci.* 2002;22:8771-7.
 31. Ji X, Ji J, Zhang H, Li BM. Stimulation of α 2-Adrenoceptors Suppresses Excitatory Synaptic Transmission in the Medial Prefrontal Cortex of Rat. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33:2263-71.
 32. Brennan AR, Arnsten AFT. Neuronal Mechanisms Underlying Attention Deficit Hyperactivity Disorder: The Influence of Arousal on Prefrontal Cortical Function. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1129:236-45.
 33. Poelmans G, Pauls DL, Buitelaar JK, Franke B. Integrated genome wide association study findings: identification of a neurodevelopmental network for attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry.* 2011;168:365-77.
 34. Leuner B, Gould E. Dendritic growth in medial prefrontal cortex and cognitive flexibility are enhanced during the postpartum period. *J Neurosci.* 2010;30:13499-503.
 35. Hu J, Vidovic M, Chen MM, Lu QY, Song ZM. Activation of alpha 2A adrenoceptors alters dendritic spine development and the expression of spinophilin in cultured cortical neurons. *Brain Res.* 2008;1199:37-45.
 36. Ren WW, Liu Y, Li BM. Stimulation of α 2A-adrenoceptors promotes the maturation of dendritic spines in cultured neurons of the medial prefrontal cortex. *Mol Cell Neurosci.* 2012;49:205-16.
 37. Kauser H, Sahu S, Kumar S, Panjwani U. Guanfacine is an effective countermeasure for hypobaric hypoxia-induced cognitive decline. *Neuroscience.* 2013;254:110-9.
 38. Hains AB, Yabe Y, Arnsten AF. Chronic stimulation of alpha-2A-adrenoceptors with guanfacine protects rodent prefrontal cortex dendritic spines and cognition from the effects of chronic stress. *Neurobiol Stress.* 2015;2:1-9.