



ORIGINAL

Coste-efectividad del tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en niños y adolescentes: síntesis cualitativa de la evidencia científica[☆]

Ferrán Catalá-López^{a,b,*}, Manuel Ridaó^{b,c}, Gabriel Sanfélix-Gimeno^b y Salvador Peiró^{a,b}

^a Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud, Valencia, España

^b Centro Superior de Investigación en Salud Pública (CSISP), Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (FISABIO), Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), Valencia, España

^c Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (I+CS), Zaragoza, España

Recibido el 28 de noviembre de 2012; aceptado el 25 de diciembre de 2012

Disponible en Internet el 27 de febrero de 2013

PALABRAS CLAVE

Trastorno por déficit de atención e hiperactividad;
Hiperactividad;
Coste-efectividad;
Niños y adolescentes;
Revisión sistemática

Resumen

Objetivo: Describir los estudios de coste-efectividad sobre las alternativas farmacológicas comercializadas en España para el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en niños y adolescentes.

Material y métodos: Revisión sistemática de la literatura sin utilizar técnicas de metaanálisis. Se realizó una búsqueda en PubMed/MEDLINE, SCOPUS, bases de datos del Centre for Reviews and Dissemination y las web de agencias de evaluación de Canadá, Reino Unido y la Plataforma AUnETS. Se incluyeron las evaluaciones económicas completas que consideraran al menos metilfenidato o atomoxetina como alternativas de tratamiento farmacológico en niños y/o adolescentes con TDAH.

Resultados: Se incluyeron 11 estudios publicados en 9 artículos o informes. Las características más frecuentes fueron: análisis coste-utilidad (82%), perspectiva del sistema sanitario (82%), horizonte temporal de hasta un año (91%) y financiación privada (50%). Metilfenidato se incluía en todos los estudios y atomoxetina en 4 estudios. Metilfenidato (en cualquiera de sus formulaciones) y atomoxetina aparecen como alternativas coste-efectivas frente a placebo o no tratamiento, aunque con razones coste-efectividad incremental variables. Las escasas comparaciones directas entre metilfenidato y atomoxetina presentan resultados contradictorios pudiendo existir potenciales sesgos.

[☆] Los resultados de este trabajo fueron presentados en las XXXII Jornadas de Economía de la Salud. Bilbao, 15-18 de mayo de 2012. El informe entregado a la CAEIP de CatSalut en el que se basa este trabajo está disponible en: <http://www10.gencat.cat/catsalut/archivos/farmacia/CAEIP/tdah.informe.es.pdf>

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ferran.catala@hotmail.com (F. Catalá-López).

Conclusiones: El tratamiento farmacológico del TDAH en niños y adolescentes, con las salvedades derivadas de la generalización de resultados a diferentes entornos, es probablemente coste-efectivo en el corto plazo. Los estudios existentes no permiten establecer la eficiencia relativa de los diferentes tratamientos, del tratamiento a largo plazo o en subgrupos de pacientes con características o comorbilidades específicas.

© 2012 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Attention deficit-hyperactivity disorder;
Hyperactivity;
Cost-effectiveness;
Children and adolescents;
Systematic review

Cost-effectiveness of pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Qualitative synthesis of scientific evidence

Abstract

Objective: To describe the cost-effectiveness analyses of medications launched in Spain for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents.

Material and methods: Systematic review of the literature without meta-analysis. A search was made in, PubMed/MEDLINE, SCOPUS, databases of the Centre for Reviews and Dissemination, and the websites of technology assessment agencies from Canada, the United Kingdom and the Spanish Platform AUnETS. Only full economic evaluations were included, considering at least methylphenidate or atomoxetine as pharmacological treatment alternatives in children and/or adolescents with ADHD.

Results: Eleven studies published in 9 articles or reports were included. The most frequent characteristics were: cost-utility analysis (82%), health system perspective (82%), short-term horizon (91%), and private funding (50%). Methylphenidate was included in all studies, and atomoxetine in 4 studies. Methylphenidate and atomoxetine are cost-effective alternatives compared to placebo or no treatment, although incremental cost-effectiveness ratios are variable. The few direct treatment-comparisons between methylphenidate and atomoxetine provided contradictory and potentially biased results.

Conclusions: The pharmacological treatment of ADHD in children and adolescents, with the reservations arising from the generalization of results to different settings, is probably cost-effective in the short term. The existing studies do not allow the relative efficiency of different treatments to be established, either in the long-term treatment or in patient subgroups with specific characteristics or comorbidities.

© 2012 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es un problema de salud de inicio en la infancia que comprende un patrón persistente de conductas de hiperactividad, impulsividad e inatención, presente cuando estas conductas tienen mayor frecuencia e intensidad que lo esperado en niños de la misma edad y causan un deterioro significativo en el rendimiento escolar o laboral y en las actividades cotidianas. Los niños y adolescentes con TDAH tienen problemas para controlar su comportamiento y ajustarse a las normas, presentando dificultades de adaptación familiar, escolar y/o social¹. El TDAH es una de las condiciones neuropsiquiátricas más frecuentes en la infancia y adolescencia. Su curso es crónico y requiere tratamiento a largo plazo, con el correspondiente coste social. En España, se estima una prevalencia global en niños y adolescentes del 6,8%².

