



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Estudio de costo-efectividad e impacto al presupuesto de las terapias farmacológicas para la cesación del tabaquismo en Colombia

Oscar Andrés Gamboa Garay

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias Económicas, Escuela de Economía
Bogotá, Colombia

2015

Estudio de costo-efectividad e impacto al presupuesto de las terapias farmacológicas para la cesación del tabaquismo en Colombia

Oscar Andrés Gamboa Garay

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:

Magister en Ciencias Económicas

Director:

Ph.D. Mario García Molina

Línea de Investigación:

Economía y Gestión de la Salud

Grupo de Investigación:

Grupo Interdisciplinario en Teoría e Investigación Aplicada en Ciencias
Económicas

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias Económicas, Escuela de Economía

Bogotá, Colombia

2015

Dedico este trabajo a mi esposa Ana María a mi hijo Nicolás y a mis padres Rosa y Adolfo, personas maravillosas, que me han apoyado incondicionalmente en diferentes etapas de mi vida en proyectos como éste.

Agradecimientos

Agradezco a la Universidad Nacional de Colombia, institución que me abrió las puertas al conocimiento, lo cual me ha permitido crecer profesionalmente y como persona.

Agradezco al Instituto Nacional de Cancerología por el apoyo brindado, en tiempo y recursos, para realización de este trabajo.

Agradezco a Carlos Gamboa, mi hermano, por el apoyo brindado en la estimación de los costos de enfermedad usados en este trabajo.

Resumen

Objetivo: evaluar la costo-efectividad e impacto al presupuesto de diferentes terapias farmacológicas para la cesación del tabaquismo en Colombia.

Metodología: se realizó un estudio de costo-efectividad e impacto al presupuesto de las terapias farmacológicas para la cesación del tabaco, usando la perspectiva del tercer pagador. Un modelo de simulación de eventos discretos fue desarrollado, simulando 14 enfermedades asociadas al tabaco. Se calcularon razones de costo-efectividad incremental, se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos.

Resultados: la vareniclina domina a las otras estrategias farmacológicas para la cesación. La implementación de esta terapia tendría un impacto alto en los presupuestos en salud, llegando a costar 2,113 billones de pesos al 5 año de implementada la tecnología.

Conclusión: la vareniclina sería una alternativa muy costo-efectiva para el país, dominado a las otras terapias. La inclusión de esta terapia al plan de salud de Colombia, requiere un esfuerzo importante de recursos, los cuales se pueden obtener de un incremento de los impuestos a los productos del tabaco.

Palabras clave: Evaluación de Costo-Efectividad, Productos para Dejar de Fumar Tabaco, Cese del Tabaquismo, Costos y Análisis de Costo

Study of cost-effectiveness and budget impact of pharmacological therapies for smoking cessation in Colombia

Abstract

Objective: To assess the cost-effectiveness and budget impact of different drug therapies for smoking cessation in Colombia.

Methodology: A cost-effectiveness and budget impact study was made to evaluate pharmacological therapies for smoking cessation, using a third-party payer perspective. A discrete event simulation model was created, simulating 14 diseases associated with tobacco. Incremental cost-effectiveness ratios were calculated, and a deterministic and probabilistic sensitivity analysis was performed.

Results: varenicline dominates over other pharmacological strategies for smoking cessation. The implementation of this therapy would have a high impact on health budgets, costing 2,113 billion COP after five years of implemented.

Conclusion: varenicline would be very cost-effective for the country, dominating over other drug strategies. The inclusion of this therapy in health plans of Colombia, require a major economic effort, which can be obtained from increased taxes on tobacco products.

Keywords: Cost-Effectiveness Evaluation, Tobacco Use Cessation Products, Smoking Cessation, Costs and Cost Analysis

Tabla de contenido

Introducción	11
Justificación	13
Objetivos.....	14
Objetivo primario.....	14
Objetivos secundarios.....	14
1. Marco teórico	15
1.1 Epidemiología	15
1.2 Intervenciones farmacológicas.....	16
1.3 Evaluaciones económicas en salud	19
1.4 Evaluación de impacto al presupuesto	32
2. Metodología	35
2.1 Revisión sistemática de la efectividad y seguridad de las terapias farmacológicas para la cesación del tabaco	35
2.2 Evaluación económica	39
2.3 Análisis de impacto al presupuesto	66
3. Resultados	75
3.1 Revisión sistemática	75
3.2 Estimación de costos	78
3.3 Validación del modelo de historia natural	82
3.4 Evaluación económica	96
3.5 Análisis de impacto al presupuesto	99
4. Discusión y conclusiones	102
4.1 Conclusiones	108
Bibliografía.....	109
Anexo1. Flujograma de los estudios de la revisión	116
Anexo 2. Listado de estudios excluidos	117
Anexo 3. Valoración de la calidad de las revisiones incluidas usando el instrumento AMSTAR123	
Anexo 4. Tablas de evidencia	124
Anexo 5. Funciones de riesgo acumulado para las enfermedades asociadas al tabaco	137

Lista de tablas

Tabla 1. Terapias farmacológicas para la cesación del tabaquismo.....	17
Tabla 2. Perspectivas usadas en las evaluaciones económicas	26
Tabla 3. Medidas de resultado en salud usadas en las evaluaciones económicas	28
Tabla 4. Estructura PICOT de la pregunta de la revisión sistemática.....	35
Tabla 5. Términos de búsqueda revisión sistemática de efectividad.....	38
Tabla 6. RR usados en la estimación de probabilidad de enfermar para fumador y exfumador por sexo.....	50
Tabla 7. Prevalencia de fumadores y exfumadores por edad y sexo para Colombia en el 2007	51
Tabla 8. Razones incidencia mortalidad para los cánceres asociados al tabaco por sexo y edad	52
Tabla 9. Letalidad de la neumonía, el IAM y la ECV	53
Tabla 10. Prevalencia de EPOC de acuerdo a edad, sexo y definición de EPOC	53
Tabla 11. Prevalencia e incidencias de EPOC estimadas por sexo y edad.....	55
Tabla 12. Esperanza de vida por sexo y grupo etario	56
Tabla 13. Tasas de mortalidad para los cánceres asociados al tabaco.....	57
Tabla 14. Probabilidades anuales de transición entre los estados de severidad del EPOC de acuerdo a la exposición al tabaco.....	58
Tabla 15. Exceso en la mortalidad de acuerdo al sexo y la severidad del EPOC.....	59
Tabla 16. Expectativa de vida por sexo, edad y nivel de severidad del EPOC.....	59
Tabla 17. Incidencia de muerte o nuevo evento cardiovascular en pacientes con antecedente de un primer IAM	60
Tabla 18. Supervivencia a 10 años ajustada por edad de acuerdo al sexo, para la población del área metropolitana de Minnesota que presentó ECV en el año 2000.....	60
Tabla 19. Riesgo acumulado de recaída después de dos años de cesación	63
Tabla 20. Prevalencia de consumo de tabaco por sexo y grupo de edad.....	67
Tabla 21. Probabilidad anual de IAM, ECV, neumonía y otros eventos cardiovasculares de acuerdo a la intervención.....	69
Tabla 22. Valor UPC por sexo, régimen de afiliación y zona geográfica	73
Tabla 23. Costos EPOC.....	78
Tabla 24. Costos cáncer de pulmón.....	78
Tabla 25. Costos cáncer de cavidad oral	78
Tabla 26. Costos cáncer de esófago.....	79
Tabla 27. Costos cáncer de laringe.....	79
Tabla 28. Costos cáncer de riñón	79
Tabla 29. Costos cáncer de vejiga.....	80
Tabla 30. Costos cáncer gástrico.....	80
Tabla 31. Costos cáncer de páncreas.....	80
Tabla 32. Costos IAM	81
Tabla 33. Costos cáncer de cuello uterino	81
Tabla 34. Costos ACV, neumonía y otras cardiovasculares.....	81
Tabla 35. Costos usados en el análisis	82
Tabla 36. Riesgos acumulados estimados por el modelo y reportados por GLOBOCAN de acuerdo al sexo, para los cánceres asociados al tabaco	83
Tabla 37. Datos clínicos usados en el análisis	95
Tabla 38. Resultados análisis de costo-efectividad.....	96

Tabla 39. Análisis de sensibilidad determinístico estudio de costo-efectividad.....	96
Tabla 40. Media, mediana, percentiles 2,5% y 97,5% del Beneficio Neto en Monetario de las alternativas farmacológicas para la cesación del tabaquismo	98
Tabla 41. Análisis de sensibilidad impacto presupuestal.....	101

Lista de figuras

Figura 1. Metodología revisión sistemática de la literatura	36
Figura 2. Modelo BENESCO.....	44
Figura 3. Modelo de simulación de eventos discretos de la historia natural del tabaquismo	48
Figura 4. Líneas de tiempo de los eventos que ocurren en los individuos simulados	48
Figura 5. Modelos de regresión para la prevalencia de EPOC por sexo	54
Figura 6. Incidencia y mortalidad estimada y observada para cáncer de cavidad oral por sexo y edad	84
Figura 7. Incidencia y mortalidad estimada y observada para cáncer de esófago por sexo y edad	84
Figura 8. Incidencia y mortalidad estimada y observada para cáncer de estómago por sexo y edad	85
Figura 9. Incidencia y mortalidad estimada y observada para cáncer de páncreas por sexo y edad	86
Figura 10. Incidencia y mortalidad estimada y observada para cáncer de laringe por sexo y edad	86
Figura 11. Incidencia y mortalidad estimada y observada para cáncer de pulmón por sexo y edad	87
Figura 12. Incidencia y mortalidad estimada y observada para cáncer de vejiga por sexo y edad	88
Figura 13. Incidencia y mortalidad estimada y observada para cáncer de riñón por sexo y edad	88
Figura 14. Incidencia y mortalidad estimada y observada para cáncer de cuello uterino por edad	89
Figura 15. Mortalidad estimada y observada para IAM por sexo y edad	90
Figura 16. Mortalidad estimada y observada para EPOC por sexo y edad	91
Figura 17. Mortalidad estimada y observada para ECV por sexo y edad	92
Figura 18. Mortalidad estimada y observada para otras cardiovasculares por sexo y edad	93
Figura 19. Mortalidad estimada y observada para neumonía por sexo y edad.....	94
Figura 20. Curva de aceptabilidad de las terapias farmacológicas para la cesación del tabaquismo	98
Figura 21. Impacto presupuestal de la inclusión de la vareniclina al sistema de salud de Colombia de acuerdo al porcentaje de uso durante el primer año	99
Figura 22. Porcentaje de impacto sobre UPC de la inclusión de la vareniclina al sistema de salud de Colombia durante los 5 años evaluados	100

Lista de abreviaturas

APD	Años perdidos por enfermedad/discapacidad
ASTHO	Association of State and Territorial Health Officials
ATC	Sistema de clasificación Anatómica, Terapéutica, Química
AVG	Años de vida ganados
AVAC	Años de vida ajustados por calidad (QALY en inglés)
AVAD	Años de vida ajustados por discapacidad (DALY en inglés)
AVP	Años de vida perdidos
BNM	Beneficio Neto Monetario
CMCT	Convenio Marco para el Control del Tabaco
CUPS	Clasificación única de procedimientos en salud
DANE	Departamento Administrativo Nacional de Estadística
ECV	Enfermedad Cerebro Vascular
ENFREC	Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades Crónicas
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
EPS	Empresas Promotoras de Salud
EQ-5D-3L	European Quality of Life-5 Dimensions-3 Levels
FDA	Food and Drug Administration
IAM	Infarto Agudo de Miocardio
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
INC	Instituto Nacional de Cancerología
OMS	Organización Mundial de la Salud (WHO en inglés)
RCE	Razón de costo-efectividad
RCEI	Razón de costo-efectividad incremental
NICE	The National Institute for Clinical Excellence
RR	Riesgos relativos
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
UPC	Unidad de pago por capitación

Introducción

El tabaquismo es un problema de salud pública a nivel mundial; según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el tabaco es responsable de la muerte de 1 de cada 10 adultos causando 6 millones de muertes en el año 2011 y si los patrones actuales continúan, se producirán alrededor de 8 millones de muertes en el año 2030 a nivel mundial (1).

El tabaco constituye la principal causa de enfermedad y muerte prematura en el mundo; se estimó que el año 2000 ocurrieron 5 millones de muertes prematuras asociadas al tabaco, de las cuales 2,6 millones fueron en países en desarrollo y 3,7 millones en hombres. Alrededor del 60% de las muertes en hombres y el 40% en mujeres, fueron en edades entre los 35 a 65 años (2). El tabaco se asocia al desarrollo de enfermedades como: los cánceres de pulmón, laringe, vejiga, estómago, cuello uterino, páncreas, riñón, el infarto agudo de miocardio (IAM), la enfermedad cerebrovascular (ECV), la leucemia, la neumonía y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

El tabaquismo es un problema de salud pública importante tanto en países desarrollados, como en aquellos en vías de desarrollo. Datos actuales sobre la prevalencia del tabaquismo muestran una tendencia a la baja en adultos de países desarrollados, sin embargo en los países en desarrollo se estima que soportarán la mayor carga de mortalidad, alrededor del 70% de las defunciones proyectadas (3).

En Colombia se estima que el tabaco es responsable de 674.262 años de vida perdidos y se le atribuye el 15,9% de todas las muertes, lo que corresponden a 26.460 muertes por año (4). La Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades Crónicas (ENFREC II-1999), mostró que la prevalencia de fumadores en la población adulta (18 a 69 años) fue de 19,8%(5). Datos recientes de la Encuesta Nacional de Salud 2007 sugieren una reducción de las prevalencias tanto en el grupo de 18 a 69 años (12,8%) como en los jóvenes de 18 a 29 años (10,7%), con prevalencias mayores en los departamentos de Antioquia, Bogotá, Cundinamarca, Santander y Valle del Cauca(6). A pesar de la diferencia, existe incertidumbre frente a la información, ya que las metodologías usadas por las encuestas no son iguales y la ENS 2007 no se corresponde con la información dada por la encuesta mundial de tabaquismo en escolares adelantada por el INC en el mismo año, en donde se observa prevalencias elevadas (7,4% - 34,1%) en adolescentes (7). El mayor consumo se presentó en hombres y en la población con bajos niveles educativos.

Existe evidencia suficiente que soporta que la cesación del consumo de tabaco reduce el riesgo de muerte por condiciones atribuibles a éste (2). Entre doctores del Reino Unido, quienes abandonaron el hábito de fumar, se observó que muchos de los riesgos asociados al tabaco fueron evitados. En sujetos que cesan el consumo de tabaco antes de la edad media (entre 25 a 35 años), se evitan más del 90% de los casos de cáncer de pulmón atribuibles al tabaco, alcanzando una esperanza de vida similar a la de las personas que nunca han fumado.

Aunque se ha observado que los fumadores podrían dejar de fumar por su propia cuenta, se estima que el 90 % de estos individuos recaen en un lapso menor de un año. Existe evidencia de buena calidad de que las intervenciones farmacológicas aumentan la probabilidad de cesación cuando son comparadas contra placebo, con bajo riesgo de presentar eventos adversos asociados al uso de éstas (8). Dentro de las intervenciones farmacológicas para la cesación del tabaquismo, se encuentran las terapias de sustitución de nicotina, el buprónion, la vareniclina, entre otras, las cuales difieren en su efectividad y costos.

Adicionalmente se debate a nivel mundial si los sistemas de salud deberían financiar este tipo de terapias, debido a los potenciales beneficios en salud que se obtendrían con el uso de éstas. Sin embargo la carga económica que podría representar para un sistema de salud la implementación de estas terapias, en razón a que los ahorros potenciales ocurren en el largo tiempo, generan la necesidad de conocer la relación entre los costos y resultados en salud de estos tratamientos y el impacto en los presupuestos de salud que tendría su implementación en un sistema de salud como el de Colombia. Este tipo de información permitiría a los tomadores de decisión asignar los recursos de forma eficiente, priorizando aquellas intervenciones que muestren la mejor relación entre los costos y resultados en salud y que sean viables desde el punto de vista del presupuesto en salud de un país.

En Colombia no se han realizado análisis económicos que evalúen la costo-efectividad y el impacto al presupuesto de salud de las terapias farmacológicas para la cesación del tabaquismo. Por lo tanto, este estudio tiene por objetivo dar respuesta a las siguientes preguntas:

- ¿Son costo-efectivas las terapias farmacológicas para la cesación del tabaquismo en Colombia?
- ¿Son financiables por el sistema de salud colombiano las terapias farmacológicas para la cesación del tabaquismo?

Justificación

Las enfermedades atribuibles al tabaco generan una carga alta en costos y enfermedad para el país. Por lo tanto, es importante evaluar estrategias de control del hábito de fumar, entre las cuales se encuentran los tratamientos farmacológicos, los cuales han demostrado ser eficaces en la cesación del tabaquismo. Sin embargo, existen varios de estos tratamientos, con costos y efectos diferenciales, por lo cual es necesario realizar estudios que permitan evaluar los costos y beneficios de estas intervenciones de tal forma que puedan ser priorizadas aquellas intervenciones que muestren una mejor relación entre los costos y beneficios en salud. Adicionalmente, es necesario evaluar la viabilidad financiera de la implementación de estas intervenciones en el país. Los análisis de costo-efectividad e impacto al presupuesto son herramientas que permiten realizar estas evaluaciones, de ahí la necesidad de desarrollar un estudio de costo-efectividad e impacto al presupuesto de las terapias farmacológicas para la cesación del tabaquismo en Colombia.

Objetivos

Objetivo primario

Evaluar la costo-efectividad e impacto al presupuesto de diferentes terapias farmacológicas para la cesación del tabaquismo en Colombia.

Objetivos secundarios

- Determinar la eficacia de las terapias de remplazo de nicotina para la cesación del hábito de fumar.
- Determinar la eficacia del buprónion para la cesación del hábito de fumar.
- Determinar la eficacia de la vareniclina para la cesación del hábito de fumar.
- Evaluar la costo-efectividad de las terapias farmacológicas para la cesación del tabaquismo.
- Estimar el impacto al presupuesto, de la inclusión de las terapias farmacológicas para la cesación del tabaquismo al plan obligatorio de salud de Colombia.

1. Marco teórico

1.1 Epidemiología

Actualmente se estima que en el mundo uno de cada tres adultos fuma, lo que equivale a 1.300 millones de personas, de los cuales 145 millones se ubican en la región de las Américas. La prevalencia mundial de tabaquismo en adultos es del 24,0% (9), en la región de las Américas es del 22,0%(10). La prevalencia de consumo de tabaco en adultos en la región de las Américas es marcadamente superior en hombres con un 40,0%, mientras que en mujeres es del 9%; sin embargo, en adolescentes la prevalencia es similar en ambos sexos en casi todos los países, lo que habla de la feminización del hábito de fumar (10).

Para el 2013 en Colombia el 42,1% de las personas entre 12 y 65 años manifestaron haber fumado cigarrillos alguna vez en su vida y en el último año el 22,9%. La prevalencia es mayor en hombres 53,6% en comparación al 31,2% observado en las mujeres. La incidencia anual de inicio del tabaquismo fue de 1,9% en toda la población, siendo mayor en hombres 2,84% que en mujeres 1,25%. La edad de inicio promedio fue 16,82 años con un diferencia de aproximadamente un año entre hombres y mujeres 16,26 y 17,74 respectivamente (11).

En nuestro país mueren anualmente 26.460 personas por causas atribuibles al cigarrillo como el cáncer de pulmón, el cáncer de vías respiratorias altas, el cáncer de vejiga, IAM, EPOC, entre otras (4). Además de la mortalidad, existen costos sociales importantes asociados a discapacidad. En el 2000 unos 8,6 millones de personas tenían por lo menos una enfermedad crónica por fumar o haber fumado y muchas de estas sufrían simultáneamente de más de un problema relacionado con el hábito de fumar. Las enfermedades que con mayor frecuencia se consideran son la bronquitis crónica, enfisema pulmonar, IAM, ECV y el cáncer (12).

El riesgo de sufrir un ECV disminuye a un ritmo constante si se deja de fumar. Después de 5 a 15 años de haber abandonado el cigarrillo, los ex-fumadores tienen el mismo nivel de riesgo de sufrir un accidente cerebro vascular que las personas que nunca han fumado (13).

Los fumadores tienden a incurrir en costos médicos más altos, a realizar más consultas médicas y a ser hospitalizados con más frecuencia y por tiempos más prolongados. Es más probable que

los fumadores faltan más al trabajo en comparación con los no fumadores y sus enfermedades tienden a prolongarse en el tiempo. Se estima que en Estados Unidos los fumadores adultos de sexo masculino pierden en promedio 13,2 años de vida y las fumadoras 14,5 años (14).

Los costos médicos directos para Colombia relacionados con la atención de las enfermedades atribuibles al tabaco, como cardiovasculares (IAM), EPOC, cáncer de pulmón, entre otras, fueron estimados en \$4,2 billones de pesos, lo que equivale a un 0,6% del producto interno bruto (PIB) de Colombia para el año 2013(4).

La dependencia al tabaco es una enfermedad crónica que requiere a menudo repetidas intervenciones y múltiples intentos para dejar de fumar. Existen tratamientos eficaces, que pueden aumentar significativamente las tasas de abstinencia a largo plazo (15). La consejería y los medicamentos son efectivos para el tratamiento de la dependencia del tabaco. La combinación de consejería y medicamentos es más eficaz que cualquiera de las dos intervenciones solas. Por lo tanto, los médicos deberían alentar a todas las personas fumadoras a intentar dejar el tabaco. Aunque el 70% de los fumadores dicen que quieren dejar de fumar y alrededor de un 40% intenta dejar de fumar cada año, sólo el 4% al 7% tienen éxito sin ayuda (15).

La nicotina tarda 10 segundos en llegar al sistema nervioso central (SNC) una vez se ha inhalado (14, 16), enlazándose con receptores nicotínicos acetil colinérgicos, por preferencia a receptores alfa cuatro beta dos ($\alpha 4\beta 2$) localizados en el área tegmental ventral, lo cual genera liberación de dopamina en el núcleo acumbens (activa el centro de recompensa del cerebro); que es el encargado de la gratificación y satisfacción a corto plazo y del efecto generador de dependencia (17). La tolerancia se desarrolla después de su uso a largo plazo, lo cual genera una supra-regulación y desensibilización de los receptores nicotínicos en el área tegmental ventral, lo que da como resultado los síntomas de abstinencia generando la perpetuación del círculo e incrementando en el consumo a través de la frecuencia y la intensidad de la inhalación (18).

1.2 Intervenciones farmacológicas

El 21 de mayo de 2003 la Organización Mundial de la Salud (OMS) propone el convenio marco para el control del tabaquismo a nivel mundial y en el 2007 se ratifica dicho convenio. Colombia se adhiere a este convenio el 1 de octubre del 2004 y en 2009 se expide la Ley 1335 que incorporando la mayoría de los puntos del convenio limita el acceso a esta sustancia y prohíbe la

publicidad. Se espera que como consecuencia de estos avances en las políticas antitabaco las prevalencias de tabaquismo se reduzcan progresivamente (19).

La prevención del tabaquismo permitirá disminuir las causas de mortalidad relacionadas con el tabaco, así como los costos asociados al tratamiento de enfermedades crónicas originadas por este hábito. Sin embargo, el efecto de la legislación sobre la prevalencia de tabaquismo y el subsecuente efecto de la reducción en el número de fumadores son efectos de largo plazo; en este contexto, dejar de fumar es la acción que más rápidamente empieza a arrojar resultados sobre la reducción de la mortalidad (2).

Muchos fumadores intentan dejar de fumar al menos una vez en su vida; a pesar de esto solamente el 2,5% de estos logra mantenerse abstemio cada año (20). Numerosos medicamentos y terapias eficaces están disponibles para el tratamiento de la dependencia al tabaco; estas sustancias han sido clasificadas como terapias de primera y segunda línea (21) (tabla 1). Algunas de estas sustancias están contraindicadas en poblaciones especiales en las que su eficacia no está probada (las mujeres embarazadas, en período de lactancia, los usuarios de tabaco sin humo, y los adolescentes).

Tabla 1. Terapias farmacológicas para la cesación del tabaquismo

Primera línea	Segunda línea	Otras aprobadas por la FDA
Medicaciones basadas en nicotina <ul style="list-style-type: none"> • Goma de nicotina • Parche de nicotina • Inhaladores de nicotina • Espray de nicotina • Pastillas sublinguales de nicotina Medicaciones no basadas en nicotina <ul style="list-style-type: none"> • Antagonistas (buprónion) 	<ul style="list-style-type: none"> • Clonidina • Nortriptilina 	<ul style="list-style-type: none"> • Fluoxetina • Sertralina • Paroxetina • Naltrexona • Rimonabant • Doxepin • Moclobemida • Selegilina

<ul style="list-style-type: none"> • Agonistas parciales (vareniclina y cistisina) 		
---	--	--

FDA: Food and Drug Administration

Fuente: Tomado y adaptado de Ruger JP y et al (22)

Los métodos y productos para ayudar a los fumadores a dejar de fumar funcionan a través de la modificación de aspectos biológicos y psicológicos relacionados con la dependencia a la nicotina. Cuando una persona dependiente a la nicotina suspende su consumo se produce el síndrome de abstinencia caracterizado por irritabilidad, ira, impaciencia, inquietud, dificultad para concentrarse, insomnio, aumento del apetito, ansiedad y depresión (14-16, 20).

La consejería para dejar de fumar por un profesional de la salud, incrementa las tasas de abandono del hábito a pesar de que la consejería se realice una sola vez y sea de corta duración (3 minutos o menos). El asesoramiento más intensivo puede ser aún más útil; además es más efectivo cuando la intervención la realiza un médico, a pesar de que las tasas de cesación también se afectan positivamente cuando la consejería la realiza otro profesional de la salud con probabilidades de cesación entre 1,5-1,7 veces mayores comparado con la no intervención (14, 15).

Dado que durante el proceso de cesación se pueden presentar recaídas, relacionadas con la dependencia a la nicotina, se ha demostrado una mayor eficacia de las terapias cuyas intervenciones incluyen opciones farmacológicas como el uso de terapias de reemplazo de nicotina, buprónion y vareniclina (14-16, 20, 21). La terapia de reemplazo de nicotina puede ser administrada utilizando diferentes presentaciones, ésta disminuye los síntomas de abstinencia y aumenta las probabilidades de cesación de 1,5 hasta 3,0 veces (14, 16, 20).

El buprónion, es un antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina; actúa como un antagonista débil de los receptores de nicotina. Por su efecto sobre las vías de serotonina- noradrenalina produce un efecto antidepresivo que puede mejorar los desenlaces relacionados con depresión (21). Fue aprobado para el tratamiento de cesación en 1999 y se ha visto que duplica las posibilidades de dejar de fumar después de 6 meses de tratamiento (15, 16, 20, 21).

La vareniclina, es un agonista parcial de receptores nicotínicos acetil colinérgicos, por preferencia a receptores alfa cuatro beta dos ($\alpha 4\beta 2$) localizados en el área tegmental ventral, el cual es el encargado de la gratificación y satisfacción a corto plazo y del efecto generador de dependencia. El fármaco bloquea la satisfacción que produce el fumar mediante el bloqueo de la nicotina que se une con estos mismos receptores. Estudios que evalúan este fármaco han mostrado aumento de las tasas de cesación (15, 16, 20, 21).

El rimonabant es un antagonista de los receptores centrales CB1 de los mamíferos. Los estudios en animales sugieren que este receptor puede desempeñar un papel en los efectos de refuerzo de las drogas de abuso como nicotina. Así, se ha propuesto que los antagonistas CB1 puede tener valor en la terapia para dejar de fumar (21).

Diversos psicofármacos han sido evaluados y encontrados ineficaces en la cesación del tabaco. En particular, los antidepresivos (como los inhibidores de recaptación de serotonina, inhibidores de la monoaminoxidasa y los tricíclicos) ansiolíticos y otras drogas (buspirona, diazepam, doxepina, meprobamat, y ondansetrón) no son eficaces (16). Terapia de vacunación como anorexígena, beta-bloqueantes, el acetato de plata son ineficaces y pueden resultar perjudiciales (15, 16, 21).

La atropina y la escopolamina como terapia combinada para dejar de fumar generan efectos secundarios marcados sin cambios en las probabilidades de cesación (15, 20, 21).

1.3 Evaluaciones económicas en salud

1.3.1 Racionalidad de las evaluaciones económicas en salud

La difusión creciente de nuevas tecnologías de alto costo para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades en los años 70, asociadas a los vacíos de conocimiento de los tomadores de decisiones y de los profesionales sanitarios llevaron a un incremento desmedido en la demanda de los recursos en salud, lo cual generó a nivel mundial la necesidad de realizar evaluaciones de tecnologías sanitarias, con el fin de identificar las estrategias de tamización, diagnóstico, tratamiento y pronóstico más efectivas, con el objetivo de influenciar las conductas clínicas, administrativas y políticas que promovieran una óptima utilización de los recursos y una oferta de servicios sanitarios apropiada, efectiva y segura(23).

El crecimiento acelerado de nuevas tecnologías sanitarias hace que la práctica clínica actual disponga de una enorme cantidad de intervenciones, procedimientos, dispositivos, etc. sobre los cuales elegir. Los procesos de adopción de tecnologías pueden estar influenciados por el atractivo que supone la innovación tecnológica, por la facilidad en la consecución de información o por su disponibilidad; no obstante, se espera que las decisiones clínicas se basen en información científica, de calidad e imparcial (24, 25). Lo anterior ha impulsado el desarrollo de evaluaciones de eficacia, efectividad, equidad y financieras aplicadas a una determinada tecnología y que en conjunto constituyen lo que se denomina Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS). La evaluación económica de tecnología sanitaria (EETS) hace parte del conjunto de ETS que mediante herramientas propias del análisis económico convencional aporta información para los tomadores de decisiones sobre los efectos en términos de eficiencia económica de las diferentes alternativas de tecnología sanitaria a elegir (26). La evaluación de tecnologías sanitarias es una forma de investigación que examina las consecuencias técnicas, sociales, económicas, éticas y legales derivadas del uso de la tecnología, que se producen a corto y largo plazo, y que pueden ser directas e indirectas, tanto sobre los efectos deseados como sobre los indeseados(25).

Los fundamentos teóricos de la evaluación económica están en la teoría económica del bienestar. A la luz de esta teoría, la evaluación económica se define como el análisis de la contribución de una política, una decisión o una intervención al bienestar de la población con el propósito de utilizar los recursos de la forma más “eficiente”, es decir buscando alcanzar un estado óptimo, definido como un estado en el que cualquier cambio en el uso de los recursos disminuye el bienestar de algunos de los agentes involucrados. El propósito de la evaluación es ayudar a los tomadores de decisión a hacer elecciones racionales, a decidir de forma coherente, con determinados objetivos y restricciones (27).

En el campo de la salud, la evaluación económica aporta herramientas para que los tomadores de decisión incluyan criterios económicos sobre si se debe y cómo asignar recursos escasos a determinadas alternativas de intervención en salud teniendo en cuenta que, a cualquier nivel dado de recursos disponibles, la sociedad desea maximizar el total de beneficios agregados en salud (28). En este contexto, la eficiencia se evalúa en función de cómo las intervenciones logran maximizar unidades de resultado determinadas como años de vida ganados, años de vida ajustados con calidad, etc., al mínimo costo. Por el contrario se genera ineficiencia cuando existe la posibilidad de obtener mayores beneficios alterando la asignación de recursos. La evaluación económica en salud busca estudiar la distribución de los recursos disponibles para obtener el

mejor resultado posible en el estado de salud de la población. La evaluación económica entonces se relaciona con la maximización de beneficios más que con la contención de costos (29).

Las primeras evaluaciones económicas en el campo de la salud se publicaron en los años 60's y han venido creciendo en número e impacto. En los años 90, varios países introdujeron la evaluación económica en su normatividad legal como elemento central en la decisión acerca de reembolsos de nuevos medicamentos (30) (Australia, 1992, Nueva Zelanda, 1993, Ontario y Columbia Británica en Canadá, 1995y 1996).

En Europa, la evaluación económica de tecnología sanitaria se ha venido introduciendo dentro de los esquemas de decisión en diferentes sistemas de salud desde la segunda mitad de los 90s (31), proceso que ha resultado en la creación de mecanismos tendientes a estandarizar la metodología de evaluación, como en el caso de los proyectos Harmonization by Consensus of the Methodology for Economic Evaluation of Health Care Technologies - HARMET y European Network on Methodology and Application of Economic Evaluation Techniques - EUROMET.

En Latinoamérica hay poca evidencia del desarrollo y utilización de la evaluación económica de tecnologías sanitarias, si bien vale la pena mencionar el proyecto Thematic Network on the Economic Evaluation of Healthcare and its Applications to Decision Making in Latin American Countries - NEVALAT, financiado por la Unión Europea y cuyo producto fueron las primeras guías de evaluación económica de tecnología sanitaria desarrolladas para el sistema de salud cubano (32).

En Colombia la difusión del tema lleva cerca de una década (33), pero todavía no se ha consolidado un fuerte movimiento investigativo, a juzgar por el escaso número de publicaciones. Tal situación se refleja en la conformación del listado del Plan Obligatorio de Salud (POS), para cuya elaboración son pocas las evaluaciones económicas realizadas, a pesar de la intención de los legisladores que ha sido plasmada en las motivaciones de la normatividad.

Johannesson (34) plantea la evaluación económica de tecnología sanitaria puede ser usada especialmente en el desarrollo de guías de práctica clínica y sugiere que el Estado sirva de filtro para la introducción de nuevas tecnologías. Una de las debilidades de este enfoque es que puede ocurrir que una terapia sea costo-efectiva en algunos grupos de pacientes, pero no costo-efectiva para otros. El autor sugiere efectuar la aprobación de la nueva terapia exclusivamente para el grupo donde es costo-efectiva, pero a la vez advierte sobre la dificultad para el sistema de lidiar

con los clínicos en el sentido de hacer que la terapia sea utilizada únicamente en la indicación aprobada.

La principal área de aplicación ha sido el reembolso de medicamentos (de hecho la evaluación de medicamentos ha tomado vida propia en la farmacoeconomía) en diferentes sistemas. En Estados Unidos las Pharmacy Benefit Management Companies – PBMs- han generado la infraestructura necesaria para incorporar los estudios de costo-efectividad en sus decisiones de listados de medicamentos, lo que les permite tener bases más sólidas en la negociación de precios con los fabricantes (35). Así, el criterio de costo-efectividad puede funcionar para determinar si un medicamento tiene un precio razonable (36).

En la Columbia Británica (Canadá), dentro del programa Pharmacare (programa gratuito y universal para la población más necesitada) (37), los nuevos medicamentos son evaluados críticamente por dos comités científicos independientes, uno terapéutico y otro farmacoeconómico. Estas evaluaciones son revisadas conjuntamente por el Drug Benefit Committee, que con base en la evidencia presentada, define si el medicamento es rechazado del plan o si adquiere el status de beneficio restringido o de beneficio total; si los medicamentos pueden ser prescritos únicamente por especialistas y/o restringido a ciertos grupos de pacientes. Cabe resaltar que el propósito de este esquema no es el de contención de costos sino el de maximizar los beneficios de salud. De hecho el comité farmacoeconómico crea un rango de los productos desde su costo-eficiencia y el seguro gasta su presupuesto para nuevos medicamentos yendo en orden descendente en la lista hasta que los recursos son copados.

En Suecia, la evidencia de costo-efectividad se introdujo en la decisión de reembolso de medicamentos en 2002(36). El Consejo de Beneficios Farmacéuticos decide sobre el reembolso de medicamentos basado en cuatro principios: el de la dignidad humana, el de necesidad y solidaridad, el de costo-efectividad y el de utilidad marginal. Este cuerpo directivo mezcla elementos de equidad, solidaridad y eficiencia económica en la toma de sus decisiones.

La experiencia más destacada y analizada a nivel internacional es la de NICE (The National Institute for Clinical Excellence), creado en 1999 por el Servicio Nacional de Salud del Reino Unido y cuyos objetivos son el de mejorar las prácticas de atención a pacientes y reducir desigualdades en el acceso de la población a tratamientos innovadores. Según Sheldon et al. (38), la implementación de las guías de NICE ha sido variable, y su adopción es más factible cuando hay

un fuerte apoyo profesional, una evidencia convincente y estable, y cuando no se incrementan los costos o los fondos ya disponibles.

Cabe anotar que la evidencia de los estudios de evaluación económica también ha sido usada para el caso de nuevos procedimientos médicos, aunque con mayores dificultades, debido a la falta de evidencia clínica. El caso pionero aquí es nuevamente Australia desde 1998 (39).

Por lo anteriormente mencionado es importante anotar que la evaluación económica no tiene por objeto la contención de los costos, en su lugar busca la maximización de los resultados en salud alcanzados con el uso de las tecnologías sanitarias en la población, en un escenario con recursos limitados.

1.3.2 Tipos de evaluación económica en salud

La forma de valorar los resultados en salud puede dar origen a cuatro tipos de análisis o evaluaciones (31, 40). Cuando los resultados se valoran en unidades naturales como años de vida ganados, días de hospitalización, casos evitados, etc., la relación entre costos y resultados da lugar al análisis de costo-efectividad. Cuando existe evidencia suficiente de que las alternativas de intervención comparadas generan la misma efectividad, la evaluación se restringe a identificar la alternativa con menor costo, este análisis se denomina de minimización de costos y se considera un caso especial del análisis de costo efectividad. Cuando los resultados se valoran en función de la utilidad que le produce a un individuo un estado sano de salud como resultado de una intervención, el análisis se denomina de costo-utilidad. Cuando los resultados, al igual que los costos, son valorados en unidades monetarias, el análisis se denomina de costo-beneficio. Existen otros tipos de análisis económicos como los de costo de enfermedad y costo consecuencia, que no son exactamente evaluaciones económicas toda vez que no realizan comparaciones entre costos y resultados (40).

1.3.2.1 Análisis costo-beneficio

En este tipo de estudios, tanto los costos implicados como los resultados clínicos obtenidos son medidos en unidades monetarias (pesos, dólares, etc.). La gran ventaja de estos estudios es que permiten elegir la alternativa que presenta una mejor relación beneficio/costo y un mayor beneficio neto global. Se usan cuando: son importantes efectos diferentes a los de salud (Ej. el proceso de tratamiento en sí mismo), es evaluada solo una tecnología (beneficio neto), la vida es valorada en unidades monetarias o son comparadas actividades a través de la sociedad (41-43).

1.3.2.2 Análisis costo-efectividad

En esta clase de análisis, los resultados clínicos de las opciones evaluadas se van a medir en unidades de efectividad clínica (años de vida ganados, muertes evitadas, vidas salvadas, casos curados, mg de colesterol disminuidos, etc.), y los costos en unidades monetarias. Este tipo de análisis fármaco-económico es el que más se emplea en el área sanitaria. Se usan cuando las efectividades de las tecnologías comparadas son diferentes o cuando son comparadas las efectividades de actividades con el mismo propósito (41, 44).

1.3.2.3 Análisis costo-utilidad

Este análisis también se considera un tipo de análisis de costo efectividad que incluye en sus medidas de resultado, tanto la cantidad como la calidad de vida. En ese sentido integra la esperanza de vida de los pacientes y la calidad de vida relacionada con su estado de salud (31). En esta clase de análisis, la medida que usualmente se emplea son los AVACs (QALYs en inglés), los cuales están basados en unir cantidad y calidad de vida, está última medida a través de la preferencia o utilidad para los pacientes de los resultados que van a producir las alternativas en evaluación. Se usan cuando la calidad de vida es un resultado importante o cuando son comparadas actividades en el sector salud (41, 45).

1.3.2.4 Análisis de minimización de costos

En esta clase de estudios se comparan los costos de dos o más alternativas que presenten idénticos resultados clínicos, eligiendo al final aquella que presente un menor costo global. Este tipo de análisis es usado cuando las tecnologías comparadas tienen igual efectividad (41, 42).

1.3.2.5 Análisis de Costo de la Enfermedad

Este análisis muestra el costo que una enfermedad le trae a la sociedad durante un período específico de tiempo. Es un simple análisis de costos, las consecuencias para la salud no se evalúan. Los costos totales se calculan, pero no los costos incrementales. Se suman todos los gastos ocasionados por la enfermedad. Este tipo de análisis no es suficiente para tomar decisiones relacionadas con procesos de elección, debido a que los resultados sólo describen los costos de la enfermedad y no muestran la relación de costos y los beneficios de salud para los pacientes (46).

1.3.2.6 Análisis de Costo-Consecuencia.

Ha sido definido como un análisis en el que los costos y los efectos son calculados, pero no son agregados en función de los años ajustados por calidad o de las razones de costo-efectividad. Este tipo de análisis proporciona una descripción completa de la información de una terapia con un medicamento u otra intervención en salud, y también es conceptualmente más sencillo. En general este tipo de análisis, hace que el impacto del nuevo tratamiento sea lo más comprensible y transparente posible, permitiendo a los tomadores de decisiones seleccionar los componentes más relevantes desde su perspectiva, y también da la confianza en que los datos son creíbles para ser usados como la base de la decisión en la asignación de recursos (46).

1.3.3 Metodologías internacionales para la realización de estudios de evaluación económica en salud

Se revisaron las metodologías para la realización de estudios de evaluación económica de los siguientes países y organizaciones (25, 29, 32, 46-63):

- Noruega
- Escocia
- Italia
- Portugal
- Rusia
- Canadá (CADTH)
- Nueva Zelanda
- Brasil
- Hungría
- México
- Bélgica
- Cuba
- Canadá (CCOHTA)
- Ontario
- Dinamarca
- Polonia
- Austria
- Organización Panamericana de la Salud (OPS)
- Colombia manual metodológico para la elaboración de guías ministerio

- Colombia instructivo para la incorporación de las evaluaciones económicas a las guías
- Colombia manual metodológico para la elaboración de guías UNAL
- Colombia manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud del IETS
- Organización Mundial de la Salud (OMS)
- Alemania
- Reino Unido
- Países Bajos
- Irlanda
- Suecia
- Australia

De la revisión se evidencio, que existe variabilidad en la metodología usada para la realización de las evaluaciones económicas como se muestra a continuación.

1.3.3.1 Perspectiva

La mayoría de las guías internacionales revisadas recomiendan la perspectiva social para la estimación de los costos. Sin embargo, esta perspectiva es raramente implementada por las dificultades técnicas en la recolección de la información (54). Las guías de países con larga tradición en el desarrollo de evaluaciones económicas en salud como Inglaterra, Australia y Nueva Zelanda, adoptan una perspectiva diferente a la social; en estos países la perspectiva del Sistema Nacional de Salud es la usada. En Alemania la perspectiva recomendada es la del asegurado al Sistema de Aseguramiento en Salud, en esta perspectiva se incluyen los costos relacionados con el sistema y los co-pagos que pagan los asegurados (tabla 2).

Tabla 2. Perspectivas usadas en las evaluaciones económicas

País	Social	Sistema de salud	Asegurado o	Otras
Noruega	X	X		
Escocia	X	X		
Italia	X			
Portugal	X			
Rusia	X	X	X	X
Canadá (CADTH)	X			
Nueva Zelanda			X	

Brasil	X	X		
Hungría	X	X		X
México		X		
Bélgica	X		X	
Cuba	X			
Canadá (CCOHTA)	X			
Ontario	X			
Dinamarca	X			
Polonia	X			
Austria	X	X		X
Organización Panamericana de la Salud (OPS)	X			
Colombia manual metodológico para la elaboración de guías ministerio				X
Colombia instructivo para la incorporación de las evaluaciones económicas a las guías	X			
Colombia manual metodológico para la elaboración de guías UNAL	X			
Colombia manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud del IETS		X		
Organización Mundial de la Salud (OMS)	X			
Alemania			X	
Reino Unido		X		
Países Bajos	X			
Irlanda		X		
Francia	X			
Suecia	X			
Australia		X		

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)

Social: incluye todos los costos y todos los beneficios para la salud resultantes de la intervención, independientemente del hecho de quién paga y quién se beneficia del tratamiento en cuestión

Sistema de salud: incluye los costos que afectan al sistema de salud

Asegurado: incluye los costos que afectan al sistema de salud y los co-pagos de los pacientes

Otros: en esta categoría se incluyen las perspectivas de los paciente, familiares, hospitales entre otras

1.3.3.2 Requerimientos de evidencia

La mayoría de las guías revisadas recomiendan el uso de revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis para la valoración de la eficacia de las intervenciones en evaluación. En la mayoría de guías se sugiere el uso de la meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados, como la primera fuente para la obtención de la eficacia de las intervenciones en evaluación.

1.3.3.3 Valoración de la efectividad

La mayoría de las guías revisadas recomiendan los años de vida ajustados por calidad (AVAC) como medida de resultado en salud. Las guías de países latinoamericanos recomiendan los años de vida ganados (AVG) o medidas de eficacia naturales (ej. muertes evitadas, casos diagnosticados, etc.), esto debido a la ausencia de estimaciones de AVAC para estos países. Los Alemanes recomiendan el uso de medidas naturales para la realización de los estudios de costos-efectividad, los desarrolladores de esta metodología consideran que los AVAC tienen problemas metodológicos relacionados con la equidad cuando son usados para priorizar entre patologías, sin embargo pueden ser usados cuando se comparan intervenciones dentro de una misma área terapéutica, en donde los problemas de equidad pueden que no apliquen (54).

El IETS (63) recomienda el uso de los AVAC como medida de resultado en salud y ante la ausencia en el país de pesos de estados de salud necesarios para la obtención de estos, recomiendan usar los estimados en EEUU para población latina o los obtenidos de una revisión de la literatura de estudios que hayan obtenidos estos, garantizando que: 1) la ponderación de utilidad corresponda al instrumento EQ-5D-3L y 2) dicho valor haya sido estimado mediante las técnicas del intercambio temporal o juego estándar (tabla 3).

Tabla 3. Medidas de resultado en salud usadas en las evaluaciones económicas

País	AVAC	AVAD	AVG	Naturales
Noruega	X		X	X
Escocia	X			
Italia	X			X
Portugal	X		X	X
Rusia	X			
Canadá (CADTH)	X			
Nueva Zelanda	X			

Brasil			X	X
Hungría	X			
México			X	X
Bélgica	X			
Cuba				
Canadá (CCOHTA)	X			
Ontario	X			
Dinamarca	X			
Polonia	X			
Austria	X			
Organización Panamericana de la Salud (OPS)				
Colombia manual metodológico para la elaboración de guías ministerio				
Colombia instructivo para la incorporación de las evaluaciones económicas a las guías			X	
Colombia manual metodológico para la elaboración de guías UNAL			X	
Colombia manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud del IETS	X			
Organización Mundial de la Salud (OMS)		X		
Alemania				X
Reino Unido	X			
Países Bajos	X			
Irlanda	X			
Francia	X		X	
Suecia	X			
Australia	X		X	

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)

AVAC: años de vida ajustados por calidad

AVG: años de vida ganados

AVAD: años de vida ajustados por discapacidad

1.3.3.4 Valoración de los costos

En los documentos revisados, los costos incluidos en las evaluaciones económicas dependen de la perspectiva seleccionada. La perspectiva social es la más amplia de todas, en esta se incluyen los costos directos e indirectos asociados a las intervenciones en evaluación, estén o no relacionados con el sistema de salud (ej. costo por pérdida de productividad, gastos de bolsillo, costos asociados al cuidado por la familia, etc.). En las guías se recomienda que la valoración monetaria, se realice usando fuentes oficiales y que tengan representatividad de país.

1.3.3.5 Tasa de descuento

En general hay acuerdo en aplicar descuento a los costos en las guías revisadas, para los resultados las guías lo recomiendan, pero algunas sugieren tasas de descuento diferenciales (menor para los resultados en salud) o que se evalúen en los análisis de sensibilidad los resultados sin descuento. En relación al valor al cual se debe descontar la mayoría está entre el 3% al 5%, siendo el último el valor el más recomendado. Se sugiere, que se evalúen en los análisis de sensibilidad tasas de descuento del 0%, 3%, 5%, 7% y 12%. El IETS recomienda para Colombia una tasa de descuento del 5% y evaluar en los análisis de sensibilidad tasas del 0%, 3,5%, 7% y 12% (63).

1.3.3.6 Modelos matemáticos

Todas las guías consideran que los modelos matemáticos son parte integral de las evaluaciones económicas, ya que estos permiten adaptar los resultados de eficacia al contexto local (ej. adherencia al tratamiento, coberturas, acceso, etc.), ampliar los horizontes de tiempo de los estudios clínicos para poder evaluar los efectos en los costos y resultados futuros con las intervenciones en evaluación y evaluar en un solo modelo todas las intervenciones que están indicadas para una condición en particular, información que difícilmente se encuentra en un único estudio clínico.

Ninguna de las guías recomienda el uso de un modelo en particular, el modelo seleccionado (árboles de decisión, modelos de Markov, simulación de eventos discretos, modelos de agente y modelos dinámicos) depende de las características de la condición o enfermedad en evaluación (aguda, crónica, que presente recurrencias, enfermedades transmisibles, etc.).

1.3.3.7 Presentación de los resultados

Se recomienda presentar los costos y resultados en salud totales alcanzados con las intervenciones en evaluación, los costos y resultados incrementales y el cálculo de las razones de costo-efectividad y costo-efectividad incremental. La guía Alemana, recomienda que las intervenciones se presenten en la frontera eficiente y que esta sea usada para determinar el precio al cual sería recomendable una tecnología en el sistema de salud de Alemania (54).

El uso de umbrales generalmente está recomendado, la guía de la OMS que recomienda el uso del producto interno bruto (PIB) por habitante como umbral, determinando que una intervención es muy costo-efectiva si la razón de costo-efectividad incremental está por debajo del PIB, costo-efectiva si está en 2 a 3 veces el PIB y no costo-efectiva si el mayor a 3 veces el PIB (62).

La guía polaca menciona que el valor umbral máximo de disposición a pagar por año de vida ganado (LYG por sus siglas en inglés) o por año de vida ajustado por calidad (QALY por sus siglas en inglés) se realizan sobre la base del PIB per cápita, la experiencia internacional sugiere que el umbral estaría entre 0,7 - 2,3 por PIB (con una media de 1,5). En 2001 el PIB per cápita en Polonia era US \$ 4,241. En general los umbrales recomendados están entre los US\$20.000 y US\$ 50.000(46).

La guía Alemana no recomienda un umbral en particular. El uso de la frontera eficiente evitaría el uso de un umbral, al determinar que la nueva tecnología debería tener una razón de costo-efectividad incremental (ICER) igual o menor a las razones de las dos mejores tecnologías que actualmente se pagan en el sistema para la condición o enfermedad en la cual se aplicaría la nueva tecnología. Por ejemplo si la ICER entre dos tecnologías incluidas es de US\$ 3.000 la ICER de la nueva tecnología debería ser igual o inferior a US\$3.000, lo cual permite establecer el precio máximo de reembolso de la nueva tecnología (el precio al cual la nueva tecnología produce una ICER igual a US\$ 3.000) (54). El IETS recomienda como umbrales 1 y 3 veces el PIB per cápita del país (63).

1.3.3.8 Manejo de la incertidumbre

Todas las guías recomiendan realizar análisis de sensibilidad sobre los parámetros y supuestos de los modelos. Se recomienda realizar análisis de sensibilidad determinísticos de una o más vías y algunas recomiendan la realización de análisis de sensibilidad probabilísticos. Recomiendan que los resultados de los análisis, se presente en tablas o gráficas. Por ejemplo diagramas de

tornado para los análisis de una vía, curvas de aceptabilidad y diagramas de puntos sobre el plano de efectividad en los análisis probabilísticos.

1.4 Evaluación de impacto al presupuesto

1.4.1 Racionalidad de las evaluaciones de impacto al presupuesto

El análisis de impacto sobre presupuesto es cada vez más requerido por los tomadores de decisiones para estimar las consecuencias macroeconómicas de la inclusión de nuevas tecnologías en sus sistemas de salud o en escenarios de reembolso (64). Desde la década de 1990 países como Australia, Canadá, Estados Unidos, Inglaterra, Bélgica, Francia, Hungría, Italia, Polonia e Israel han incluido los análisis de impacto al presupuesto (BIA, por sus siglas en inglés) como complemento de los análisis de costo-efectividad (65). Podemos definir el análisis de impacto sobre presupuesto como la estimación cuantitativa de la alteración prevista en el gasto sanitario asociado a la atención de una patología o a un grupo de pacientes concretos, con la introducción de una nueva intervención sanitaria para dicha patología o para un grupo de pacientes (66).

1.4.2 Metodologías internacionales para la realización de estudios de impacto al presupuesto

Se revisaron las metodologías para la realización de estudios de impacto al presupuesto de los siguientes países, organizaciones y autores (58, 64, 66-71):

- Colombia
- Reino Unido
- Canadá
- Polonia
- ISPOR
- Brosa
- Irlanda

Los autores revisados dan las siguientes recomendaciones

1.4.2.1 Perspectiva

La perspectiva recomendada para este tipo de estudios es la del pagador o responsable del presupuesto en salud. A diferencia de los estudios de evaluación económica, no se recomienda la perspectiva social.

1.4.2.2 Población

La población de interés dentro de un análisis de impacto al presupuesto debe ser definida por la indicación aprobada, por la elegibilidad y por alguna restricción al acceso prevista. El aumento del mercado, en el tiempo, debe ser basado sobre las estimaciones del crecimiento de la población y ajustado a la disponibilidad de la tecnología. Los análisis no deben incluir indicaciones fuera de aprobación.

Para obtener la estimación del impacto al presupuesto del nuevo tratamiento o procedimiento, es necesario estimar el total de pacientes susceptibles de utilizar la nueva tecnología. Para la estimación de los casos esperados se deben calcular las incidencias y prevalencias de la o las enfermedades en donde la nueva tecnología sería usada (indicación aprobada).

1.4.2.3 Comparador

Se deben comparar los escenarios con y sin la nueva intervención. El escenario sin intervención debe ser explícito y justificado usando la mejor información disponible, como datos históricos de otros mercados, pronósticos publicados o si es necesario la opinión de expertos. Se deben incluir todas las alternativas disponibles en el mercado en la indicación y para la enfermedad en la cual la nueva tecnología sería aplicada.

1.4.2.4 Horizonte temporal

Se recomiendan horizontes temporales cortos de 1 a 5 años.

1.4.2.5 Velocidad de adopción de la nueva tecnología

Se debe estimar el aumento en la participación del mercado de la nueva tecnología, la forma esperada del mercado con ésta, el efecto de alguna restricción al acceso sobre la forma y tamaño del mercado. Estos factores deben ser considerados durante el horizonte temporal evaluado y los datos que soportan estas estimaciones deben ser dados.

1.4.2.6 Costos

Costos directos que afecten al plan de salud. Se deben incluir todos los costos relacionados con la tecnología (administración, adquisición, eventos adversos y costos evitados) que ocurran dentro del horizonte de tiempo de la evaluación. No se deben incluir costos compartidos del lado de la demanda (copagos, deducibles, etc.) ni costos de fondos diferentes a los de salud.

1.4.2.7 Descuentos

A diferencia de las evaluaciones económicas donde se realiza una recomendación explícita de aplicar descuento a los costos, en los análisis de impacto al presupuesto no se recomienda aplicar descuento, ni corregir por inflación.

1.4.2.8 Análisis de sensibilidad

Se recomienda realizar análisis determinísticos de una vía sobre los precios, la forma del mercado de cada uno de los tratamientos que están siendo comparados, el tamaño del mercado y los supuestos que se hayan realizado para el desarrollo del modelo.

1.4.2.9 Presentación de los resultados

Se recomienda reportar los resultados de impacto en unidades monetarias.

2. Metodología

2.1 Revisión sistemática de la efectividad y seguridad de las terapias farmacológicas para la cesación del tabaco

Se realizó una revisión sistemática de la literatura de ensayos clínicos controlados y estudios secundarios (revisiones sistemáticas y meta-análisis), para responder la siguiente pregunta: ¿Son eficaces y seguras las terapias farmacológicas para la cesación del tabaco, comparadas con no tratamiento farmacológico, en población adulta fumadora?

La estructura PICOT de la pregunta de la revisión sistemática se muestra en la tabla 4:

Tabla 4. Estructura PICOT de la pregunta de la revisión sistemática

P	Hombres y mujeres mayores de 18 años fumadores
I	Terapias farmacológicas usadas como primera línea de manejo para la cesación del tabaquismo
C	No tratamiento farmacológico
O	Cesación de fumar
T	Cesación de fumar por largo tiempo (más de 6 meses)

A continuación se muestra la metodología usada en la revisión sistemática

2.1.1 Criterios para considerar estudios para esta revisión

2.1.1.1 Tipos de estudios

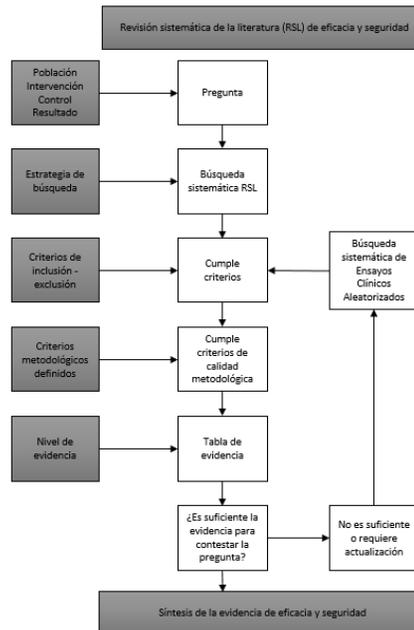
Para la evaluación de la eficacia y seguridad fueron incluidos los siguientes tipos de estudios:

- Revisiones sistemáticas de la literatura de ensayos clínicos aleatorizados.
- Ensayos clínicos aleatorizados.
- Estudios observacionales.

En primer lugar se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura. Si se encontró una o varias revisiones de buena calidad se actualizaron, en caso de ser necesario, usando la

misma metodología propuesta en la(s) revisión(es). Si no se logró identificar una revisión, se procedió a realizar búsquedas de ensayos clínicos aleatorizados. En la figura 1 se muestra la metodología usada.

Figura 1. Metodología revisión sistemática de la literatura



Para la valoración de la eficacia de las intervenciones en evaluación, estrictamente se usaron ensayos clínicos aleatorizados o revisiones sistemáticas basadas en este tipo de estudio. Los estudios observacionales fueron usados para valorar los efectos adversos a largo plazo con las terapias en estudio.

2.1.1.2 Tipo de participantes

Hombres y mujeres mayores de 18 años fumadores.

2.1.1.3 Tipos de intervención

Se incluyeron solamente terapias farmacológicas usadas como primera línea de manejo para la cesación del tabaquismo. De éstas, las terapias de remplazo de nicotina, el buprónion y la vareniclina, son licenciadas como tratamientos de primera línea en EEUU y Europa y son ampliamente recomendadas en guías de práctica clínica (72, 73). Por las razones explicadas anteriormente, las intervenciones evaluadas fueron:

- Terapias de remplazo de nicotina.
- Buprónion.
- Vareniclina.
- No tratamiento farmacológico.

En esta revisión se tuvieron en cuenta los estudios que evaluaran alguna de las intervenciones mencionadas anteriormente, usadas como única terapia o en combinación.

2.1.1.4 Tipo de resultados

- Cesación del hábito de fumar por largo tiempo (más de 6 meses). La presencia de cesación se midió por criterios bioquímicos (monóxido de carbono exhalado, cotinina en plasma, orina o saliva, o tiocianato en plasma) o la abstinencia prolongada, sostenida o continua reportada en el periodo de seguimiento más largo. En presencia de las dos mediciones se prefirió el criterio bioquímico.
- Efectos adversos.

2.1.1.5 Criterios de exclusión

Participantes: se excluyeron las mujeres embarazadas y grupos específicos de población como pacientes con EPOC o con enfermedades psiquiátricas.

Intervenciones: pruebas en fase de investigación, terapias alternativas, hipnoterapia y terapias dirigidas a modificar el comportamiento

2.1.2 Métodos de búsqueda para la identificación de los estudios

La búsqueda de estudios primarios fue realizada desarrollando estrategias de búsqueda para cada una de las siguientes bases: MEDLINE, Embase y Cochrane. Las listas de referencia de los estudios identificados fueron revisadas para la obtención de estudios adicionales. Los términos de búsqueda usados para cada una de las base se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Términos de búsqueda revisión sistemática de efectividad

	MEDLINE	Embase	Cochrane
Intervención	(nicotine replacement therapy) OR buprónion) OR varenicline	'buprónion'/exp OR buprónion OR 'nicotine replacement therapy' OR 'varenicline'	(nicotine replacement therapy) OR buprónion OR varenicline
Resultado	smoking cessation	'smoking cessation'	smoking cessation
Tipo de estudio	((systematic[Title/Abstract] AND review[Title/Abstract]) OR meta-analysis[Publication Type])	'systematic review' OR 'meta-analysis'	

Solo se incluyeron estudios escritos en inglés o español.

2.1.2.1 Métodos de la revisión

La selección de los artículos la realizó un revisor teniendo en cuenta los criterios de inclusión/exclusión definidos previamente. Los estudios que generaron dudas para su inclusión, fueron revisados por un segundo revisor y por consenso entre éstos se definió su inclusión. Los estudios no fueron enmascarados en relación a los autores, revista y sitio donde se realizó el estudio. Se obtuvo el texto completo de los estudios identificados como relevantes, para evaluación posterior.

2.1.2.2 Evaluación de calidad

Para la evaluación de la calidad de los estudios primarios y de las revisiones sistemáticas se usaron las plantillas de SIGN y AMSTAR respectivamente.

2.1.2.3 Extracción de datos

La evaluación y extracción de los datos de cada estudio fue realizada por un revisor usando un instrumento desarrollado para esta actividad.

2.1.2.4 Análisis estadístico

No se realizó meta-análisis de los estudios identificados, debido a que correspondían a revisiones sistemáticas con meta-análisis. Los resultados se describen de forma narrativa.

2.2 Evaluación económica

2.2.1 Estimación de costos

La perspectiva para la estimación de los costos fue la del tercer pagador, solo se incluyeron costos directos expresados en pesos colombianos. Los costos asociados al tratamiento incluyen, el personal asistencial, los tratamientos médicos y el tratamiento de las complicaciones. Para el cálculo de éstos se utilizó la metodología de casos tipo en la cual se identificaron los eventos generadores de los costos a través de protocolos de manejo y la literatura. La cantidad usada y la frecuencia de uso fueron estimadas a través de opinión de expertos. La valoración monetaria se realizó usando el manual ISS 2001 y SOAT para los procedimientos y la información reportada por el SISMED 2010 y la circular 02, 03 y 04 del 08 de noviembre del 2012 para los medicamentos. A continuación se explica en detalle cada uno de estos pasos.

2.2.1.1 Identificación

Se estimaron costos directos de los cánceres de: cavidad oral, laringe, esófago, gástrico, vejiga, riñón, páncreas, pulmón y cuello uterino, para cada uno de los estadios de la enfermedad. En la identificación de los eventos generadores de costos se revisaron protocolos de manejo del Instituto Nacional de Cancerología (INC) (74) e internacionales (guías del National Comprehensive Cancer Network NCCN) (75-82). Los costos incluidos fueron: de los procedimientos de diagnóstico, los costos del tratamiento del cáncer y los costos de seguimiento después del tratamiento inicial. Los costos asociados al tratamiento incluyen los costos actuales del personal asistencial, de los procedimientos quirúrgicos, de los tratamientos médicos. No se incluyeron costos de transporte, pérdida de productividad y costos futuros por otras condiciones de salud no asociadas al consumo de tabaco. Para la estimación de los costos de EPOC e infarto de miocardio se actualizó la información de un estudio previo publicado por el INC (12) y los costos de los accidentes cerebrovasculares de la guía de práctica clínica de síndrome coronario (83).

2.2.1.2 Cantidad y frecuencia de uso

Para la estimación de la cantidad y la frecuencia de uso de cada recurso identificado, se usó la opinión de expertos.

Identificación de los procedimientos y medicamentos

Se realizó la codificación de los procedimientos, usando los códigos CUPS “Clasificación única de procedimientos en salud”, y los medicamentos usando el sistema ATC “Sistema de clasificación Anatómica, Terapéutica, Química”.

2.2.1.3 Valoración monetaria

Aunque teóricamente el precio apropiado para un recurso es su costo de oportunidad (el valor del beneficio perdido porque los recursos no están disponibles para su mejor utilización alternativa), la aproximación pragmática para su cálculo es tomar los precios existentes en el mercado (40), como se realiza en el presente estudio. Las tarifas de los procedimientos, se negocian en el sistema de salud colombiano usando los manuales ISS 2001, con diferentes porcentajes de ajuste, y SOAT. De acuerdo a lo recomendado por el IETS(63), la valoración monetaria en los procedimientos se realizó usando el manual ISS 2001 + 30% para el caso base, el costo mínimo y máximo correspondió a lo reportado en el manual ISS 2001 sin ajuste y al SOAT respectivamente. La información reportada por el SISMED 2010 y por las circulares, de topes de precios de medicamentos 02, 03 y 04 del 08 de noviembre del 2012, fue usada para los medicamentos. La información reportada por el SISMED, que corresponde a precios de mercado, fue actualizada a 2013 usando el índice de precios al consumidor (IPC), informado por el DANE. En caso de no encontrarse información para algún procedimiento o medicamento en las fuentes anteriormente mencionadas, se usó la información del INC.

2.2.1.4 Manuales ISS 2001 y SOAT

Los procedimientos identificados fueron expresados en unidades de valor relativo (UVR) para el manual ISS 2001 y en número de salarios mínimos legales diarios para el manual SOAT. El valor de la UVR usado fue el determinado en el manual ISS 2001 + 30%, teniendo en cuenta las variaciones de éste de acuerdo a las características de los procedimientos. Para el caso del manual SOAT, fue usado el valor del salario mínimo legal vigente para Colombia en el 2013 (\$19.650).

Para la estimación de los costos de los procedimientos quirúrgicos, se tuvo presente, que en los manuales se divide los servicios profesionales (cirujano, ayudante y anestesiólogo), los derechos de sala y los materiales de sutura, por lo tanto, el costo del procedimiento correspondió a la suma de estos tres elementos. El costos de los derechos de sala y los materiales de sutura, estuvo de acuerdo al número de UVR del procedimiento para el manual ISS 2001 y al grupo quirúrgico para el manual SOAT.

Se realizó homologación de los procedimientos identificados, entre los manuales ISS 2001 y SOAT.

2.2.1.5 Base SISMED

Para la estimación de los costos de los medicamentos con la información de esta base, se realizaron los siguientes procedimientos:

1. Se extrajo la información de los medicamentos que no tenían topes de precio informados en la circular 02, 03 y 04 del 08 de Noviembre del 2012
2. Los medicamentos fueron codificados usando la clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC)
3. Dado que un mismo principio activo puede tener varias presentaciones y ser producido por diferentes compañías farmacéuticas, se estimó un costo ponderado por dosis del medicamento usando como ponderador las unidades reportadas
4. Se usó la información de ventas canal institucional reportada por laboratorios y mayoristas
5. Se estimó el costo por miligramo del medicamento

Para la estimación del costo ponderado por dosis, se desarrolló una herramienta en Excel que realiza el cálculo expresado en la siguiente fórmula:

$$C = \sum_{i=1}^n c_i \frac{n_i}{N}$$

Donde

C= costo por dosis ponderado

n = número de presentaciones del medicamento (la presentación quedo definida por los miligramos por tableta, vial, etc. y la marca, por lo tanto, una misma marca podía tener más de una presentación)

c_i = es el costo por dosis de la i -ésima presentación del medicamento, con $i = 1, 2, \dots, n$

n_i = número de unidades reportadas para i -ésima presentación del medicamento, con $i = 1, 2, \dots, n$

N = total de unidades reportadas para el medicamento

2.2.1.6 Análisis

Se construyó una herramienta en Access, en la cual se consignó la información de los protocolos de manejo de la enfermedad. En esta herramienta se digitaban los códigos CUPS de los procedimientos y los códigos ATC de los medicamentos, estos códigos están ligados a los costos del manual ISS 2001 y a los costos de los medicamentos por dosis, lo cual minimizó las posibilidades de error en el ingreso de la información. La herramienta fue programada para que permitiera hacer ajustes de los costos de los medicamentos por IPC y del ISS de acuerdo al porcentaje de variación en relación a la tarifa 2001.

Se estimaron los costos totales para cada estadio del cáncer como se muestra a continuación:

$$\text{Costo por estadio} = \sum_{i=1}^n c_i * q_i * f_i * a_i$$

Donde

n = número de procedimientos (diagnóstico o terapéuticos) o medicamentos

c_i = es el costo del i -ésimo procedimiento o medicamento, con $i = 1, 2, \dots, n$

q_i = es la cantidad del i -ésimo procedimiento o medicamento, con $i = 1, 2, \dots, n$

f_i = es la frecuencia del i -ésimo procedimiento o medicamento, con $i = 1, 2, \dots, n$

a_i = es la adherencia del i -ésimo procedimiento o medicamento, con $i = 1, 2, \dots, n$

2.2.2 Modelo de historia natural del tabaquismo

Se desarrolló una revisión de estudios de costo-efectividad de estrategias para la cesación del tabaquismo. Es importante mencionar, que las revisiones de estudios de evaluación económica no tienen por objeto obtener una medida agregada de los resultados de estos estudios, ya que no

tiene sentido desde el punto de vista económico. Los resultados de una evaluación económica no son adaptables al contexto local porque los estudios de evaluación económica no incorporan la diferencia en precios relativos entre diferentes países. El propósito de evaluar estos artículos fue el de proporcionar información acerca de los tipos de modelos utilizados y de los supuestos usados en el diseño de los mismos.

Se desarrollaron estrategias de búsqueda para PUBMED, EMBASE, Cochrane, LILACS y CINAHL usando los siguientes términos de búsqueda:

PUBMED

- #1 Search smoking cessation
- #2 Search ((((((cost*[Title/Abstract]))) OR (("costs and cost analysis"[MeSH: noexp]))) OR ((cost benefit analys*[Title/Abstract]))) OR ((cost-benefit analysis [MeSH]))) OR ((health care costs [MeSH: noexp]))
- #3 (#1) AND #2

Cochrane

- #1 Search smoking cessation

EMBASE

- #1 'smoking cessation'/exp
- #2 'health care cost'/exp OR ' cost utility analysis'/exp OR 'cost of illness'/exp OR 'cost minimization analysis'/exp OR 'cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost benefit analysis'/exp
- #3 #1 AND #2

LILACS

- #1 Smoking Cessation OR Cese del Tabaquismo OR Abandono do Hábito de Fumar
- #2 Cost OR Costo
- #3 #1 AND #2

CINAHL

- #1 (MH "Smoking Cessation") OR "Smoking Cessation"
- #2 (MH "Health Care Costs+") OR (MH "Costs and Cost Analysis+") OR (MH "Cost Benefit Analysis") OR (MH "Economic Aspects of Illness")

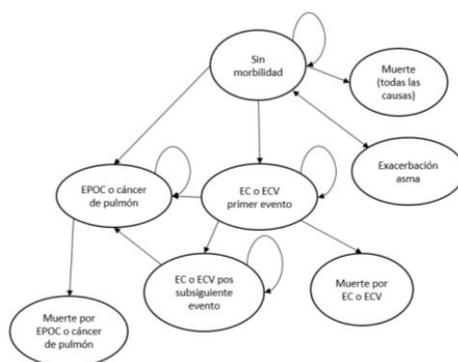
#3 #1 AND #2

Se identificaron 2920 artículos, de los cuales se excluyeron 2700 por título, quedando para revisión por resumen 220, de los cuales fueron excluidos 115, quedando 85 para revisión en texto completo. De los estudios seleccionados, se identificaron cuatro que reportaban diferentes aproximaciones para el modelamiento requerido en el desarrollo de las evaluaciones económicas (84-87), los cuales se resumen a continuación.

2.2.2.1 Modelo de BENESCO

En el estudio de Howard P y et al. (85), se usó un modelo de Markov (figura 2) que simula las consecuencias en salud y los costos de una cohorte de fumadores. El modelo se compone de ocho estados, un estado sin morbilidad, cuatro con morbilidad (cáncer de pulmón-enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad coronaria-enfermedad cerebro vascular, enfermedad coronaria-enfermedad cerebro vascular pos evento y asma) y tres estados de muerte (muerte por todas las causas, muerte por cáncer o EPOC y muerte por enfermedad coronaria o enfermedad cerebro vascular). La población inicia en el estado sin morbilidad y progresa a los estados de morbilidad de acuerdo al nivel de exposición al tabaco.

Figura 2. Modelo BENESCO



EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cerebrovascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Tomado y adaptado de Howard P. y et al. (85)

2.2.2.2 Modelo dinámico

En su estudio, Feenstra TL y et al. (84), reportan que desarrollaron una tabla de vida multiestado dinámica, a la cual ingresan cohortes de nacimiento. Cada cohorte es seguida hasta la expectativa de vida y durante la simulación la cohorte puede presentar eventos relacionados al tabaco de acuerdo a la edad, el sexo y el nivel de exposición al tabaquismo. Durante la simulación se pueden presentar los siguientes eventos: enfermedad coronaria, infarto de miocardio, accidente cerebro vascular, EPOC, cáncer de pulmón, cáncer de laringe, cáncer de vejiga, cáncer de cavidad oral, cáncer de riñón, cáncer de esófago y cáncer de páncreas. Los eventos son simulados como estados de Markov, es decir las probabilidades de transición, dependen del estado actual en el que se encuentra la cohorte y son independientes de los estados previos. En el modelo se asume que la incidencia y mortalidad son independientes, por ejemplo en una persona con EPOC, el riesgo de cáncer de pulmón depende de la edad, sexo y nivel de exposición al tabaco y es independiente del hecho que tenga EPOC.

2.2.2.3 Modelo de eventos discretos

Xenakis JG y et al. (87) desarrollaron un modelo que replica los resultados de dos ensayos clínicos que evaluaron la vareniclina frente a bupropión o placebo (88, 89). El modelo tiene como horizonte temporal un año que es el tiempo de seguimiento reportado para estos estudios. El modelo parte de personas fumadoras que inician tratamiento para dejar de fumar los cuales son clasificados en cuatro grupos: abstinentes inmediatos (durante la semana que se esperaba que fueran abstinentes y duran abstinentes durante 12 semanas), abstinentes menores (se vuelven abstinentes en la semana siguiente a la cual se esperaba que fueran abstinentes y duran abstinentes durante 12 semanas), abstinentes moderados (se vuelven abstinentes a las dos semanas siguientes a la cual se esperaba que fueran abstinentes y duran abstinentes durante 12 semanas) , abstinentes mayores (se vuelven abstinentes más de dos semanas siguientes a la cual se esperaba que fueran abstinentes y duran abstinentes durante 9 a 12 semanas). Una vez que el individuo se vuelve abstinente el riesgo de recaída se simuló ajustando una función de supervivencia. El modelo incluye los costos de los tratamientos y como medida de efectividad fue usado el número de personas abstinentes al año de iniciado el tratamiento. El modelo no incluyó los eventos asociados al tabaquismo por el horizonte temporal corto.

2.2.2.4 Modelo de micro simulación

Pichon-Riviere A y et al. (86) reportan la metodología usada en la construcción de un modelo de micro simulación para evaluar estrategias para la cesación del tabaquismo en América Latina. El modelo realiza simulación de Monte Carlo, en la cual los individuos entran al modelo a una edad determinada y con un nivel de exposición al tabaco, estos transitan por los diferentes estados del modelo de acuerdo a probabilidades de transición anuales. El modelo incorpora las siguientes enfermedades relacionadas al tabaco: enfermedad coronaria, enfermedad cardiaca de origen no coronaria, enfermedad cerebrovascular, EPOC, neumonía, influenza, cáncer de pulmón, cáncer de laringe, cáncer de vejiga, cáncer de cavidad oral, cáncer de riñón, cáncer de esófago, cáncer de páncreas, cáncer de cuello uterino y leucemia. El modelo tiene la característica de permitir que el individuo presente más de un evento a la vez.

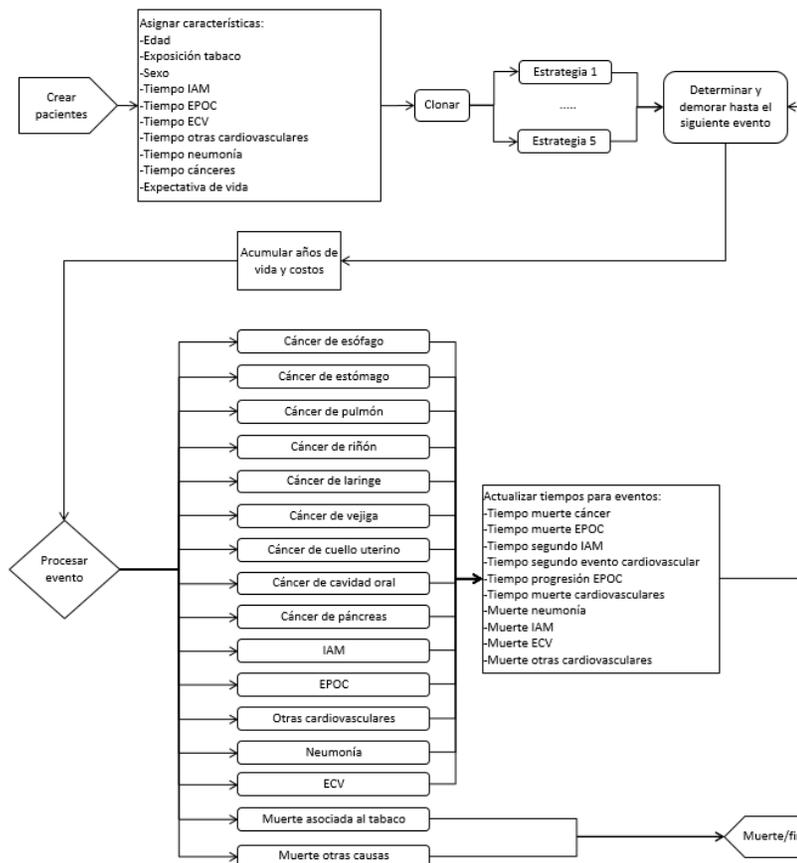
De los modelos evaluados, los de Markov presentan la debilidad de realizar agregaciones al combinar estados de enfermedad que tienen comportamientos muy diferentes en pronóstico y costo (EPOC y cáncer de pulmón), lo cual afecta la estimación de los costos y los resultados en salud. La agregación realizada por los autores, está justificada por el tipo de modelo usado (Markov) el cual define la enfermedad en estados. Contemplar todos los estados posibles que pueden ocurrir en la población fumadora, generaría una gran cantidad de estados que harían inviable la simulación. De los modelos evaluados el más completo es el realizado por Pichon-Riviere y colaboradores, ya que incorpora las principales enfermedades relacionadas al tabaco y por el tipo de simulación, permite que los individuos puedan presentar más de un evento a la vez, ajustándose más a la realidad de la historia natural de los fumadores.

De la revisión se concluye que la simulación a nivel individual es la mejor aproximación para modelar la historia natural de los fumadores, debido a que estos pueden presentar más de un evento a la vez lo cual dificulta el desarrollo de modelos más sencillos como el de Markov. El presente estudio desarrolló una simulación de eventos discretos, la cual realiza simulación a nivel individual. En este tipo de simulación se asignan tiempos para la ocurrencia de los eventos, de tal forma que un individuo puede presentar más de un evento a la vez, en donde, el pronóstico y los costos se van actualizando a medida que ocurren los eventos. Las características del modelo propuesto se muestran a continuación.

2.2.3 Modelo de historia natural del tabaquismo propuesto

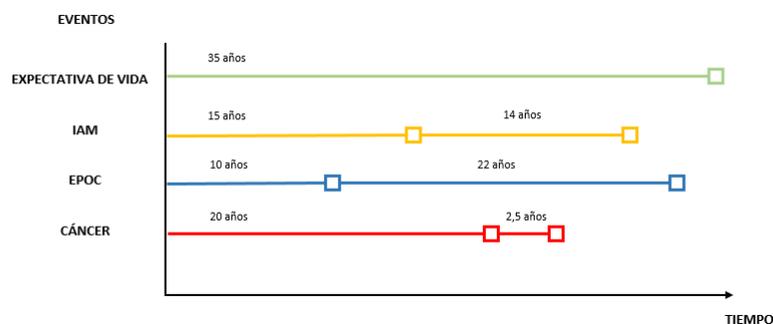
Se desarrolló un modelo de simulación de eventos discretos cuya estructura se muestra en la figura 3. Se realizó simulación individual para la cual se generaron 200.000 personas, a las cuales se les asignaron al inicio de la simulación: la edad de ingreso al modelo, el sexo y el nivel de exposición al tabaquismo (fumador, exfumador, no fumador), los tiempos para el desarrollo de las 14 enfermedades asociadas al tabaco simuladas y el tiempo a la muerte de acuerdo a la expectativa de vida del individuo en relación a su edad de ingreso al modelo. Las siguientes enfermedades relacionadas al tabaco fueron incluidas: enfermedades cardiovasculares diferentes al infarto, infarto agudo de miocardio, enfermedad cerebro vascular, EPOC, neumonía, cáncer de pulmón, cáncer de laringe, cáncer de vejiga, cáncer de cavidad oral, cáncer de riñón, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de cuello uterino y cáncer de páncreas. El tiempo a la incidencia de estas enfermedades dependió de la edad, el sexo y el estado de exposición al tabaco. Cuando se presentó un evento en el modelo, al individuo se le asignaron los costos del evento, el riesgo de muerte para los eventos agudos como el infarto, y el tiempo de vida de acuerdo al nuevo estado del individuo (ej. la supervivencia en los casos de cáncer). En el caso que el individuo presente más de un evento, los tiempos de vida compitieron y el individuo muere del evento con el tiempo de vida más corto (figura 4). Los tiempos de vida se calcularon por evento, asumiendo que estos son independientes, por ejemplo, para un individuo que presentará infarto y EPOC, se calculaban dos tiempos de vida, dado que tiene infarto y otro dado que tiene EPOC pero no un solo tiempo dado que se tiene infarto y EPOC a la vez.

Figura 3. Modelo de simulación de eventos discretos de la historia natural del tabaquismo



IAM: infarto agudo de miocardio; ECV: enfermedad cerebro vascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Figura 4. Líneas de tiempo de los eventos que ocurren en los individuos simulados



La figura muestra los tiempos simulados para un individuo. El primer evento que ocurre es la incidencia de EPOC (10 años), le siguen el IAM (15 años) y el desarrollo de cáncer (20 años). Una vez desarrolla el cáncer el individuo muere a los 2,5 años del inicio de la enfermedad. Sin cáncer, el individuo hubiera muerto por causas cardiovasculares a los 15 años del IAM y sin ningún evento hubiera alcanzado la expectativa de vida de 35 años.

2.2.3.1 Supuestos del modelo

- Se permitió el desarrollo hasta dos eventos cardiovasculares (IAM y otros cardiovasculares).
- Los eventos fueron independientes y por lo tanto los tiempos de vida se calcularon de acuerdo al evento que ocurrió. Por ejemplo, si un individuo desarrollaba EPOC y tenía el antecedente de IAM, el tiempo a la muerte por EPOC dependía de la severidad del EPOC y no del antecedente de IAM.

2.2.3.2 Calculo tiempos de enfermar

Se usó el teorema de Bayes, para estimar las probabilidades de enfermar en relación a la exposición al tabaco (fumador, exfumador o no fumador). De acuerdo al teorema la probabilidad de enfermar se puede expresar como la suma de probabilidades condicionales.

$$P(E) = P(E/F) * P(F) + P(E/EXF) * P(EXF) + P(E/NF) * P(NF) \quad (1)$$

Dónde:

$P(E)$: Probabilidad de enfermar

$P(E/F)$: Probabilidad de enfermar en fumadores

$P(E/EXF)$: Probabilidad de enfermar en exfumadores

$P(E/NF)$: Probabilidad de enfermar en no fumadores

$P(F)$: Prevalencia de fumadores

$P(EXF)$: Prevalencia de exfumadores

$P(NF)$: Prevalencia de no fumadores

Dividiendo por $P(E/NF)$ en (1) y despejando esta probabilidad de la fórmula tenemos que:

$$P(E/NF) = P(E)/[RR_F * P(F) + RR_{EXF} * P(EXF) + P(NF)] \quad (2)$$

Donde

RR_F : es el riesgo relativo de enfermar comparando fumadores con no fumadores

RR_{EXF} : es el riesgo relativo de enfermar comparando exfumadores con no fumadores

Se calcularon las probabilidades de enfermar por grupo de edad y sexo. En la tabla 6 se muestran los RR (Riesgos Relativos, definidos como el cociente entre el riesgo en el grupo con el factor de riesgo (fumador o exfumador), y el riesgo en el grupo de referencia (no ser fumador)) usados en la estimación de estas probabilidades (90).