El tratamiento farmacológico no está indicado en todos los niños con TDAH y la decisión de utilizar algún medicamento debe basarse en una evaluación en profundidad de la gravedad y persistencia de los síntomas. Las alternativas farmacológicas más utilizadas son el metilfenidato (MPH) y la atomoxetina (ATX). MPH es un estimulante moderado

del sistema nervioso central autorizado como parte de un tratamiento integral para el TDAH en niños mayores de 6 años y adolescentes cuando otras medidas son insuficientes³. Se presenta en comprimidos de acción inmediata (*immediate release* [MPH-IR]) y comprimidos o cápsulas de acción prolongada (*extended release* [MPH-ER]) de los que existen 2 formulaciones que varían en la duración de su acción clínica (liberación modificada con 7-8 h de efecto y liberación prolongada con efecto en torno a 12 h). ATX es un inhibidor selectivo de la noradrenalina autorizado en el tratamiento del TDAH en niños a partir de los 6 años y adolescentes como parte de un programa completo de tratamiento que habitualmente incluye medidas psicológicas, educativas y sociales⁴.

La limitación en los recursos sanitarios disponibles (mayor y más visible en épocas de crisis económica) plantea la necesidad de priorizar entre las distintas intervenciones y programas con el objetivo de alcanzar los mayores niveles de salud en la población con los recursos disponibles. La evaluación económica (el análisis comparativo de intervenciones alternativas en términos de costes y resultados en salud^{5,6}) (*anexo 1*) es una de las metodologías más utilizadas en esta priorización. Diversos países como Reino Unido, Australia, Nueva Zelanda, Canadá y Holanda, entre otros,

utilizan criterios de coste-efectividad derivados de evaluaciones económicas en los procesos de toma de decisiones sobre qué tratamientos deben incluirse entre las prestaciones de cobertura universal y qué precios debe pagar por ellas el sistema sanitario público^{7,8}, con independencia de que la comercialización esté autorizada y del precio «oficial» del medicamento.

Las distintas presentaciones de MPH y ATX tienen precios diferentes, con costes por año de tratamiento (en 2010 y para la dosis diaria definida) de 98,6€ para MPH-IR; 667,5€ para MPH-ER, y 1.584,1€ para ATX⁹. Respecto a la efectividad de los tratamientos, tanto MPH como ATX parecen más eficaces que placebo en la reducción de la sintomatología clínica medida por diversas escalas específicas del TDAH^{10,11}, aunque no es obvio que mejoren el rendimiento escolar^{1,10,12-16}. Los estudios de eficacia clínica no han podido establecer la superioridad de un fármaco sobre otro en la mejora de las tasas de respuesta en niños y adolescentes^{10,17,18}. Aunque se trata de fármacos con efectos secundarios frecuentes, su perfil de seguridad es considerado aceptable en las indicaciones adecuadas, destacando en todo caso la toxicidad hepática de ATX¹⁰.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión sistemática de las evaluaciones económicas sobre las alternativas farmacológicas comercializadas en España para el tratamiento del TDAH en niños y adolescentes.

Material y métodos

Diseño

Síntesis cualitativa (revisión sistemática) de la literatura sin utilizar técnicas de metaanálisis.

Fuentes de información

Para la identificación de las publicaciones relevantes se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed/MEDLINE y SCOPUS (incluye EMBASE) utilizando términos o palabras clave distribuidas en 2 bloques: 1) «*attention deficit disorder with hyperactivity*»[MeSH Terms] OR («*attention*»[All Fields] AND «*deficit*»[All Fields] AND «*disorder*»[All Fields] AND «*hyperactivity*»[All Fields]) OR «*adhd*»[All Fields]) OR «*hyperkinesis*»[MeSH Terms] OR «*hyperkinesis*»[All Fields] OR «*hyperactivity*»[All Fields]; 2) «*Economics, Pharmaceutical*»[MeSH Terms] OR «*Cost-Benefit Analysis*»[MeSH Terms] OR «*Drug Costs*»[MeSH Terms] OR «*Costs and Cost Analysis*»[MeSH Terms] OR «*Cost Savings*»[MeSH Terms] OR «*health resources*»[MeSH Terms] OR «*Quality-Adjusted Life Years*»[MeSH Terms] OR «*cost effectiveness*»[All Fields] OR «*pharmacoeconomics*»[All Fields] OR «*economics, medical*»[MeSH Terms] OR «*health economics*»[All Fields]. Esta búsqueda se completó con búsquedas manuales en las bases de datos del *Centre for Reviews and Dissemination* de la Universidad de York, las bases de datos de las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* de Canadá, *National Institute for Health and Clinical Excellence* de Reino Unido, programa HTA de Reino Unido y Plataforma AUnETS del Sistema Nacional de Salud), así como en la bibliografía de los trabajos seleccionados,

artículos de revisión sobre el tema, editoriales y documentos de consenso. Como fuente adicional se consideró también la bibliografía aportada por las distintas compañías farmacéuticas titulares de las autorizaciones de comercialización de MPH y ATX en España. Las búsquedas se limitaron a artículos publicados hasta septiembre de 2011.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron únicamente las evaluaciones económicas completas (las que evalúan al menos 2 alternativas, aunque una de ellas sea una alternativa sin tratamiento farmacológico activo, y valoran tanto los costes como la efectividad) que consideraran MPH y/o ATX como alternativas de tratamiento farmacológico. Los estudios debían incluir a niños y/o adolescentes con TDAH como población objeto de estudio (excluyendo los estudios que se realizaron exclusivamente en adultos). Se excluyeron los trabajos de revisión, artículos metodológicos, editoriales y comunicaciones a congresos. También se excluyeron los estudios enfocados a programas de intervención (p. ej., programas psicopedagógicos) cuando el tratamiento farmacológico no era un aspecto esencial del mismo, los estudios que aun incluyendo la evaluación del tratamiento farmacológico no consideraban de manera explícita MPH y/o ATX, y los estudios que no presentaban ratios coste-efectividad.