Tabla 6. RR usados en la estimación de probabilidad de enfermar para fumador y exfumador por sexo

Enfermedad	HOMBRES		MUJERES	
	Fumador	Exfumador	Fumador	Exfumador
Cáncer de cavidad oral	4,55	1,76	4,55	1,76
Cáncer de esófago	4,01	1,79	4,01	1,79
Cáncer de estómago	1,41	1,11	1,41	1,11
Cáncer de páncreas	1,86	1,15	1,86	1,15
Cáncer de laringe.	7,48	2,86	7,48	2,86
Cáncer de pulmón	13,00	6,75	11,40	5,07
Cáncer de vejiga.	2,72	1,66	2,72	1,66
Cáncer de riñón	1,64	1,61	1,64	1,61
Cáncer de pelvis renal y uréter	3,96	1,95	3,96	1,95
Enf. Isquémica corazón <65 años	2,58	1,59	2,58	1,59
Enf. Isquémica corazón >65 años	1,54	1,12	1,54	1,12
Enf. Circulatoria pulmonar	9,80	6,70	9,80	6,70
Infarto agudo de miocardio <65 años	3,12	1,30	3,12	1,30
Infarto agudo de miocardio >65 años	1,65	1,15	1,65	1,15
Enfermedad arterial	2,54	1,82	2,54	1,82
Neumonía	1,47	1,29	1,47	1,29
Enf. Pulmonar obstructiva crónica	9,80	6,70	9,80	6,70
Cáncer de cuello uterino.			1,75	1,31

Fuente: Tanuseputro P, et al. (2005)

Las prevalencias de fumadores y exfumadores fueron las reportadas en la Encuesta Nacional de Salud de 2007 (6) (tabla 7)

Tabla 7. Prevalencia de fumadores y exfumadores por edad y sexo para Colombia en el 2007

Grupo de edad	Hombres		Mujeres	
	Fumador	Exfumador	Fumador	Exfumador
12 a 17				
18 a 29	17,9%	4,6%	4,8%	2,3%
30 a 39	15,9%	5,7%	5,6%	2,6%
40 a 49	23%	14,3%	10,6%	6,9%
50 a 59	23,8%	21,7%	11,3%	9,9%
60 a 69	18,2%	30,7%	7,9%	13,2%

Fuente: Encuesta Nacional de Salud 2007

Para estimar la probabilidad de enfermar se usó la información de mortalidad reportada por los registros oficiales de los certificados de defunción procesados por el DANE para el periodo 2005-2009, donde los casos sin información de edad fueron reasignados proporcionalmente a los otros grupos de edad de acuerdo a la causa básica de muerte.

Los casos incidentes de cáncer se estimaron a partir de la mortalidad, usando la razón incidencia/mortalidad, la cual se calculó a partir de la información de la incidencia y mortalidad para cada cáncer por grupo de edad y sexo reportada por GLOBOCAN (91). Los pasos que se siguieron fueron:

Estimación de la incidencia para cada grupo de edad. Está dada por:

$$I_{ij} = \frac{I_{Gij}}{M_{Gij}} M_{ij}$$

Con:

I_{ij} : La incidencia estimada del cáncer j para el grupo de edad i.

M_{ij} : La mortalidad por el cáncer j para el grupo de edad i.

I_{Gij} : La incidencia del cáncer j para el grupo de edad i reportada por GLOBOCAN.

M_{Gij} : La mortalidad por el cáncer j para el grupo de edad i reportada por GLOBOCAN.

Para las otras enfermedades la estimación de incidencia se calculó usando la letalidad:

$$I_{ij} = M_{ij}/L_j$$

Con:

I_{ij} : La incidencia estimada de la enfermedad j para el grupo de edad i.

M_{ij} : La mortalidad para la enfermedad j para el grupo de edad i.

L_j : Letalidad de la enfermedad j.

En la tabla 8 y 9 se muestran las razones de incidencia / mortalidad y las letalidades usadas en las estimaciones de incidencia.

Los casos estimados del cáncer o enfermedad j para el grupo de edad i se dividieron por la población del grupo de edad i para estimar la probabilidad de enfermar.

Tabla 8. Razones incidencia mortalidad para los cánceres asociados al tabaco por sexo y edad

	Cáncer	15-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65+
Hombres	Vejiga	5,00	2,50	6,00	4,82	4,28	3,70	2,83
	Riñón	2,00	2,25	2,07	2,04	2,03	1,98	1,68
	Laringe	3,00	3,33	2,27	2,59	2,78	2,60	1,84
	Cavidad oral	3,00	2,50	3,17	2,64	2,65	2,62	2,46
	Pulmón	1,00	1,50	1,07	1,07	1,07	1,07	1,07
	Esófago	1,00	2,00	1,07	1,08	1,09	1,08	1,08
	Páncreas	1,00	1,42	1,05	1,00	1,00	1,00	1,00
	Estómago	1,75	1,29	1,52	1,50	1,47	1,40	1,24
	Mujeres	Vejiga	1,00	3,00	5,00	4,33	3,63	3,14
Cuello uterino		3,92	3,11	2,27	1,97	1,93	1,91	1,68
Riñón		3,00	2,00	2,60	2,42	2,41	2,43	2,06
Laringe		1,00	1,00	1,40	1,60	1,56	1,50	1,09
Cavidad oral		5,00	2,25	2,67	2,50	2,71	2,67	2,46
Pulmón		1,20	1,33	1,07	1,06	1,07	1,07	1,07
Esófago		1,00	1,00	1,00	1,09	1,14	1,08	1,08
Páncreas		1,00	1,00	1,06	1,00	1,00	1,00	1,00
Estómago		1,55	1,47	1,52	1,51	1,47	1,41	1,24

Fuente: estimado por el autor

Tabla 9. Letalidad de la neumonía, el IAM y la ECV

Enfermedad	Letalidad (rango)	Fuente
Neumonía	22.6% (16,8% a 32,1%)	(92)
IAM	15% (12% a 17%)	(93)
ECV	24,3% (16,52% a 29,9%)	(94-96)

Para el caso del EPOC la incidencia fue estimada a partir de la información de prevalencia reportada en el estudio de Caballero A y et al. (97), como se explica a continuación. Este estudio estimó la prevalencia de EPOC en cinco ciudades del país (Barranquilla, Bogotá, Bucaramanga, Cali, y Medellín) usando un muestreo probabilístico. La EPOC fue definido como sigue: (1) espirometría (funcional) posbroncodilador razón FEV₁/FVC <70%; (2) antecedente médico de EPOC (una respuesta afirmativa a la pregunta “¿Alguna vez usted ha tenido, bronquitis, enfisema, o EPOC confirmado por un doctor?; (3) criterios clínicos para bronquitis crónica. En la tabla 10 se muestran las prevalencias de EPOC para cada uno de los tres criterios.

Tabla 10. Prevalencia de EPOC de acuerdo a edad, sexo y definición de EPOC

Edad (años)	Espirometría			Médica			Clínica		
	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total
40 a 49	3,6%	2,5%	2,8%	0,8%	1,4%	1,2%	2,3%	1,2%	1,5%
50 a 59	9,7%	4,1%	5,9%	2,4%	2,6%	2,6%	3,8%	1,5%	2,2%
60 a 69	19,3%	8,9%	12,4%	3,2%	4,9%	4,3%	5,4%	3,3%	4,1%
≥ 70	32,1%	20,7%	25,3%	7,6%	8,6%	8,2%	9,2%	2,2%	5,0%
Total (IC 95%)	13,6%(12,1%-15,3%)	6,6%(5,8%-7,4%)	8,9%(8,2%-9,7%)	2,9%(2,2%-3,8%)	3,4%(2,8%-4,0%)	3,2%(2,8%-3,8%)	4,6%(3,6%-5,6%)	1,8%(1,4%-2,3%)	2,7%(2,3%-3,2%)

Fuente: Caballero A y et al. (2008)

Se tomó la información de la prevalencia de las mujeres determinada por el criterio médico y se calculó la de los hombres usando la razón de prevalencias entre hombres y mujeres determinada por el criterio espirométrico. Se tomó el criterio médico en lugar del espirométrico, porque estos corresponderían a los EPOC sintomáticos, que es probable que reciban tratamiento y por lo tanto consuman recursos de salud. Con las prevalencia para hombres y mujeres, se ajustaron dos modelos de regresión lineal de la forma:

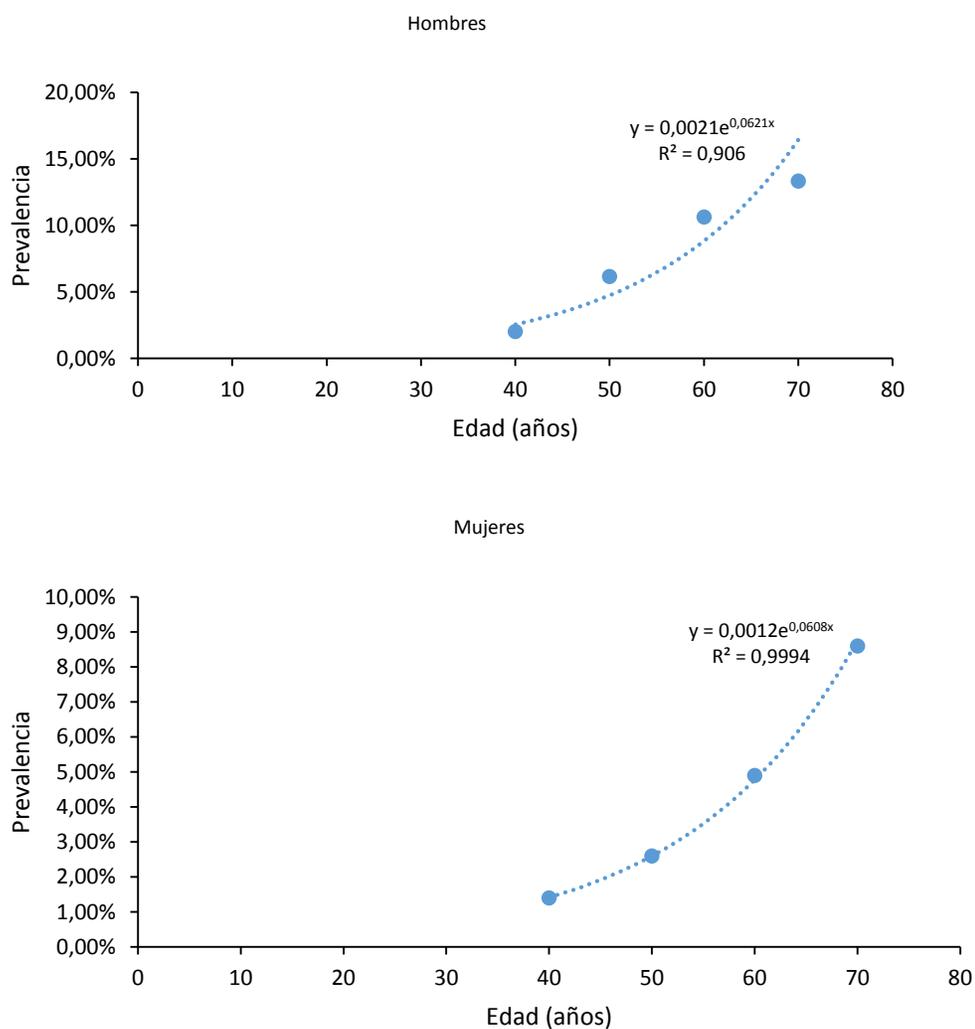
$$\ln(\text{prevalencia}_{ij}) = \text{constante} + \beta * \text{Edad}_{ij}$$

Donde

Prevalencia_{ij} = prevalencia para el sexo i y la edad j con i (1,2) y j (15,...,80)

Los modelos ajustados se muestran en la figura 5.

Figura 5. Modelos de regresión para la prevalencia de EPOC por sexo



La incidencia de EPOC se calculó usando la información de la prevalencia de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\text{Incidencia}_{ij} = P_{ij} / (D_j - P_{ij} * D_j)$$

Donde P_{ij} es la prevalencia para el sexo i y la edad j con i (1,2) y j (15,...,80) y D_j es la duración de la enfermedad a la edad j (lo que lleva enferma la persona a la edad j). Las prevalencia e incidencias estimadas por sexo y grupo de edad se muestran en la tabla 11.

Tabla 11. Prevalencia e incidencias de EPOC estimadas por sexo y edad

Edad	Hombres		Mujeres	
	Incidencia	Prevalencia	Incidencia	Prevalencia
15	0,00535903	0,00533046	0,00299611	0,00298716
20	0,00061038	0,00727132	0,00033874	0,0040484
35	0,00085472	0,01845688	0,00046274	0,01007766
40	0,00095657	0,02517716	0,00051285	0,01365795
45	0,00111143	0,03434434	0,00058935	0,01851019
50	0,00132844	0,04684936	0,00069545	0,02508629
55	0,00162549	0,06390754	0,00083798	0,03399868
60	0,00203196	0,08717672	0,00102772	0,04607735
65	0,00259555	0,11891838	0,0012809	0,06244721

Fuente: estimada por el autor

Con las incidencias estimadas que calcularon funciones de riesgos acumulado por sexo y estado de exposición al tabaco para cada una de las enfermedades simuladas (Anexo 5) y a partir de estas se calcularon los tiempos al desarrollo de las enfermedades, como se muestra a continuación:

$$F(j) = 1 - \prod_{j=15}^{100} (1 - r_j)$$

Donde

$F(j)$ = riesgo de acumulado de enfermar a la edad j ; con $j = 15, 31, \dots, 100$.

r_j = riesgo de cáncer a la edad j (riesgo corresponde a la incidencia a la edad j).

Las tasas de incidencia se convirtieron a riesgos de acuerdo a la siguiente formula:

$$r_j = 1 - e^{-t_j}$$

Donde

r_j = riesgo de cáncer a la edad j ; con $j = 15,31,\dots,100$.

t_j = tasa de incidencia para la edad j ; con $j = 15,31,\dots,100$.

Para el cálculo de los tiempos a las enfermedades simuladas se generó un número aleatorio entre 0 y 1 por enfermedad (que corresponde al riesgo acumulado) y en la función de riesgo acumulado se identificaba a que edad que correspondía el número aleatorio generado, si la edad era menor que la edad de ingreso al modelo, el tiempo al desarrollo de la enfermedad era inmediato, si la edad era mayor que la edad de ingreso, el tiempo al desarrollo de la enfermedad se calculaba como la diferencia entre la edad calculada a partir de la función de riesgo acumulado y la edad de ingreso.

2.2.3.3 Cálculo tiempo de progresión, segundos eventos y muerte

La expectativa de vida fue estimada usando la metodología de tabla de vida, para la cual se calcularon las probabilidades de morir por causas diferentes a las enfermedades relacionadas al tabaco. Los resultados se muestran en la tabla 12.

Tabla 12. Esperanza de vida por sexo y grupo etario

Edad	Hombres	Mujeres
0	77,17	82,42
2	77,03	82,34
7	73,97	79,16
12	69,08	74,24
17	64,19	69,32
22	59,63	64,48
27	55,42	59,66
32	51,26	54,83
37	46,98	50,00
42	42,58	45,19

47	38,10	40,40
52	33,61	35,66
57	29,16	30,98
62	24,77	26,39
67	20,48	21,92
72	16,38	17,61
77	12,44	13,45
82	8,77	9,52

Fuente: estimado por el autor a partir de la información del DANE

La supervivencia para los cánceres fue estimada a partir de la información reportada en el estudio de Angelis R. y et al. (98), el cual reporta la supervivencia a 5 años, para los cánceres en estudio, estimada a partir de la información de 107 registros de cáncer de Europa, obteniendo información de alrededor de 10 millones de pacientes diagnosticados con cáncer. Usando la información de la supervivencia a cinco años se estima tasas de mortalidad para cada cáncer, asumiendo que la supervivencia sigue una función exponencial de forma:

$$S(t) = \exp(-\lambda t)$$

Donde λ es la tasa de mortalidad anual (tabla 13).

Tabla 13. Tasas de mortalidad para los cánceres asociados al tabaco

Cáncer	Supervivencia a 5 años	Lambda
Estómago	0,261	0,269
Esófago	0,124	0,417
Cuello uterino	0,646	0,087
Cavidad oral	0,473	0,150
Vejiga	0,712	0,068
Páncreas	0,073	0,523
Pulmón	0,134	0,402
Riñón	0,624	0,094
Laringe	0,612	0,098

Fuente: estimados por el autor

A partir de las funciones de supervivencia se estimó el tiempo a muerte como:

$$t = -\ln(S(t)) / \lambda$$

Donde la supervivencia $S(t)$, corresponde a un número aleatorio de 0 a 1.

Los tiempos de progresión de los diferentes estadios de severidad del EPOC se estimaron usando a la información reportada por Hoogendoorn M. (99) en su estudio la cual se muestra en la tabla 14.

Tabla 14. Probabilidades anuales de transición entre los estados de severidad del EPOC de acuerdo a la exposición al tabaco

Transiciones	Fumador	Exfumador	No fumador
Leve - Moderado	2,50%	2,10%	1,80%
Moderado-Severo	3,70%	3,40%	3,00%
Severo-Muy severo	3,10%	3,00%	2,60%

Fuente: Hoogendoorn M. (2011)

Las probabilidades se asumieron constantes en el tiempo, estimando los tiempos de progresión de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$t_{ij} = \ln(S(t)) / \ln(1 - p(\alpha)_{ij})$$

Donde $p(\alpha)_{ij}$ es la probabilidad de transición del estado i al estado j , de acuerdo al estado de exposición al tabaco α (fumador, exfumador, no fumador) y $S(t)$ es un número aleatorio entre 0 y 1.

Este mismo estudio reporta el incremento en el riesgo de muerte de acuerdo al nivel de severidad del EPOC (tabla 15). Usando el teorema de Bayes, como se explicó anteriormente, se estimó la probabilidad de muerte sin EPOC y a partir de esta se estimaron las probabilidades de muerte de acuerdo con el nivel de severidad del EPOC. Con estas probabilidades se estimaron las expectativas de vida, usando la metodología de tablas de vida, de acuerdo al nivel de severidad del EPOC, cuyos resultados se muestran en la tabla 16.

Tabla 15. Exceso en la mortalidad de acuerdo al sexo y la severidad del EPOC

Severidad	Hombres*	Mujeres*
Leve	22,4	22,5
Moderado	35,5	35,6
Severo	54	54,3
Muy severo	77,3	77,4

* Por 1000 personas con EPOC en un estado específico de severidad

Fuente: Hoogendoorn M. (2011)

Tabla 16. Expectativa de vida por sexo, edad y nivel de severidad del EPOC

Edad	Hombres				Mujeres			
	Leve	Moderado	Severo	Muy severo	Leve	Moderado	Severo	Muy severo
15	43,06	35,76	28,60	22,81	54,61	49,17	43,44	38,35
20	39,67	32,71	25,87	20,32	50,27	45,05	39,58	34,74
25	37,44	31,06	24,76	19,59	46,05	41,06	35,88	31,33
30	35,39	29,68	24,01	19,31	41,85	37,11	32,22	27,95
35	32,92	27,80	22,71	18,49	37,69	33,20	28,59	24,61
40	30,05	25,45	20,89	17,10	33,64	29,42	25,12	21,43
45	26,88	22,72	18,61	15,20	29,67	25,75	21,77	18,38
50	23,69	19,97	16,29	13,25	25,91	22,31	18,70	15,64
55	20,62	17,36	14,14	11,47	22,35	19,13	15,92	13,22
60	17,62	14,82	12,07	9,78	18,92	16,10	13,31	10,98
65	14,66	12,34	10,08	8,17	15,62	13,21	10,85	8,89
70	11,78	9,96	8,23	6,76	12,49	10,53	8,63	7,06
75	8,67	7,31	6,07	5,02	9,35	7,83	6,37	5,19
80	5,98	5,21	4,71	4,50	6,82	5,90	5,15	4,71

Fuente: estimadas por el autor

Los tiempos a muerte o segundo IAM fueron estimados a partir de la información reportada por Olsen AM y et al. (100). Este estudio reporta la incidencia de un nuevo evento cardiovascular o muerte, en pacientes con antecedente de un primer infarto de miocardio (tabla 17). A partir de esta información se construyeron funciones de riesgo acumulado y se estimaron los tiempos a los eventos de la misma forma como fue explicado anteriormente. Dado que el estudio no diferencia los evento de muerte o nuevo evento cardiovascular, se generaron dos número aleatorios, entre

0 y 1, para cada uno de los eventos mencionados anteriormente, calculando los tiempos sobre la misma función de riesgo acumulado. No se identificó la misma información, para los otros eventos cardiovasculares diferentes al IAM, por lo tanto se asumió que tenían el mismo comportamiento que el IAM.

Tabla 17. Incidencia de muerte o nuevo evento cardiovascular en pacientes con antecedente de un primer IAM

Tiempo (años)	Incidencia por 100 personas-año
1	14,35
2	5,97
3	4,87
4	4,71
5	4,42
6	3,90

Fuente: Olsen AM y et al. (2012)

La supervivencia después de un ECV, fue estimada de la información reportada por Lakshminarayan K y et al. (101) en su estudio. Este autor estimó la supervivencia a 10 años ajustada por edad de 3.773 pacientes con ECV durante el periodo de 1980 a 2000 (tabla 18). Con la información reportada se construyeron funciones de supervivencia no paramétrica de tipo Kaplan Meier y a partir de éstas se estimaron funciones de riesgo acumulado de las cuales se calcularon los tiempos a muerte, siguiendo la misma metodología explicada anteriormente.

Tabla 18. Supervivencia a 10 años ajustada por edad de acuerdo al sexo, para la población del área metropolitana de Minnesota que presentó ECV en el año 2000

Tiempo	Hombres (%)	Mujeres (%)
30 días	85,7	88,1
1 año	78,7	79,6
5 años	62,3	64,6
10 años	46,5	50,5
1 año entre los que sobrevivieron 30 días	91,9	90,4
10 años entre los que sobrevivieron 1 año	59	63,8

Fuente: Lakshminarayan K y et al (2014)

2.2.4 Evaluación de costo-efectividad

Para la realización del estudio de evaluación económica se siguieron los siguientes pasos:

1. Definición población objetivo
2. Definición de la perspectiva de la evaluación
3. Definición del horizonte temporal
4. Intervenciones
5. Identificación del comparador
6. Datos clínicos
7. Estimación de los costos
8. Definición de la medida de resultado en salud
9. Tasas de descuento
10. Modelo
11. Análisis

2.2.4.1 Población

La población objeto de la evaluación son los hombres y mujeres mayores de 18 años fumadores activos.

2.2.4.2 Perspectiva de la evaluación

La perspectiva del sistema de salud (tercer pagador) fue usada en la evaluación.

2.2.4.3 Horizonte temporal

La expectativa de vida de la población colombiana fue usada como horizonte temporal. Debido a que las enfermedades asociadas al tabaco en su mayoría son condiciones crónicas, que ocurren después de un largo periodo de exposición al humo del tabaco, se requiere usar un horizonte lo suficientemente largo que permita considerar todos los costos y resultados en salud relevantes para esta evaluación.

2.2.4.4 Intervenciones

- Vareniclina 1 mg dos veces al día por 12 semanas
- Buprónion 150 mg por tres días continuando con 150 mg dos veces al días por 12 semanas

- Terapias de reemplazo de nicotina por 12 semanas
 - Oral 2 a 4 mg administrados en 8 a 12 tomas día
 - Parches transdérmico 15 mg por 16 horas o 24 mg por 24 horas

2.2.4.5 Definición del comparador

Se usó como comparador la consejería rápida por un profesional de la salud, la cual se considera como la práctica estándar en el país.

2.2.4.6 Datos clínicos

Los datos de efectividad de las intervenciones farmacológicas para la cesación del tabaquismo se obtuvieron de la revisión sistemática de la literatura realizada para este estudio cuyos métodos fueron mencionados anteriormente en este documento.

2.2.4.7 Estimación costos

La metodología de estimación de costos fue descrita anteriormente. El estudio tuvo la perspectiva del tercer pagador por lo tanto solo se incluyeron costos directos que afectan al sistema de salud, estos costos incluyen las tecnologías en evaluación y los costos de las enfermedades asociadas al tabaquismo.

2.2.4.8 Medidas de resultados en salud

Los años de vida ganados (AVG) fueron usados como medida de efectividad. Éstos se calculan como los años de vida que quedan de acuerdo a la expectativa de vida en el punto en que la muerte es evitada (102). Por ejemplo una intervención que evite una muerte a los 45 años y con una expectativa de vida de 27 años adicionales (se espera que una persona a la edad de 45 años viva hasta 72 años) los AVG serían igual a 27 años.

AVG = Expectativa de vida – edad a la que la muerte es evitada

2.2.4.9 Descuento

Se aplicará tasas de descuento para los costos y los resultados en salud. Una tasa de 3,5% será usada de acuerdo a lo recomendado en el manual para el desarrollo de evaluaciones económicas en el marco de la Guías de Práctica Clínica (58). En los análisis de sensibilidad se evaluarán tasas de 0%, 7% y 12%.

2.2.4.10 Modelación

La metodología del diseño del modelo de historia natural del tabaquismo fue descrita anteriormente. Con base en este modelo se incluyeron dos nuevas variables, el tiempo a cesación y el tiempo a recaída después de un episodio de cesación. Si la intervención fue efectiva el tiempo a cesación fue igual a cero, de lo contrario al individuo le fue asignado un tiempo a cesación de acuerdo a la probabilidad de cesación sin intervención. En los individuos que cesaban el tabaquismo se les asignaba un tiempo a recaída.

Usando la probabilidad de cesación sin tratamiento, se calcularon las funciones de riesgo acumulado a cesación, de las cuales se extrajeron los tiempos usando la misma metodología descrita en el modelo de historia natural.

El tiempo de recaída se estimó de la información reportada por Krall EA y et al. (103). Este estudio reporta el riesgo acumulado de recaída para un seguimiento de 32 años en personas que llevan dos años de cesación. Con base en esta información se construyó la función no paramétrica de riesgo acumulado de recaída, de la cual se estimaron los tiempos usando la misma metodología descrita en el modelo de historia natural. En la tabla 19 se muestra el riesgo acumulado de recaída reportado por Krall EA y et al.

Tabla 19. Riesgo acumulado de recaída después de dos años de cesación

Tiempo (años)	Riesgo acumulado de recaída (%)
0,0	0,00
2,0	2,72
3,2	4,95
4,2	6,95
5,2	9,93
6,2	13,18
7,8	15,15
10,2	16,49
15,5	17,25
23,2	18,13
34,3	19,02

Fuente: Krall EA y et al. (2002)

2.2.4.11 Supuestos

- Solo se simula un episodio de cesación.
- No se incluye en el modelo tratamientos farmacológicos de segunda línea para la cesación de tabaco. Una vez el individuo simulado recaer, queda en el estado fumador para el resto del tiempo de simulación.
- Como lo reporta el estudio de Doll R y et al. (104), si el episodio de cesación ocurre antes de los 35 años, las probabilidades de enfermar y morir por las enfermedades asociadas al tabaco son iguales a la de la población no fumadora.
- La adherencia a los tratamientos farmacológicos es la misma.

2.2.4.12 Análisis

El cociente que resulta de dividir los costos y la efectividad de una intervención (años de vida ganados, muertes evitadas, años de vida ajustados por calidad, entre otros), se conoce como la razón de costo-efectividad (RCE) (40). Generalmente las intervenciones con RCE bajos son costo-efectivas (eficientes), ya tienen un menor costo por cada unidad de beneficio o efectividad que se produce.

RCE = Costos de una intervención/ efectividad de la intervención

La relación de entre los costos y resultados de una intervención en comparación con otra, se conoce como la razón de costo-efectividad incremental (RCEI), ésta es la razón entre la diferencia de costos sobre la diferencia de efectividad (40). El resultado obtenido con la RCEI, indica el costo adicional por unidad de efectividad adicional.

$$CEI = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B}$$

CA= costo de la intervención A

CB= costo de la intervención B

EA= efectividad de la intervención A

EB= efectividad de la intervención B

Las razones de costo-efectividad y costo-efectividad incremental fueron calculadas.

Se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos en una vía sobre los costos, efecto de las intervenciones y supuestos del modelo. Se estimó la curva de aceptabilidad usando el método no paramétrico de bootstrap, usando la aproximación del beneficio neto monetario (BNM) (105) definido éste como:

$$bnm^{*b}(\lambda) = \lambda \widehat{\mu_{\Delta E}^{*b}} - \widehat{\mu_{\Delta C}^{*b}}$$

Donde

λ = disponibilidad a pagar

$\mu_{\Delta E}^{*b}$ = promedio muestral de la diferencia de efectos entre dos alternativas

$\mu_{\Delta C}^{*b}$ = promedio muestral de la diferencia de costos entre dos alternativas

$b = 1, 2, \dots, B$. Es el número de muestras con remplazamiento extraídas de los 100.000 individuos simulados. Por recomendación $B=1000$

La técnica de bootstrap, provee un estimado de la distribución muestral del BNM, $(\widehat{BNM}(\lambda))$ definido como $\widehat{F}(a) = \frac{1}{B} \sum_{b=1}^B I\{\widehat{bnm}^{*b}(\lambda) \leq a\}$ para cualquier a real. Basado en éste, el estimador bootstrap de la curva de aceptabilidad (CA) puede ser calculado, para la comparación de dos alternativas, como:

$$\widehat{CA}_{acc}(\lambda) = \frac{1}{B} \sum_{b=1}^B I\{\widehat{bnm}^{*b}(\lambda) \geq 0\} = 1 - \widehat{F}(0)$$

Se calculó la curva de aceptabilidad incluyendo todas las estrategias evaluadas. Para el cálculo se estimó el BNM de cada una de las estrategias, generándose variables indicadoras que toman el valor de 1, para una estrategia en particular, si el BNM es el mayor de todos los BNM calculados y cero si ocurre lo contrario. El BNM se calculó para umbrales de disponibilidad a pagar (λ) de 0 a cien millones.

Adicionalmente se calculó el promedio, mediana, percentil 2,5% y 97,5% para el BNM calculado a partir del umbral de disponibilidad a pagar de 3 veces el PIB per cápita de Colombia (\$45.026.379).

Siguiendo la recomendación de la OMS se considera que una intervención es muy costo-efectiva si el costo por unidad de efectividad es menor que el PIB per cápita, es costo-efectiva si el costo está entre 2 a 3 veces el PIB per cápita y es no costo-efectiva si es mayor a tres veces el PIB per cápita (62). El PIB-per cápita para Colombia en el 2013 fue de \$15.008.793.

2.3 Análisis de impacto al presupuesto

Los pasos que se siguieron para el desarrollo de la evaluación de impacto al presupuesto, se muestran a continuación:

1. Población
2. Estimación de los casos esperados
3. Tecnologías evaluadas
4. Comparador
5. Perspectiva del análisis
6. Horizonte temporal
7. Estimación de costos
8. Modelo
9. Escenarios
10. Análisis

2.3.1 Población

La población debe representar al total de personas en riesgo de presentar la condición que se está evaluando (fumadores). Se usó la población reportada en la *Base Única de Afiliación* (BDUA) discriminada por sexo, grupo de edad y régimen de afiliación (contributivo o subsidiado).

2.3.2 Estimación de casos esperados

Para obtener la estimación del impacto al presupuesto del nuevo tratamiento o procedimiento, es necesario estimar el total de pacientes susceptibles de utilizar las tecnologías. Para la estimación de los casos esperados se identificaron las prevalencias de tabaquismo por sexo y grupo etario reportadas a partir de encuestas nacionales, en la tabla 20 se muestran las prevalencias de

tabaquismo obtenidas de la Encuesta Nacional de Salud de 2007 y el Estudio Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas en Población Escolar (6, 11).

Tabla 20. Prevalencia de consumo de tabaco por sexo y grupo de edad

Grupo de edad	Hombres	Mujeres
10-14	8,02%	5,31%
15-18	21,05%	13,93%
19-24	17,90%	4,80%
25-29	17,90%	4,80%
30-34	15,90%	5,60%
35-39	15,90%	5,60%
40-44	23,00%	10,60%
45-49	23,00%	10,60%
50-54	23,80%	11,30%
55-59	23,80%	11,30%
60-64	18,20%	7,90%
65-69	18,20%	7,90%

Fuente: Encuesta Nacional de Salud de 2007 y el Estudio Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas en Población Escolar.

Los casos prevalentes de fumadores se calcularon como:

$$\text{Casos prevalentes} = \text{Población} * \text{Prevalencia}$$

$$\text{Casos esperados} = \text{casos prevalentes}$$

2.3.3 Tecnologías evaluadas

El análisis de impacto al presupuesto se presenta los resultados para vareniclina. En los análisis de sensibilidad se muestran los resultados de impacto si fueran implementadas las otras alternativas farmacológicas.

- Vareniclina 1 mg dos veces al día por 12 semanas
- Buprónion 150 mg por tres días continuando con 150 mg dos veces al días por 12 semanas
- Terapias de reemplazo de nicotina por 12 semanas
 - Oral 2 a 4 mg administrados en 8 a 12 tomas día

- Parches transdérmico 15 mg por 16 horas o 24 mg por 24 horas

2.3.4 Comparador

Actualmente en el POS no se encuentra incluida ninguno de los tratamientos de primera línea para la cesación del tabaquismo. En consecuencia se usó como comparador la consejería rápida realizada por un profesional de la salud, la cual se considera como la práctica estándar en el país.

2.3.5 Perspectiva del análisis

Como se recomienda en la literatura, se usó la perspectiva del tercer pagador (Sistema General de Seguridad Social en Salud, SGSSS). Esto se debe a que la utilidad principal de los análisis de impacto sobre el presupuesto es proveer al decisor sanitario, que es simultáneamente el pagador de los servicios sanitarios (en nuestro caso a través de la UPC), de una estimación de la alteración en sus gastos sanitarios dada la introducción de una nueva intervención.

2.3.6 Horizonte temporal

En este tipo de estudios se recomienda usar horizontes temporales cortos (1 a 5 años), que corresponde al tiempo en que se espera que la tecnología sea implementada. En el presente análisis se usó un horizonte temporal de 5 años.

2.3.7 Estimación de los costos

Se estimaron costos directos asociados a las tecnologías actuales, a las nuevas tecnologías y al manejo de los eventos adversos secundarios al uso de éstas. La metodología de estimación de costos fue descrita anteriormente.

La consejería rápida no genera costo al sistema ya que se aplica al momento del contacto del fumador con el sistema de salud. Adicionalmente, esta es realizada en los fumadores que reciben o no terapia farmacológica.

Solo se consideraron los eventos agudos que serían evitados con las terapias de cesación del tabaquismo dentro del horizonte de la evaluación. Éstos corresponden a: IAM, ECV, neumonía y otros eventos cardiovasculares. Los costos de estos eventos y los rangos para el análisis de sensibilidad se muestran en el aparte de resultados.

En la tabla 21 se muestran las probabilidades de presentar los eventos anteriormente mencionados de acuerdo al tipo de intervención

Tabla 21. Probabilidad anual de IAM, ECV, neumonía y otros eventos cardiovasculares de acuerdo a la intervención

Intervención	IAM	ECV	Neumonía	Otras cardiovasculares
Vareniclina	0,00951373	0,00343006	0,001400704	0,00551478
Bupropión	0,00986573	0,00358261	0,001412623	0,00562992
TRN	0,00985909	0,00357973	0,001412692	0,00562774
TRN combinada	0,00956354	0,00345165	0,001403373	0,00553107
No tratamiento	0,01047011	0,00384454	0,001431958	0,0058276

La probabilidad se calculó como: (Probabilidad del evento en fumadores)* (1-Efectividad) + (Probabilidad del evento en exfumadores)*Efectividad

La efectividad se calculó como: (Probabilidad de cesación sin intervención)* (OR para cesación de la intervención)*(Adherencia al tratamiento)

Los OR de las intervenciones, la probabilidad de cesación sin intervención y la adherencia al tratamiento se muestran en el aparte de resultados

2.3.8 Tasa de descuento

A diferencia de las evaluaciones económicas, en los análisis de impacto sobre el presupuesto los costos no se descuentan, ni se corrigen por inflación. Este análisis no realizó ajuste temporal de los costos.

2.3.9 Modelo

Se desarrolló un modelo de Excel para realizar la evaluación de impacto al presupuesto. El modelo calcula el costo total de la nueva tecnología, el costo total de la tecnología actual, el impacto y el porcentaje de impacto sobre la UPC de los regímenes contributivo y subsidiado.

El modelo tiene las siguientes características:

- Permite poner diferentes poblaciones para los regímenes contributivo y subsidiado, discriminadas por sexo y grupo etario.
- Permite analizar tasas diferenciales de remplazo o adopción de la tecnología de acuerdo al régimen (contributivo y subsidiado).
- Permite incluir la participación en el mercado de las tecnologías actuales.
- Permite incluir los costos que se ahorrarían con la nueva tecnología (por ejemplo, reducción en el número de infartos).

- Permite incluir diferentes valores de UPC discriminadas por sexo, grupo etario y régimen de afiliación.
- Permite realizar análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos sobre las variables incluidas en el modelo.
- Permite incluir los costos con suficiente detalle, diferenciando los costos de medicamentos o procedimientos de los costos de administración, los costos de diagnóstico y los costos de los eventos adversos.

En el modelo los costos fueron parametrizados usando distribuciones Log Normal o Gamma. La selección de estas distribuciones obedece a que no permiten tomar valores negativos y que al ser asintóticas recogen valores extremos, lo que coincide con el comportamiento de los datos de costos en las intervenciones sanitarias (106).

El cálculo de los parámetros de las distribuciones se realizó como se muestra a continuación:

Log Normal

$$\mu = \ln(\text{mediana})$$

$$\sigma = (2 * \ln(\text{media}/\text{mediana}))^{1/2}$$

Gamma

$$\mu = \alpha * \beta$$

$$\sigma^2 = \alpha * \beta^2$$

$$\alpha = \text{media}^2 / s^2$$

$$\beta = s^2 / \text{media}$$

En donde la media, la mediana y la desviación estándar corresponden a los costos observados.

Cuando no se contó con una estimación de la desviación estándar se usó la siguiente fórmula para su cálculo (107):

$$SD = (\text{valor máximo} - \text{valor mínimo}) / (2 * 1,96)$$

2.3.10 Escenarios

No se identificó información de cuál es la probabilidad de que los fumadores usen las terapias farmacológicas para la cesación del tabaquismo en Colombia. Datos de EEUU, informan que el 70% de los fumadores de ese país desean abandonar el hábito, el 45% los intenta anualmente y solo el 10% tiene éxito (108). Para la estimación del impacto se asumió que el primer año el 10% de los fumadores usaran las terapias farmacológicas incrementándose anualmente en 10% hasta un máximo del 50% a los cinco años.

2.3.11 Análisis

El cálculo del impacto al presupuesto y sobre la UPC, para los regímenes contributivo y subsidiado, se realizó como se muestra a continuación:

$$Impacto = [(C_a * N * P) + (C_b * N * (1 - P))] - C_b * N$$

En donde:

N = número de casos esperados

C_a = costo de la nueva tecnología

C_b = costo de la tecnología actual

P = probabilidad de remplazo

Para la estimación de la probabilidad de remplazo o adopción de la nueva tecnología se identificó su participación de acuerdo al número de dosis suministradas en un año usando la información reportada en la base SISMED.

El porcentaje de impacto sobre la UPC se calculó como sigue:

$$\%(impacto) = \frac{Impacto}{TotalUPCpor\ régimen}$$

En donde

$$Total\ UPC = \sum_{i=1}^{18} \sum_{j=1}^3 N_{ij} * UPC_{ij}$$

N_{ij} = número de personas para el grupo de edad i y la zona j en el régimen contributivo o subsidiado.

UPC_{ij} = es el valor del UPC para el grupo de edad i y la zona j en el régimen contributivo o subsidiado.

En el caso colombiano, la resolución 5522 define valores de UPC de acuerdo a la ubicación geográfica. Para el cálculo se estimó una UPC ponderada por el número de habitantes en cada una de las zonas definidas, como se muestra a continuación:

Primero se demostró que el uso de una UPC ponderada da los mismos resultados que el cálculo por separado en cada una de las zonas definidas en la resolución 5522.

Sea

$$C1 * P1 + C2 * P2 + \dots + Cn * Pn = Total\ UPC$$

En donde

$C1$ = al costo de la UPC para la zona geográfica 1

$C2$ = al costo de la UPC para la zona geográfica 2.

Cn = al costo de la UPC para la zona geográfica n

y

$Ni1$ = número de habitantes en la zona geográfica 1

$Ni2$ = número de habitantes en la zona geográfica 2

Nin = número de habitantes en la zona geográfica n

Se quiso demostrar que:

$$C1*N1 + C2*N2 + \dots + Cn*Nn = N*UPC_{ponderada}$$

En donde

$$N = N1 + N2 + \dots + Nn$$

y

$$UPC_{ponderada} = C1*(N1/N) + C2*(N2/N) + \dots + Cn*(Nn/N)$$

Por lo tanto tenemos que

$$C1*N1 + C2*N2 + \dots + Cn*Nn = N * (C1*(N1/N) + C2*(N2/N) + \dots + Cn*(Nn/N))$$

Esto es igual a

$$C1*N1 + C2*N2 + \dots + Cn*Nn = C1*N1 + C2*N2 + \dots + Cn*Nn$$

Así quedó demostrado que usando una UPC ponderada por el número de habitantes se obtienen los mismos resultados que calculándola por zona geográfica. En la tabla 22 se muestran los valores de UPC por régimen y zona geográfica reportados en la resolución 5522 de 2013

Tabla 22. Valor UPC por sexo, régimen de afiliación y zona geográfica

Grupo etario	Contributivo						Subsidiado					
	Hombres			Mujeres			Hombres			Mujeres		
	Zona 1	Zona 2	Zona 3	Zona 1	Zona 2	Zona 3	Zona 1	Zona 2	Zona 3	Zona 1	Zona 2	Zona 3
< 1 año	1.936.681,20	1.939.150,80	1.762.869,60	1.936.681,20	1.939.150,80	1.762.869,60	1.689.926,40	1.638.057,60	1.469.502,00	1.689.926,40	1.638.057,60	1.469.502,00
1 a 4 años	621.874,80	622.666,80	566.060,40	621.874,80	622.666,80	566.060,40	499.816,80	484.473,60	434.624,40	499.816,80	484.473,60	434.624,40
5 a 14 años	217.231,20	217.508,40	197.737,20	217.231,20	217.508,40	197.737,20	199.645,20	193.518,00	173.606,40	199.645,20	193.518,00	173.606,40
15 a 18 años	207.050,40	207.316,80	188.470,80	327.186,00	327.603,60	297.820,80	235.087,20	227.872,80	204.426,00	389.941,20	377.971,20	339.080,40
19 a 44 años	368.427,60	368.895,60	335.361,60	683.539,20	684.410,40	622.191,60	392.018,40	379.967,20	340.887,60	620.506,80	601.462,80	539.571,60
45 a 49 años	676.101,60	676.962,00	615.420,00	676.101,60	676.962,00	615.420,00	634.075,20	379.967,20	551.368,80	634.075,20	614.613,60	551.368,80
50 a 54 años	862.336,80	863.434,80	784.944,00	862.336,80	863.434,80	784.944,00	792.774,00	768.441,60	689.371,20	792.774,00	768.441,60	689.371,20

55 a 59 años	1.054.119,60	1.055.462,40	959.511,60	1.054.119,60	1.055.462,40	959.511,60	961.743,60	932.223,60	836.298,00	961.743,60	932.223,60	836.298,00
60 a 64 años	1.356.638,40	1.358.366,40	1.234.882,80	1.356.638,40	1.358.366,40	1.234.882,80	1.189.497,60	1.152.990,00	1.034.348,40	1.189.497,60	1.152.990,00	1.034.348,40
65 a 69 años	1.687.543,20	1.689.692,40	1.536.087,60	1.687.543,20	1.689.692,40	1.536.087,60	1.474.268,40	1.429.020,00	1.281.974,40	1.474.268,40	1.429.020,00	1.281.974,40
70 a 74 años	2.025.036,00	2.027.617,20	1.843.293,60	2.025.036,00	2.027.617,20	1.843.293,60	1.798.088,40	1.742.904,00	1.563.559,20	1.798.088,40	1.742.904,00	1.563.559,20
75 o más años	2.544.721,21	2.547.964,80	2.316.337,00	2.544.721,21	2.547.964,80	2.316.337,00	2.235.085,20	2.166.483,60	1.943.553,60	2.235.085,20	2.166.483,60	1.943.553,60

Zona 1: grandes ciudades y conurbados; Zona 2: zonas alejadas; Zona 3: resto del país

Fuente: resolución 5522 de 2013

Se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos para los costos de las tecnologías, las tasas de remplazo o adopción de las tecnologías y las estimaciones de la prevalencia del tabaquismo en Colombia.

3. Resultados

3.1 Revisión sistemática

Se identificaron 665 referencias de las cuales se seleccionaron por título 73 referencias. De la lectura de los resúmenes se identificaron cuatro revisiones sistemáticas de la literatura con meta-análisis actualizadas, sobre la eficacia y seguridad de las terapias farmacológicas para la cesación del tabaquismo (8, 109-111). En el anexo 1 y 2 se muestra el flujograma de los estudios de la revisión y el listado de los artículos excluidos respectivamente.

Estos cuatro estudios fueron evaluados con el instrumento AMSTAR, obteniendo una calificación alta (anexo 3). Las tablas de evidencia de los estudios incluidos, se muestra en el anexo 4, a continuación se presentan, de forma narrativa, los resultados obtenidos en las revisiones incluidas.

Cahill K y et al. (8), realizaron una revisión sistemática de la literatura, restringida solo a revisiones Cochrane, la cuales se basan en ensayos clínicos aleatorizados. La revisión identificó 12 revisiones sistemáticas de tratamientos específicos que incluían en total 267 estudios para un total de 101.804 participantes, realizando un meta-análisis en red para las terapias farmacológicas de primera línea.

El meta-análisis muestra que los odds de cesación son significativamente incrementados con la terapias de remplazo de nicotina (TRN) o buprónion cuando se comparan contra placebo OR de 1,84 (IC 95% 1,71 a 1,99) para las TRN y 1,82 (IC 95% 1,6 a 2,06) para el buprónion. La vareniclina comparada contra placebo incrementa el OR para cesación a 2,88 (IC 95% 2,4 a 3,47). La comparación entre buprónion y TRN, no sugiere una ventaja de una terapia sobre la otra OR de 0,99 (IC 95% 0,86 a 1,13). En cambio la vareniclina mostro ser superior a ambos, buprónion y TRN, OR de 1,57 (IC 95% 1,29 a 1,91) para la comparación contra TRN y OR de 1,59 (IC 95% 1,29 a 1,96) cuando se compara contra buprónion. Cuando se ordenan las intervenciones de acuerdo a la eficacia la vareniclina tiene una probabilidad cercana a la unidad de ser ordenada de primera, lo que indica que esta fue el tratamiento más efectivo.

El meta-análisis no encontró diferencias entre las TRN. La terapia combinada de TRN no es inferior a la vareniclina OR de 1,06 (IC 95% 0,75 a 1,48). Cuando se comparan contra placebo la TRN combinada tiene un OR similar al de la vareniclina, OR de 2,73 (IC 95% 2,07 a 3,65).

Son pocos los eventos adversos que se encuentran asociados a las terapias farmacológicas para la cesación del tabaco. El autor encontró un exceso de riesgo de dolor torácico y palpitations con el uso de TRN OR de 1,88 (IC 95% 1,37 a 2,57), indicando que este es el único evento clínicamente significativo asociado a la TRN, sin embargo, este constituye un evento extremadamente raro presentándose en el 2,5% de los pacientes que recibieron TRN en comparación al 1,4% de los que recibieron placebo. El autor considera que estos hallazgos deben tratarse con precaución, porque existe una amplia disparidad en la escala y reporte de los eventos adversos a través de los estudios.

Para el bupropión, la revisión reporta que el principal evento adverso fue las convulsiones, las cuales puede ocurrir a una tasa aproximada de 1:1000 usuarios. Este riesgo se reduce sustancialmente con la formulación de liberación sostenida, dando dosis de 300 mg o menos al día, y excluyendo aquellos pacientes con historia de convulsiones, desórdenes alimenticios o historia personal o familiar de epilepsia. El meta-análisis de los 21 estudios de bupropión no encuentra un incremento estadísticamente significativo en el riesgo de eventos adversos serios cuando se compara contra placebo OR de 1,29 (IC 95% 0,99 a 1,69). Tampoco se encuentran diferencias significativas para los eventos neuropsiquiátricos OR de 0,88 (IC 95% 0,31 a 2,5) y cardiovasculares OR de 0,77 (IC 95% 0,37 a 1,59). La tasa de estos eventos fue rara 0,8% y 0,3% para los neuropsiquiátricos y cardiovasculares respectivamente.

Para la vareniclina no se encuentra una diferencia estadísticamente significativa para el incremento en el riesgo de eventos adversos graves cuando se compara contra placebo OR de 1,06 (IC 95% 0,72 a 1,55). Tampoco se encuentran diferencias para eventos neuropsiquiátricos, cardiovasculares y desórdenes del sueño OR de 0,53 (IC 95% 0,17 a 1,67), OR de 1,26 (IC 95% 0,62 a 2,56) y RR de 1,02 (IC 95% 0,86 a 1,22) respectivamente.

Los otros tratamientos evaluados muestra que la clonidina ayuda a la cesación, pero causa eventos adversos importantes, que no es claro si la mecamylamina usada junto a la TRN ayuda a la cesación. Los otros tratamientos evaluados no se ven superiores al placebo.

David SP y et al. (109), realizaron una revisión sistemática y meta-análisis de los antagonistas de opioides como tratamientos farmacológicos para la cesación. Esta revisión identificó 8 ensayos clínicos con información de 1.213 participantes, encontrando que el tratamiento con naltroxone no es superior a placebo, RR de 1 (IC 95% 0,66 a 1,51), ni efectivo como ayudante a la TRN, RR de 0,95 (IC 95% 0,7 a 1,3). Este autor concluye que este tipo de fármacos, solos o como adyuvante a la TRN, no son útiles para la cesación del tabaco.

Hughes JR y et al. (110), realizaron una revisión sistemática y meta-análisis de los antidepresivos (buprónion, doxepina, fuoxetina, imipramina, lazabemida, moclobemida, nortriptilina, paroxetina, S-Adenosyl-L-Methiionine, selegiline, sertralina, St. John's wort, tritofan, venlafaxina y zimeledina) para la cesación del tabaco. Los autores encuentran que existe evidencia de buena calidad de que el buprónion incrementa la tasa de cesación (44 ensayos; N=13.728; RR=1,62, IC 95% 1,49 a 1,76). Evidencia de moderada calidad de que la nortriptilina incrementa la tasa de cesación (6 ensayos; N=975; RR = 2,03, IC 95% 1,48 a 2,78). Evidencia insuficiente de que la adición de buprónion (12 ensayo; N=3487; RR=1,9, IC 95% 0,94 a 1,51) o nortriptilina (4 ensayos; N=1644; RR=1,21, IC 95% 0,94 a 1,55) a la TRN incrementa la tasa de cesación. No parece haber diferencias en la efectividad entre el buprónion y la nortriptilina (3 ensayos; N= 417; RR= 1,3, IC 95% 0,93 a 1,82), el buprónion y la TRN (8 ensayos; N= 4096; RR= 0,96, IC 95% 0,85 a 1,09), sin embargo, es menos eficaz que la vareniclina (4 ensayos; N= 1810; RR= 0,68, IC 95% 0,56 a 0,83). En relación a los eventos adversos los resultados son similares a los reportados por Cahill K y et al. (8) que fueron mencionados arriba.

No hay evidencia de un efecto significativo de los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (4 ensayos; N= 1594; RR= 0,93, IC 95% 0,71 a 1,22) o como adyuvante a la TRN (3 ensayos; N= 466; RR= 0,7, IC 95% 0,64 a 1,82). Para los otros medicamentos evaluados no se encontró evidencia de eficacia.

Finalmente el estudio de Mills EJ y et al. (111), reporta los resultados de la revisión desarrollada para evaluar los eventos cardiovasculares asociados a los tratamientos farmacológicos para la cesación del tabaquismo. Los autores identificaron 63 ensayos clínicos aleatorizados de los cuales 21 son de TRN, 28 de buprónion y 18 de vareniclina, no encontrando incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares con buprónion (RR=0,98; IC 95% 0,54 a 1,73) o vareniclina (RR=1,30; IC 95% 0,79 a 2,23). Se encontró un incremento en el riesgo de eventos no serios para la TRN (RR=2,29; IC 95% 1,39 a 3,82). Cuando se examinaron los eventos cardiovasculares mayores se

observa un efecto protector para el buprónion (RR=0,45; IC 95% 0,21 a 0,85) y una evidencia no clara de peligro con vareniclina (RR=1,34; IC 95% 0,66 a 2,66) o TRN (RR=1,95; IC 95% 0,26 a 4,3).

3.2 Estimación de costos

En las tablas 23-34 se presentan los resultados de la estimación de los costos para cada una de las enfermedades relacionadas al tabaco.

Tabla 23. Costos EPOC

Severidad de la enfermedad	Base	Mínimo	Máximo
Leve	\$2.124.431,20	\$1.634.178,00	\$2.639.292,00
Moderado	\$5.183.849,00	\$4.065.744,50	\$6.995.030,00
Severo con hospitalización en UCI	\$ 35.907.884,35	\$ 27.621.449,50	\$43.825.573,00
Severo sin hospitalización en UCI	\$ 16.710.790,85	\$ 12.854.454,50	\$ 24.585.413,00

Tabla 24. Costos cáncer de pulmón

Estadio de la enfermedad	Base	Mínimo	Máximo
Estadio I	\$ 7.553.565,40	\$ 5.830.671,40	\$ 12.046.017,10
Estadio II	\$ 49.136.995,70	\$ 43.791.461,15	\$ 51.205.023,60
Estadio III	\$ 136.063.243,00	\$ 115.349.993,00	\$ 138.650.409,00
Estadio IV	\$ 165.035.492,00	\$ 152.672.948,00	\$ 170.284.765,00

Tabla 25. Costos cáncer de cavidad oral

Estadio de la enfermedad	Base	Mínimo	Máximo
In situ	\$6.449.644,00	\$ 4.963.644,00	\$13.183.101,00
Estadio I	\$ 15.263.026,00	\$ 11.743.164,00	\$ 25.287.431,00
Estadio II	\$ 15.263.026,00	\$ 11.743.164,00	\$ 25.287.431,00
Estadio III	\$ 20.129.115,50	\$ 15.736.319,40	\$ 30.492.913,40
Estadio IV	\$ 37.111.041,45	\$ 32.782.823,35	\$ 47.148.981,05
Recaída local	\$ 11.443.889,00	\$ 8.767.834,00	\$ 22.083.768,00
Recaída sistémica	\$ 28.475.928,52	\$ 25.896.131,02	\$ 39.218.891,72

Tabla 26. Costos cáncer de esófago

Estadio de la enfermedad	Base	Mínimo	Máximo
In situ	\$4.593.361,35	\$3.533.342,25	\$10.471.965,50
Estadio I	\$13.736.523,80	\$11.125.961,10	\$23.572.130,70
Estadio II	\$ 16.933.050,30	\$ 13.584.827,35	\$ 21.952.701,10
Estadio III	\$ 20.037.242,60	\$ 15.972.667,35	\$ 31.558.133,30
Estadio IV	\$ 17.533.385,40	\$ 14.042.770,85	\$ 26.410.938,10
Recaída local	\$ 7.510.049,60	\$ 5.776.947,00	\$ 14.557.522,00
Recaída sistémica	\$8.476.559,50	\$ 6.584.719,90	\$13.836.733,00

Tabla 27. Costos cáncer de laringe

Estadio de la enfermedad	Base	Mínimo	Máximo
In situ	\$6.449.644,00	\$ 4.963.644,00	\$13.183.101,00
Estadio I	\$ 15.263.026,00	\$ 11.743.164,00	\$ 25.287.431,00
Estadio II	\$ 15.263.026,00	\$ 11.743.164,00	\$ 25.287.431,00
Estadio III	\$ 20.129.115,50	\$ 15.736.319,40	\$ 30.492.913,40
Estadio IV	\$ 37.111.041,45	\$ 32.782.823,35	\$ 47.148.981,05
Recaída local	\$ 11.443.889,00	\$ 8.767.834,00	\$ 22.083.768,00
Recaída sistémica	\$ 28.475.928,52	\$ 25.896.131,02	\$ 39.218.891,72

Tabla 28. Costos cáncer de riñón

Estadio de la enfermedad	Base	Mínimo	Máximo
Estadio IA	\$3.524.657,20	\$ 2.165.785,00	\$ 5.434.747,00
Estadio IB	\$ 3.709.700,67	\$ 2.855.125,90	\$ 6.172.514,37
Estadio II y III	\$ 3.884.062,32	\$ 2.989.246,70	\$ 6.580.820,25
Estadio IV	\$ 147.778.160,98	\$ 145.511.168,60	\$ 156.706.181,52
Recaída local	\$ 2.361.471,56	\$ 1.818.026,20	\$ 4.917.080,20
Recaída sistémica	\$142.383.701,50	\$ 141.360.774,50	\$146.294.655,10

Tabla 29. Costos cáncer de vejiga

Estadio de la enfermedad	Base	Mínimo	Máximo
In situ	\$11.634.535,70	\$8.956.760,00	\$21.901.103,00
Estadio I	\$10.207.132,30	\$7.858.768,00	\$19.719.043,50
Estadio II	\$8.641.320,20	\$6.654.295,65	\$15.801.233,50
Estadio III	\$20.347.809,64	\$18.076.298,29	\$28.137.914,94
Estadio IV	\$21.738.613,64	\$19.150.621,14	\$31.218.700,94
Recaída local	\$14.042.342,40	\$10.808.923,65	\$25.269.343,50
Recaída sistémica	\$15.519.123,99	\$14.357.736,29	\$20.975.638,24

Tabla 30. Costos cáncer gástrico

Estadio de la enfermedad	Base	Mínimo	Máximo
In situ	\$4.747.561,00	\$3.651.879,50	\$11.242.370,00
Estadio I	\$4.747.561,00	\$3.651.879,50	\$11.242.370,00
Estadio IB	\$ 22.170.799,74	\$ 17.757.718,63	\$ 26.887.052,28
Estadio II	\$ 22.718.244,98	\$ 19.298.796,38	\$ 29.594.093,28
Estadio III	\$ 23.502.171,64	\$ 19.901.776,58	\$ 30.373.754,88
Estadio IV	\$ 12.888.653,69	\$10.996.812,18	\$ 22.498.092,00
Recaída local	\$11.631.043,70	\$8.946.941,75	\$22.023.268,60
Recaída sistémica	\$14.163.448,81	\$ 11.974.740,81	\$21.852.664,21

Tabla 31. Costos cáncer de páncreas

Estadio de la enfermedad	Base	Mínimo	Máximo
In situ	\$8.846.213,13	\$6.806.846,35	\$13.512.259,5
Estadio I	\$8.781.351,55	\$6.757.553,00	\$15.958.262,15
Estadio II	\$19.618.484,10	\$17.229.929,85	\$27.492.931,25
Estadio III	\$ 17.533.385,40	\$ 14.042.770,85	\$ 26.410.938,10
Estadio IV	\$ 7.510.049,60	\$ 5.776.947,00	\$ 14.557.522,00
Recaída local	\$8.476.559,50	\$ 6.584.719,90	\$13.836.733,00
Recaída sistémica	\$8.476.559,50	\$ 6.584.719,90	\$13.836.733,00

Tabla 32. Costos IAM

Severidad de la enfermedad	Base	Mínimo	Máximo
Killip I	\$2.124.431,20	\$1.634.178,00	\$2.639.292,00
Killip II	\$5.183.849,00	\$4.065.744,50	\$6.995.030,00
Killip III-IV	\$35.907.884,35	\$ 27.621.449,50	\$43.825.573,00

Tabla 33. Costos cáncer de cuello uterino

Estadio de la enfermedad	Base	Mínimo	Máximo
In situ	\$2.396.500,45	\$2.037.153,54	\$2.577.715,51
Estadio IA	\$6.944.459,57	\$5.682.479,15	\$7.376.924,98
Estadio IB – IIA	\$12.136.674,51	\$11.407.296,30	\$14.030.917,74
Estadio IIB – IIIA	\$19.867.125,44	\$13.990.790,96	\$20.530.722,85
Estadio IIIB	\$14.745.985,64	\$10.060.490,62	\$17.204.635,45
Estadio IVA	\$14.484.412,14	\$9.732.297,50	\$16.499.560,10
Estadio IVB	\$9.798.519,89	\$8.839.408,25	\$12.562.780,24

Tabla 34. Costos ACV, neumonía y otras cardiovasculares

Enfermedad	Base	Mínimo	Máximo
ACV	\$8.580.957,00	\$6.006.669,90	\$11.155.244,10
Neumonía	\$993.140,00	\$695.198,00	\$1.291.082,00
Otras cardiovasculares	\$5.742.780,00	\$4.019.946,00	\$7.465.614,00

En el modelo, para el caso de los cánceres, se incluyó una única medida de los costos que correspondió al promedio ponderado por el porcentaje de pacientes en cada estadio de la enfermedad al diagnóstico. No se encontró información del estadio al diagnóstico para la mayoría de los cánceres, por lo tanto, se asumió que se comportaron como los reportados para el cáncer de mama por el Instituto Nacional de Cancerología para el 2009(112). En los rangos para los análisis de sensibilidad el límite superior corresponde al mayor costo estimado incluyendo todos los estadios de la enfermedad

En la tabla 35 se muestran los costos usados en el análisis con los rangos para los análisis de sensibilidad y los parámetros de las distribuciones usadas en el análisis probabilístico. Los costos fueron parametrizados usando la distribución Log Normal debido a que esta no produce valores

negativos y es segada hacia la derecha, lo que permite incluir valores extremos del costo que es una característica de este tipo de información en salud.

Tabla 35. Costos usados en el análisis

Variable	Base	Inferior	Superior	Distribución	Parámetros
Costo EPOC leve*	2.124.431,00	1.634.178,00	2.639.292,00	Log Normal	$\mu = 14,56; \sigma = 0,12$
Costo EPOC moderado*	5.183.849,00	4.065.745,00	6.995.030,00	Log Normal	$\mu = 15,45; \sigma = 0,143$
Costo EPOC severo*	16.710.791,00	12.854.455,00	24.585.413,00	Log Normal	$\mu = 16,62; \sigma = 0,178$
Costo EPOC muy severo*	35.907.884,00	27.621.450,00	43.825.573,00	Log Normal	$\mu = 17,39; \sigma = 0,115$
Costo neumonía	993.140,00	695.200,00	1.291.082,00	Log Normal	$\mu = 13,8; \sigma = 0,152$
Costo ECV	8.580.957,00	6.006.670,00	11.155.244,00	Log Normal	$\mu = 15,95; \sigma = 0,152$
Costo IAM	15.265.487,84	11.767.697,36	43.825.573,00	Log Normal	$\mu = 16,41; \sigma = 0,502$
Costo seguimiento IAM*	1.062.215,50	817.089,00	1.319.646,00	Log Normal	$\mu = 13,87; \sigma = 0,12$
Costo otras cardiovasculares	5.742.780,00	4.019.946,00	7.465.614,00	Log Normal	$\mu = 15,55; \sigma = 0,152$
Costo cáncer de cavidad oral	19.590.449,09	15.596.431,35	47.148.981,00	Log Normal	$\mu = 16,71; \sigma = 0,395$
Costo cáncer de esófago	18.128.082,38	14.503.708,21	26.410.938,00	Log Normal	$\mu = 16,7; \sigma = 0,166$
Costo cáncer de estómago	22.072.600,71	18.635.510,85	30.373.755,00	Log Normal	$\mu = 16,9; \sigma = 0,135$
Costos cáncer de páncreas	16.581.351,99	13.787.795,34	27.492.931,00	Log Normal	$\mu = 16,6; \sigma = 0,209$
Costo cáncer de laringe	19.590.449,64	15.596.431,35	47.148.981,00	Log Normal	$\mu = 16,71; \sigma = 0,395$
Costo cáncer de pulmón	96.276.405,58	83.590.369,78	170.284.765,00	Log Normal	$\mu = 18,36; \sigma = 0,227$
Costo cáncer de vejiga	15.351.540,36	13.146.663,33	31.218.701,00	Log Normal	$\mu = 16,5; \sigma = 0,294$
Costo cáncer de riñón	17.765.346,22	16.712.725,24	156.706.182,00	Log Normal	$\mu = 15,88; \sigma = 1,272$
Costo cáncer de cuello uterino	11.244.180,14	8.448.696,93	20.530.723,00	Log Normal	$\mu = 16,2; \sigma = 0,269$
Costo tratamiento vareniclina¶	523.212,48	454.237,65	731.004,99		
Costo tratamiento buprónion¶	711.456,61	455.454,97	750.857,64		
Costo tratamiento TRN¶	836.284,81	797.794,75	969.629,58		
Costo tratamiento combinado de TRN¶£	1.672.569,62	1.595.589,49	1.939.259,15		

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ECV: enfermedad cerebrovascular; IAM: infarto de miocardio; TRN: terapia de reemplazo de nicotina

*Costo anual

¶ Costo de las 12 semanas de tratamiento

£ No se identificó el costo del parche de nicotina, aunque tiene registro vigente del INVIMA, por lo tanto se asumió que el costo de este es igual al del tratamiento oral

3.3 Validación del modelo de historia natural

La incidencia y mortalidad estimadas con el modelo para los cánceres asociados al tabaco se compararon con las reportadas por GLOBOCAN para Colombia(91). En la tabla 36 se muestran los riesgos acumulados de desarrollar y morir por los cánceres asociados al tabaco, simulados y

observados de acuerdo al sexo, observando que el modelo simula adecuadamente el riesgo para Colombia en la mayoría de los casos. En las figuras 6 -14 se muestran la incidencia y mortalidad, estimada con el modelo, por sexo, edad y tipo de cáncer, encontrando que el modelo sigue el comportamiento de la incidencia y la mortalidad de acuerdo a la edad, ajustando mejor en las mujeres que en los hombres. Esta diferencia se puede deber a la información de las prevalencias de tabaquismo usadas en el modelo, ya que estas corresponden a las reportadas en el 2007, las cuales pueden ser inferiores a las presentadas para los hombres antes de esta fecha, que corresponderían a la exposición al tabaco de los casos que observamos en la actualidad. Debido a que las mujeres, que son casos en la actualidad, tuvieron prevalencias bajas al tabaco, el efecto de la exposición a éste sobre las estimaciones del modelo es menor. Sin embargo, el modelo ajusta bien las tasas de mortalidad por edad con lo cual no se sobre o subestimaría el número de muertes observadas actualmente para los cánceres en mención, en mayor número.

Tabla 36. Riesgos acumulados estimados por el modelo y reportados por GLOBOCAN de acuerdo al sexo, para los cánceres asociados al tabaco

Tipo de cáncer	Hombres				Mujeres			
	Incidencia acumulada (0-74 años)		Mortalidad acumulada de (0-74 años)		Incidencia acumulada (0-74 años)		Mortalidad acumulada de (0-74 años)	
	GLOBOCAN (%)	Estimada (%)	GLOBOCAN (%)	Estimada (%)	GLOBOCAN (%)	Estimada (%)	GLOBOCAN (%)	Estimada (%)
Tumor maligno de labios, cavidad oral y faringe	0,4	0,32	0,1	0,28	0,3	0,29	0,1	0,26
Tumor maligno de esófago	0,3	0,21	0,3	0,2	0,1	0,12	0,1	0,12
Tumor maligno de estómago	2,2	1,77	1,7	1,13	1	1,18	0,9	0,75
Tumor maligno de páncreas	0,5	0,26	0,4	0,25	0,4	0,31	0,4	0,31
Tumor maligno de laringe	0,4	0,23	0,2	0,18	0,1	0,06	0	0,05
Tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón	1,8	0,83	1,6	0,82	0,8	0,81	0,8	0,79
Tumor maligno de vejiga	0,6	0,35	0,2	0,24	0,2	0,19	0,1	0,12
Tumor maligno de riñón	0,4	0,16	0,2	0,13	0,2	0,15	0,1	0,13
Tumor maligno del cuello del útero	1,9	1,56	0,9	1,37

Fuente: estimado por el autor

Figura 6. Incidencia y mortalidad estimada y observada para cáncer de cavidad oral por sexo y edad

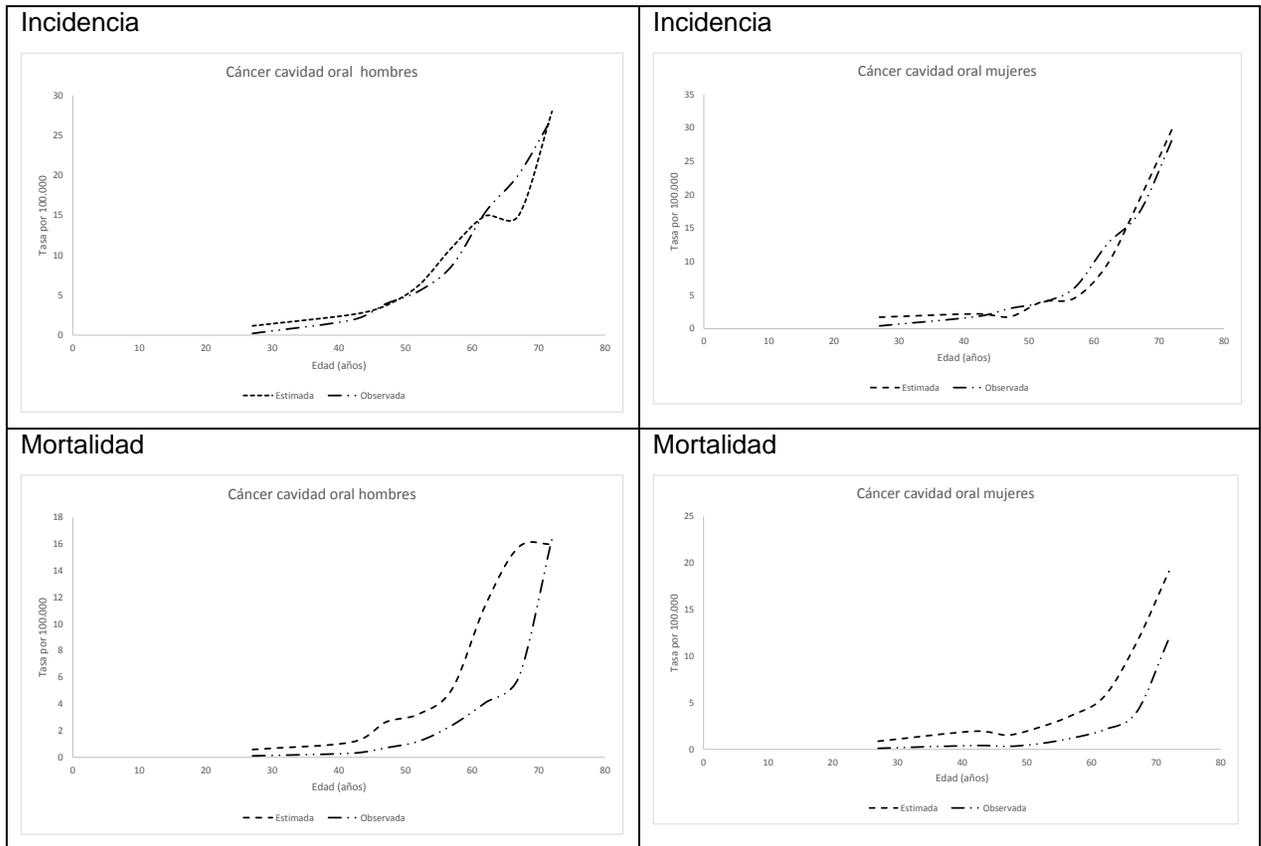
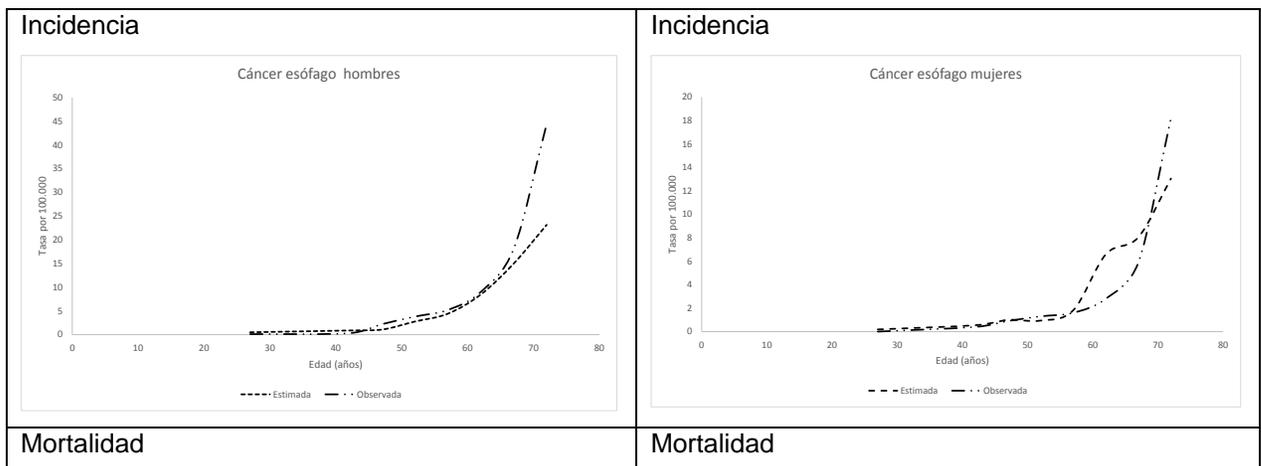


Figura 7. Incidencia y mortalidad estimada y observada para cáncer de esófago por sexo y edad



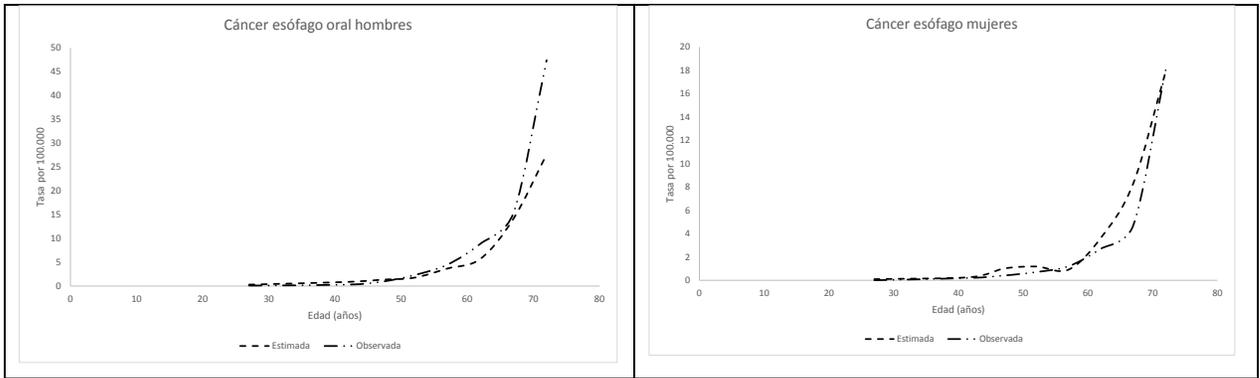


Figura 8. Incidencia y mortalidad estimada y observada para cáncer de estómago por sexo y edad

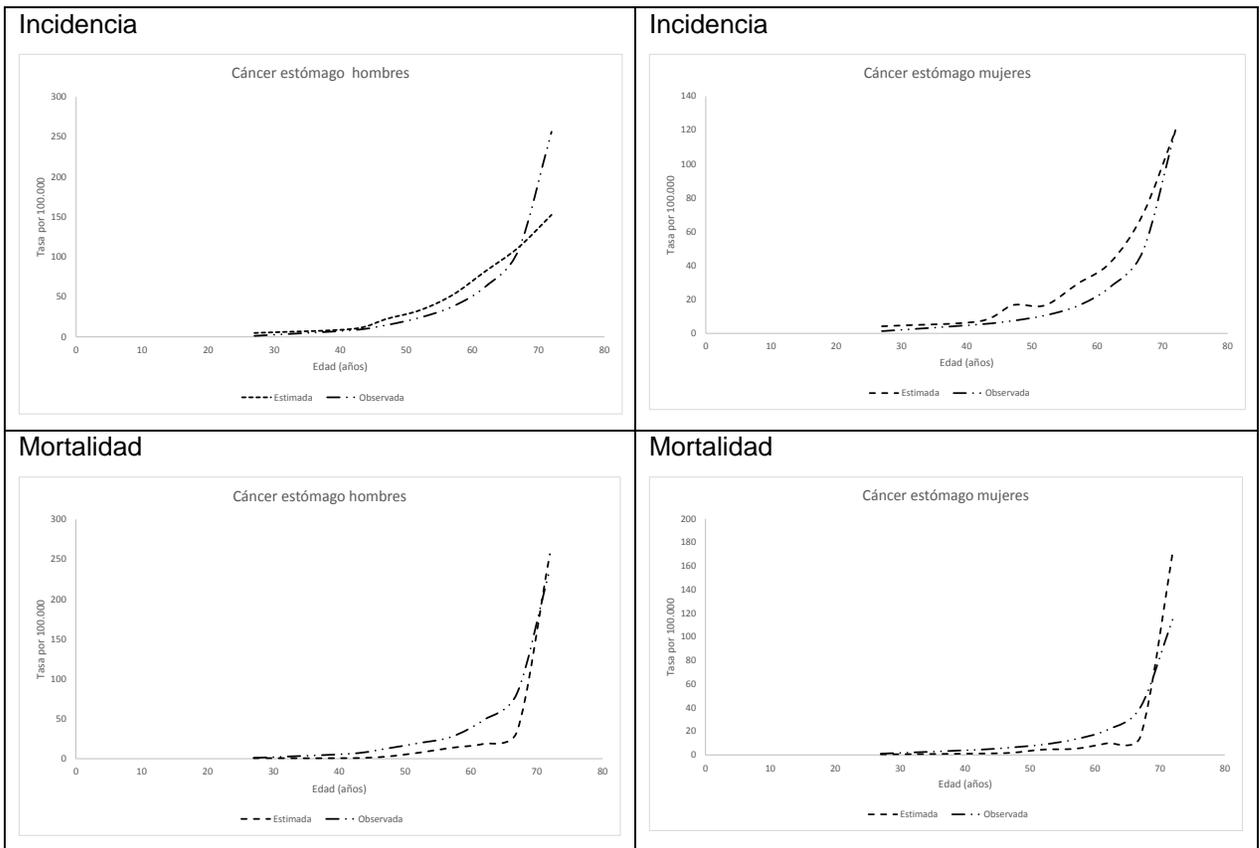


Figura 9. Incidencia y mortalidad estimada y observada para cáncer de páncreas por sexo y edad

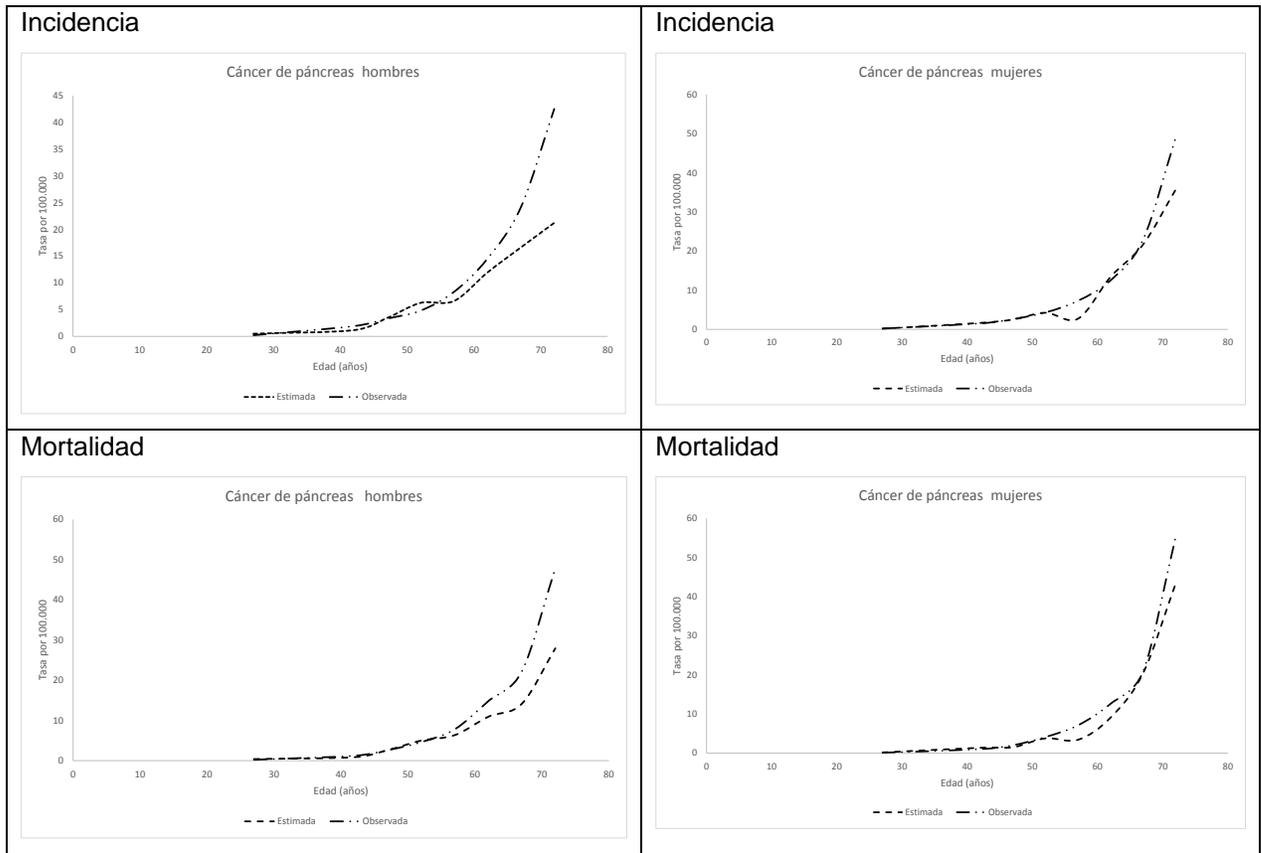
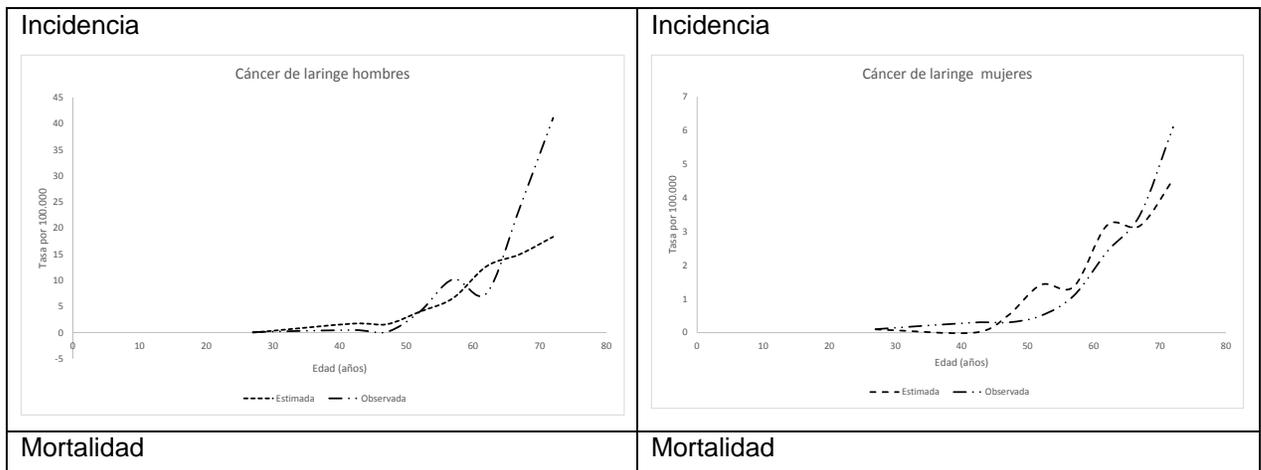


Figura 10. Incidencia y mortalidad estimada y observada para cáncer de laringe por sexo y edad



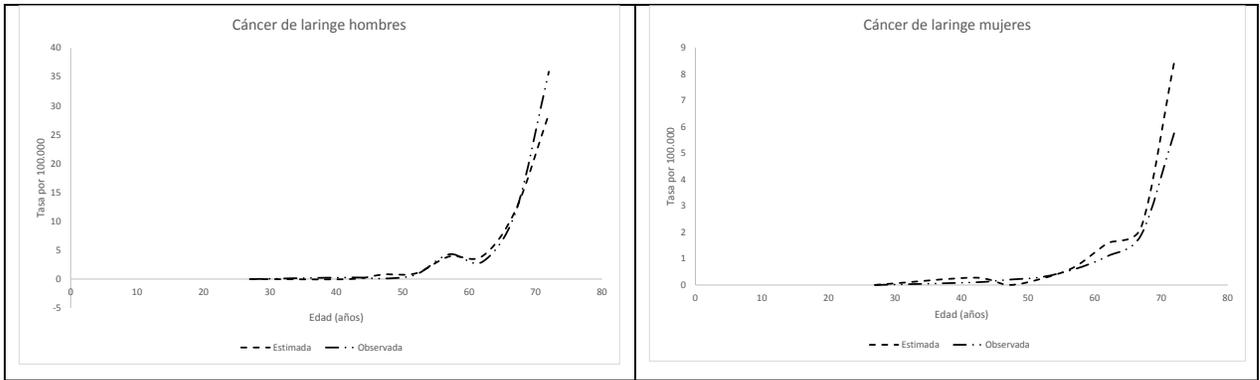


Figura 11. Incidencia y mortalidad estimada y observada para cáncer de pulmón por sexo y edad