Variables estudiadas

Los trabajos fueron revisados por 2 investigadores (FCL y MR) que extrajeron la información de interés de manera independiente. En caso de discrepancias, los trabajos fueron revisados por un tercer investigador (GSG). La información extraída incluye datos relativos a las características metodológicas del estudio (año de publicación, población estudiada, tipo de análisis, perspectiva, alternativas comparadas, medidas de efectividad y de costes, fuentes utilizadas), resultados de cada estudio (análisis coste efectividad incremental) y conclusiones.

Análisis

Se realizó un análisis descriptivo, mediante tablas de evidencia, de las características de las evaluaciones económicas seleccionadas.

Resultados

La búsqueda bibliográfica identificó un total de 439 referencias para su revisión preliminar. Tras la lectura del título, tipo de trabajo y resumen se seleccionaron 17 artículos de potencial interés (fig. 1). La búsqueda manual complementaria y la revisión de los trabajos remitidos por las firmas farmacéuticas que comercializan alguno de los tratamientos analizados permitió identificar 3 trabajos adicionales, ofreciendo un total de 20 trabajos para su lectura a texto completo. De ellos, se excluyeron 9 por uno o más de los siguientes motivos: no tratarse de evaluaciones económicas completas (n=5), estar enfocados a programas de intervención o no considerar MPH o ATX de manera explícita

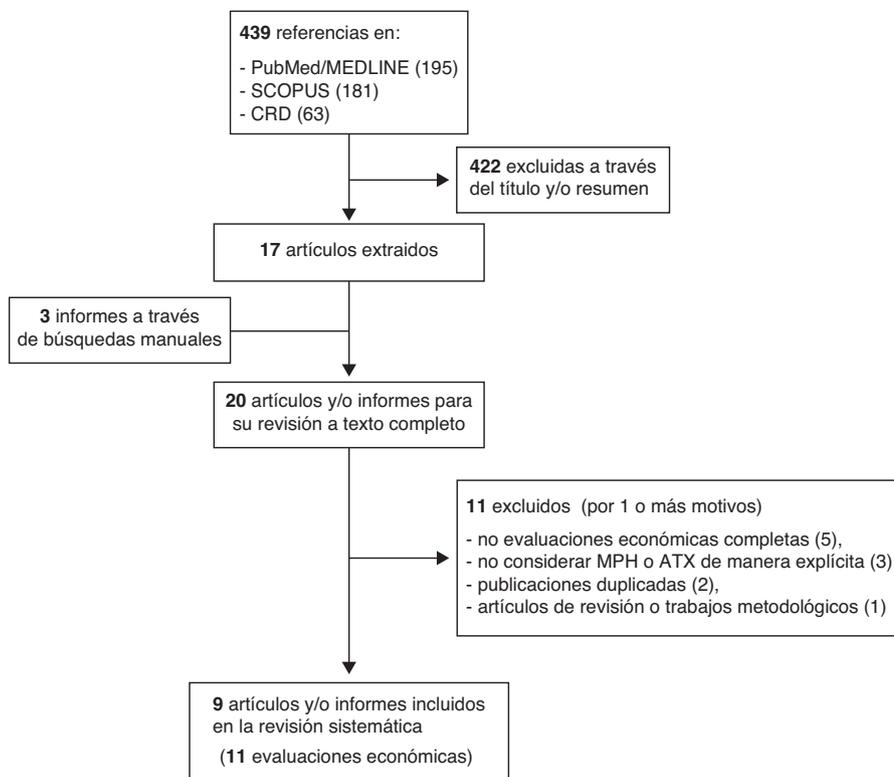


Figura 1 Selección de trabajos revisados.
ATX: atomoxetina; MPH: metilfenidato.

(n=3), tratarse de publicaciones duplicadas de otras ya seleccionadas (n=2), y corresponder a artículos de revisión o trabajos metodológicos (n=1). Finalmente, se incluyeron en la revisión 11 evaluaciones económicas que fueron publicados en 9 artículos o informes de evaluación de tecnologías sanitarias¹⁹⁻²⁷.

En la [tabla 1](#) se presentan las características de las evaluaciones económicas del tratamiento farmacológico del TDAH. Los estudios fueron publicados en revistas específicas del ámbito de la salud mental y psiquiatría (n=3), economía de la salud y gestión sanitaria (n=2), fármaco-epidemiología (n=1) y el resto (n=3) eran informes de agencias de evaluación de tecnologías. En cuanto al año de publicación, todos menos uno fueron publicados en la década del 2000. Por países, 6 trabajos fueron realizados en Reino Unido y el resto se llevaron a cabo en Canadá, Estados Unidos, Australia, Holanda y España. La población estudiada incluía a «niños/as y adolescentes» en 5 de los trabajos, y solo a «niños/as» en 6 trabajos (6 evaluaciones no detallaban los límites de edad incluidos) y 8 no explicitaban el sexo de los pacientes (de los detallados, 2 estudios incluían solo varones y uno ambos sexos). Nueve trabajos (82%) no informaban de factores de riesgo o comorbilidades (en el resto, 2 fueron realizados en población con respuesta subóptima o no cumplidora a tratamiento previo y uno en casos graves).

Por su tipología, 9 (82%) de los trabajos eran análisis coste-utilidad utilizando como medida de efectividad los años de vida ajustados por calidad y/o discapacidad y 2 trabajos emplearon el análisis coste-efectividad usando escalas de sintomatología de TDAH. Respecto a la perspectiva del análisis, 9 (82%) trabajos adoptaban la perspectiva

del sistema sanitario y 2 (18%) la perspectiva del conjunto de la sociedad. El horizonte temporal del análisis presentaba resultados a corto plazo (hasta un año) en 10 (90%) trabajos y un único estudio a largo plazo tenía un seguimiento de 10 años.

Respecto a los tratamientos farmacológicos, MPH (en alguna de sus formulaciones) se incluía en las 11 evaluaciones identificadas y ATX en 4 trabajos (36%). Algunos estudios consideraban otros fármacos no autorizados para el tratamiento del TDAH en España (dexanfetamina y pemolina). Varios estudios efectuaban más de una comparación. MPH fue evaluado frente a placebo/no tratamiento (n=5), otra formulación o presentación de MPH (n=2), práctica clínica habitual (n=1) y terapia conductual (n=1). ATX fue evaluada frente a placebo/no tratamiento (n=3) y MPH (n=2). Las fuentes de información más utilizadas para cuantificar la efectividad de los tratamientos fueron las revisiones bibliográficas (con/sin metaanálisis) y asunciones adoptadas por los autores. Las fuentes de información más usadas para cuantificar la utilización de recursos y los costes fueron las revisiones bibliográficas realizadas por los propios autores y las opiniones de expertos. Ninguno de los estudios utilizó fuentes primarias como pudieran ser trabajos asociados a ensayos clínicos en los que los datos de utilización y precio de los servicios se obtuvieran del propio estudio de campo.

Todos los trabajos contabilizaron los costes directos de la medicación. La mayoría de los trabajos (91%) contabilizaron los costes ambulatorios (atención primaria) y los costes de atención especializada. Solo 2 trabajos contabilizaron algún tipo de costes indirectos. Respecto a las tasas de descuento, solo la evaluación que superó el año de seguimiento

Tabla 1 Resumen de las características de las evaluaciones económicas del tratamiento farmacológico del TDAH

Autor (año) País	Tipo de estudio	Población (edad)	Perspectiva Horizonte temporal Modelo	Intervenciones comparadas	Medida de resultados Fuente de información	Medida de costes Fuente de información	Resultados	Análisis de sensibilidad Descuento	Conclusión del artículo Financiador
Zupancic et al. (1998) Canadá	ACE	Niños y adolescentes (0-18 años)	Sistema sanitario 1 año Análisis de decisiones	1. MPH 2. Terapia conductual 3. MPH + terapia conductual 4. DEX 5. Pemolina 6. No tratar	Escala de Conners (mejora de 6-puntos) Revisión sistemática y metaanálisis	Costes directos (1.997\$Can) Expertos, tarifas	MPH: 386 \$Can/6-puntos (vs. no tratar) MPH + terapia conductual: 3.753 \$Can/6-puntos (vs. no tratar)	Sí No	MPH es coste-efectivo Sin ánimo de lucro
Lord y Paisley (2000) Reino Unido	ACE	Niños (no explícita)	Sistema sanitario público 14 meses No explícito	1. MPH-IR + terapia conductual 2. Terapia conductual	Escala SNAP-iv (ganancia 1 DE) Revisión sistemática y metaanálisis	Costes directos (1.999 £) ECA, bibliografía, tarifas	MPH-IR + terapia conductual: 1.600 £/1 DE ganada SNAP-iv (vs. terapia conductual)	Sí No	Añadir MPH a terapia conductual es coste-efectivo Sin ánimo de lucro
Gilmore y Milne (2001) Reino Unido	ACU	Niños y adolescentes (6-12 años)	Sistema sanitario (público) 1 año No	1. MPH-IR 2. Placebo	AVAC Revisión sistemática Encuestas	Costes directos (1.997 £) Expertos, tarifas	MPH-IR: 9.177 £/AVAC (vs. placebo) respuesta del 70%	Sí No	A corto plazo, MPH es coste-efectivo Sin ánimo de lucro
Donnelly et al. (2004) Australia	ACU	Niños y adolescentes (4-17 años)	Sistema sanitario 1 año Análisis de decisiones	1. DEX 2. MPH 3. Práctica	AVAD Revisión sistemática y metaanálisis	Costes directos (2.000 \$Aus) Tarifas	MPH: 15.000 \$/AVAD (vs. práctica clínica)	No No	MPH es coste-efectivo Sin ánimo de lucro
Narayan y Hay (2004) Estados Unidos	ACU	Niños (9 años)	Sociedad 1 año Análisis de decisiones	1. MPH IR 2. DEX/AMP 3. No tratar	AVAC Bibliografía	Costes directos e indirectos (2.003\$) Bibliografía	MPH-IR: 50.219 \$/AVAC (vs. no tratar)	Sí No	MPH-IR puede ser coste-efectivo para un umbral de 50.000\$/AVAC No explícito