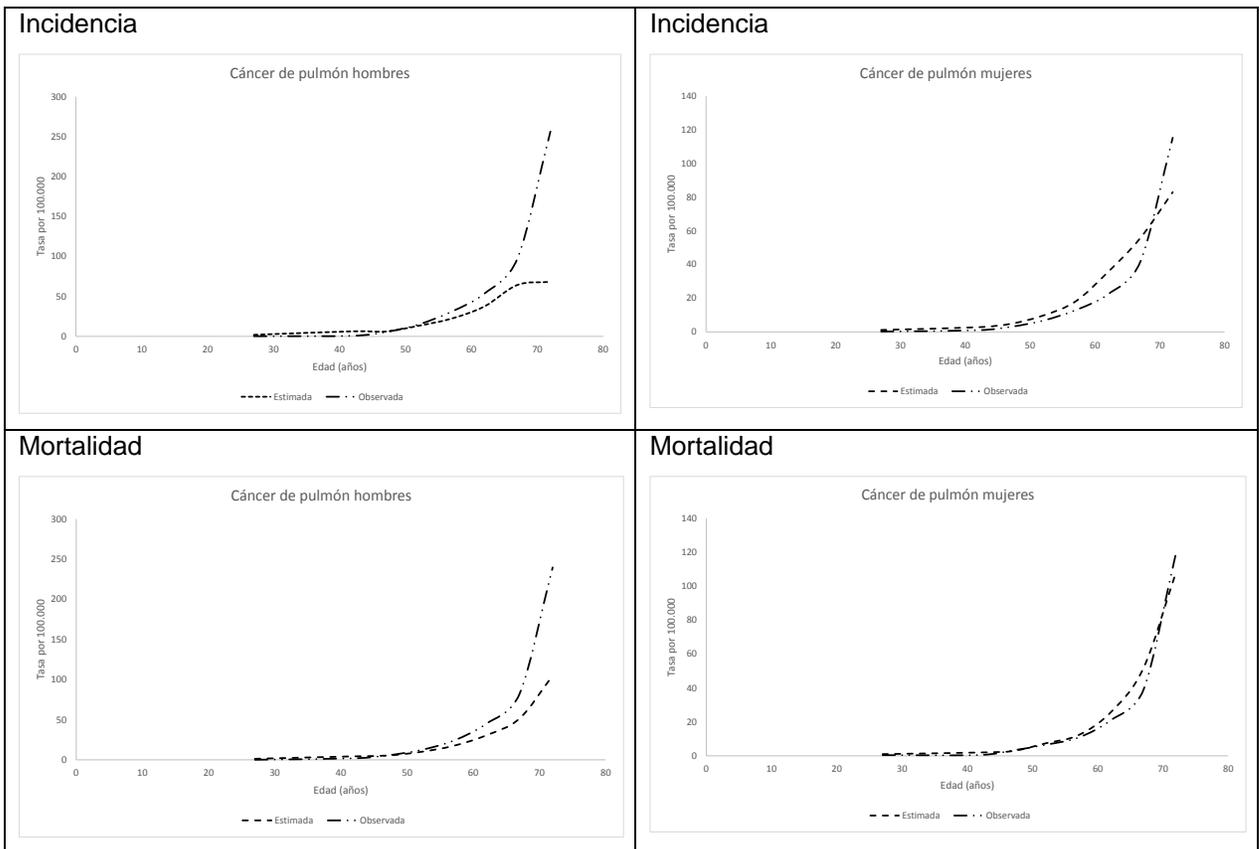


Figura 12. Incidencia y mortalidad estimada y observada para cáncer de vejiga por sexo y edad

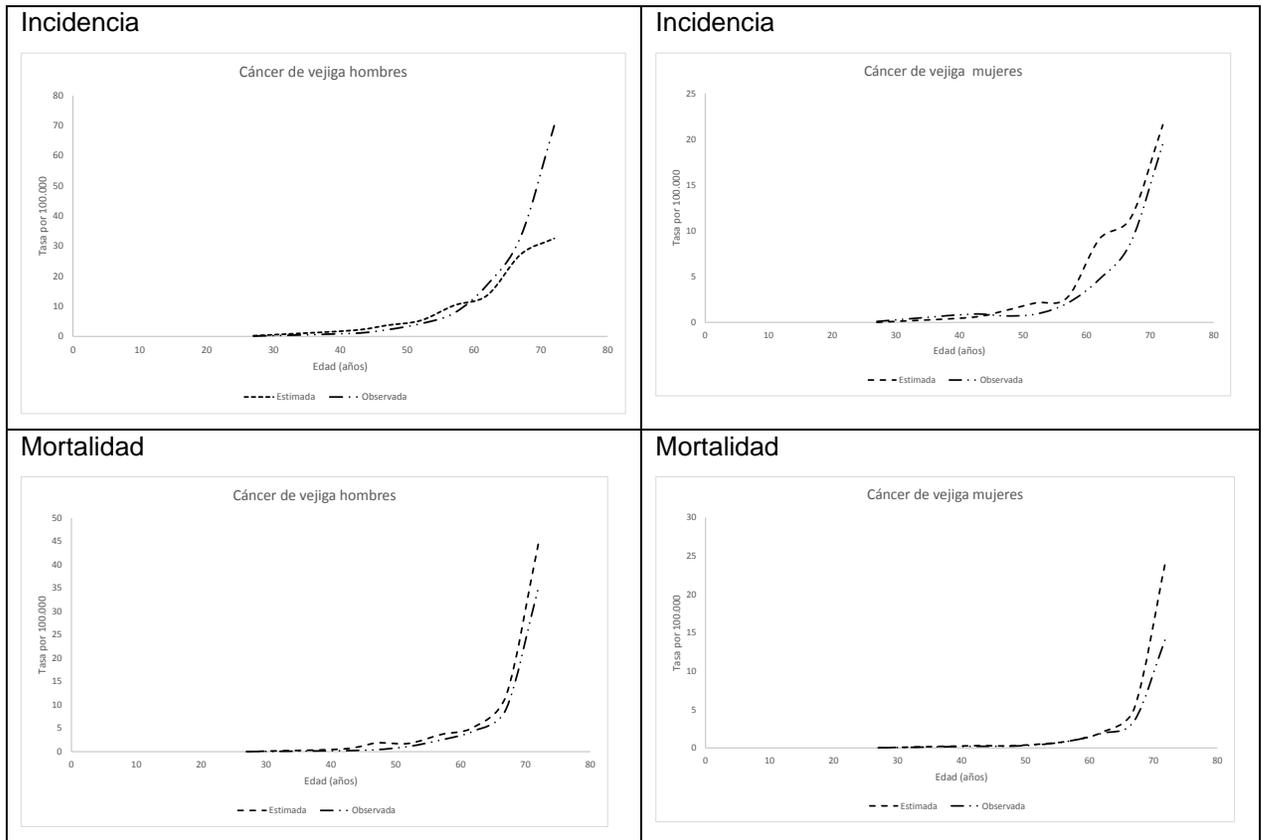
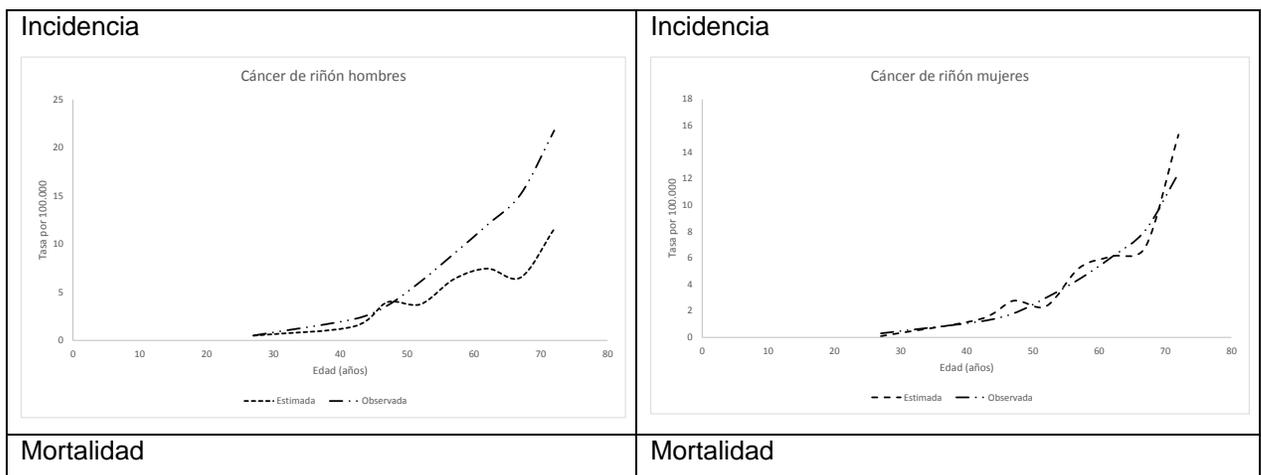


Figura 13. Incidencia y mortalidad estimada y observada para cáncer de riñón por sexo y edad



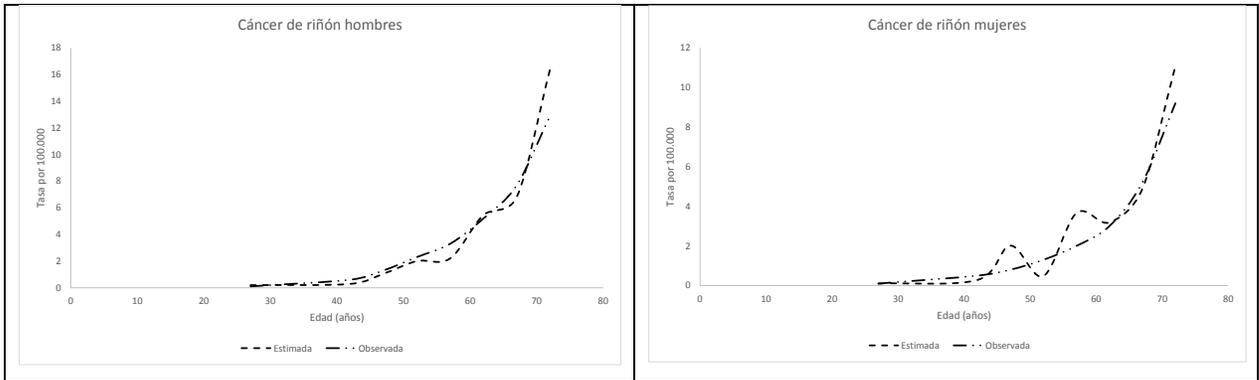
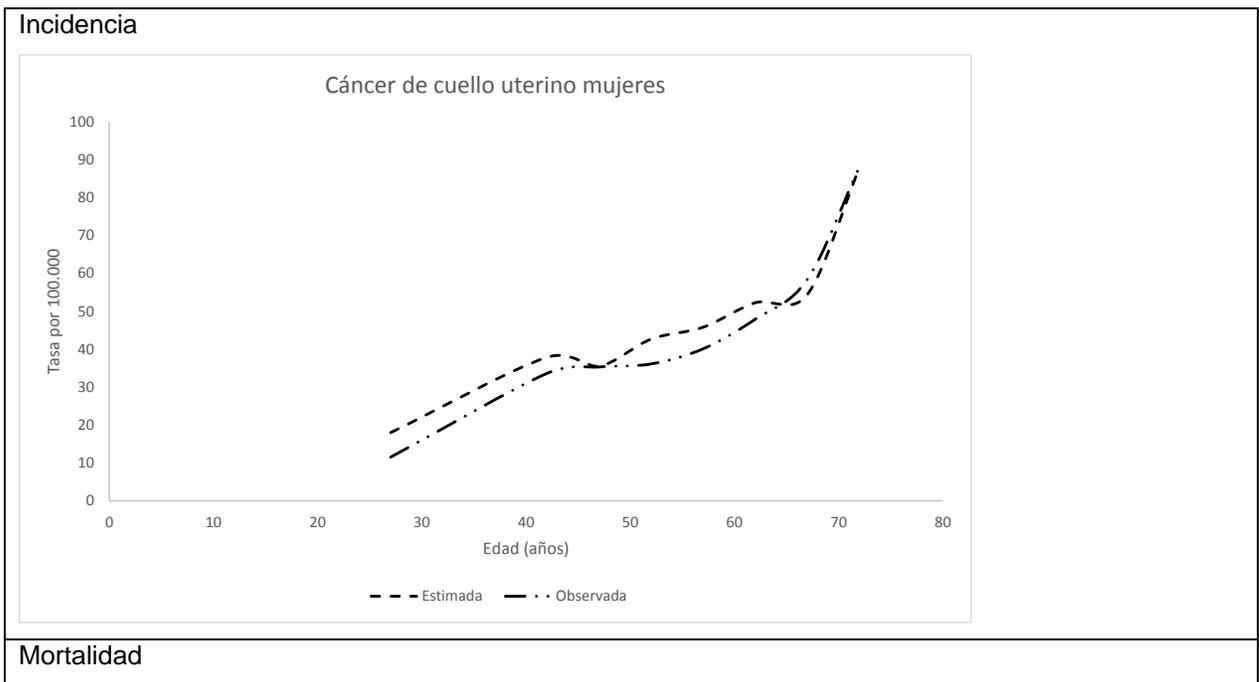
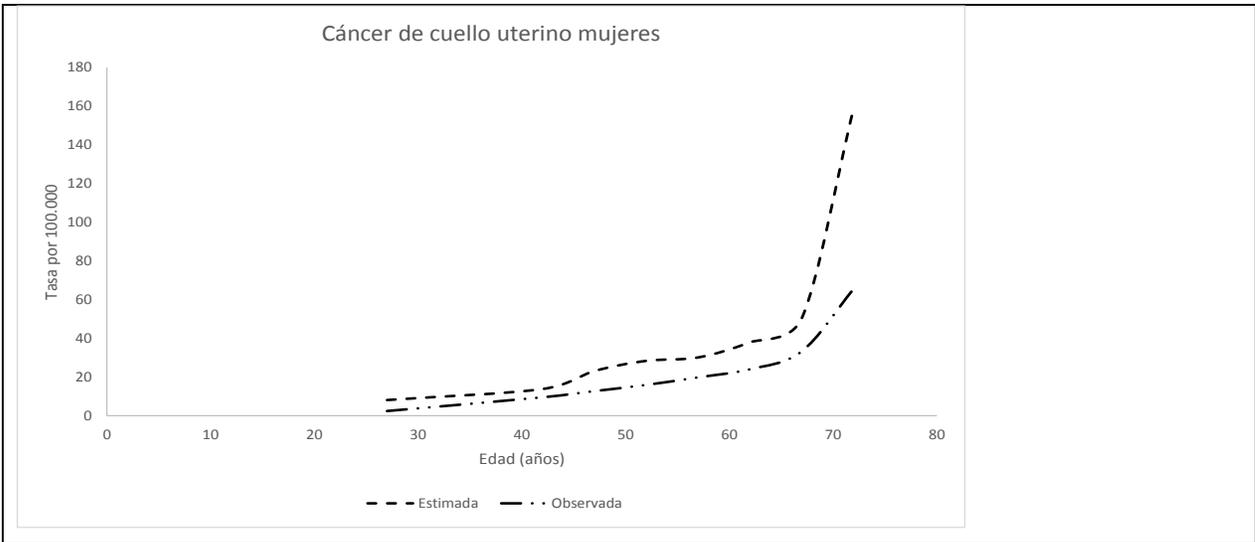


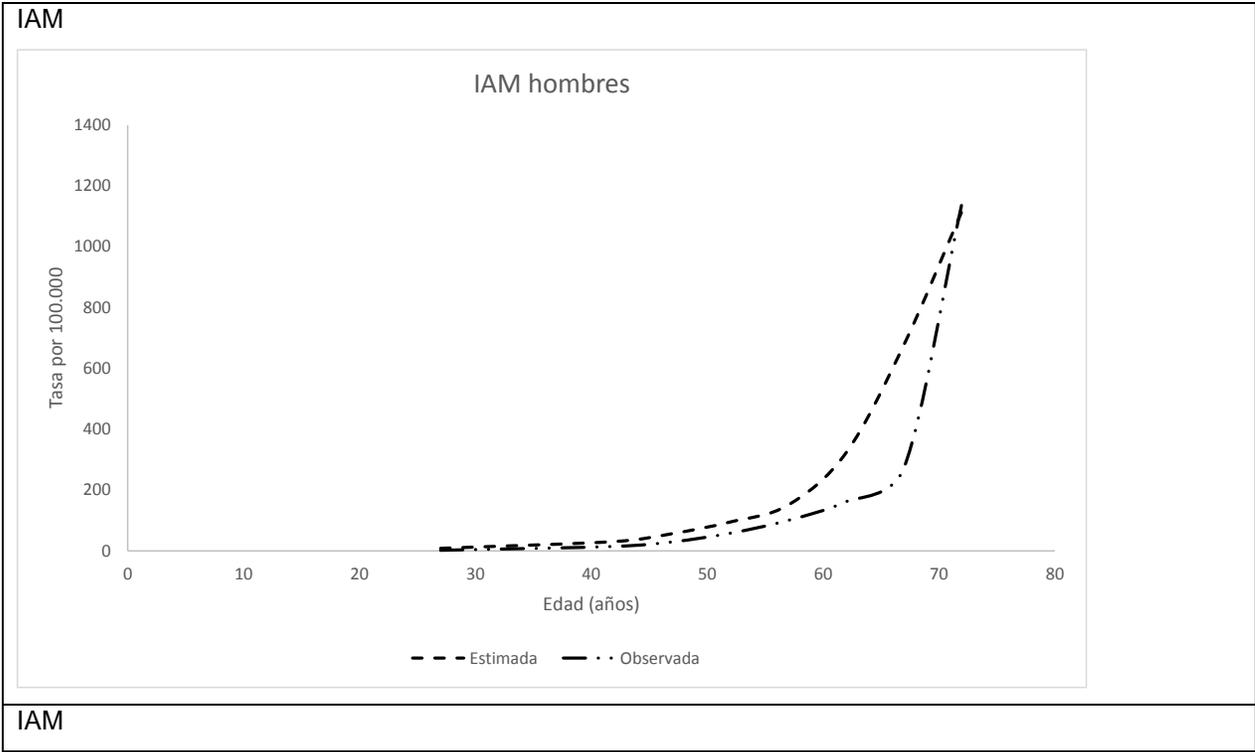
Figura 14. Incidencia y mortalidad estimada y observada para cáncer de cuello uterino por edad





No se identificó información de incidencia de enfermedades cardiovasculares (IAM y otras), EPOC, Neumonía y ECV, por lo cual se validó el modelo con la información de mortalidad informada por el DANE para el periodo 2005-2009 (figuras 15 a 19). Se observa que el modelo simula adecuadamente las tasas de mortalidad por edad y sexo para cada una de las enfermedades en mención.

Figura 15. Mortalidad estimada y observada para IAM por sexo y edad



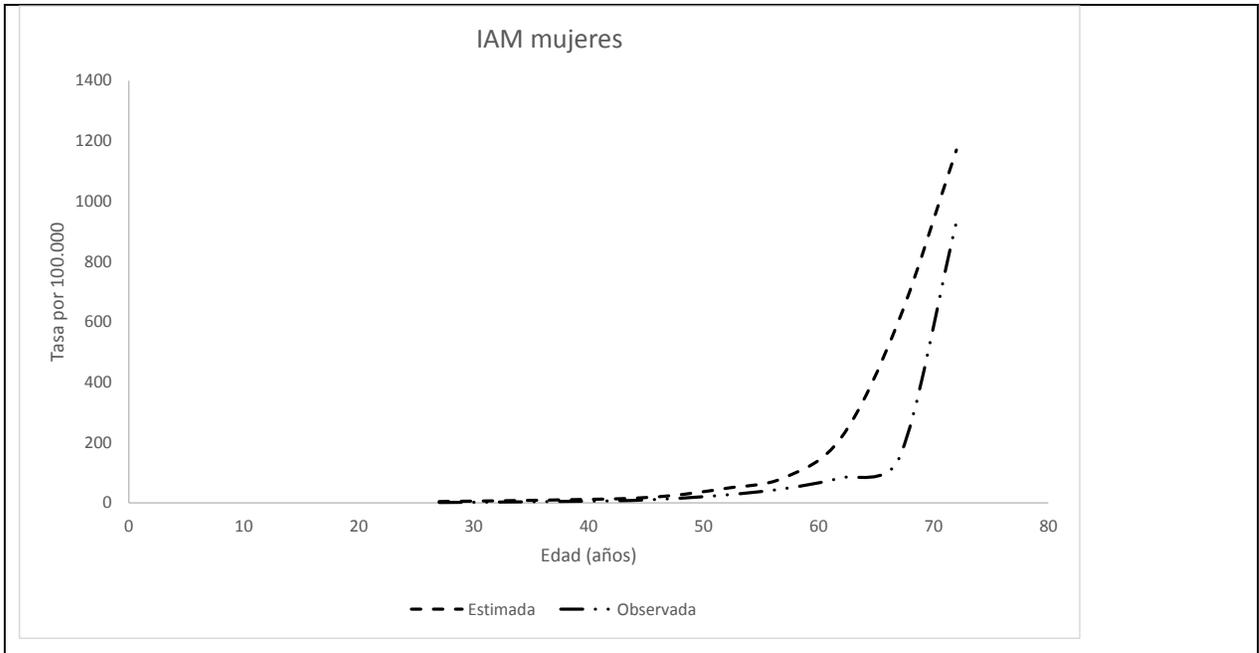
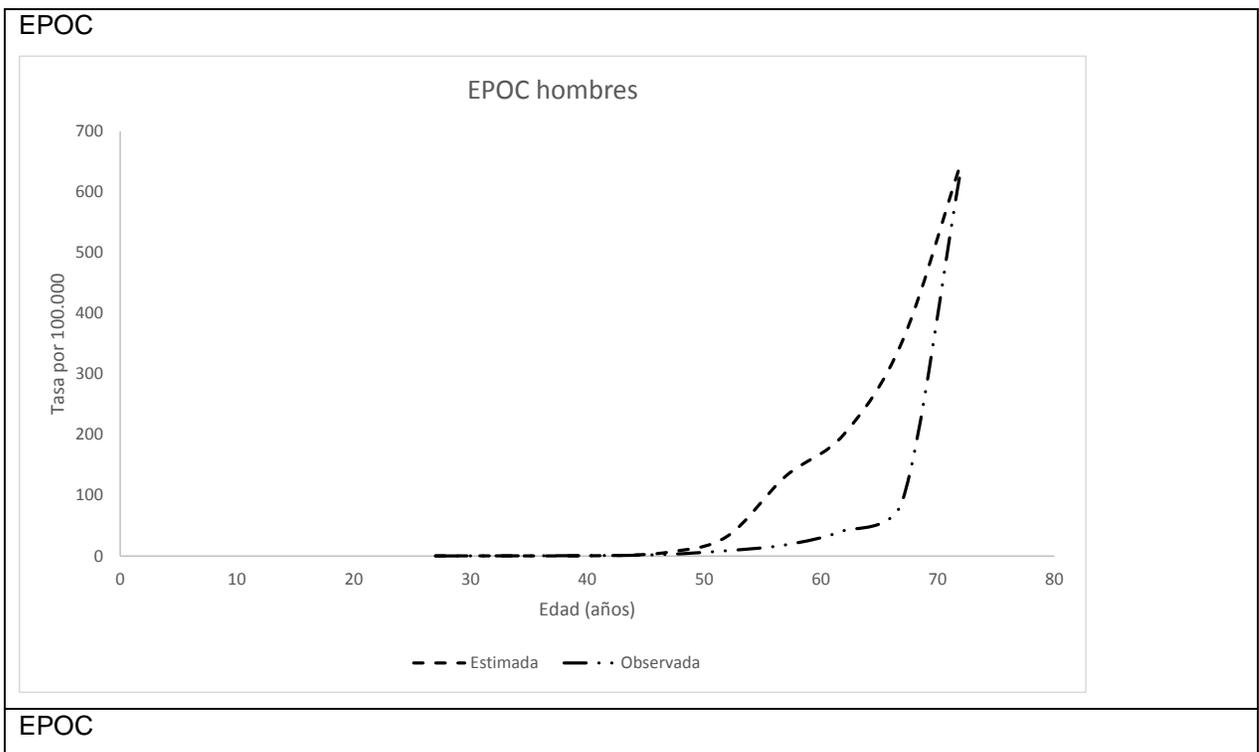


Figura 16. Mortalidad estimada y observada para EPOC por sexo y edad



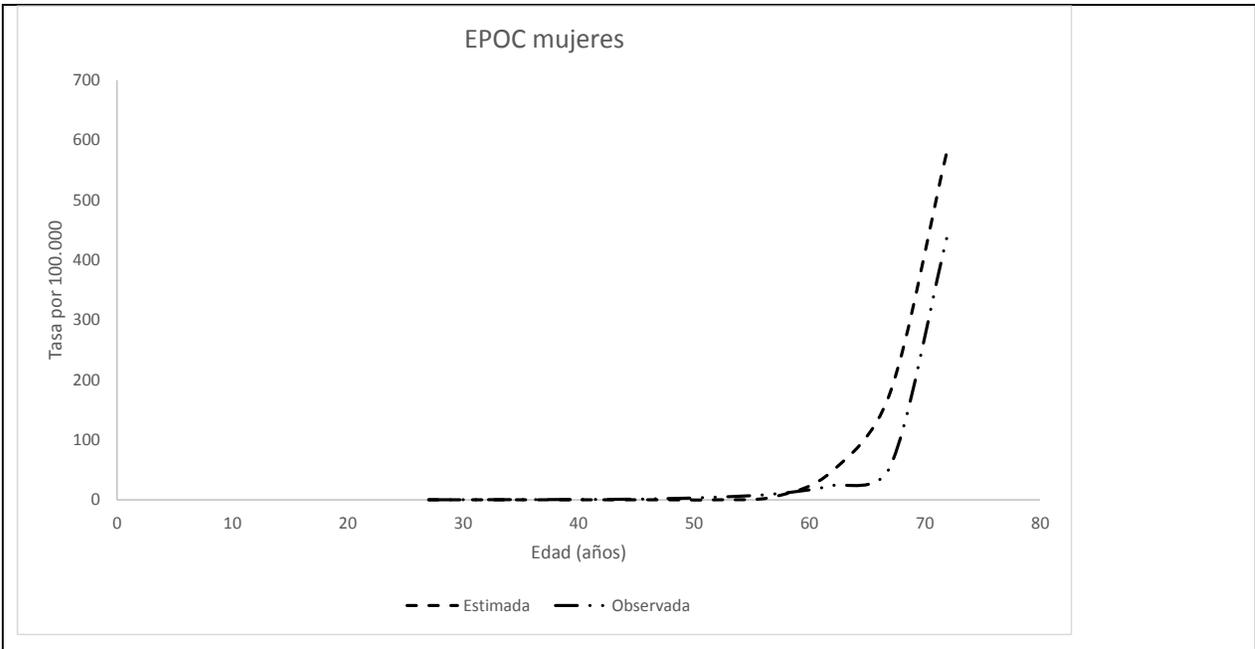
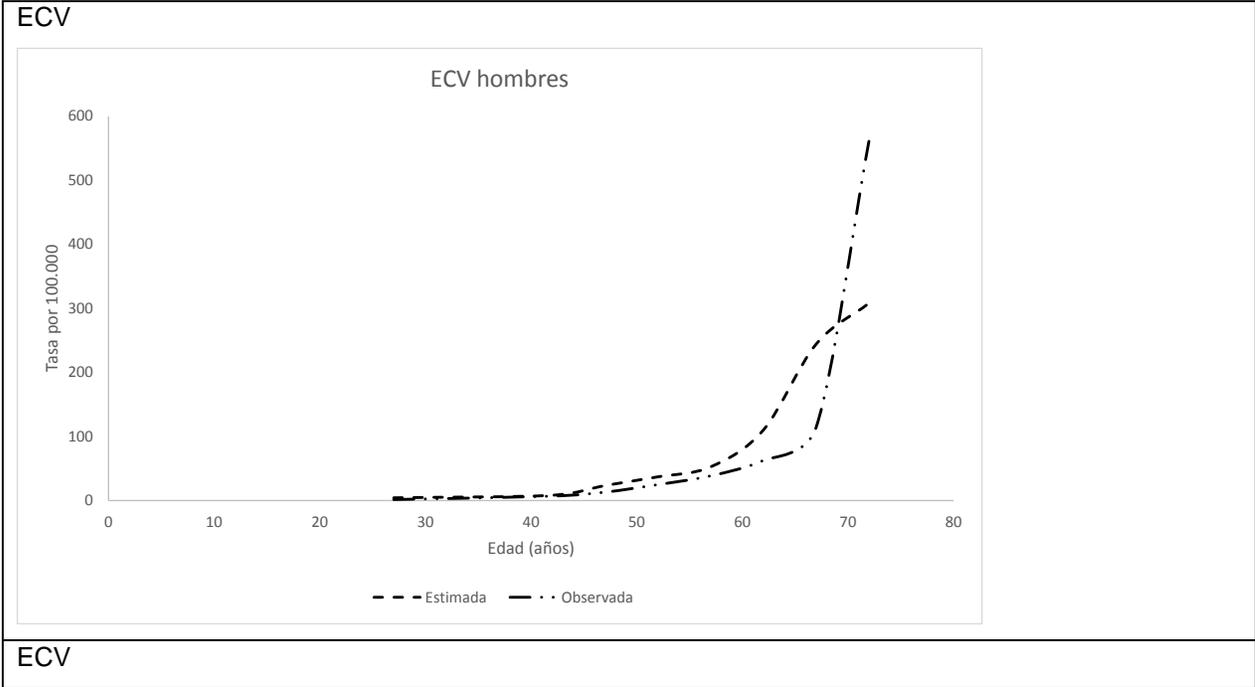


Figura 17. Mortalidad estimada y observada para ECV por sexo y edad



ECV

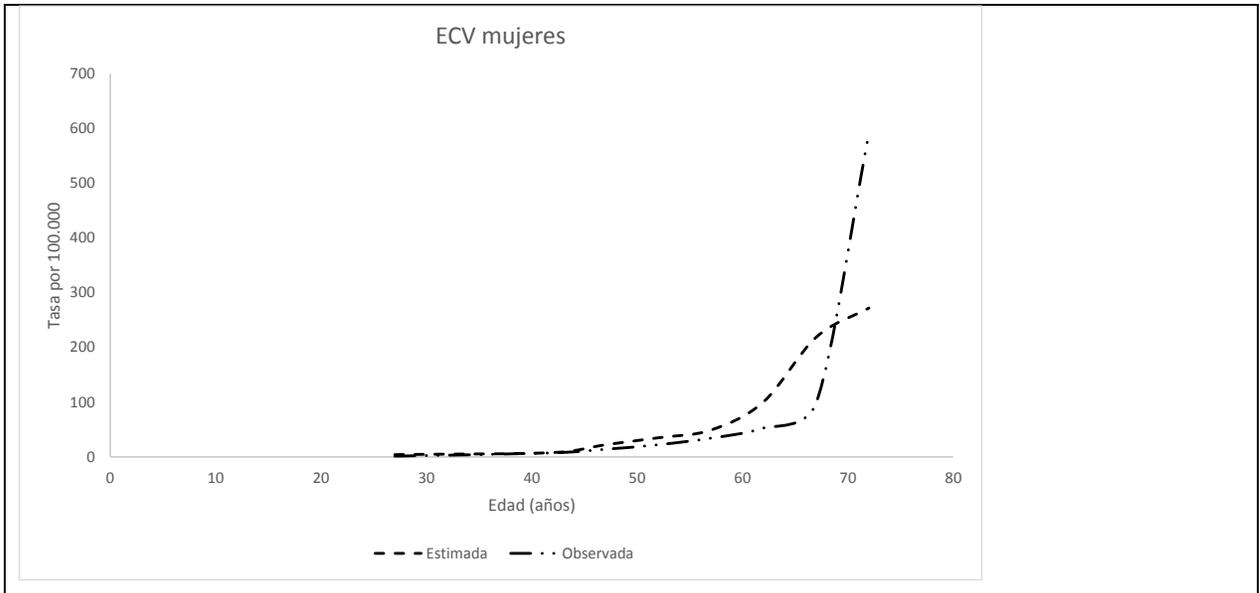
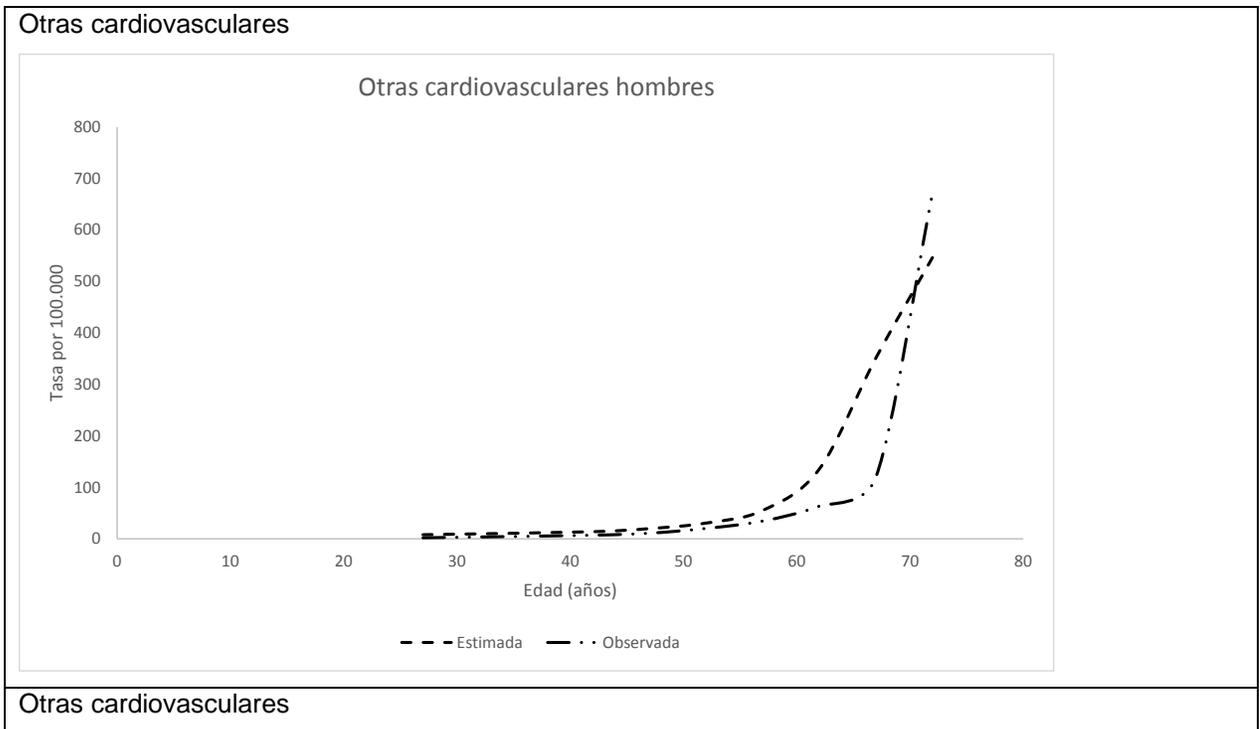


Figura 18. Mortalidad estimada y observada para otras cardiovasculares por sexo y edad



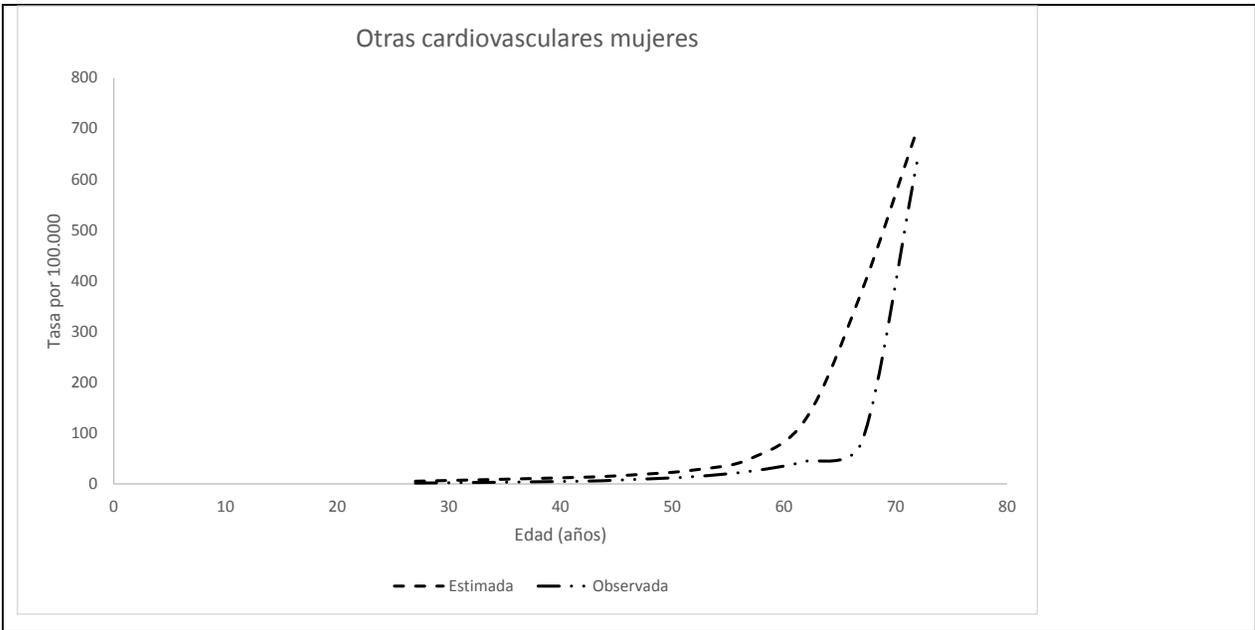
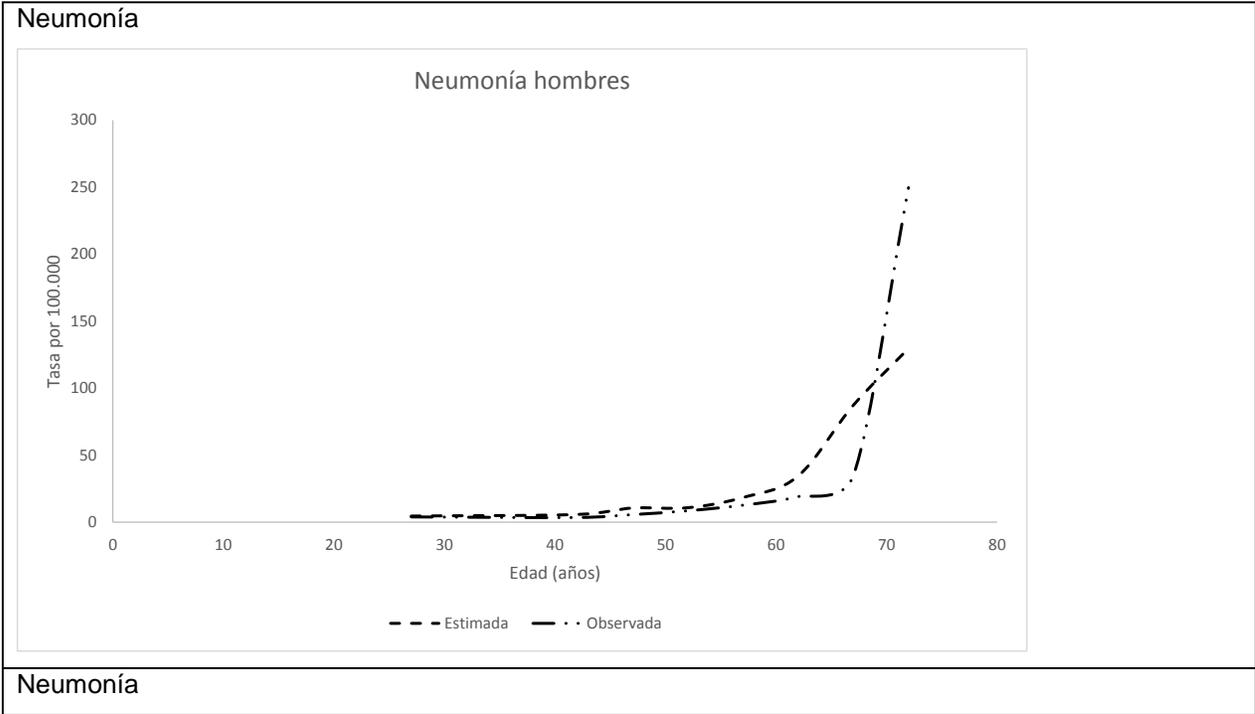
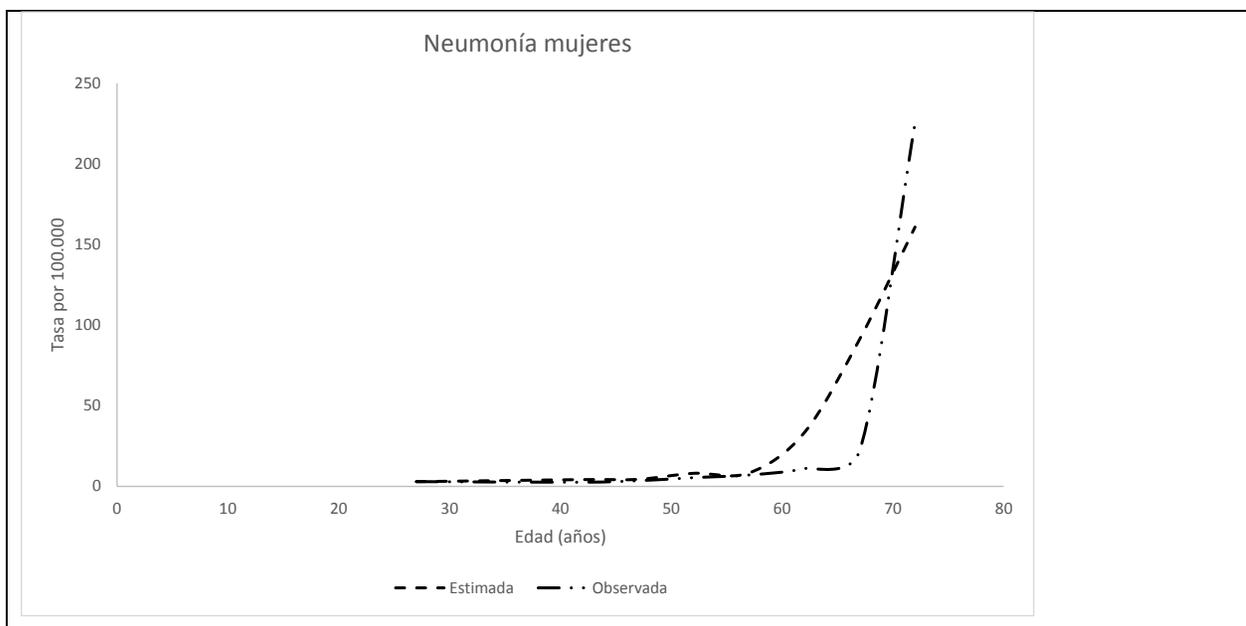


Figura 19. Mortalidad estimada y observada para neumonía por sexo y edad





Con base en el modelo de historia natural, se incluyeron dos nuevas variables, el tiempo a cesación y el tiempo a recaída después de un episodio de cesación. En la tabla 37 se muestran los datos clínicos usados en el análisis de costo-efectividad, con los rangos para los análisis de sensibilidad y los parámetros de las distribuciones de probabilidad usadas en el análisis probabilístico. La distribución beta fue usada en los datos de probabilidad, dado que esta solo permite valores entre cero y uno, lo cual garantiza que no existan probabilidades negativas ni mayores que uno. La distribución Log Normal fue usada para parametrizar los OR, debido a que ésta no toma valores negativos.