King et al. (2006) – HTA Reino Unido	ACU	Niños (6 años)	Sistema sanitario 1 año Análisis de decisiones	1. MPH IR, 2. MPH ER8 3. MPH ER12 4. ATX 5. DEX/AMP 6. No tratar (19 combinaciones alternativas)	AVAC Revisión sistemática y metaanálisis	Costes directos (2.003 £) Tarifas, expertos, Bibliografía	MPH IR-ATX-DEX-No tratar: 181 £/AVAC (vs. no tratar) ATX- MPH ER12-DEX-No tratar: 6.216 £/AVAC (vs. no tratar)	Sí No (sí en análisis secundarios)	El tratamiento farmacológico parece ser superior al no tratamiento. Sin ánimo de lucro
King et al. (2006) – Janssen Reino Unido	ACU	Niños y adolescentes Casos graves (no explícito)	Sistema sanitario 1 año Análisis de decisiones	1. MPH ER12 2. MPH IR 3. MPH ER8 4. ATX 5. Terapia conductual	AVAC ECA	Costes directos (2.003 £) Bibliografía	MPH ER12 4.992 £/AVAC (vs. MPH-IR). Las demás alternativas fueron dominadas	No No	MPH-ER12 es coste-efectivo Con ánimo de lucro
King et al. (2006) – Celltech Reino Unido	ACU	Niños y adolescentes no cumplidores MPH-IR 2 veces/día (no explícito)	Sistema sanitario 1 año Análisis de decisiones	1. MPH-ER8 2. No tratar	AVAC Revisión	Costes directos (£, año sin determinar) Bibliografía	MPH ER8: 14.657 £/AVAC (vs. no tratar)	Sí No	MPH-ER8 es coste-efectivo Con ánimo de lucro

Tabla 1 (Continuación)

Autor (año) País	Tipo de estudio	Población (edad)	Perspectiva Horizonte temporal Modelo	Intervenciones comparadas	Medida de resultados Fuente de información	Medida de costes Fuente de información	Resultados	Análisis de sensibilidad Descuento	Conclusión del artículo Financiado
Cottrell et al. (2008) Reino Unido	ACU	Niños (no explícito)	Sistema sanitario 1 año Modelo de Markov	1. ATX 2. MPH-ER 3. MPH-IR 4. DEX 2. No tratar	AVAC Bibliografía	Costes directos (2.004 £) Bibliografía	ATX: 15.878 £/ AVAC (vs. MPH-IR) en pacientes previamente expuestos a estimulantes ATX: 11.523 £/ AVAC (vs. no tratamiento) en pacientes naïve con contraindicación a estimulantes	Sí No	ATX es coste-efectiva Con ánimo de lucro
Faber et al. (2008) Holanda	ACU	Niños, con respuesta subóptima a MPH-IR (no explícito)	Sociedad 10 años Modelo de Markov	1. MPH-ER 2. MPH-IR	AVAC Bibliografía, panel de expertos	Costes directos (2.005 €) Bibliografía, expertos, tarifas	MPH-ER: 2.004 €/AVAC (vs. MPH-IR)	Sí Sí	MPH-ER es coste-efectivo Con ánimo de lucro
Hong et al. (2009) España	ACU	Niños (No explícito)	Sistema sanitario 1 año Modelo de Markov	1. ATX 2. MPH-IR 3. MPH-ER 4. No tratar	AVAC Bibliografía (modelo adaptado de Cottrell et al., 2008)	Costes directos (€, año sin determinar)	ATX: 34.308€/AVAC (vs. MPH-IR) en pacientes naïve a estimulantes ATX: 23.323€/AVAC (vs. no trat.) en pacientes naïve con contra-indicación a estimulantes	Sí No	ATX es coste-efectiva Con ánimo de lucro

ACE: análisis coste-efectividad; ACU: análisis coste-utilidad; AMP: sales de anfetamina; ATX: atomoxetina; AVAC: años de vida ajustados por calidad; AVAD: años de vida ajustados por discapacidad; DE: desviación estándar; DEX: dexanfetamina; ECA: ensayos clínicos aleatorizados; ER: liberación prolongada; IR: liberación inmediata; MPH: metilfenidato.

descontó costes y beneficios. En 9 trabajos (82%) se realizó algún análisis de sensibilidad (en función del precio de los fármacos, de la efectividad, o en función de otros parámetros) pero solo en uno se llevó a cabo un análisis de sensibilidad en función de la duración del tratamiento a lo largo del tiempo. Únicamente 2 trabajos incluían algún tipo de valoración de la incertidumbre de los resultados, fueran valores de *p* o intervalos de confianza. Un estudio no indicaba la fuente de financiación del trabajo. De los 10 que la mencionaban, 5 fueron financiados por la industria farmacéutica.

Respecto a los resultados, tanto MPH como ATX son presentados en todos los trabajos como alternativas coste-efectivas frente a placebo o no tratamiento, aunque con razones coste-efectividad incremental muy variables en los diferentes estudios (tabla 1). Las escasas comparaciones directas entre MPH y ATX presentan resultados contradictorios según la fuente de financiación del estudio: ATX se muestra costo-efectiva frente a MPH en las 2 evaluaciones asociadas al fabricante de ATX, mientras que MPH-ER se muestra coste-efectivo frente a ATX en la evaluación asociada al fabricante de MPH. Igualmente, MPH-ER aparece como coste-efectivo frente a MPH-IR en las 2 evaluaciones económicas financiadas por fabricantes de formulaciones de liberación prolongada.

En el [material adicional](#) disponible en la web (anexo 2) se presenta un resumen de la calidad de los 11 trabajos incluidos en la revisión.

Discusión

Los resultados de esta revisión muestran, en primer lugar, que tanto MPH (en cualquiera de sus formulaciones) como ATX son fármacos coste-efectivos frente a la alternativa no tratamiento. Esta conclusión es directamente aplicable a los entornos donde se realizaron las evaluaciones económicas, el tipo de pacientes considerados (en términos generales, casos claramente etiquetados con criterios de inclusión y exclusión derivados de ensayos clínicos), y en las condiciones de aplicación consideradas (que en muchos casos combinaban el tratamiento farmacológico con intervenciones psicológicas o psicopedagógicas acompañantes). La cuantificación exacta de la relación coste-efectividad es, sin embargo, difícil de precisar, pues los diferentes estudios presentan ratios coste-efectividad incremental extraordinariamente variables. Buena parte de esta variabilidad proviene de la selección de unas u otras fuentes de información para la construcción de los modelos de análisis, de las asunciones sobre beneficios y riesgos realizadas en estas modelizaciones (especialmente de la transformación de los resultados de las escalas de TDAH en años de vida ajustados por calidad) y, en menor medida, de la consideración de costes indirectos. En todo caso, hay que destacar la gran incertidumbre existente sobre la relación coste-efectividad de los tratamientos farmacológicos para el TDAH en períodos prolongados. Se trata de un aspecto relevante porque mientras el tratamiento habitual del TDAH durará hasta el final de la adolescencia y, en algunos casos, se prolongará al adulto, todas las evaluaciones económicas excepto una modelizaron la efectividad de los tratamientos y costes durante un solo año de seguimiento. Este problema ha sido también

documentado en otras revisiones sobre el coste-efectividad de la psicofarmacología infantojuvenil²⁸ y supone una importante limitación para la consideración de estas evaluaciones económicas en la toma de decisiones.

La heterogeneidad entre los estudios encontrada en esta revisión sistemática no aconsejó la realización de una síntesis cuantitativa de los resultados a través de metaanálisis. Adicionalmente, este tipo de síntesis, basada en el análisis de estudios altamente dependientes de las asunciones realizadas en los modelos, acabaría otorgando una mejor relación coste-efectividad a aquel producto que tuviera más evaluaciones económicas realizadas. Nótese que las variaciones entre estudios no dependen tanto de su calidad técnica (aunque algunos tienen importantes defectos) sino de la selección de unas u otras fuentes de información y del establecimiento de asunciones en la modelización que, aun aparentemente razonables, de hecho favorecen a una u otra alternativa.

Otro aspecto de interés es que tanto MPH-ER como ATX, aunque en las revisiones sistemáticas de efectividad no muestren una mayor efectividad que MPH-IR, presentan una ventaja de comodidad en la posología, fundamentalmente por evitar la dosis del mediodía que, en muchos casos, debe ser administrada en el ámbito escolar. El valor real de esta ventaja no puede estimarse a partir de la información aportada por las evaluaciones económicas revisadas y, de hecho, no hemos hallado estudios de disponibilidad a pagar por este beneficio concreto. En todo caso no siempre puede justificar costes de tratamiento hasta 6 veces mayores, ni tampoco es obvio quién debe asumir (¿el sistema sanitario?, ¿las familias?) los costes de una mayor comodidad en la administración que, sin embargo, no parecen traducirse en beneficios clínicos relevantes.

Entre las limitaciones de este trabajo hay que citar, en primer lugar, las derivadas de los estudios de origen que, como se ha señalado previamente, no permitían (ni recomendaban) realizar una síntesis cuantitativa mediante técnicas de metaanálisis. En segundo lugar hay que citar la escasez de estudios en el entorno del Sistema Nacional de Salud español y las limitaciones para la generalización de los estudios en otros países a nuestro entorno, ya que los ratios coste-efectividad podrían variar notablemente en función de: 1) diferencias en la adecuación de los tratamientos y en el riesgo basal de los pacientes tratados en cada entorno, 2) diferencias en efectividad del conjunto de la organización sanitaria y social, incluyendo un mayor o menor desarrollo de las intervenciones psicológicas y psicopedagógicas, 3) diferencias en los precios de los fármacos y en los costes de los servicios evitados por el tratamiento, y 4) diferencias en preferencias de los pacientes. En tercer lugar hay que señalar la probable existencia de un importante «sesgo de patrocinio» en las evaluaciones financiadas por la industria farmacéutica, que se traduce en la presencia sistemática de resultados favorables al financiador (especialmente visible en las evaluaciones comparativas), incluyendo la publicación de ratios coste-efectividad más favorables que los estudios con financiación pública y siempre por debajo del umbral coste-efectividad utilizado en cada entorno. En cuarto lugar, las evaluaciones económicas revisadas no contienen información que permita abordar algunas cuestiones concretas que pueden plantearse en la práctica clínica (p. ej., razón coste-efectividad en