Tabla 37. Datos clínicos usados en el análisis

Descripción	Base	Inferior	Superior	Distribución	Parámetros	Fuente
Letalidad ECV	0,243	0,165	0,299	Beta	$\alpha= 38,37;\beta=119,52$	(94-96)
Letalidad IAM	0,150	0,120	0,170	Beta	$\alpha= 117,55;\beta=666,13$	(93)
Letalidad neumonía	0,226	0,168	0,321	Beta	$\alpha= 25,95;\beta=88,88$	(92)
Probabilidad de cesación sin tratamiento	0,070	0,053	0,093	Beta	$\alpha= 43,54;\beta=576,78$	(113)
Adherencia tratamiento farmacológico	0,917	0,510	0,994	Beta	$\alpha= 4,6;\beta=0,42$	(114)
OR vareniclina vs placebo	2,880	2,400	3,470	Log Normal	$\mu=1,053 ;\sigma=0,095$	(8)
OR buprónion vs placebo	1,820	1,600	2,060	Log Normal	$\mu=0,597 ;\sigma=0,064$	(8)
OR nicotina vs placebo	1,840	1,710	1,990	Log Normal	$\mu=0,609 ;\sigma=0,039$	(8)
OR combinación nicotina vs placebo	2,730	2,070	3,650	Log Normal	$\mu=0,994 ;\sigma=0,147$	(8)

OR: Odds ratio; ECV: enfermedad cerebrovascular; IAM: infarto agudo de miocardio

3.4 Evaluación económica

En la tabla 38, se muestran los resultados de la evaluación económica, en donde se puede apreciar que la estrategia más efectiva fue la vareniclina, dominando a las otras estrategias farmacológicas para la cesación, lo cual indica que ésta fue más efectiva y menos costosa. Comparado con no tratar el costo por año de vida ganado adicional para la vareniclina fue de \$8.243.546,18, costo inferior al umbral establecido por el PIB per cápita de Colombia (\$15.008.793) y por lo tanto ésta sería una estrategia muy costo-efectiva para el país.

Tabla 38. Resultados análisis de costo-efectividad

Intervención	Costo (\$)	Costo incremental (\$)	Efecto (AVG)	Efecto incremental (AVG)	RCE (\$/AVG)	RCEI (\$/AVG)
No tratamiento	16.435.675,01		20,612		797.382,48	
Vareniclina	16.712.510,65	276.835,64	20,646	0,034	809.494,39	8.243.546,18
Buprónion	17.041.085,09	328.574,44	20,625	-0,021	826.251,52	Dominado
TRN	17.169.725,54	128.640,45	20,625	0,000	832.474,52	Dominado
TRN combinada	17.888.995,53	719.269,99	20,642	0,017	866.635,07	Dominado

RCE: razón de costo-efectividad ; RCEI: razón de costo-efectividad incremental; AVG: años de vida ganados; TRN: terapia de remplazo de nicotina

En la tabla 39 se muestran los análisis de sensibilidad de una vía, en donde se puede observar que la vareniclina siempre es costo-efectiva, excepto cuando la adherencia al tratamiento es del 51%, caso para el cual, el costo por año de vida ganado supera el umbral de tres veces el PIB per cápita. También se puede observar que la vareniclina domina a todas las estrategias evaluadas cuando no se aplica descuento a los resultados de salud y costos. Para ninguno de los escenarios evaluados en los análisis de sensibilidad, las otras alternativas de tratamiento farmacológico diferentes a la vareniclina serían costo-efectivas para el país.

Tabla 39. Análisis de sensibilidad determinístico estudio de costo-efectividad

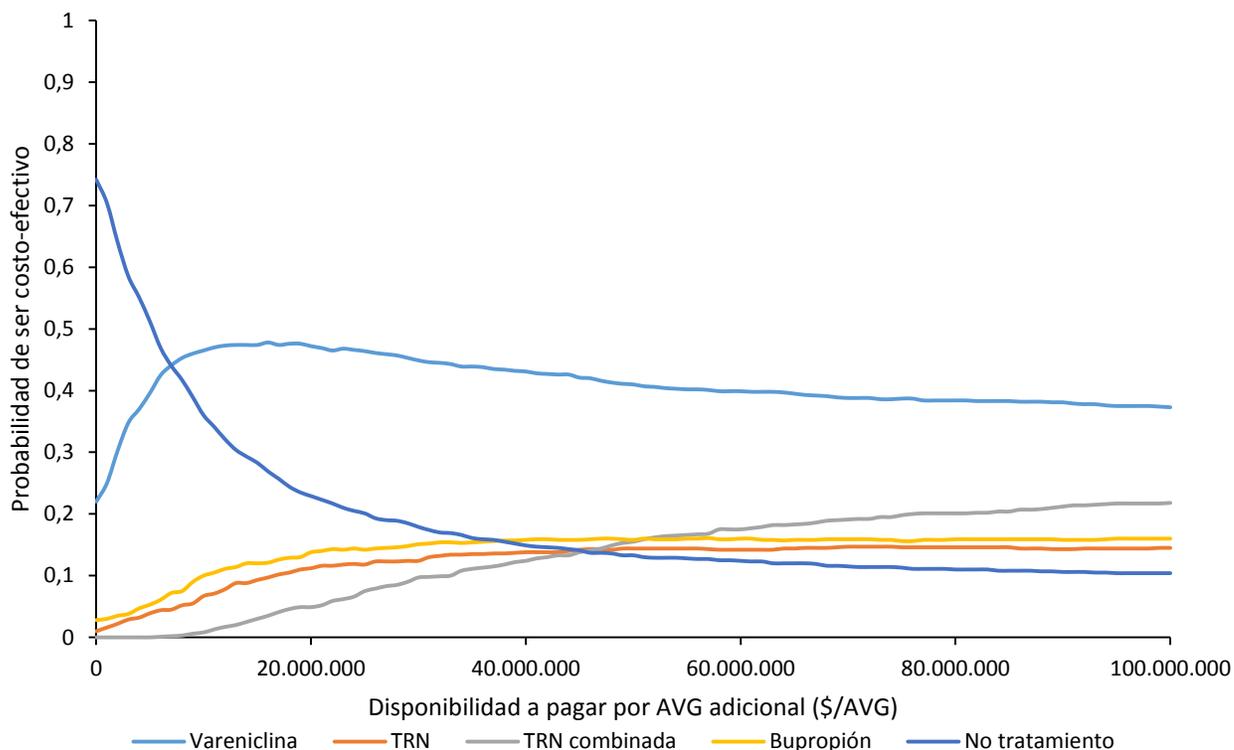
Variable	RCEI(\$/AVG)				
	No tratamiento	Vareniclina	Buprónion	TRN	TRN combinada
Adherencia al tratamiento farmacológico					
51,00%	Ref.	49.567.308,47	Dominado	Dominado	Dominado
99,40%	Ref.	6.723.624,99	Dominado	Dominado	Dominado
OR vareniclina					

2,4	Ref.	17.507.511,31	Dominado	Dominado	166.326.650,00
3,47	Ref.	3.349.933,98	Dominado	Dominado	Dominado
OR buprónion					
1,6	Ref.	6.329.489,10	Dominado	Dominado	Dominado
2,06	Ref.	10.528.868,36	Dominado	Dominado	Dominado
OR TRN					
1,71	Ref.	10.352.969,74	Dominado	Dominado	Dominado
1,99	Ref.	11.010.750,65	Dominado	Dominado	Dominado
OR TRN combinada					
2,07	Ref.	8.306.321,68	Dominado	Dominado	Dominado
3,65	Ref.	9.403.807,26	Dominado	Dominado	64.869.573,37
Costo tratamiento con vareniclina					
\$454.237,65	Ref.	7.661.464,55	Dominado	Dominado	Dominado
\$731.004,99	Ref.	15.575.936,24	Dominado	Dominado	Dominado
Costo tratamiento buprónion					
\$455.454,97	Ref.	8.260.733,96	Dominado	Dominado	Dominado
\$750.857,64	Ref.	7.418.358,70	Dominado	Dominado	Dominado
Costo tratamiento TRN					
\$797.794,75	Ref.	9.435.801,44	Dominado	Dominado	Dominado
\$969.629,58	Ref.	8.412.554,54	Dominado	Dominado	Dominado
Costo enfermedades asociadas al tabaco					
Límite inferior	Ref.	6.850.155,48	Dominado	Dominado	Dominado
Límite superior	Ref.	4.747.897,97	Dominado	Dominado	Dominado
Tasa de descuento					
0%	Dominado	Ref.	Dominado	Dominado	871.423.430,05
7%	Ref.	13.813.993,20	Dominado	Dominado	Dominado
12%	Ref.	35.888.292,31	Dominado	Dominado	Dominado

Ref. Alternativa menos costosa; OR: Odds ratio; TRN: terapia de remplazo de nicotina; RCEI: razón de costo-efectividad incremental

En la figura 20 se muestra la curva de aceptabilidad, la cual informa cual es la probabilidad de que una alternativa sea costo-efectiva para diferentes umbrales de disponibilidad a pagar. Se puede observar que para los umbrales de disponibilidad a pagar evaluados la estrategia con vareniclina sería la más costo-efectiva para el país.

Figura 20. Curva de aceptabilidad de las terapias farmacológicas para la cesación del tabaquismo



En la tabla 40 se muestra el promedio, la mediana y los percentiles 2,5% y 97,5% del BNM, calculado para el umbral de tres veces el PIB per cápita de Colombia (\$45.026.379), para las diferentes alternativas evaluadas. Se encuentra que la alternativa con el BNM mayor, corresponde a la vareniclina, indicando que esta sería la estrategia más costo-efectiva para el país.

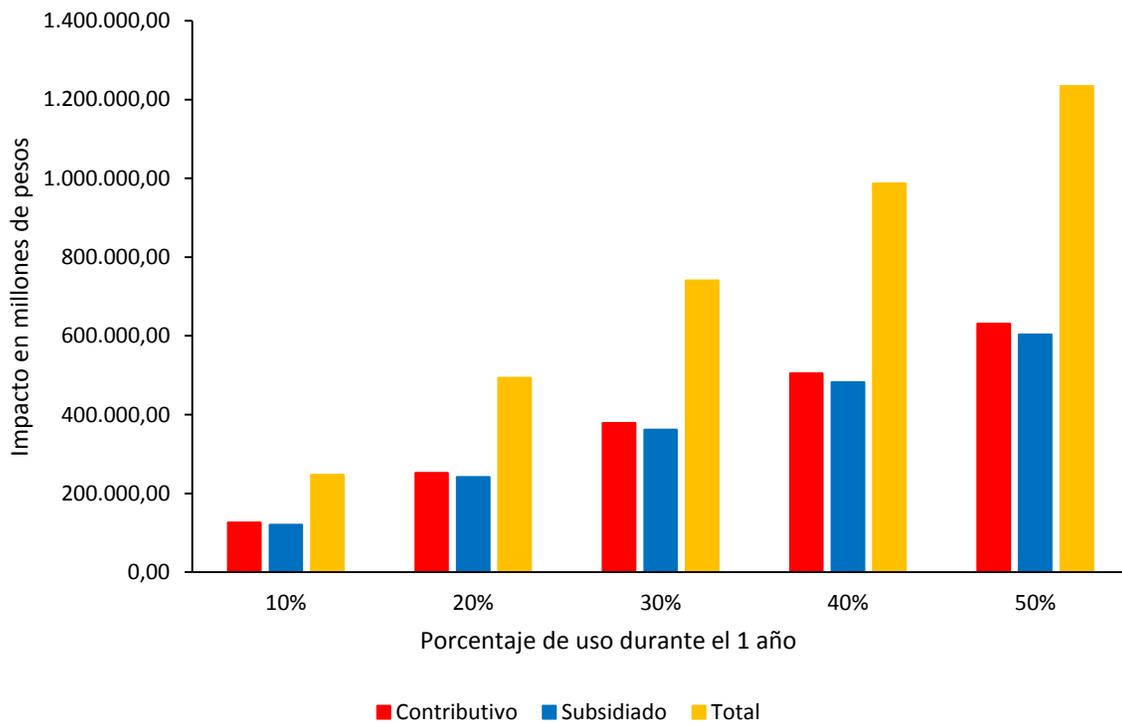
Tabla 40. Media, mediana, percentiles 2,5% y 97,5% del Beneficio Neto en Monetario de las alternativas farmacológicas para la cesación del tabaquismo

Estadístico	Vareniclina	TRN	TRN combinada	Bupropión
Media	\$ 1.353.350,86	-\$ 80.208,13	-\$ 44.390,15	\$ 26.443,57
Mediana	\$ 1.349.223,63	-\$ 156.092,63	-\$ 76.875,30	\$ 10.754,19
Percentil 2,5%	-\$ 3.769.140,57	-\$ 5.107.540,33	-\$ 4.818.483,73	-\$ 5.214.734,19
Percentil 97,5%	\$ 6.080.788,75	\$ 4.956.564,64	\$ 4.664.951,29	\$ 5.191.256,23

3.5 Análisis de impacto al presupuesto

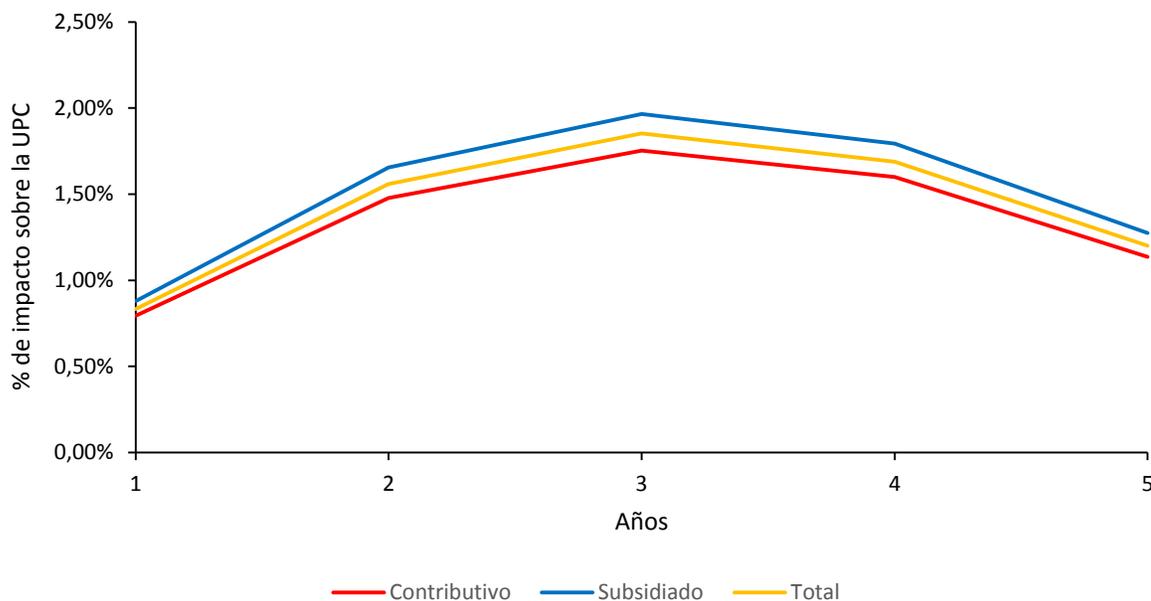
En la figura 21 se muestra los resultados del impacto presupuestal, para el régimen contributivo, subsidiado y el total del sistema. Se puede observar que la implementación de la tecnología tendría un impacto alto en los presupuestos en salud, llegando a costar 1,235 billones de pesos si la tecnología es usada por el 50% de los fumadores durante el primer año, lo que representaría el 4,47% del presupuesto por concepto de UPC.

Figura 21. Impacto presupuestal de la inclusión de la vareniclina al sistema de salud de Colombia de acuerdo al porcentaje de uso durante el primer año



Los resultados para el horizonte temporal de 5 años se muestran en la figura 22. Las estimaciones se realizaron usando porcentajes de adopción de la tecnología del 10%, 20%, 30%, 40% y 50% para los años 1, 2, 3, 4 y 5 respectivamente. Con este esquema de adopción, el 84,88% de los fumadores usarían la tecnología al final del quinto año. Se puede observar en la figura 22 que al tercer año se alcanza el máximo de impacto sobre la UPC para luego disminuir. El total de recursos que se requerirían durante los cinco años para dar la tecnología es de aproximadamente 2,113 billones de pesos.

Figura 22. Porcentaje de impacto sobre UPC de la inclusión de la vareniclina al sistema de salud de Colombia durante los 5 años evaluados



En la tabla 41 se muestran los resultados de los análisis de sensibilidad realizados, donde se puede observar que el costo de la vareniclina tiene un efecto importante sobre los resultados. En el escenario que el 50% de los fumadores usen la tecnología durante el primer año, el impacto sobre la UPC sería del 5,617% para el régimen contributivo y 6,217% para el subsidiado, cuando se usa el límite superior del costo de la vareniclina en el cálculo.

El costo de los eventos evitados también tiene un efecto importante sobre los resultados, cuando se realiza el cálculo con el límite superior de éstos, el impacto sobre la UPC se reduce a 1,456% y 1,611% para el régimen contributivo y subsidiado respectivamente, en el escenario donde la tecnología es usada por el 50% de los fumadores.

Cuando se comparan los impactos de acuerdo a la tecnología se observa que la vareniclina sería la que tendría menor impacto sobre los presupuestos de salud y por lo tanto sería, desde el punto de vista de la eficiencia, la alternativa a incluir en el sistema de salud colombiano.

Tabla 41. Análisis de sensibilidad impacto presupuestal

Variable	10%		20%		30%		40%		50%	
	Contributivo	Subsidiado								
Costos vareniclina										
\$454.237,65	0,686%	0,760%	1,373%	1,520%	2,059%	2,279%	2,746%	3,039%	3,432%	3,799%
\$731.004,99	1,123%	1,243%	2,247%	2,487%	3,370%	3,730%	4,494%	4,974%	5,617%	6,217%
Costos eventos evitados										
Límite inferior	0,885%	0,980%	1,771%	1,960%	2,656%	2,939%	3,541%	3,919%	4,426%	4,899%
Límite superior	0,291%	0,322%	0,582%	0,645%	0,874%	0,967%	1,165%	1,289%	1,456%	1,611%
Prevalencia de tabaquismo										
0,5*prevalencia	0,398%	0,440%	0,795%	0,880%	1,193%	1,320%	1,591%	1,761%	1,989%	2,201%
2*prevalencia	1,591%	1,761%	3,182%	3,521%	4,772%	5,282%	6,363%	7,043%	7,954%	8,803%
Tecnología										
Buprón	1,12%	1,24%	2,25%	2,49%	3,37%	3,73%	4,49%	4,97%	5,61%	6,21%
TRN	1,19%	1,32%	2,39%	2,64%	3,58%	3,96%	4,78%	5,28%	5,97%	6,61%
TRN combinada	2,40%	2,65%	4,80%	5,31%	7,19%	7,96%	9,59%	10,61%	11,99%	13,27%
Vareniclina	0,80%	0,88%	1,59%	1,76%	2,39%	2,64%	3,18%	3,52%	3,98%	4,40%

4. Discusión y conclusiones

La revisión de la evidencia de eficacia encontró que las terapias farmacológicas (buprónion, vareniclina y TRN) para la cesación del tabaco son efectivas y seguras. Desde el punto de vista de la eficiencia, nuestro estudio encontró que la vareniclina sería la terapia más costo-efectiva para Colombia, dominando a las otras estrategias farmacológicas, al ser más efectiva menos costosa. Sin embargo, como lo muestra el análisis de impacto al presupuesto, la inclusión de esta terapia al sistema de salud de Colombia implica un esfuerzo en recursos importante, alcanzando los 1,235 billones de pesos, lo cual corresponde al 4,47% de los recursos por concepto de UPC, si ésta es usada por el 50% de los fumadores que actualmente tiene el país durante el primer año de implementada la tecnología. Este costo se puede incrementar aún más si se ofrece a los fumadores la opción de más de un ciclo de tratamiento.

La evidencia de eficacia se extrajo de un único estudio (8), el cual corresponde a una revisión sistemática de revisiones sistemáticas, adelantadas por la organización Cochrane, de las terapias farmacológicas para la cesación del tabaquismo, cuyo cuerpo de evidencia lo constituyen en su mayoría los estudios para las TRN, vareniclina y buprónion. Las revisiones sistemáticas incluidas en la revisión en mención fueron calificadas de alta calidad, de acuerdo al instrumento AMSTAR, sin embargo, la calidad de los estudios individuales incluidos en éstas fue variable. Se observa que los estudios de vareniclina tienen mayor calidad, donde la probabilidad de presentar sesgos por inadecuada generación y ocultamiento de la secuencia aleatoria fue baja en el 81% de los estudios, comparado con el 21% para las TRN y 46% para buprónion.

La mayoría de los estudios incluidos en las revisiones presentan seguimientos de 6 a 12 meses, lo cual implica realizar extrapolación de los beneficios observados a periodos de seguimientos más largos. En este escenario cobra importancia los estudios observacionales, con largos periodos de seguimiento, como el realizados por Hsueh, K. C., et al (115), el cual reporta resultados de abstinencia a 36 meses con vareniclina comparado con TRN. Este estudio muestra superioridad de la vareniclina OR de 7,94 (IC 95% 1,87 – 33,74), concluyendo que este medicamento parece producir una mayor tasa de abstinencia a 3 años.

En la literatura revisada, existe un gran número de evaluaciones económicas para la cesación del tabaquismo como lo reporta Ruger JP y et al. (22) en su revisión sistemática. Esta revisión informa los resultados de los estudios de Annemans y et al. (116), Bolin y et al. (117), Knight y et al. (118),

en los cuales se reporta que la vareniclina es la alternativa más costo-efectiva, dominando a las terapias con bupropión o TRN, resultados similares a los encontrados en nuestro estudio.

Ruger JP y et al, muestran que existe gran variabilidad de las metodologías usadas en los estudios de costo-efectividad y que éstos no se siguen la recomendaciones para el desarrollo de este tipo de estudios como son: a) los costos sean medidos desde la perspectiva social, b) los costos estimados sean convertidos a un año común, c) que una tasa del 3% sea usada para descontar resultados y costos futuros a valor presente, d) que los AVAC sean usados como medida de resultados en salud y e) que se realicen análisis de sensibilidad. Sin embargo, estos autores concluyen que a pesar de la gran variabilidad en las metodologías usadas en los estudios de evaluación económica y de la dependencia de los resultados del contexto en donde se realizó el estudio, las razones de costo-efectividad de las intervenciones para la cesación del tabaquismo son favorables cuando se comparan con otras intervenciones en salud. Estos resultados indican que las terapias farmacológicas para la cesación del tabaquismo deberían ser priorizadas desde el punto de vista de la eficiencia, debido a la relación favorable entre los costos y beneficios de la intervención.

El estudio realizado usó un modelo de simulación para estimar la costo-efectividad de la terapias farmacológicas para la cesación del tabaquismo y por lo tanto, tiene las debilidades propias de la modelación, como son el uso de diversas fuentes de información, las cuales tienen diferencias en la calidad de los datos que reportan, simplificación de la realidad, entre otros. En este estudio se trató de usar los datos de la fuente de información de mayor calidad disponible (ej. datos de mortalidad de fuentes oficiales, datos de eficacia desde revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados) y realizó análisis de sensibilidad extensos para determinar la robustez de los resultados encontrados. Adicionalmente se desarrolló un modelo de simulación a nivel individual lo cual evita incurrir en sesgos de agregación, como los que ocurren en los estudios que usan modelos de Markov para simular la historia natural del tabaquismo, modelo BENESCO, en donde por las características del modelo es imposible incluir todas la enfermedades relacionadas al tabaco. Finalmente el modelo fue validado con información que no fue usada como datos de entrada del modelo, GLOBOCAN para los cánceres, mostrando que en términos generales el modelo ajusta educadamente el riesgo de enfermar y morir por las enfermedades asociadas al tabaco en Colombia. Otra debilidad del estudio, fue el uso de información estimada para otros países (supervivencia para los cánceres, ECV, IAM, recaídas del tabaquismo, progresión del EPOC, etc.). Desafortunadamente no se identificaron estudios de buena calidad desarrollados en

el contexto colombiano que permitiera estimar esta información, sin embargo, como se menciona arriba el modelo parece ajustar adecuadamente el riesgo de enfermar y morir.

El estudio realizado no incluyó los costos programáticos de la implementación de estas tecnologías al sistema de salud de Colombia, lo cual favorece las razones de costo-efectividad encontradas. Sin embargo, en los análisis de sensibilidad la vareniclina continua siendo una alternativa costo-efectiva cuando se usa el límite superior del costo (\$731.004,99), lo cual indicaría que con la inclusión de los costos programáticos la vareniclina continuaría siendo una alternativa costo-efectiva para Colombia.

En relación a las recomendaciones para la realización de estudios de evaluación económica enunciados anteriormente, el presente estudio no usó la perspectiva social, en su lugar usó la del tercer pagador como lo recomienda el manual del IETS para el desarrollo de este tipo de estudios en Colombia(63). La elección de esta perspectiva en lugar de la social está justificada porque es el sistema de salud, a través del POS, quien cubriría los tratamientos farmacológicos para la cesación del tabaquismo con los recursos que dispone éste. No obstante, al incluir los costos indirectos, como los de pérdida de productividad, no se espera que los resultados cambien incluso es probable que la relación entre los costos y resultados en salud sea más favorable.

De acuerdo a las recomendaciones para el desarrollo de estudios de evaluación económica, los AVAC deben ser usados como medida de resultado en salud. El estudio realizado no usó los AVAC, en su lugar usó los años de vida ganados, debido a que en el país no se han realizado estimaciones de pesos de estados de salud, necesarios para el cálculo de los éstos. El IETS en su manual recomienda usar los pesos estimados en EEUU para población latina o los obtenidos de una revisión de la literatura de estudios que hayan obtenido estos, garantizando que: 1) la ponderación de utilidad corresponda al instrumento EQ-5D-3L y 2) dicho valor haya sido estimado mediante las técnicas del intercambio temporal o juego estándar (63). Sin embargo, para la primera recomendación es necesario la aplicación del instrumento a población colombiana con las enfermedades relacionadas al tabaco incluidas en el estudio, lo cual está fuera del alcance de los objetivos propuestos en este trabajo dado el alto costo que implicaría la aplicación de estos instrumentos en una muestra representativa de pacientes colombianos. La segunda alternativa implicaba la realización de revisiones sistemáticas para cada una de las enfermedades en mención lo cual también está fuera del alcance del presente estudio. Por las razones anteriormente enunciadas, se usaron los años de vida ganados, que en ausencia de los AVAC

son una medida de resultado en salud válida para la conducción de estudios de evaluación económica.

No se tuvo acceso a la información de costos reales de manejo de los pacientes con las enfermedades relacionadas al tabaco, para el sistema de salud reportados por las EPS, razón por la cual fueron estimados a partir de la construcción de casos tipo, de acuerdo a protocolos de manejo para estas enfermedades, lo cual constituye una debilidad del estudio al no poder establecer si éstos están sobre o subestimados. Debido a la incertidumbre en la estimación de los costos se realizaron extensos análisis de sensibilidad sobre éstos, no encontrando algún resultado que cambie el sentido de los hallazgos del estudio. Adicionalmente, como se menciona en la metodología, no se calcularon costos de oportunidad, debido a las dificultades técnicas en su estimación, en su lugar se usaron las tarifas reportadas en los manuales ISS y SOAT las cuales se tomaron como precios del mercado, supuesto válido dado que estos manuales son usados en la negociación de precios entre las instituciones prestadoras de salud y las EPS y por lo tanto el verdadero precio de mercado está en el rango establecido por estos manuales en donde el límite inferior correspondió al manual ISS 2001 sin ajuste y límite superior al SOAT.

Desde el punto de vista de política pública el estudio tiene varias implicaciones prácticas. En Colombia se estima que los costos directos al sistema de salud atribuibles al tabaquismo son del orden de \$4,266 billones de pesos anuales (4). El mercado del tabaco genera ingresos al país 689 mil millones de pesos (Matriz insumo producto DANE 2005) y la recaudación impositiva sobre los productos derivados del tabaco alcanza aproximadamente 450 mil millones de pesos cada año, según datos de Curti y et al (119), lo cual representaría el 16,2% y el 10,5%, de los costos en salud respectivamente. Por lo tanto, el tabaco por cada peso que aporta a la economía, retira 3,74 por vía de gasto en salud, esto sin tener en cuenta otros gastos sociales por tabaco (pérdida de productividad, impacto ambiental, etc.). En este escenario las terapias farmacológicas para la cesación del tabaco se muestran como una estrategia atractiva de política pública en salud, por las mejoras potenciales que se lograrían en el estado de salud de la población, adicionalmente al ahorro de recursos por concepto de las enfermedades asociadas al tabaco evitadas.

En el 43.º consejo directivo de la Organización Panamericana de la Salud, llevado a cabo en septiembre de 2011(120), los países de las Américas se comprometieron a tomar medidas para el control del tabaquismo, con el objetivo de alcanzar las siguientes metas:

- que los niños crezcan en un ambiente sin incitaciones a fumar
- que los adultos que quieren dejar de fumar reciban apoyo para hacerlo y
- que las personas que no fuman sean protegidas de los efectos perjudiciales de la exposición involuntaria al humo del tabaco.

En respuesta a la epidemia de tabaquismo fue firmado el Convenio Marco para el Control del Tabaco (CMCT), auspiciado por la Organización Mundial de la Salud y que entró en vigor en el año 2005(121). Este convenio constituye el primer tratado mundial de salud pública y a la fecha tiene 177 países firmantes. El CMCT plantea por una parte medidas relacionadas con la reducción de la demanda del tabaco (precios e impuestos, protección contra la exposición del humo del tabaco, empaquetado y etiquetado, educación, prohibición de la publicidad, promoción y patrocinio, entre otros), y por otra parte plantea medidas relacionadas con la reducción de la oferta del tabaco (control al comercio ilícito de productos de tabaco, venta a menores y apoyo a actividades alternativas económicamente viables).

Las medidas MPOWER fueron introducidas para soportar la implementación del CMCT, las cuales se puede resumir como (122):

- Monitorear el uso del tabaco
- Proteger a las personas del humo del tabaco
- Ofrecer ayuda para abandonar el uso del tabaco
- Advertir (Warn en inglés) acerca de los peligros del tabaco
- Hacer cumplir la prohibiciones (Enforce bans en inglés) sobre publicidad y promoción del tabaco
- Elevar (Raise en inglés) los impuestos sobre los productos del tabaco

De las medidas propuestas en el CMCT, tres resultan más eficaces para el control del tabaquismo: aumento de los impuestos sobre el tabaco, las prohibiciones de la promoción del tabaco, y las prohibiciones y restricciones del acto de fumar en lugares públicos. Las medidas que no se relacionan a un aumento del precio de los productos del tabaco, lograrían disminuciones en la prevalencia de entre 2% y 10% si los fumadores actuales dejaran el hábito. Esto se traduciría en 2 a 10 millones de fumadores menos y en 0,5 a 2 millones menos de defunciones relacionadas con el tabaquismo en América Latina y el Caribe. Si estas medidas se sumaran a un aumento del precio de solo 10%, se podría prevenir entre 1,5 y 3 millones de defunciones, debido a que un mayor número de personas dejarían de fumar (120). Los impuestos han mostrado ser efectivos

en reducir el número de fumadores y sobre todo en reducir el número de nuevos fumadores en población joven. En países de altos ingresos la elasticidad de la demanda al precio, muestra rangos de -0,3 a -0,5, indicando que un 10% de incremento en el precio, reducirá la demanda de cigarrillo entre 3% y 5%(123).

Extender el acceso a tratamientos basados en la evidencia para la cesación del tabaco, aumentan las tasas de cesación (122), la promoción de estos tratamientos y estimular su uso entre los fumadores, son áreas claves de abordar por parte de los sistemas de salud. El costo de la disposición de estos tratamientos a los fumadores puede ser financiado con el incremento de los impuestos a los productos del tabaco, de hecho existe preocupación por parte de la OMS del bajo financiamiento de las políticas antitabaco a pesar del incremento de los ingresos por concepto de los impuestos a los productos del tabaco. Los gobiernos colectan alrededor de US\$133 billones al año por impuestos al tabaco de los cuales se invierte solo US\$1 billón en medidas para su control (124).

Programas para la cesación del tabaquismo como el implementado por el MassHealth (el seguro usado por Medicaid en Massachusetts) muestra resultados prometedores. Durante el periodo 2007 – 2009 el programa se focalizo en cuantificar los costos y ahorros del programa, encontrando que los costos por participante fueron de US\$183 resultado en ahorros de US\$571 (rango de US\$549 a US\$583). Además por cada US\$ 1 gastado en el programa se obtiene ahorros médicos de US\$3,12 (rango US\$3 a US\$3,25) y por lo tanto un retorno de la inversión de US\$2,12 (rango US\$2 a US\$3,25) (122).

En resumen la implementación de las terapias farmacológicas debe ir inserta en una política de control del tabaco, que incluya otras alternativas como la regulación a la publicidad, los espacios libres de humo y el incremento en los impuestos para los productos del tabaco. La implementación de programas para la cesión del tabaquismo, que incluyan terapias farmacológicas, requiere al inicio un esfuerzo en recursos, que pueden ser obtenidos de los impuestos al tabaco, que en el largo plazo son retornados a través del ahorro medico secundario a la reducción de las enfermedades asociadas al tabaco.

Finalmente este estudio no incluyó estrategias como la dar un segundo ciclo de tratamiento con vareniclina, que ha sido evaluada en otros estudios (118). Este esquema de tratamiento es relativamente nuevo y no tiene el volumen de evidencia del usó de vareniclina en un solo ciclo.

En caso de requerirse, por las características del modelo desarrollado se puede incluir ésta u otras estrategias de manejo farmacológico que vayan apareciendo en el tiempo.

4.1 Conclusiones

- Existe evidencia de buena calidad que las terapias farmacológicas: bupropión, vareniclina y TRN, incrementa la probabilidad de cesación cuando se comparan contra placebo. De las tres terapias la vareniclina parece ser la más efectiva, no siendo superior a la TRN combinada. Para las otras terapias farmacológicas no existe evidencia de que sean útiles para la cesación del tabaquismo con excepción de la nortriptilina, que tiene una eficacia similar al bupropión, y la clonidina, que es eficaz pero produce efectos adversos.
- El perfil de seguridad de las terapias es bueno, no encontrando evidencia de un aumento en el riesgo de eventos adversos serios comparado con placebo y dado el potencial benéfico en salud que traería el uso de las mismas, los efectos adversos observados con el uso de éstas quedan compensados.
- La vareniclina sería una alternativa muy costo-efectiva para el país, dominado a las otras terapias farmacológicas al ser más efectiva y menos costosa.
- La inclusión de las terapias farmacológicas al plan obligatorio en salud, requiere un esfuerzo importante de recursos, los cuales se pueden obtener de un incremento de los impuestos a los productos del tabaco.

Bibliografía

1. WHO. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2009: Implementing smoke-free environments. Geneva, Switzerland: Imprimerie Nouvelle Gonet; 2010.
2. Jha P, Chaloupka F, Moore J, Gajalakshmi V, Gupta P, Peck R, et al. Tobacco Addiction. In: Jamison D, Breman J, Measham A, Alleyne G, Claeson M, Evans D, et al., editors. Disease Control Priorities in Developing Countries. 2 ed. New York: Oxford University Press; 2006.
3. Mackay J, Eriksen M. The tobacco atlas. 2 ed. Organization MELWH, editor. United Kingdom; 2006.
4. Pichon-Riviere A, Bardach A, Alcaraz A, Caporale J, Augustovski F, Peña Torres E, et al. Carga de Enfermedad atribuible al Tabaquismo en Colombia. Buenos Aires, Argentina: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria; 2013.
5. Ministerio de Salud. II Estudio Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades Crónicas. Bogotá: Ministerio de Salud; 1999.
6. Rodríguez J, Ruiz F, Peñaloza E, Eslava J, Gómez L, Sánchez H, et al. Encuesta Nacional de Salud 2007. 1 ed. Bogotá: JAVEGRAF; 2009.
7. Pardo C, Piñeros M. Consumo de tabaco en cinco ciudades de Colombia, Encuesta Mundial de Tabaquismo en Jóvenes, 2007. *Biomédica*. 2010;30:509-18.
8. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;5: Cd009329.
9. PAHO. Tobacco Regional Report 2013. Washington OPS Press; 2013.
10. PAHO. PAHO Report Tobacco of Americas. Washington: PAHO Press; 2011.
11. Ministerio de Justicia y del Derecho, Ministerio de Salud y Protección Social. Estudio Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas en Colombia - 2013. Bogotá D.C.: ALVI Impresores S.A.S.; 2014.
12. Pérez N, Murillo R, Pinzón C, Hernández G. Costos de la atención médica del cáncer de pulmón, la EPOC y el IAM atribuibles al consumo de tabaco en Colombia. *Rev Colomb Cancerol*. 2007;1(4):9.
13. Benowitz NL. Cigarette smoking and cardiovascular disease: pathophysiology and implications for treatment. *Progress in cardiovascular diseases*. 2003;46(1):91-111.
14. Mitrouska I, Bouloukaki I, Siafakas NM. Pharmacological approaches to smoking cessation. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2007;20(3):220-32.
15. Talwar A, Jain M, Vijayan VK. Pharmacotherapy of tobacco dependence. *The Medical clinics of North America*. 2004;88(6):1517-34.
16. Steele-Moses SK. Smoking cessation: what is the evidence? *Clinical journal of oncology nursing*. 2008;12(5):813-5.
17. Picciotto MR, Zoli M, Changeux JP. Use of knock-out mice to determine the molecular basis for the actions of nicotine. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. 1999;1 Suppl 2:S121-5; discussion S39-40.
18. Schroeder SA. What to do with a patient who smokes. *Jama*. 2005;294(4):482-7.
19. Presidencia de la República. Aprobación del convenio por el poder ejecutivo colombiano el "convenio marco de la OMS para el control del tabaco. Bogotá, D.C. 2004 Octubre
20. Kamholz SL. Pulmonary and cardiovascular consequences of smoking. *The Medical clinics of North America*. 2004;88(6):1415-30, ix-x.
21. Nides M. Update on pharmacologic options for smoking cessation treatment. *The American journal of medicine*. 2008;121(4 Suppl 1):S20-31.

22. Ruger JP, Lazar CM. Economic evaluation of pharmaco- and behavioral therapies for smoking cessation: a critical and systematic review of empirical research. *Annual review of public health.* 2012;33:279-305.
23. Sorenson C, Drummond M, Kanavos P. Ensuring value for Money in health care. The role of health technology assessment in the European Union. . Copenhagen: European Observatory on Health Systems and Policies; 2008.
24. Asua J. La evaluación de la innovación organizativa: ¿tarea de las agencias de evaluación o de la autoridad sanitaria o de los proveedores Evaluación de las organizaciones sanitarias: ¿asignatura pendiente?2000.
25. Chicaiza L, Gamboa O, García M. Instructivo para la Incorporación de la Evaluación Económica en Guías de Práctica Clínica. Documentos FCE Escuela de Economía [Internet]. 2008 15/09/2014. Available from: <http://www.fce.unal.edu.co/publicaciones/>.
26. Chicaíza L, Vega R. Determinantes de la utilización de la evaluación económica en la toma de decisiones dentro del sistema de salud colombiano. *Revista Innovar.* 2008;18(31):15.
27. Chicaíza L, Olaya C, García M. Evaluación económica de la Atención Primaria de Salud. In: Vega R, Acosta N, Mosquera P, Restrepo O, editors. *Atención Primaria Integral de Salud Estrategia para la transformación del Sistema de Salud y el logro de la equidad en salud.* 1 ed. Bogotá D.C.: Rocca S. A.; 2009.
28. Weinstein MC, Stason WB. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *The New England journal of medicine.* 1977;296(13):716-21.
29. NHMRC. How to compare the costs and benefits: evaluation of the economic evidence. Canberra: Biotext ed.; 2001.
30. Drummond M. Economic Evaluation in Health Care: Is It Really Useful or Are We Just Kidding Ourselves? *Australian Economic Review.* 2004;37(1):3-11.
31. Kobelt G. *Health Economics: An introduction to economic evaluation* 2ed. London: Office of Health Economics; 2002.
32. Gálvez A. Guía Metodológica para la Evaluación Económica en Salud. La Habana: Ministerio de Salud Pública, Escuela Nacional de Salud Pública; 2003. Available from: <http://www.ispor.org/PEguidelines/source/Methodological-Guidelines-for-Health-Economic-Evaluations-in-Cuba.pdf>.
33. Díaz J. Evaluación económica de tecnología sanitaria. *Rev Col Cienc Quím Farm.* 2005;34(2):12.
34. Johannesson M. Economic evaluation of health care and policymaking. *Health policy (Amsterdam, Netherlands).* 1995;33(3):179-90.
35. Grabowski H, Mullins CD. Pharmacy benefit management, cost-effectiveness analysis and drug formulary decisions. *Social science & medicine (1982).* 1997;45(4):535-44.
36. Anell A, Persson U. Reimbursement and clinical guidance for pharmaceuticals in Sweden: do health-economic evaluations support decision making? *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care.* 2005;6(3):274-9.
37. Anis AH, Rahman T, Schechter MT. Using pharmacoeconomic analysis to make drug insurance coverage decisions. *PharmacoEconomics.* 1998;13(1 Pt 2):119-26.
38. Sheldon TA, Cullum N, Dawson D, Lankshear A, Lowson K, Watt I, et al. What's the evidence that NICE guidance has been implemented? Results from a national evaluation using time series analysis, audit of patients' notes, and interviews. *BMJ (Clinical research ed).* 2004;329(7473):999.
39. O'Malley SP. The Australian experiment: the use of evidence based medicine for the reimbursement of surgical and diagnostic procedures (1998-2004). *Australia and New Zealand health policy.* 2006;3:3.
40. Drummond M, O'brien B, Stoddart G, Torrance G. *Métodos para la Evaluación Económica de los Programas de Asistencia Sanitaria.* Madrid: Ediciones Diaz de Santos; 2001.