subgrupos de niños con trastorno de tics, síndrome de Tourette, epilepsia, ...). En estos casos, las guías de práctica clínica con indicaciones para subgrupos concretos de pacientes¹ son probablemente más orientativas que los resultados de los análisis coste-efectividad para el agregado de la población. Y, finalmente, las evaluaciones económicas revisadas no permiten valorar algunos argumentos que se utilizan en algunas guías de práctica para recomendar algunas formas de tratamiento, como la importancia del número de tomas en el no cumplimiento (y su asociación o no a peores resultados), la no colaboración de los colegios en la administración de la toma del mediodía, la posible estigmatización del niño que toma la medicación en el colegio y alguna otra.

Las conclusiones directas más importantes de esta revisión sistemática pueden resumirse en: 1) el tratamiento farmacológico del TDAH en niños y adolescentes, con las salvedades derivadas de la generalización de los datos a diferentes entornos y en las indicaciones y tipo de pacientes incluidos en las revisiones, es probablemente coste-efectivo en el corto plazo, 2) las evaluaciones económicas existentes no permiten establecer la mayor o menor eficiencia de los diferentes tratamientos, y 3) las evaluaciones económicas existentes no permiten establecer la eficiencia del tratamiento a largo plazo o en subgrupos de pacientes con características o comorbilidades específicas.

En estas circunstancias, las implicaciones de estos resultados para la toma de decisiones de financiación y precios, las políticas de prescripción y la práctica clínica deben valorarse en el contexto del conjunto de información disponible sobre la efectividad, la seguridad y los costes de estos tratamientos. Así, considerando que no existen evidencias de la mayor efectividad clínica de unos fármacos sobre otros o de unas formulaciones de MPH respecto a otras, los similares perfiles de seguridad (salvo por la mayor gravedad de algunos efectos adversos de ATX)¹⁰ y el menor coste del tratamiento con MPH-IR, tanto para la familias como para la sociedad, parece razonable considerar que el MPH-IR es el fármaco de primera elección para el tratamiento inicial y de mantenimiento de los niños y adolescentes con TDAH²⁹. Esta alternativa implica una reducción del coste de tratamiento de 569,4 €/año respecto a MPH-ER y 1.485,5 €/año respecto a ATX. Nótese que con los actuales mecanismos de participación de los pacientes en el coste de los medicamentos, las familias con recetas de «activos» (lo más habitual al tratarse de niños y adolescentes) y copago del 50%, deberían asumir costes de tratamiento anuales de 333,7 € y 992,0 € en el tratamiento con MPH-ER y ATX, frente a solo 49,3 € del tratamiento con MPH-IR. El MPH-ER puede considerarse una opción coste-efectiva en aquellos casos con importantes problemas de adherencia al MPH-IR derivados de las dificultades para la administración de la toma del mediodía que no puedan resolverse mediante la interacción con padres o colegios. En aquellos pacientes que por motivos clínicos no puedan ser tratados con MPH, ATX continuaría siendo una alternativa coste-efectiva con respecto al no tratamiento.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

Este trabajo se ha financiado a través de un convenio entre la *Comissió d'Avaluació Econòmica i Impacte Pressupostari* (CAEIP) del *Servei Català de la Salut* (CatSalut) y el *Centre de Recerca en Economia i Salut* (CRES) de la *Universitat Pompeu Fabra* (año de ejecución: 2011). El financiador, más allá de seleccionar el objeto y las especificaciones del proyecto, no ha tenido ningún papel en el desarrollo del mismo.

Conflicto de intereses

La Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud ha financiado algunas de sus actividades de difusión de investigación mediante acuerdos con compañías farmacéuticas. Las instituciones financiadoras o participantes en este trabajo no comparten necesariamente sus contenidos, que son responsabilidad de los autores.

Anexo 1. Tipos de evaluación económica

Análisis de costes o de minimización de costes: solo consideran los costes de las alternativas comparadas, e ignoran o consideran equivalentes las consecuencias en salud.

Análisis coste-efectividad: comparan los costes adicionales que supone una alternativa con los resultados incrementales que proporciona, medidos estos últimos en unidades no monetarias (p. ej., años de vida ganados, casos detectados, mejora de los síntomas, etc.).

Análisis coste-utilidad: comparan los costes adicionales que supone una alternativa con los resultados incrementales que proporciona, utilizando como unidad de resultado los años de vida ajustados por calidad (AVAC) o discapacidad (AVAD).

Análisis coste-beneficio: valoran los beneficios de las alternativas en unidades monetarias.

Anexo 2. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2012.12.002>.

Bibliografía

1. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes. Fundació Sant Joan de Déu, coordinador. Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat (AIAQS) de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N.º 2007/18.