41. Kristensen F, Horder M, Poulsen P. Health technology assessment handbook. Copenhagen: Danish Centre for Health Technology Assessment, National Board of Health; 2007.
42. Oliva J, Del Llano J, Sacristán J. La evaluación económica de tecnologías sanitarias en España: situación actual y utilidad como guía en la asignación de recursos sanitarios. *Economía de la Salud*. 2003;804:13.
43. Puig-Junoy J, Pinto-Prades JL, Ortún-Rubio V. El análisis coste-beneficio en sanidad. *TITLEREVISTA*. 2001;27(06):422-7.
44. Pinto-Prades JL, Ortún-Rubio V, Puig-Junoy J. El análisis coste-efectividad en sanidad. *TITLEREVISTA*. 2001;27(04):275-8.
45. Pinto-Prades JL, Puig-Junoy J, Ortún-Rubio V. Análisis coste-utilidad. *TITLEREVISTA*. 2001;27(08):569-73.
46. Orlewska E, Mierzejewski P. Project of Polish guidelines for conducting pharmacoeconomic evaluations in comparison to international health economic guidelines. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2003;4(4):296-303.
47. Evaluación Epidemiológica de Tecnologías de Salud [Internet]. AETS - Instituto de Salud Carlos III. 1995 [cited 15/07/2014]. Available from: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=06/11/2012-608c374d05>.
48. Collège Des Économistes de la Santé. French guidelines for the economic evaluation of health care technologies. Francia2004. Available from: URL:<http://www.ispor.org/peguidelines/countrydet.asp?c=8&t=1>.
49. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies: Canada. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2006. Available from: <http://www.ispor.org/PEguidelines/source/HTAGuidelinesfortheEconomicEvaluationofHealthTechnologies-Canada.pdf>.
50. College voor zorgverzekeringen. Guidelines for pharmacoeconomic research, updated version Netherlands: College voor zorgverzekeringen; 2006. Available from: <http://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/publications-in-english/2006/0604-guidelines-for-pharmacoeconomic-research/0604-guidelines-for-pharmacoeconomic-research/Guidelines+for+pharmacoeconomic+research.pdf>.
51. Walter E, Zehetmayr S. Guidelines on Health Economic Evaluation, Consensus paper Vienna Institute for Pharmaeconomic Research 2006. Available from: http://www.ispor.org/peguidelines/source/Guidelines_Austria.pdf.
52. Scottish Medicines Consortium. Guidance to Manufacturers for Completion of New Product Assessment Form. Edimburgo: Scottish Medicines Consortium; 2007. Available from: <http://www.ispor.org/PEguidelines/source/GuidanceinScotland-June2007.pdf>.
53. Centro del Cuidado y Conocimiento de la Salud Belga. Directrices farmacoecómicas. Bruselas: Centro del Cuidado y Conocimiento de la Salud Belga; 2008. Available from: <http://www.ispor.org/PEguidelines/source/DraftKCEHEguidelinesJanuary2008Belgium.pdf>.
54. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). General methods for the assessment of relation of benefits to costs. Dellenburger IQWiG; 2009. Available from: http://www.ispor.org/PEguidelines/source/Germany_AssessmentoftheRelationofBenefitstoCosts_En.pdf.
55. Ministerio de Salud, Secretaria de ciencia, tecnología y estudios estratégicos, Departamento de Ciencia y Tecnología. Directrices metodológicas: evaluación económica de tecnologías en salud. Brasilia: Ministerio de Salud; 2009. Available from: <http://www.ispor.org/PEguidelines/source/EconomicEvaluationGuidelinesinBrazil-FinalVersion2009.pdf>.

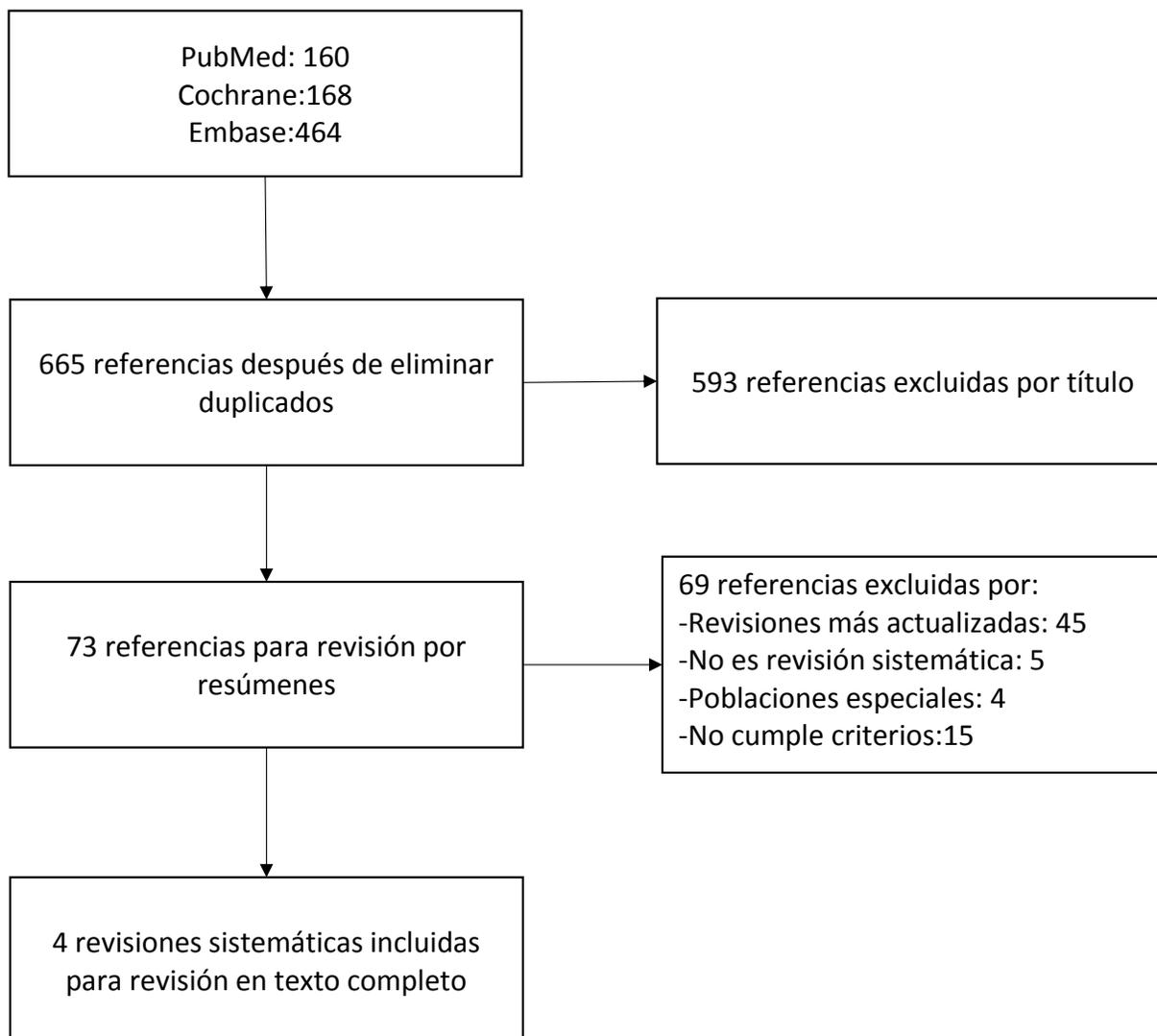
56. Chicaiza L, García M, Gamboa O. Incorporación de consideraciones de costo-efectividad. In: Pardo T, editor. Manual Metodológico para la Adaptación y Elaboración de Guías de Práctica Clínica Basadas en la Evidencia. Bogotá D.C.: Corcas Editores; 2010.
57. Hailey D, Babidge W, Cameron A, Davignon L. HTA Agencies and decision makers: INAHTA; 2010. Available from: http://inahta.episerverhotell.net/upload/HTA_resources/HTA%20%20Decision%20Makers.pdf.
58. Ministerio de la Protección Social, Colciencias, Centro de Estudios e Investigación en Salud de la Fundación Santa Fe de Bogotá, Escuela de Salud Pública de la Universidad de Harvard. Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Atención Integral en el Sistema General de seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá, Colombia 2010.
59. NCPE. Recommendations on the Reporting Format and Layout of Pharmacoeconomic Submissions Dublin: National Centre for Pharmacoeconomics 2010. Available from: <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2012/03/Recommendations-on-the-reporting-format-and-layout-of-pharmacoeconomic-submissions.pdf>.
60. Palmohøj N Camilla, Funch Tina, Bølum K Finn. Health Services Research and Health Technology Assessment – draft report Prepared for the Working Conference ‘Health Services Research in Europe 2010.
61. NICE. Guide to the methods of technology appraisal 2013. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2013. Available from: <https://www.nice.org.uk/article/pmg9/resources/non-guidance-guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf>.
62. World Health Organization. Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003.
63. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS). Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Bogotá D.C.: IETS; 2014.
64. Orlewska E, Mierzejewski P. Proposal of Polish guidelines for conducting financial analysis and their comparison to existing guidance on budget impact in other countries. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2004;7(1):1-10.
65. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, Caro J, Mullins CD, Nuijten M, et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2007;10(5):336-47.
66. Brosa M, Gisbert R, Rodríguez JM, Soto J. Principios, métodos y aplicaciones del análisis del impacto presupuestario en el sector sanitario. Pharmacoecon Span Res Artic. 2005;2(2):65-78.
67. Health Information and Quality Authority. Guidelines for the Budget Impact Analysis of Health Technologies in Ireland. Dublin: HIQA; 2014. Available from: file:///C:/Users/IdeaPad/Downloads/HTA_Guidelines_for_Budget_Impact_Analysis.pdf.
68. Marshall DA, Douglas PR, Drummond MF, Torrance GW, Macleod S, Manti O, et al. Guidelines for conducting pharmaceutical budget impact analyses for submission to public drug plans in Canada. Pharmacoeconomics. 2008;26(6):477-95.
69. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2014;17(1):5-14.
70. Trueman P, Drummond M, Hutton J. Developing guidance for budget impact analysis. Pharmacoeconomics. 2001;19(6):609-21.
71. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS). Manual para la elaboración de análisis de impacto presupuestal. Bogotá D.C.: IETS; 2014.

72. Fiore M, Jaén C, Baker T, al. e. Treating Tobacco Use and Dependence. Clinical Practice Guideline. Washington, D.C.: Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service.; 2008.
73. NICE. Smoking cessation services. London 2013. 88 p.
74. Instituto Nacional de Cancerología. Protocolos de manejo del paciente con cáncer. Bogotá: Legis S.A.; 2010.
75. National Comprehensive Cancer Network. Head and Neck Cancers: NCCN Guidelines 2012. Available from: www.nccn.com.
76. National Comprehensive Cancer Network. Gastric Cancer: NCCN Guidelines 2012. Available from: www.nccn.com.
77. National Comprehensive Cancer Network. Pancreatic Adenocarcinoma NCCN Guidelines 2012. Available from: www.nccn.com.
78. National Comprehensive Cancer Network. Chronic Myelogenous Leukemia NCCN Guidelines 2013. Available from: www.nccn.com.
79. National Comprehensive Cancer Network. Kidney Cancer NCCN Guidelines 2013. Available from: www.nccn.com.
80. National Comprehensive Cancer Network. Bladder Cancer NCCN Guidelines; 2013. Available from: www.nccn.com.
81. National Comprehensive Cancer Network. Small Cell Lung Cancer: NCCN Guidelines 2013. Available from: www.nccn.com.
82. National Comprehensive Cancer Network. Non Small Cell Lung Cancer: NCCN Guidelines 2013. Available from: www.nccn.com.
83. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Universidad de Antioquia. Guía de práctica clínica para el Síndrome Coronario Agudo. Bogotá, Colombia: GPC-SCA; 2013.
84. Feenstra TL, Hamberg-van Reenen HH, Hoogveen RT, Rutten-van Molken MP. Cost-effectiveness of face-to-face smoking cessation interventions: a dynamic modeling study. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2005;8(3):178-90.
85. Howard P, Knight C, Boler A, Baker C. Cost-utility analysis of varenicline versus existing smoking cessation strategies using the BENESCO Simulation model: application to a population of US adult smokers. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(6):497-511.
86. Pichon-Riviere A, Augustovski F, Bardach A, Colantonio L. Development and validation of a microsimulation economic model to evaluate the disease burden associated with smoking and the cost-effectiveness of tobacco control interventions in Latin America. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2011;14(5 Suppl 1):S51-9.
87. Xenakis JG, Kinter ET, Ishak KJ, Ward AJ, Marton JP, Willke RJ, et al. A discrete-event simulation of smoking-cessation strategies based on varenicline pivotal trial data. *Pharmacoeconomics*. 2011;29(6):497-510.
88. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *Jama*. 2006;296(1):47-55.
89. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *Jama*. 2006;296(1):56-63.
90. Tanuseputro P, Manuel DG, Schultz SE, Johansen H, Mustard CA. Improving population attributable fraction methods: examining smoking-attributable mortality for 87 geographic regions in Canada. *American journal of epidemiology*. 2005;161(8):787-98.
91. GLOBOCAN 2012 [Internet]. IARC. 2015 [cited 10-Ene-2015]. Available from: <http://www.iarc.fr>.

92. Machado-Alba JE, Isaza B, Sepúlveda M. Factores asociados a mortalidad por neumonía en un hospital de tercer nivel de Colombia. *Acta Médica Colombiana*. 2013;38(4):6.
93. Bedoya T, Díaz DI, Loaiza JA, Valencia JM, Vergel MA, Castaño O, et al. Estudio descriptivo sobre infarto agudo de miocardio en el Hospital de Caldas, 1996-2002. *Colombia Médica*. 2004;35(3):5.
94. Pérez JG, Álvarez LC, Londoño AL. Factores de riesgo relacionados con la mortalidad por enfermedad cerebrovascular, Armenia, Colombia, 2008. *Iatreia*. 2011;24(1):8.
95. Toro J, Yepes M, Dangond F. Estudio de 300 casos de enfermedad cerebrovascular en al Fundación Santa Fe de Bogotá. *Acta méd colomb*. 1989;14(5):307-20.
96. Uribe CS, Jiménez I, Mora MO, Arana A, Sánchez JL, Zuluaga L, et al. [Epidemiology of cerebrovascular diseases in Sabaneta, Colombia (1992-1993)]. *Rev Neurol*. 1997;25(143):1008-12.
97. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolivar F, Sanabria F, Osorio P, et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest*. 2008;133(2):343-9.
98. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *The Lancet Oncology*. 2014;15(1):23-34.
99. Hoogendoorn M. Economic impact of COPD. Empirical and model-based studies on the cost-effectiveness of treatment options. Rotterdam: Optima Grafische Communicatie, Rotterdam, the Netherlands; 2011. 221 p.
100. Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardsen J, Folke F, Charlot M, Selmer C, et al. Long-term cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug use according to time passed after first-time myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2012;126(16):1955-63.
101. Lakshminarayan K, Berger AK, Fuller CC, Jacobs DR, Jr., Anderson DC, Steffen LM, et al. Trends in 10-year survival of patients with stroke hospitalized between 1980 and 2000: the Minnesota stroke survey. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2014;45(9):2575-81.
102. Robberstad B. QALYs vs DALYs vs LYs gained: What are the differences, and what difference do they make for health care priority setting? *Norsk Epidemiologi*. 2005;15(2):9.
103. Krall EA, Garvey AJ, Garcia RI. Smoking relapse after 2 years of abstinence: findings from the VA Normative Aging Study. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. 2002;4(1):95-100.
104. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ (Clinical research ed)*. 2004;328(7455):1519.
105. Lothgren M, Zethraeus N. Definition, interpretation and calculation of cost-effectiveness acceptability curves. *Health economics*. 2000;9(7):623-30.
106. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Oxford: Oxford University Press; 2006.
107. Briggs AH. Handling uncertainty in cost-effectiveness models. *PharmacoEconomics*. 2000;17(5):479-500.
108. Suehs BT, Davis C, Galaznik A, Joshi AV, Zou KH, Patel NC. Association of out-of-pocket pharmacy costs with adherence to varenicline. *Journal of managed care & specialty pharmacy*. 2014;20(6):592-600.
109. David SP, Chu IM, Lancaster T, Stead LF, Evins AE, Prochaska JJ. Systematic review and meta-analysis of opioid antagonists for smoking cessation. *BMJ open*. 2014;4(3):e004393.
110. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;1: Cd000031.
111. Mills EJ, Thorlund K, Eapen S, Wu P, Prochaska JJ. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis. *Circulation*. 2014;129(1):28-41.
112. *Cancerología INd. Anuario Estadístico 2010*. Bogotá: Impreso en Buenos y Creativos S.A.S; 2012. Available from: www.cancer.gov.co.

113. Etter JF, Stapleton JA. Nicotine replacement therapy for long-term smoking cessation: a meta-analysis. *Tobacco control*. 2006;15(4):280-5.
114. Hollands GJ, Sutton S, McDermott MS, Marteau TM, Aveyard P. Adherence to and consumption of nicotine replacement therapy and the relationship with abstinence within a smoking cessation trial in primary care. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. 2013;15(9):1537-44.
115. Hsueh KC, Hsueh SC, Chou MY, Pan LF, Tu MS, McEwen A, et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch: A 3-year follow-up in a smoking cessation clinic in Taiwan. *Psychopharmacology*. 2014;231(14):2819-23.
116. Annemans L, Nackaerts K, Bartsch P, Prignot J, Marbaix S. Cost effectiveness of varenicline in Belgium, compared with bupropion, nicotine replacement therapy, brief counselling and unaided smoking cessation: a BENESCO Markov cost-effectiveness analysis. *Clinical drug investigation*. 2009;29(10):655-65.
117. Bolin K, Wilson K, Benhaddi H, de Nigris E, Marbaix S, Mork AC, et al. Cost-effectiveness of varenicline compared with nicotine patches for smoking cessation--results from four European countries. *European journal of public health*. 2009;19(6):650-4.
118. Knight C, Marbaix S, Annemans L, Prignot J, Bowrin K. The cost-effectiveness of an extended course (12+12 weeks) of varenicline plus brief counselling compared with other reimbursed smoking cessation interventions in Belgium, from a public payer perspective. *Acta clinica Belgica*. 2012;67(6):416-22.
119. Curti D, Llorente B, Ariza M. Estudio de Demanda de Cigarrillos en Colombia. Recomendaciones para el sistema impositivo de los cigarrillos. Bogotá D.C.: Universidad Sergio Arboleda. CIET. ; 2010.
120. Peruga A. Tres medidas fundamentales para revitalizar el control del tabaquismo en las Américas. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2002;11:72-5.
121. World Health Organization. WHO Framework Convention in Tobacco Control. Geneva: WHO Press; 2003.
122. Association of State and Territorial Health Officials. Comprehensive Tobacco Control: Guide for State & Territorial Health Officials. Arlington: ASTHO; 2013.
123. Chaloupka F, Hu T, Warner K, Jacobs R, Yurekli A. The taxation of tobacco products. Oxford University. Oxford: Oxford Press; 2000.
124. Vogel L. Antitobacco programs underfunded, WHO says. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2011;183(12):E769-70.

Anexo1. Flujoograma de los estudios de la revisión



Anexo 2. Listado de estudios excluidos

ID	Estudio	Razón de exclusión	Observaciones
1	Agboola, S., et al. (2010). "A systematic review of the effectiveness of smoking relapse prevention interventions for abstinent smokers." <i>Addiction</i> 105(8): 1362-1380.	No cumple criterios	
2	Ahmed, A. I. A., et al. (2013) Neuropsychiatric adverse events of varenicline: a systematic review of published reports (Provisional abstract). <i>Journal of Clinical Psychopharmacology</i> 33, 55-62	No cumple criterios	Revisión de series de casos
3	Aubin, H. J., et al. (2012). "Weight gain in smokers after quitting cigarettes: meta-analysis." <i>Bmj</i> 345: e4439.	No cumple criterios	
4	Cahill, K., et al. (2010). "Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation." <i>Cochrane Database Syst Rev</i> (12): Cd006103.	Revisión más actualizada	
5	Cepeda-Benito, A., et al. (2004). "Meta-analysis of the efficacy of nicotine replacement therapy for smoking cessation: differences between men and women." <i>J Consult Clin Psychol</i> 72(4): 712-722.	Revisión más actualizada	
6	Chelladurai, Y. and S. Singh (2014). "Varenicline and cardiovascular adverse events: a perspective review." <i>Ther Adv Drug Saf</i> 5(4): 167-172.	No es revisión sistemática	
7	Coleman, T., et al. (2010). "Relapse prevention in UK Stop Smoking Services: current practice, systematic reviews of effectiveness and cost-effectiveness analysis." <i>Health Technol Assess</i> 14(49): 1-152, iii-iv.	No cumple criterios	
8	Coleman, T., et al. (2011). "Efficacy and safety of nicotine replacement therapy for smoking cessation in pregnancy: systematic review and meta-analysis." <i>Addiction</i> 106(1): 52-61.	Población especial	
9	David Sean, P., et al. (2013) Opioid antagonists for smoking cessation. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> DOI: 10.1002/14651858.CD003086.pub3	Revisión más actualizada	
10	Ebbert, J., et al. (2011). "Interventions for smokeless tobacco use cessation." <i>Cochrane database of systematic reviews (Online)</i> 2: CD004306.	Revisión más actualizada	
11	Eisenberg, M. J., et al. (2008). "Pharmacotherapies for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials." <i>Cmaj</i> 179(2): 135-144.	Revisión más actualizada	
12	Etter, J. F. and J. A. Stapleton (2006). "Nicotine replacement therapy for long-term smoking cessation: a meta-analysis." <i>Tob Control</i> 15(4): 280-285.	Revisión más actualizada	
13	Fiore, M. C., et al. (1994) The effectiveness of the nicotine patch for smoking cessation: a meta-analysis (Structured abstract). <i>Jama</i> 271, 1940-1947	Revisión más actualizada	

14	Gourlay Steven, G., et al. (2004) Clonidine for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews DOI: 10.1002/14651858.CD000058.pub2	Revisión más actualizada	
15	Hajek, P., et al. (2013) Relapse prevention interventions for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews DOI: 10.1002/14651858.CD003999.pub4	No cumple criterios	
16	Hartmann-Boyce, J., et al. (2013). "Efficacy of interventions to combat tobacco addiction: Cochrane update of 2012 reviews." Addiction 108(10): 1711-1721.	Revisión más actualizada	
17	Hartmann-Boyce, J., et al. (2014). "Efficacy of interventions to combat tobacco addiction: Cochrane update of 2013 reviews." Addiction 109(9): 1414-1425.	Revisión más actualizada	Incluye la revisión de Cahill, K., et al. (2013), que fue incluida en la revisión
18	Heydari, G., et al. (2014). "A comparative study on tobacco cessation methods: a quantitative systematic review." Int J Prev Med 5(6): 673-678.	No es revisión sistemática	Solo busca en PubMed
19	Hsueh, K. C., et al. (2014). "Varenicline versus transdermal nicotine patch: A 3-year follow-up in a smoking cessation clinic in Taiwan." Psychopharmacology 231(14): 2819-2823.	No es revisión sistemática	
20	Huang, Y., et al. (2012). "Long-term efficacy and safety of varenicline for smoking cessation: A Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." Journal of Public Health (Germany) 20(4): 355-365.	Revisión más actualizada	
21	Hughes, J., et al. (2004). "Antidepressants for smoking cessation." Cochrane Database Syst Rev(4): Cd000031.	Revisión más actualizada	
22	Hughes John, R., et al. (2000) Anxiolytics for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews DOI: 10.1002/14651858.CD002849	Revisión más actualizada	
23	Hughes, J. R., et al. (2000). "Antidepressants for smoking cessation." Cochrane database of systematic reviews (Online) (4): CD000031.	Revisión más actualizada	
24	Hughes, J. R., et al. (2000). "Anxiolytics and antidepressants for smoking cessation." Cochrane database of systematic reviews (Online) (2): CD000031.	Revisión más actualizada	
25	Hughes, J. R., et al. (2002). "Antidepressants for smoking cessation." Cochrane database of systematic reviews (Online) (1): CD000031.	Revisión más actualizada	
26	Jeyashree, K., et al. (2014) Smoking cessation interventions for pulmonary tuberculosis treatment outcomes. Cochrane Database of Systematic Reviews DOI: 10.1002/14651858.CD011125	Población especial	
27	Kimura, K., et al. (2009). "Meta-analysis Study for One Year Effects of a Nicotine Patch." Journal of Health Science 55(2): 233-241.	Revisión más actualizada	

28	Leaviss, J., et al. (2014). "What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of cytisine compared with varenicline for smoking cessation? A systematic review and economic evaluation." Health Technol Assess 18(33): 1-120.	No cumple criterios	La citisina no tiene registro sanitario en Colombia
29	Lemmens, V., et al. (2008). "Effectiveness of smoking cessation interventions among adults: a systematic review of reviews." Eur J Cancer Prev 17(6): 535-544.	Revisión más actualizada	
30	Leung, L. K., et al. (2011). "Gastrointestinal adverse effects of varenicline at maintenance dose: a meta-analysis." BMC Clin Pharmacol 11: 15.	Revisión más actualizada	
31	Lindson, N. and P. Aveyard (2011). "An updated meta-analysis of nicotine preloading for smoking cessation: investigating mediators of the effect." Psychopharmacology (Berl) 214(3): 579-592.	Revisión más actualizada	
32	Mahmoudi, M., et al. (2012). "Systematic review of the cost-effectiveness of varenicline vs. bupropion for smoking cessation." Int J Clin Pract 66(2): 171-182.	No cumple criterios	
33	Medioni, J., et al. (2005). "Increased risk of relapse after stopping nicotine replacement therapies: A mathematical modelling approach." Addiction 100(2): 247-254.	No cumple criterios	
34	Mills, E. J., et al. (2012). "Comparisons of high-dose and combination nicotine replacement therapy, varenicline, and bupropion for smoking cessation: a systematic review and multiple treatment meta-analysis." Ann Med 44(6): 588-597.	Revisión más actualizada	
35	Mills, E. J., et al. (2010). "Adverse events associated with nicotine replacement therapy (NRT) for smoking cessation. A systematic review and meta-analysis of one hundred and twenty studies involving 177,390 individuals." Tob Induc Dis 8: 8.	Revisión más actualizada	
36	Mills, E. J., et al. (2009). "Efficacy of pharmacotherapies for short-term smoking abstinence: a systematic review and meta-analysis." Harm Reduct J 6: 25.	Revisión más actualizada	
37	Miranda, J. A. R., et al. (2013). "Smoking cessation: Update." Clinical Pulmonary Medicine 20(3): 129-136.	No es revisión sistemática	
38	Moore, D., et al. (2009). "Effectiveness and safety of nicotine replacement therapy assisted reduction to stop smoking: systematic review and meta-analysis." Bmj 338: b1024.	Revisión más actualizada	
39	Munafò, M., et al. (2004). "Are there sex differences in transdermal nicotine replacement therapy patch efficacy? A meta-analysis." Nicotine Tob Res 6(5): 769-776.	No cumple criterios	Diferencia en eficacia entre hombres y mujeres
40	Narvaez, J., et al. (2009). "Smoking-attributable burden of four tobacco-related diseases in Colombia in 2007." Value in Health 12(3): A129.	No cumple criterios	

41	Raupach, T., et al. (2014). "A systematic review of studies assessing the association between adherence to smoking cessation medication and treatment success." <i>Addiction</i> 109(1): 35-43.	No cumple criterios	
42	Reda, A. A., et al. (2012). "Healthcare financing systems for increasing the use of tobacco dependence treatment." <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 6: Cd004305.	No cumple criterios	
43	Rowland, K. (2014). "Review: Nicotine replacement therapy increases CVD events; Bupropion and varenicline do not." <i>Annals of Internal Medicine</i> 160(8): JC2.	Revisión más actualizada	
44	Samet, J. M. (2014). "Smoking cessation: Benefits versus risks of using pharmacotherapy to quit." <i>Circulation</i> 129(1): 8-10.	No es revisión sistemática	
45	Santus, P., et al. (2013). "Varenicline and evaluated outcomes in smoking cessation programmes." <i>Monaldi Archives for Chest Disease - Pulmonary Series</i> 79(1): 20-26.	Revisión más actualizada	
46	Scharf, D. and S. Shiffman (2004) Are there gender differences in smoking cessation, with and without bupropion: pooled- and meta-analyses of clinical trials of Bupropion SR (Structured abstract). <i>Addiction</i> 99, 1462-1469	No cumple criterios	Diferencia en eficacia entre hombres y mujeres
47	Shah, S. D., et al. (2008). "Systematic review and meta-analysis of combination therapy for smoking cessation." <i>J Am Pharm Assoc</i> (2003) 48(5): 659-665.	Revisión más actualizada	
48	Shiffman, S. and S. G. Ferguson (2008). "Nicotine patch therapy prior to quitting smoking: A meta-analysis." <i>Addiction</i> 103(4): 557-563.	Revisión más actualizada	
49	Silagy, C., et al. (2001). "Nicotine replacement therapy for smoking cessation." <i>Cochrane database of systematic reviews</i> (Online) (3): CD000146.	Revisión más actualizada	
50	Silagy, C., et al. (2004). "Nicotine replacement therapy for smoking cessation." <i>Cochrane database of systematic reviews</i> (Online) (3): CD000146.	Revisión más actualizada	
51	Silagy, C., et al. (2000). "Nicotine replacement therapy for smoking cessation." <i>Cochrane database of systematic reviews</i> (Online) (3): CD000146.	Revisión más actualizada	
52	Silagy, C., et al. (1994). "Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation." <i>Lancet</i> 343(8890): 139-142.	Revisión más actualizada	
53	Singh, S., et al. (2011) Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis (Structured abstract). <i>CMAJ: Canadian Medical Association Journal</i> 183, 1359-1366	Revisión más actualizada	
54	Stanton, A. and G. Grimshaw (2013). "Tobacco cessation interventions for young people." <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 8: Cd003289.	Población especial	
55	Stead, L. and T. Lancaster (2005). "Nicotine replacement therapy for smoking cessation: Cochrane systematic review." <i>International Journal of Epidemiology</i> 34(5): 1001-1002.	Revisión más actualizada	

56	Stead, L. F. and T. Lancaster (2007). "Interventions to reduce harm from continued tobacco use." Cochrane Database Syst Rev(3): Cd005231.	Revisión más actualizada	
57	Stead, L. F., et al. (2008). "Nicotine replacement therapy for smoking cessation." Cochrane Database Syst Rev(1): Cd000146.	Revisión más actualizada	
58	Stead Lindsay, F. and T. Lancaster (2012) Behavioural interventions as adjuncts to pharmacotherapy for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews DOI: 10.1002/14651858.CD009670.pub2	No cumple criterios	
59	Stead Lindsay, F. and T. Lancaster (2012) Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews DOI: 10.1002/14651858.CD008286.pub2	No cumple criterios	
60	Stead Lindsay, F., et al. (2012) Nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews DOI: 10.1002/14651858.CD000146.pub4	Revisión más actualizada	
61	Valery, L., et al. (2008). "Effectiveness of smoking cessation interventions among adults: A systematic review of reviews." European Journal of Cancer Prevention 17(6): 535-544.	Revisión más actualizada	
62	Wagena, E. J., et al. (2005). "Should nortriptyline be used as a first-line aid to help smokers quit? Results from a systematic review and meta-analysis." Addiction 100(3): 317-326.	Revisión más actualizada	
63	Walczak, J., et al. (2009). "Systematic review of the efficacy and safety of varenicline for smoking cessation compared with placebo, nicotine replacement therapy or sustained-release bupropion." Value in Health 12(7): A298.	Revisión más actualizada	
64	Wang, D., et al. (2008). "'Cut down to quit' with nicotine replacement therapies in smoking cessation: a systematic review of effectiveness and economic analysis." Health Technol Assess 12(2): iii-iv, ix-xi, 1-135.	Revisión más actualizada	
65	Ware, J. H., et al. (2013). "Cardiovascular safety of varenicline: patient-level meta-analysis of randomized, blinded, placebo-controlled trials." Am J Ther 20(3): 235-246.	Revisión más actualizada	
66	Willemsen, M. C., et al. (2003). "The efficacy of smoking-cessation methods available in the Netherlands: A systematic review based on Cochrane data." Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 147(19): 922-927.	Revisión más actualizada	
67	Woolacott, N. F., et al. (2002). "The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bupropion and nicotine replacement therapy for smoking cessation: a systematic review and economic evaluation." Health Technol Assess 6(16): 1-245.	Revisión más actualizada	
68	Wu, P., et al. (2006). "Effectiveness of smoking cessation therapies: a systematic review and meta-analysis." BMC Public Health 6: 300.	Revisión más actualizada	

69	Zhang, J., et al. (2014). "Effectiveness and safety of bupropion for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: A meta-analysis." Chinese Journal of Evidence-Based Medicine 14(3): 292-298.	Población especial	
----	---	--------------------	--

Anexo 3. Valoración de la calidad de las revisiones incluidas usando el instrumento AMSTAR

Pregunta	Cahill K 2013	Hughes JR 2014	David S 2014	Mills 2014
¿Se brindó un diseño "a priori"?	Si	Si	No	No
¿Hubo duplicación en la selección de estudios y extracción de datos?	Si	Si	Si	Si
¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?	Si	Si	Si	Si
¿Se utilizó el estado de publicación (es decir, literatura gris) como criterio de inclusión?	Si	Si	Si	Si
¿Se brindó una lista de estudios (incluidos y excluidos)?	Si	Si	Si	Si
¿Se brindaron las características de los estudios incluidos?	Si	Si	Si	Si
¿Se evaluó y documentó la calidad científica de los estudios incluidos?	Si	Si	Si	Si
¿Se utilizó de manera adecuada la calidad científica de los estudios incluidos al formular las conclusiones?	Si	Si	Si	Si
¿Fueron adecuados los métodos utilizados para combinar los hallazgos de los estudios?	Si	Si	Si	Si
¿Se valoró la probabilidad de sesgo de publicación?	Si	Si	Si	Si
¿Se planteó el conflicto de intereses?	Si	Si	Si	Si
Calidad	Alta	Alta	Alta	Alta

Anexo 4. Tablas de evidencia

Cahill, K., et al. (2013)							
Participantes	Intervenciones		Comparación (participantes/ ECAs)	Resultados	Calidad RSL	Medida de efecto	Eventos adversos
Fumadores actuales, la mayoría adultos, dos estudios en adolescentes	Antidepresivos	Buprópion	1. vs placebo (11440/36) 2. + TRN vs TRN sola (1106/6) 3. vs TRN (657/3) 4. vs vareniclina (1622/3)	6 meses o más de abstinencia	Calificación AMSTAR (9/11). 48% de los ECAs tuvieron bajo riesgo de sesgo para la aleatorización, 50% no claro y 2% alto riesgo. 50% tuvieron bajo riesgo de sesgo para el cegamiento. 85% tuvieron confirmación bioquímica	1. Revisión OR de 1,86 (IC 95% 1,66 a 2,08); meta-análisis en red OR de 1,82 (IC 95% 1,60 a 2,06) 2. RR 1,23 (IC 95% 0,67 a 2,26) 3. Revisión OR de 1,02 (IC 95% 0,84 a 1,24); meta-análisis en red OR de 0,99 (IC 95% 0,86 a 1,13)	a. Abandono de tratamiento por evento adverso 7 a 12% b. Convulsiones 1: 1000 usuarios. Disminuye sustancialmente con dosis de 300 mg o menos c. Eventos cardiovasculares RR 0,77 (IC 95% 0,37 a 1,59). Tasa de eventos 0,3% y 0,5% para buprópion y placebo respectivamente d. Algún evento adverso RR 1,29 (IC 95% 0,99 a 1,69)
		Nortriptilina	1. vs placebo (975/6) 2. + TRN vs	6-12 meses de abstinencia		1. RR 2,03 (IC 95% 1,48 a 2,78) 2. RR 1,29 (IC 95% 0,97 a 1,72)	a. Tasa de abandono por evento adverso 4 a 12%

			TRN sola (1219/4)				
		Fluoxetina	1. vs placebo (1236/2) 2. + TRN vs placebo + TRN (250/2)	6-12 meses de abstinencia		1. RR 0,92 (IC 95% 0,65 a 1,30) 2. RR 0,92 (IC 95% 0,53 a 1,61)	
		Paroxetine	vs placebo (224/1)	6 meses de abstinencia		RR 1,08 (IC 95% 0,64 a 1,82)	
		Sertralina	vs placebo (134/1)	6 meses de abstinencia		RR 0,71 (IC 95% 0,3 a 1,64)	
		Moclobemida	vs placebo (88/1)	12 meses de abstinencia		RR 1,57 (IC 95% 0,67 a 3,68)	
		Selegilina	vs placebo (250/3)	6 meses de abstinencia		RR 1,45 (IC 95% 0,81 a 2,61)	
		Venlafaxina	1. + TRN vs placebo + TRN (147/1)	12 meses de abstinencia		RR 1,22 (IC 95% 0,64 a 2,32)	
Cualquier fumador	Ansiolíticos	Buspirona	1. vs placebo (409/4) 2. vs TRN	1. 12 meses de abstinencia 2. 6 meses de abstinencia	Calificación AMSTAR (9/11). 100% de los ECAs tuvieron riesgo de sesgo para la aleatorización no claro. 0% tuvieron bajo riesgo de sesgo para el cegamiento. 29% tuvieron confirmación bioquímica	1. RR 0,76 (IC 95% 0,42 a 1,37) 2. RR 1,08 (IC 95% 0,70 a 1,65)	Muchos de los ansiolíticos tiene eventos adversos serio con el riesgo de abuso o dependencia y sedación
		Diazepan	vs placebo (76/1)	6 meses de abstinencia		RR 1,00 (IC 95% 0,56 a 1,80)	
		Meprobamate	1. vs placebo (216/1) 2. + consejería individual vs placebo 3. consejería	Reducción > 85% en 12 meses		1. RR 0,45 (IC 95% 0,18 a 1,18)	

			de grupo vs placebo				
		Oxprenolol/metoprolol	vs placebo (130/1)	12 meses de abstinencia		RR 5,31 (IC 95% 0,68 a 41,74) / 7,52 (IC 95% 1,00 a 56,66)	
Fumadores adultos	Antagonistas receptor CB1	Rimonabant	1. 20 mg vs placebo (1049/2) 2. 5 mg vs placebo 3. 20 mg vs 5 mg	50 semanas de abstinencia	Calificación AMSTAR (10/10). 100% de los ECAs tuvieron riesgo de sesgo para la aleatorización no claro. 0% tuvieron bajo riesgo de sesgo para el cegamiento. 100% tuvieron confirmación bioquímica	RR 1,50 (IC 95% 1,10 a 2,05)	La producción fue suspendida en el 2008 por la preocupación del tipo e incidencia de eventos adversos
		Taranabant	1. vs placebo	8 semanas			
Fumadores adultos (4/6 ECAs especificaron fumadores pesados)	Clonidina		1. vs placebo (776/6)	6-12 meses de abstinencia	Calificación AMSTAR (9/11). 100% de los ECAs tuvieron riesgo de sesgo para la aleatorización no claro. 0% tuvieron bajo riesgo de sesgo para el cegamiento. 67% tuvieron confirmación bioquímica	RR 1,63 (IC 95% 1,22 a 2,18)	Síntomas clínicamente significativos de sedación e hipotensión postural
Cualquier fumador	Lobelina		1. vs placebo 2. vs cualquier tratamiento	6 o más meses de abstinencia	Calificación AMSTAR (5/6).	No reporta	Mareo, náuseas y vómito

Fumadores voluntarios	Mecamilamina		1. + TRN vs placebo + TRN (128/2) 2. + TRN vs M vs TRN vs placebo	6-12 meses de abstinencia	Calificación AMSTAR (9/10). 100% de los ECAs tuvieron riesgo bajo de sesgo para la aleatorización. 100% tuvieron bajo riesgo de sesgo para el cegamiento. 100% tuvieron confirmación bioquímica	No reporta	Eventos adversos significativos somnolencia, hipotensión y constipación
Adultos fumadores	Nicobrevin		1. vs placebo	6 meses de abstinencia	Calificación AMSTAR (5/6)	No reporta	Pierde la licencia en UK desde 31 de enero de 2011 por un balance desfavorable de riesgo/beneficio
Adultos fumadores	Vacunas de nicotina	NicVax	1. vs placebo (201/1) 2. Alto Ab vs placebo 3. 400 vs 200 (4 y 5 disparos) 4. 5 vs 4 disparos (200 µg , 400 µg)	6-12 meses de abstinencia	Calificación AMSTAR (11/11). 25% de los ECAs tuvieron bajo riesgo de sesgo para la aleatorización y 75% no claro. 50% tuvieron bajo riesgo de sesgo para el cegamiento. 50% tuvieron confirmación bioquímica	RR 1,35 (IC 95% 0,82 a 2,22)	Las vacunas son bien toleradas, se reportan eventos adverso leves a moderados
		NIC002	1. vs placebo (341/1) 2. Alto Ab vs placebo	6-12 meses de abstinencia			

Fumadores adultos	TRN	<p>1. Cualquier TRN vs placebo (51265/119)</p> <p>2. Gomas vs placebo (22581/56)</p> <p>3. Parche vs placebo (19586/43)</p> <p>4. Inhalador vs placebo (976/4)</p> <p>5. Espray nasal vs placebo (887/4)</p> <p>6. Tabletas vs placebo (3405/7)</p> <p>7. Espray oral vs placebo (479/1)</p> <p>8. Seleccionar TRN vs placebo (2798/5)</p> <p>9. Parche + inhalador vs placebo (245/1)</p> <p>10. Parche + tabletas vs placebo (308/1)</p>	6 o más meses de abstinencia	Calificación AMSTAR (10/11). 25% de los ECAs tuvieron bajo riesgo de sesgo para la aleatorización, 72% no claro y 3% alto riesgo. 33% tuvieron bajo riesgo de sesgo para el cegamiento. 86% tuvieron confirmación bioquímica	1. Revisión OR de 1,78 (IC 95% 1,68 a 1,88); meta-análisis en red OR de 1,84 (IC 95% 1,71 a 1,99)	<p>a. 54 % de los usuarios presentan sensibilidad e irritación en piel, que raramente conduce a la discontinuación del tratamiento.</p> <p>b. No se encontró exceso de riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad cardiaca</p> <p>c. Dolor en el pecho OR de 1,88 (IC 95% 1,37 a 2,57). Evento raro que ocurre en 2,5% en los usuarios de TRN comparado con 1,4% en el grupo de control</p>
-------------------	-----	--	------------------------------	--	---	---