2. Catalá-López F, Peiró S, Rido M, Sanfélix-Gimeno G, Génova-Maleras R, Catalá MA. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder among children and adolescents in Spain: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *BMC Psychiatry*. 2012;12:168.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de metilfenidato. Centro de Información on-line de Medicamentos; 2012 [consultado 6 Ago 2012] Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de atomoxetina. Centro de Información on-line de Medicamentos; 2012 [consultado 6 Ago 2012] Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
5. Catalá-López F, García-Altés A, Álvarez-Martín E, Génova-Maleras R, Morant-Ginestar C. Evaluación económica sobre enfermedades neurológicas y mentales en España: revisión sistemática y análisis comparativo. *Rev Neurol*. 2011;52:65-71.
6. Luengo-Fernández R, Hernández-Quesada C, Rivero-Arias O. Evaluación económica de tecnologías sanitarias: una introducción para médicos. *Rev Neurol*. 2011;53:107-15.
7. Stafinski T, Menon D, McCabe C, Philippon DJ. To fund or not to fund: development of a decision-making framework for the coverage of new health technologies. *Pharmacoeconomics*. 2011;29:771-80.
8. Sacristán JA, Oliva J, del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit*. 2002;16:334-43.
9. Centro de información y evaluación de medicamentos y productos sanitarios de la Región de Murcia. Atomoxetina (DOE). Evaluación farmacoterapéutica. 2010;10:1-4.
10. Keen D, Hadjikoimi I. ADHD in children and adolescents, search date August 2009. *Clin Evidence*. 2011;2:312.
11. Cheng JY, Chen RY, Ko JS, Ng EM. Efficacy and safety of atomoxetine for attention deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents-meta-analysis and meta-regression analysis. *Psychopharmacology*. 2007;194:197-209.
12. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Attention deficit and hyperkinetic disorders in children and young people. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2009 [consultado 16 Jul 2012]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign112.pdf>
13. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Attention deficit hyperactivity disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. London, UK: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrist; 2009 [consultado 16 Jul 2012]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/ADHDFullGuideline.pdf>
14. Pliszka S. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46:894-921.
15. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Diagnosis and management of attention deficit hyperactivity disorder in primary care for school age children and adolescents. Bloomington: ICSI; 2007.
16. Brown RT, Amler RW, Freeman WS, Perrin JM, Stein MT, Feldman HM, et al. Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: overview of the evidence. *Pediatrics*. 2005;115:e749-57.
17. Wang Y, Zheng Y, Du Y, Song DH, Shin YJ, Cho SC, et al. Atomoxetine versus methylphenidate in paediatric outpatients with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, double blind comparison trial. *Aust NZ J Psychiatry*. 2007;41:222-30.
18. Newcorn JH, Kratochvil CJ, Allen AJ, Casat CD, Ruff DD, Moore RJ, et al. Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: acute comparison and differential response. *Am J Psychiatry*. 2008;165:721-30.
19. Zupancic JAF, Miller A, Raina P, Lee SK, Klassen A, Olsen L. Economic evaluation of pharmaceutical and psychological/behavioural therapies for attention-deficit/hyperactivity disorder. En: Miller A, Lee SK, Raina P, Klassen A, Zupancic J, Olsen L, editores. A review of therapies for attention-deficit/hyperactivity disorder. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA); 1998.
20. Lord J, Paisley S. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of methylphenidate for hyperactivity in childhood. London: National Institute for Clinical Excellence; 2000.
21. Gilmore A, Milne R. Methylphenidate in children with hyperactivity: review and cost-utility analysis. *Pharmacoeconomics Drug Saf*. 2001;10:85-94.
22. Donnelly M, Haby MM, Carter R, Andrews G, Vos T. Cost-effectiveness of dexamphetamine and methylphenidate for the treatment of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. 2004;38:592-601.
23. Narayan S, Hay J. Cost effectiveness of methylphenidate versus AMP/DEX mixed salts for the first-line treatment of ADHD. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2004;4:625-34.
24. King S, Griffin S, Hodges Z, Weatherly H, Asseburg C, Richardson G, et al. A systematic review and economic model of the effectiveness and cost-effectiveness of methylphenidate, dexamphetamine and atomoxetine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Health Technol Asses*. 2006;10, iii-iv, xiii-146.
25. Cottrell S, Tilden D, Robinson P, Bae J, Kallano J, Edgell E, et al. A modeled economic evaluation comparing atomoxetine with stimulant therapy in the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder in the United Kingdom. *Value Health*. 2008;11:376-88.
26. Faber A, van Aghoven M, Kalverdijk LJ, Tobi H, de Jong-van den Berg LT, Annemans L, et al. Long-acting methylphenidate-OROS in youths with attention-deficit hyperactivity disorder suboptimally controlled with immediate-release methylphenidate: a study of cost effectiveness in The Netherlands. *CNS Drugs*. 2008;22:157-70.
27. Hong J, Dilla T, Arellano J. A modelled economic evaluation comparing atomoxetine with methylphenidate in the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder in Spain. *BMC Psychiatry*. 2009;9:15.
28. Schlender M. The pharmaceutical economics of child psychiatric drug treatment. *Curr Pharm Des*. 2010;16:2443-61.
29. Comisión de Evaluación Económica e Impacto Presupuestario (CAEIP) del CatSalut. Dictamen sobre las recomendaciones farmacológicas en base a criterios de coste-efectividad del trastorno por el déficit de atención e hiperactividad en Cataluña. Barcelona: Comissió d'Avaluació Econòmica i Impacte Pressupostari (CAEIP); 2012 [consultado 23 May 2012]. Disponible en: <http://www10.gencat.cat/catsalut/archivos/farmacia/CAEIP/tdah.dictamen.es.pdf>