Fumadores adultos	Agonista parcial del receptor de nicotina	Citisina	1. vs placebo 2. vs placebo después de 2 años	6 meses de abstinencia	Calificación AMSTAR (10/11). 66% de los ECAs tuvieron bajo riesgo de sesgo para la aleatorización y 33% no claro. 58% tuvieron bajo riesgo de sesgo para el cegamiento. 84% tuvieron confirmación bioquímica	1. RR de 3,98 (IC 95% 2,01 a 7,87) 2. RR de 1,61 (IC 95% 1,24 a 2,08)	No reportan eventos adversos serios
		Vareniclina	1. vs placebo (6166/14) 2. vs buprónion (1622/3) 3. vs TRN (778/2)	6-12 meses de abstinencia		1. Revisión OR de 2,83 (IC 95% 2,45 a 3,26); meta-análisis en red OR de 2,88 (IC 95% 2,40 a 3,47) 2. Revisión OR de 1,66 (IC 95% 1,28 a 2,16); meta-análisis en red OR de 1,59 (IC 95% 1,29 a 1,96) 3. Meta-análisis en red OR de 1,57 (IC 95% 1,29 a 1,91)	a. Contra placebo RR de 1,06 (IC 95% 0,72 a 1,55). Tasa de eventos de 2,1% para vareniclina y 2,0% para placebo b. Eventos adverso psiquiátrico RR de 1,02 (IC 95% 0,86 a 1,22) c. Exceso de hospitalización a 30 o 60 días para vareniclina/TRN 1,14 (IC 95% 0,56 a 2,34) d. No exceso de eventos adversos cardiovasculares

Fumadores adultos	Antagonistas de opioides	Naltrexona	1. vs placebo (582/4) 2. + TRN vs placebo + TRN	6-12 meses de abstinencia	Calificación AMSTAR (10/11). 50% de los ECAs tuvieron bajo riesgo de sesgo para la aleatorización y 50% no claro. 100% tuvieron bajo riesgo de sesgo para el cegamiento. 100% tuvieron confirmación bioquímica	1. RR 1,34 (IC 95% 0,49 a 3,69) 2. RR 1,24 (IC 95% 0,74 a 2,09)	No reportan eventos adversos serios
Fumadores adultos	Acetato de plata		1. vs placebo (785/2) 2. vs TRN (gomas) (414/1)	12 meses de abstinencia	Calificación AMSTAR (9/10). 100% de los ECAs tuvieron riesgo de sesgo para la aleatorización no claro. 50% tuvieron bajo riesgo de sesgo para el cegamiento. 100% tuvieron confirmación bioquímica	1. RR 1,04 (IC 95% 0,69 a 1,57) 2. RR 0,98 (IC 95% 0,69 a 1,39)	Relacionados a los estímulos aversivos que produce: sabores desagradables, sensaciones en la boca y molestias gastrointestinales

TRN: terapia de remplazo de nicotina; ECAs: ensayos clínicos aleatorizados

Hughes, J. R., et al. (2014).						
Participantes	Intervenciones	Comparación (participantes/ECAs)	Resultados	Calidad RSL	Medida de efecto	Eventos adversos

Fumadores actuales o exfumadores recientes (para los ensayos de prevención de las recaídas)	Buprónion	<p>1. vs placebo o no tratamiento farmacológico (13.728/44)</p> <p>2. + TRN vs TRN sola (3.487/12)</p> <p>3. vs nortriptilina (417/3)</p> <p>4. vs TRN (4096/8)</p> <p>5. vs vareniclina (1810/1)</p>	<p>La eficacia fue medida vía: a) abstinencia de fumar, b) incidencia de reducción del consumo de cigarrillo de 50% o menos desde la línea de base. Ambos resultados fueron evaluados para un seguimiento de por lo menos 6 meses desde el inicio del tratamiento.</p>	<p>AMSTAR (11/11). La mayoría de los estudios fueron juzgados de riesgo no claro para los sesgos de selección, desempeño y detección y de bajo riesgo para el sesgo de desgaste. 32% de los estudios tuvieron bajo riesgo de sesgo de selección, 30% tienen información suficiente del cegamiento para juzgar en bajo riesgo de sesgo de desempeño y detección. 63% de los estudios reportaron bajo pérdida de seguimiento.</p>	<p>1. RR= 1,62 (IC 95% 1,49 a 1,76)</p> <p>2. RR=1,9 (IC 95% 0,94 a 1,51)</p> <p>3. RR = 1,30 (IC 95% 0,93 a 1,82)</p> <p>4. RR = 0,96 (IC 95% 0,85 a 1,09)</p> <p>5. RR = 0,68 (IC 95% 0,56 a 0,83)</p>	<p>No se detecta un incremento significativos de eventos adversos serios (N= 9631/33 ECAs, RR = 1,30 IC 95% 1,00 a 1,69). El riesgo de convulsión es de 1 de 1000 usuarios. Ha sido asociado con riesgo de suicidio, pero la relación causal no es clara)</p>
	Nortriptilina	<p>1. vs placebo o no tratamiento farmacológico (975/6)</p> <p>2. + TRN vs TRN sola (1644/4)</p>			<p>1. RR = 2,03 (IC 95% 1,48 a 2,78)</p> <p>2. RR = 1,21 (IC 95% 0,94 a 1,55)</p>	<p>Tiene riesgo potencial de eventos adversos serios, sin embargo, no sean observado en los pocos ECAs de pequeño tamaño realizados</p>

Fluoxetina	1. vs placebo (1594/4)	1. RR =0,93 (IC 95% 0,71 a 1,22) 2. RR= 0,7 (IC 95% 0,64 a 1,82)
Paroxetine	2. + TRN vs TRN (466/3)	
Sertralina		
Moclobemida	1. vs placebo (827/6)	RR=1,29 (IC 95% 0,93 a 1,79)
Selegilina		
Hypericum	1. vs placebo (261/2)	RR=0,81 (IC 95% 0,26 a 2,53)
Venlafaxina	1. vs placebo (147/1)	RR=1,22 (IC 95% 0,64 a 2,32)
S-Adenosyl-L-metionina	1. vs placebo (120/1)	RR = 0,7 (IC 95% 0,24 a 2,07)
Doxepina		No existen estudios con periodos de seguimiento de más de 6 meses
Imipramina		No existen estudios con periodos de seguimiento de más de 6 meses

	Triptofano				No existen estudios con periodos de seguimiento de más de 6 meses
	Lazabemide				No existen estudios con periodos de seguimiento de más de 6 meses

TRN: terapia de remplazo de nicotina; ECAs: ensayos clínicos aleatorizados

David, S. P., et al. (2014).						
Participantes	Intervenciones	Comparación (participantes/ECAs)	Resultados	Calidad RSL	Medida de efecto	Conclusión

Fumadores adultos	Antagonistas de opioides (naltrexona)	1. vs placebo o una terapia alternativa para la cesación del tabaquismo (1213/8) 2. + TRN vs TRN	6 o más meses de abstinencia	AMSTAR (10/11). Ninguno de los 8 estudios incluidos fueron juzgados como de alto riesgo para sesgo de selección debido a inadecuado métodos para la aleatorización u ocultamiento de la secuencia aleatoria, sin embargo 3 no reportan los métodos en suficiente detalle para que la posibilidad de sesgo de selección sea descartada. Todos los estudios fueron descritos como doble ciego. la abstinencia fue verificada de forma bioquímica excepto 2 estudios	1. RR =1,00 (IC 95% 0,66 a 1,51) 2. RR = 0,95 (IC 95% 0,7 a 1,30) Incluyendo las dos comparaciones RR = 0,97 (IC 95% 0,76 a 1,24)	Los hallazgos indican no beneficio de la naltrexona sola o como tratamiento adyuvante a la TRN para la abstinencia al tabaco en el coto y largo termino. Los resultados indican que futuros estudios probablemente no cambiarían las conclusiones obtenidas en la revisión
-------------------	---------------------------------------	---	------------------------------	---	---	--

TRN: terapia de remplazo de nicotina; ECAs: ensayos clínicos aleatorizados

Mills, E. J., et al. (2014).

Participantes	Intervenciones	Comparación (# ECAs)	Resultados	Calidad RSL	Medida de efecto (eventos/participantes)	Conclusión
---------------	----------------	----------------------	------------	-------------	--	------------

<p>ECAs de TRN, bupropión o vareniclina en fumadores</p>	<p>1. Bupropion 2. TRN 3. Vareniclina</p>	<p>1. vs placebo (27 ECAs) 2. vs placebo (21 ECAs) 3. vs placebo (18 ECAs) 4. Combinación TRN vs control (1 ECAs) 5. 1 vs 3 (2 ECAs) 6. 1 vs 2 (3 ECAs) 7. 3 vs 2 (1 ECA)</p>	<p>Se consideraron dos definiciones de evento cardiovascular: 1) todos los eventos cardiovasculares, definido como el diagnóstico clínico de cualquier evento cardiovascular ; 2) Evento cardiovascular mayor que incluye muerte por evento cardiovascular, infarto agudo de miocardio o enfermedad cerebro vascular</p>	<p>AMSTAR (10/11).</p>	<p>Todos los eventos cardiovasculares: 1. (50/5947 vs 42/4455); RR = 1,03 (IC 95% 0,71 a 1,5) 2. (202/6329 vs 83/5318); RR = 1,81 (IC 95% 1,35 a 2,43) 3. (63/5469 vs 41/3603); RR = 1,24 (IC 95% 0,85 a 1,81) 5. (1/686 vs 2/696); RR=0,74 (IC 95% 0,05 a 10,5) 6. (4/367 vs 2/366); RR = 1,4 (IC 95% 0,25 a 7,82) 7. (0/378 vs 2/379); RR = 0,2 (IC 95% 0,01 a 4,16)</p> <p>Evento cardiovascular mayor: 1. (15/5947 vs 25/4455); RR = 0,57 (IC 95% 0,31 a 1,04) 2. (12/6329 vs 7/5318); RR = 1,38 (IC 95% 0,58 a 3,26) 3. (22/5469 vs 13/3603); RR = 1,44 (IC 95% 0,73 a 2,83) 5. (1/686 vs 0/696); RR=3,07 (IC 95% 0,12 a 75,09) 6. (0/367 vs 1/366); RR = 0,34 (IC 95% 0,01 a 7,94) 7. (0/378 vs 2/379); RR = 0,2 (IC 95% 0,01 a 4,16)</p>	<p>Las terapias farmacológicas para la cesación del tabaquismo no parecen incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares serios</p>
--	---	---	--	------------------------	---	--

Anexo 5. Funciones de riesgo acumulado para las enfermedades asociadas al tabaco

Cáncer de cavidad oral						
Edad	Hombres			Mujeres		
	No fumador	Exfumador	Fumador	No fumador	Exfumador	Fumador
15	0,000002	0,000002	0,000002	0,000002	0,000002	0,000002
16	0,000004	0,000004	0,000004	0,000003	0,000003	0,000003
17	0,000005	0,000005	0,000005	0,000005	0,000005	0,000005
18	0,000007	0,000007	0,000007	0,000006	0,000006	0,000006
19	0,000012	0,000012	0,000012	0,000011	0,000011	0,000011
20	0,000016	0,000016	0,000016	0,000015	0,000015	0,000015
21	0,000020	0,000020	0,000020	0,000020	0,000020	0,000020
22	0,000024	0,000024	0,000024	0,000024	0,000024	0,000024
23	0,000029	0,000029	0,000029	0,000028	0,000028	0,000028
24	0,000033	0,000033	0,000033	0,000033	0,000033	0,000033
25	0,000037	0,000037	0,000037	0,000037	0,000037	0,000037
26	0,000042	0,000042	0,000042	0,000042	0,000042	0,000042
27	0,000046	0,000046	0,000046	0,000046	0,000046	0,000046
28	0,000050	0,000050	0,000050	0,000051	0,000051	0,000051
29	0,000055	0,000055	0,000055	0,000055	0,000055	0,000055
30	0,000059	0,000059	0,000059	0,000059	0,000059	0,000059
31	0,000063	0,000063	0,000063	0,000064	0,000064	0,000064
32	0,000067	0,000067	0,000067	0,000068	0,000068	0,000068
33	0,000072	0,000072	0,000072	0,000073	0,000073	0,000073
34	0,000076	0,000076	0,000076	0,000077	0,000077	0,000077
35	0,000082	0,000087	0,000104	0,000092	0,000104	0,000146
36	0,000088	0,000098	0,000132	0,000107	0,000130	0,000215
37	0,000094	0,000108	0,000159	0,000123	0,000157	0,000284
38	0,000100	0,000119	0,000187	0,000138	0,000184	0,000352
39	0,000107	0,000130	0,000215	0,000153	0,000210	0,000421
40	0,000113	0,000142	0,000246	0,000160	0,000224	0,000456
41	0,000120	0,000154	0,000278	0,000168	0,000237	0,000491
42	0,000127	0,000166	0,000309	0,000176	0,000251	0,000526
43	0,000134	0,000178	0,000340	0,000183	0,000264	0,000561
44	0,000141	0,000190	0,000371	0,000191	0,000278	0,000596
45	0,000161	0,000226	0,000464	0,000201	0,000295	0,000641
46	0,000182	0,000262	0,000557	0,000211	0,000313	0,000686
47	0,000202	0,000298	0,000651	0,000221	0,000330	0,000731

48	0,000223	0,000334	0,000744	0,000231	0,000348	0,000776
49	0,000243	0,000370	0,000837	0,000241	0,000365	0,000821
50	0,000269	0,000416	0,000953	0,000260	0,000399	0,000908
51	0,000295	0,000461	0,001070	0,000279	0,000432	0,000995
52	0,000320	0,000506	0,001187	0,000298	0,000466	0,001082
53	0,000346	0,000551	0,001303	0,000317	0,000500	0,001169
54	0,000372	0,000596	0,001420	0,000336	0,000533	0,001256
55	0,000426	0,000692	0,001668	0,000366	0,000586	0,001392
56	0,000481	0,000788	0,001915	0,000396	0,000639	0,001528
57	0,000535	0,000884	0,002163	0,000426	0,000691	0,001664
58	0,000590	0,000980	0,002411	0,000456	0,000744	0,001800
59	0,000644	0,001076	0,002658	0,000486	0,000796	0,001935
60	0,000733	0,001231	0,003060	0,000539	0,000891	0,002179
61	0,000821	0,001387	0,003462	0,000593	0,000985	0,002423
62	0,000910	0,001543	0,003864	0,000647	0,001079	0,002666
63	0,000998	0,001698	0,004265	0,000700	0,001174	0,002910
64	0,001087	0,001854	0,004667	0,000754	0,001268	0,003153
65	0,001278	0,002190	0,005533	0,000935	0,001586	0,003975
66	0,001469	0,002526	0,006398	0,001116	0,001905	0,004795
67	0,001660	0,002862	0,007262	0,001297	0,002223	0,005615
68	0,001851	0,003197	0,008126	0,001477	0,002540	0,006434
69	0,002041	0,003533	0,008989	0,001658	0,002858	0,007252
70	0,002232	0,003868	0,009852	0,001839	0,003176	0,008070
71	0,002423	0,004203	0,010713	0,002020	0,003494	0,008887
72	0,002614	0,004539	0,011574	0,002200	0,003811	0,009703
73	0,002805	0,004874	0,012434	0,002381	0,004128	0,010519
74	0,002995	0,005208	0,013293	0,002562	0,004446	0,011334
75	0,003186	0,005543	0,014152	0,002742	0,004763	0,012149
76	0,003377	0,005878	0,015010	0,002923	0,005080	0,012962
77	0,003567	0,006213	0,015867	0,003103	0,005397	0,013775
78	0,003758	0,006547	0,016723	0,003284	0,005714	0,014588
79	0,003948	0,006881	0,017579	0,003464	0,006031	0,015399
80	0,004139	0,007216	0,018434	0,003644	0,006347	0,016210
81	0,004329	0,007550	0,019288	0,003825	0,006664	0,017021
82	0,004520	0,007884	0,020141	0,004005	0,006981	0,017830
83	0,004710	0,008218	0,020994	0,004185	0,007297	0,018639
84	0,004900	0,008552	0,021845	0,004366	0,007613	0,019448
85	0,005091	0,008885	0,022697	0,004546	0,007929	0,020255
86	0,005281	0,009219	0,023547	0,004726	0,008246	0,021062
87	0,005471	0,009552	0,024397	0,004906	0,008562	0,021869
88	0,005661	0,009886	0,025245	0,005087	0,008877	0,022674

89	0,005851	0,010219	0,026094	0,005267	0,009193	0,023479
90	0,006042	0,010552	0,026941	0,005447	0,009509	0,024284
91	0,006232	0,010885	0,027788	0,005627	0,009824	0,025088
92	0,006422	0,011218	0,028634	0,005807	0,010140	0,025891
93	0,006612	0,011551	0,029479	0,005987	0,010455	0,026693
94	0,006802	0,011884	0,030323	0,006167	0,010771	0,027495
95	0,006992	0,012216	0,031167	0,006347	0,011086	0,028296
96	0,007181	0,012549	0,032010	0,006527	0,011401	0,029096
97	0,007371	0,012881	0,032852	0,006706	0,011716	0,029896
98	0,007561	0,013213	0,033694	0,006886	0,012031	0,030695
99	0,007751	0,013545	0,034535	0,007066	0,012346	0,031493
100	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000

Cáncer de esófago						
Edad	Hombres			Mujeres		
	No fumador	Exfumador	Fumador	No fumador	Exfumador	Fumador
15	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000
16	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000
17	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000
18	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000
19	0,000001	0,000001	0,000001	0,000000	0,000000	0,000000
20	0,000001	0,000001	0,000001	0,000001	0,000001	0,000001
21	0,000002	0,000002	0,000002	0,000001	0,000001	0,000001
22	0,000003	0,000003	0,000003	0,000001	0,000001	0,000001
23	0,000004	0,000004	0,000004	0,000001	0,000001	0,000001
24	0,000004	0,000004	0,000004	0,000002	0,000002	0,000002
25	0,000005	0,000005	0,000005	0,000002	0,000002	0,000002
26	0,000006	0,000006	0,000006	0,000002	0,000002	0,000002
27	0,000006	0,000006	0,000006	0,000002	0,000002	0,000002
28	0,000007	0,000007	0,000007	0,000003	0,000003	0,000003
29	0,000008	0,000008	0,000008	0,000003	0,000003	0,000003
30	0,000009	0,000009	0,000009	0,000003	0,000003	0,000003
31	0,000009	0,000009	0,000009	0,000003	0,000003	0,000003
32	0,000010	0,000010	0,000010	0,000004	0,000004	0,000004
33	0,000011	0,000011	0,000011	0,000004	0,000004	0,000004
34	0,000011	0,000011	0,000011	0,000004	0,000004	0,000004
35	0,000013	0,000014	0,000018	0,000006	0,000007	0,000010
36	0,000015	0,000017	0,000024	0,000007	0,000009	0,000016
37	0,000016	0,000020	0,000030	0,000008	0,000012	0,000022
38	0,000018	0,000022	0,000036	0,000010	0,000014	0,000027
39	0,000019	0,000025	0,000042	0,000011	0,000017	0,000033
40	0,000024	0,000033	0,000060	0,000014	0,000022	0,000044

41	0,000028	0,000041	0,000079	0,000016	0,000026	0,000054
42	0,000033	0,000050	0,000097	0,000019	0,000031	0,000064
43	0,000037	0,000058	0,000115	0,000022	0,000036	0,000075
44	0,000042	0,000066	0,000133	0,000024	0,000040	0,000085
45	0,000048	0,000077	0,000159	0,000028	0,000047	0,000100
46	0,000055	0,000089	0,000186	0,000032	0,000053	0,000115
47	0,000061	0,000101	0,000212	0,000035	0,000060	0,000129
48	0,000068	0,000113	0,000238	0,000039	0,000067	0,000144
49	0,000075	0,000124	0,000265	0,000043	0,000073	0,000159
50	0,000087	0,000147	0,000315	0,000048	0,000083	0,000181
51	0,000100	0,000169	0,000365	0,000054	0,000093	0,000203
52	0,000112	0,000192	0,000416	0,000059	0,000103	0,000226
53	0,000125	0,000214	0,000466	0,000065	0,000113	0,000248
54	0,000137	0,000237	0,000517	0,000070	0,000123	0,000270
55	0,000170	0,000295	0,000647	0,000080	0,000141	0,000310
56	0,000203	0,000354	0,000778	0,000090	0,000158	0,000350
57	0,000235	0,000412	0,000909	0,000100	0,000176	0,000389
58	0,000268	0,000470	0,001039	0,000110	0,000194	0,000429
59	0,000300	0,000529	0,001170	0,000120	0,000212	0,000469
60	0,000348	0,000614	0,001360	0,000144	0,000255	0,000566
61	0,000395	0,000698	0,001550	0,000168	0,000298	0,000663
62	0,000443	0,000783	0,001740	0,000192	0,000341	0,000759
63	0,000490	0,000868	0,001929	0,000217	0,000384	0,000856
64	0,000537	0,000953	0,002119	0,000241	0,000428	0,000953
65	0,000696	0,001236	0,002753	0,000340	0,000606	0,001351
66	0,000854	0,001520	0,003387	0,000439	0,000783	0,001749
67	0,001013	0,001803	0,004020	0,000539	0,000961	0,002147
68	0,001171	0,002086	0,004653	0,000638	0,001139	0,002544
69	0,001329	0,002369	0,005286	0,000737	0,001316	0,002942
70	0,001487	0,002652	0,005918	0,000837	0,001494	0,003339
71	0,001646	0,002935	0,006550	0,000936	0,001672	0,003736
72	0,001804	0,003218	0,007181	0,001035	0,001849	0,004134
73	0,001962	0,003501	0,007812	0,001135	0,002027	0,004530
74	0,002120	0,003783	0,008442	0,001234	0,002204	0,004927
75	0,002278	0,004066	0,009072	0,001333	0,002382	0,005324
76	0,002436	0,004348	0,009702	0,001432	0,002559	0,005720
77	0,002595	0,004631	0,010331	0,001532	0,002737	0,006116
78	0,002753	0,004913	0,010960	0,001631	0,002914	0,006512
79	0,002911	0,005195	0,011589	0,001730	0,003092	0,006908
80	0,003069	0,005478	0,012217	0,001829	0,003269	0,007304
81	0,003227	0,005760	0,012845	0,001928	0,003446	0,007700

82	0,003385	0,006042	0,013472	0,002028	0,003623	0,008095
83	0,003543	0,006324	0,014099	0,002127	0,003801	0,008490
84	0,003700	0,006605	0,014725	0,002226	0,003978	0,008885
85	0,003858	0,006887	0,015352	0,002325	0,004155	0,009280
86	0,004016	0,007169	0,015977	0,002424	0,004332	0,009675
87	0,004174	0,007451	0,016603	0,002523	0,004509	0,010070
88	0,004332	0,007732	0,017228	0,002623	0,004686	0,010464
89	0,004490	0,008014	0,017852	0,002722	0,004864	0,010859
90	0,004647	0,008295	0,018476	0,002821	0,005041	0,011253
91	0,004805	0,008576	0,019100	0,002920	0,005218	0,011647
92	0,004963	0,008858	0,019723	0,003019	0,005394	0,012041
93	0,005121	0,009139	0,020346	0,003118	0,005571	0,012434
94	0,005278	0,009420	0,020969	0,003217	0,005748	0,012828
95	0,005436	0,009701	0,021591	0,003316	0,005925	0,013221
96	0,005593	0,009982	0,022213	0,003415	0,006102	0,013615
97	0,005751	0,010263	0,022834	0,003514	0,006279	0,014008
98	0,005909	0,010543	0,023455	0,003613	0,006456	0,014401
99	0,006066	0,010824	0,024075	0,003712	0,006632	0,014793
100	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000

Cáncer de estómago						
Edad	Hombres			Mujeres		
	No fumador	Exfumador	Fumador	No fumador	Exfumador	Fumador
15	0,000002	0,000002	0,000002	0,000001	0,000001	0,000001
16	0,000004	0,000004	0,000004	0,000002	0,000002	0,000002
17	0,000006	0,000006	0,000006	0,000003	0,000003	0,000003
18	0,000007	0,000007	0,000007	0,000004	0,000004	0,000004
19	0,000023	0,000023	0,000023	0,000021	0,000021	0,000021
20	0,000039	0,000039	0,000039	0,000038	0,000038	0,000038
21	0,000055	0,000055	0,000055	0,000055	0,000055	0,000055
22	0,000071	0,000071	0,000071	0,000072	0,000072	0,000072
23	0,000087	0,000087	0,000087	0,000089	0,000089	0,000089
24	0,000103	0,000103	0,000103	0,000106	0,000106	0,000106
25	0,000119	0,000119	0,000119	0,000124	0,000124	0,000124
26	0,000135	0,000135	0,000135	0,000141	0,000141	0,000141
27	0,000151	0,000151	0,000151	0,000158	0,000158	0,000158
28	0,000167	0,000167	0,000167	0,000175	0,000175	0,000175
29	0,000183	0,000183	0,000183	0,000192	0,000192	0,000192
30	0,000199	0,000199	0,000199	0,000209	0,000209	0,000209
31	0,000215	0,000215	0,000215	0,000226	0,000226	0,000226
32	0,000231	0,000231	0,000231	0,000243	0,000243	0,000243
33	0,000247	0,000247	0,000247	0,000260	0,000260	0,000260

34	0,000263	0,000263	0,000263	0,000277	0,000277	0,000277
35	0,000321	0,000328	0,000346	0,000326	0,000331	0,000346
36	0,000380	0,000393	0,000429	0,000375	0,000385	0,000415
37	0,000439	0,000459	0,000512	0,000423	0,000439	0,000483
38	0,000498	0,000524	0,000595	0,000472	0,000493	0,000552
39	0,000557	0,000589	0,000678	0,000521	0,000547	0,000620
40	0,000626	0,000666	0,000775	0,000594	0,000629	0,000724
41	0,000695	0,000743	0,000873	0,000668	0,000710	0,000827
42	0,000764	0,000820	0,000970	0,000741	0,000792	0,000931
43	0,000834	0,000896	0,001067	0,000814	0,000874	0,001035
44	0,000903	0,000973	0,001165	0,000888	0,000955	0,001138
45	0,001075	0,001164	0,001407	0,000999	0,001079	0,001295
46	0,001247	0,001355	0,001650	0,001111	0,001202	0,001452
47	0,001419	0,001546	0,001892	0,001222	0,001326	0,001609
48	0,001591	0,001737	0,002135	0,001334	0,001450	0,001766
49	0,001763	0,001927	0,002377	0,001445	0,001573	0,001923
50	0,002044	0,002240	0,002774	0,001594	0,001739	0,002134
51	0,002326	0,002552	0,003170	0,001743	0,001905	0,002344
52	0,002607	0,002865	0,003567	0,001893	0,002070	0,002554
53	0,002888	0,003177	0,003963	0,002042	0,002236	0,002765
54	0,003170	0,003489	0,004359	0,002191	0,002401	0,002975
55	0,003589	0,003954	0,004949	0,002414	0,002649	0,003289
56	0,004008	0,004419	0,005539	0,002638	0,002897	0,003604
57	0,004426	0,004883	0,006129	0,002861	0,003145	0,003919
58	0,004845	0,005348	0,006718	0,003084	0,003393	0,004233
59	0,005263	0,005812	0,007307	0,003308	0,003640	0,004548
60	0,005913	0,006533	0,008221	0,003625	0,003993	0,004995
61	0,006562	0,007253	0,009134	0,003943	0,004345	0,005442
62	0,007211	0,007973	0,010047	0,004260	0,004697	0,005888
63	0,007860	0,008692	0,010959	0,004577	0,005049	0,006335
64	0,008508	0,009411	0,011870	0,004894	0,005401	0,006781
65	0,009971	0,011033	0,013926	0,005773	0,006376	0,008019
66	0,011432	0,012653	0,015977	0,006652	0,007351	0,009255
67	0,012891	0,014270	0,018025	0,007530	0,008324	0,010489
68	0,014347	0,015885	0,020068	0,008407	0,009297	0,011722
69	0,015801	0,017497	0,022106	0,009283	0,010269	0,012953
70	0,017254	0,019106	0,024141	0,010158	0,011239	0,014183
71	0,018704	0,020713	0,026171	0,011033	0,012209	0,015411
72	0,020152	0,022317	0,028197	0,011907	0,013178	0,016638
73	0,021598	0,023918	0,030219	0,012780	0,014146	0,017863
74	0,023041	0,025517	0,032237	0,013652	0,015113	0,019086

75	0,024483	0,027113	0,034250	0,014524	0,016079	0,020308
76	0,025922	0,028706	0,036260	0,015394	0,017044	0,021529
77	0,027360	0,030297	0,038265	0,016264	0,018008	0,022748
78	0,028795	0,031885	0,040266	0,017134	0,018971	0,023966
79	0,030228	0,033471	0,042263	0,018002	0,019933	0,025182
80	0,031659	0,035054	0,044255	0,018870	0,020895	0,026396
81	0,033088	0,036634	0,046244	0,019737	0,021855	0,027609
82	0,034514	0,038212	0,048228	0,020603	0,022814	0,028821
83	0,035939	0,039788	0,050208	0,021468	0,023773	0,030031
84	0,037362	0,041360	0,052184	0,022333	0,024730	0,031239
85	0,038782	0,042930	0,054156	0,023197	0,025687	0,032446
86	0,040200	0,044498	0,056124	0,024060	0,026642	0,033651
87	0,041617	0,046063	0,058088	0,024922	0,027597	0,034855
88	0,043031	0,047625	0,060048	0,025784	0,028551	0,036058
89	0,044443	0,049185	0,062003	0,026645	0,029503	0,037259
90	0,045853	0,050743	0,063955	0,027505	0,030455	0,038458
91	0,047261	0,052297	0,065902	0,028364	0,031406	0,039656
92	0,048667	0,053850	0,067846	0,029223	0,032356	0,040853
93	0,050070	0,055399	0,069785	0,030080	0,033305	0,042048
94	0,051472	0,056946	0,071720	0,030937	0,034253	0,043241
95	0,052872	0,058491	0,073652	0,031794	0,035201	0,044433
96	0,054269	0,060033	0,075579	0,032649	0,036147	0,045624
97	0,055665	0,061573	0,077502	0,033504	0,037092	0,046813
98	0,057058	0,063110	0,079422	0,034358	0,038037	0,048000
99	0,058449	0,064644	0,081337	0,035211	0,038980	0,049186
100	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000

Cáncer de páncreas						
Edad	Hombres			Mujeres		
	No fumador	Exfumador	Fumador	No fumador	Exfumador	Fumador
15	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000
16	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000
17	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000
18	0,000000	0,000000	0,000000	0,000001	0,000001	0,000001
19	0,000001	0,000001	0,000001	0,000001	0,000001	0,000001
20	0,000003	0,000003	0,000003	0,000002	0,000002	0,000002
21	0,000004	0,000004	0,000004	0,000003	0,000003	0,000003
22	0,000005	0,000005	0,000005	0,000004	0,000004	0,000004
23	0,000007	0,000007	0,000007	0,000005	0,000005	0,000005
24	0,000008	0,000008	0,000008	0,000006	0,000006	0,000006
25	0,000010	0,000010	0,000010	0,000006	0,000006	0,000006
26	0,000011	0,000011	0,000011	0,000007	0,000007	0,000007

27	0,000012	0,000012	0,000012	0,000008	0,000008	0,000008
28	0,000014	0,000014	0,000014	0,000009	0,000009	0,000009
29	0,000015	0,000015	0,000015	0,000010	0,000010	0,000010
30	0,000016	0,000016	0,000016	0,000010	0,000010	0,000010
31	0,000018	0,000018	0,000018	0,000011	0,000011	0,000011
32	0,000019	0,000019	0,000019	0,000012	0,000012	0,000012
33	0,000021	0,000021	0,000021	0,000013	0,000013	0,000013
34	0,000022	0,000022	0,000022	0,000014	0,000014	0,000014
35	0,000026	0,000027	0,000030	0,000017	0,000018	0,000020
36	0,000031	0,000032	0,000039	0,000020	0,000021	0,000026
37	0,000035	0,000037	0,000047	0,000024	0,000025	0,000032
38	0,000040	0,000043	0,000055	0,000027	0,000029	0,000038
39	0,000044	0,000048	0,000064	0,000030	0,000033	0,000044
40	0,000056	0,000061	0,000084	0,000038	0,000042	0,000059
41	0,000067	0,000073	0,000105	0,000046	0,000051	0,000074
42	0,000078	0,000086	0,000126	0,000054	0,000060	0,000089
43	0,000089	0,000099	0,000147	0,000062	0,000070	0,000104
44	0,000100	0,000112	0,000168	0,000070	0,000079	0,000119
45	0,000124	0,000139	0,000211	0,000089	0,000100	0,000153
46	0,000147	0,000166	0,000255	0,000107	0,000121	0,000187
47	0,000171	0,000193	0,000299	0,000125	0,000142	0,000222
48	0,000194	0,000220	0,000343	0,000144	0,000163	0,000256
49	0,000218	0,000247	0,000386	0,000162	0,000184	0,000290
50	0,000251	0,000286	0,000449	0,000196	0,000224	0,000353
51	0,000285	0,000324	0,000511	0,000230	0,000263	0,000417
52	0,000318	0,000363	0,000573	0,000265	0,000302	0,000480
53	0,000352	0,000401	0,000635	0,000299	0,000341	0,000544
54	0,000385	0,000440	0,000698	0,000333	0,000381	0,000607
55	0,000445	0,000509	0,000809	0,000395	0,000452	0,000722
56	0,000506	0,000578	0,000921	0,000457	0,000523	0,000838
57	0,000566	0,000647	0,001033	0,000519	0,000595	0,000953
58	0,000626	0,000717	0,001145	0,000581	0,000666	0,001068
59	0,000686	0,000786	0,001257	0,000643	0,000737	0,001184
60	0,000783	0,000897	0,001437	0,000736	0,000844	0,001356
61	0,000879	0,001008	0,001616	0,000828	0,000950	0,001528
62	0,000976	0,001119	0,001796	0,000921	0,001057	0,001701
63	0,001073	0,001230	0,001975	0,001014	0,001164	0,001873
64	0,001169	0,001341	0,002155	0,001106	0,001270	0,002045
65	0,001381	0,001585	0,002549	0,001395	0,001602	0,002582
66	0,001593	0,001829	0,002942	0,001684	0,001935	0,003119
67	0,001805	0,002072	0,003336	0,001973	0,002267	0,003655

68	0,002017	0,002316	0,003730	0,002262	0,002599	0,004191
69	0,002229	0,002559	0,004123	0,002550	0,002930	0,004727
70	0,002441	0,002803	0,004516	0,002839	0,003262	0,005263
71	0,002652	0,003046	0,004909	0,003128	0,003594	0,005798
72	0,002864	0,003290	0,005302	0,003416	0,003925	0,006333
73	0,003076	0,003533	0,005695	0,003704	0,004257	0,006868
74	0,003287	0,003776	0,006087	0,003993	0,004588	0,007402
75	0,003499	0,004019	0,006480	0,004281	0,004919	0,007937
76	0,003710	0,004263	0,006872	0,004569	0,005250	0,008470
77	0,003922	0,004506	0,007264	0,004857	0,005581	0,009004
78	0,004133	0,004749	0,007656	0,005145	0,005912	0,009537
79	0,004345	0,004992	0,008048	0,005433	0,006243	0,010070
80	0,004556	0,005234	0,008440	0,005720	0,006574	0,010603
81	0,004767	0,005477	0,008831	0,006008	0,006904	0,011135
82	0,004979	0,005720	0,009222	0,006296	0,007235	0,011668
83	0,005190	0,005963	0,009614	0,006583	0,007565	0,012199
84	0,005401	0,006205	0,010005	0,006870	0,007895	0,012731
85	0,005612	0,006448	0,010395	0,007158	0,008225	0,013262
86	0,005823	0,006691	0,010786	0,007445	0,008555	0,013793
87	0,006034	0,006933	0,011177	0,007732	0,008885	0,014324
88	0,006245	0,007175	0,011567	0,008019	0,009215	0,014854
89	0,006456	0,007418	0,011957	0,008306	0,009544	0,015385
90	0,006667	0,007660	0,012347	0,008593	0,009874	0,015914
91	0,006878	0,007902	0,012737	0,008880	0,010203	0,016444
92	0,007089	0,008144	0,013127	0,009167	0,010533	0,016973
93	0,007299	0,008387	0,013517	0,009453	0,010862	0,017502
94	0,007510	0,008629	0,013906	0,009740	0,011191	0,018031
95	0,007721	0,008871	0,014296	0,010027	0,011520	0,018559
96	0,007931	0,009113	0,014685	0,010313	0,011849	0,019088
97	0,008142	0,009354	0,015074	0,010599	0,012178	0,019615
98	0,008353	0,009596	0,015463	0,010886	0,012506	0,020143
99	0,008563	0,009838	0,015851	0,011172	0,012835	0,020670
100	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000

Cáncer de laringe						
Edad	Hombres			Mujeres		
	No fumador	Exfumador	Fumador	No fumador	Exfumador	Fumador
15	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000
16	0,000001	0,000001	0,000001	0,000000	0,000000	0,000000
17	0,000001	0,000001	0,000001	0,000000	0,000000	0,000000
18	0,000002	0,000002	0,000002	0,000000	0,000000	0,000000

19	0,000004	0,000004	0,000004	0,000000	0,000000	0,000000
20	0,000006	0,000006	0,000006	0,000000	0,000000	0,000000
21	0,000008	0,000008	0,000008	0,000001	0,000001	0,000001
22	0,000010	0,000010	0,000010	0,000001	0,000001	0,000001
23	0,000012	0,000012	0,000012	0,000001	0,000001	0,000001
24	0,000014	0,000014	0,000014	0,000001	0,000001	0,000001
25	0,000015	0,000015	0,000015	0,000001	0,000001	0,000001
26	0,000017	0,000017	0,000017	0,000002	0,000002	0,000002
27	0,000019	0,000019	0,000019	0,000002	0,000002	0,000002
28	0,000021	0,000021	0,000021	0,000002	0,000002	0,000002
29	0,000023	0,000023	0,000023	0,000002	0,000002	0,000002
30	0,000025	0,000025	0,000025	0,000002	0,000002	0,000002
31	0,000027	0,000027	0,000027	0,000002	0,000002	0,000002
32	0,000029	0,000029	0,000029	0,000003	0,000003	0,000003
33	0,000031	0,000031	0,000031	0,000003	0,000003	0,000003
34	0,000033	0,000033	0,000033	0,000003	0,000003	0,000003
35	0,000034	0,000036	0,000040	0,000003	0,000004	0,000005
36	0,000035	0,000039	0,000048	0,000004	0,000005	0,000008
37	0,000036	0,000042	0,000055	0,000004	0,000006	0,000010
38	0,000037	0,000044	0,000063	0,000004	0,000007	0,000012
39	0,000038	0,000047	0,000070	0,000005	0,000007	0,000015
40	0,000042	0,000058	0,000098	0,000005	0,000010	0,000021
41	0,000046	0,000069	0,000126	0,000006	0,000012	0,000027
42	0,000049	0,000080	0,000155	0,000007	0,000015	0,000034
43	0,000053	0,000090	0,000183	0,000008	0,000017	0,000040
44	0,000057	0,000101	0,000211	0,000009	0,000020	0,000046
45	0,000063	0,000117	0,000254	0,000010	0,000023	0,000055
46	0,000068	0,000134	0,000296	0,000011	0,000026	0,000064
47	0,000074	0,000150	0,000339	0,000012	0,000030	0,000073
48	0,000080	0,000166	0,000382	0,000014	0,000033	0,000082
49	0,000085	0,000183	0,000424	0,000015	0,000036	0,000090
50	0,000100	0,000223	0,000530	0,000018	0,000046	0,000116
51	0,000114	0,000264	0,000636	0,000022	0,000056	0,000141
52	0,000128	0,000304	0,000742	0,000025	0,000066	0,000167
53	0,000142	0,000345	0,000848	0,000028	0,000075	0,000192
54	0,000156	0,000385	0,000953	0,000032	0,000085	0,000218
55	0,000190	0,000481	0,001205	0,000037	0,000101	0,000259
56	0,000224	0,000578	0,001457	0,000043	0,000116	0,000300
57	0,000257	0,000674	0,001709	0,000048	0,000132	0,000340
58	0,000291	0,000771	0,001961	0,000054	0,000148	0,000381
59	0,000325	0,000867	0,002213	0,000059	0,000163	0,000422

60	0,000380	0,001025	0,002624	0,000069	0,000191	0,000494
61	0,000435	0,001182	0,003036	0,000078	0,000218	0,000566
62	0,000490	0,001340	0,003447	0,000088	0,000246	0,000638
63	0,000545	0,001497	0,003858	0,000098	0,000274	0,000710
64	0,000600	0,001655	0,004270	0,000107	0,000301	0,000783
65	0,000719	0,001994	0,005155	0,000138	0,000390	0,001014
66	0,000838	0,002333	0,006039	0,000169	0,000478	0,001245
67	0,000957	0,002672	0,006923	0,000200	0,000567	0,001477
68	0,001075	0,003011	0,007805	0,000231	0,000655	0,001708
69	0,001194	0,003350	0,008687	0,000262	0,000744	0,001939
70	0,001313	0,003689	0,009568	0,000293	0,000832	0,002170
71	0,001431	0,004028	0,010449	0,000324	0,000921	0,002401
72	0,001550	0,004366	0,011328	0,000355	0,001009	0,002632
73	0,001669	0,004705	0,012207	0,000386	0,001097	0,002863
74	0,001787	0,005043	0,013085	0,000417	0,001186	0,003094
75	0,001906	0,005381	0,013963	0,000448	0,001274	0,003325
76	0,002025	0,005719	0,014839	0,000479	0,001363	0,003556
77	0,002143	0,006057	0,015715	0,000510	0,001451	0,003786
78	0,002262	0,006395	0,016590	0,000541	0,001540	0,004017
79	0,002380	0,006733	0,017464	0,000571	0,001628	0,004248
80	0,002499	0,007070	0,018337	0,000602	0,001716	0,004478
81	0,002618	0,007408	0,019210	0,000633	0,001805	0,004709
82	0,002736	0,007745	0,020082	0,000664	0,001893	0,004939
83	0,002855	0,008082	0,020953	0,000695	0,001982	0,005170
84	0,002973	0,008419	0,021823	0,000726	0,002070	0,005400
85	0,003092	0,008756	0,022693	0,000757	0,002158	0,005630
86	0,003210	0,009093	0,023561	0,000788	0,002247	0,005861
87	0,003328	0,009430	0,024429	0,000819	0,002335	0,006091
88	0,003447	0,009767	0,025297	0,000850	0,002423	0,006321
89	0,003565	0,010103	0,026163	0,000881	0,002512	0,006551
90	0,003684	0,010440	0,027029	0,000912	0,002600	0,006781
91	0,003802	0,010776	0,027894	0,000943	0,002688	0,007011
92	0,003921	0,011112	0,028758	0,000974	0,002777	0,007241
93	0,004039	0,011448	0,029621	0,001005	0,002865	0,007471
94	0,004157	0,011784	0,030484	0,001035	0,002953	0,007701
95	0,004276	0,012120	0,031345	0,001066	0,003041	0,007931
96	0,004394	0,012456	0,032206	0,001097	0,003130	0,008160
97	0,004512	0,012792	0,033067	0,001128	0,003218	0,008390
98	0,004631	0,013127	0,033926	0,001159	0,003306	0,008620
99	0,004749	0,013463	0,034785	0,001190	0,003394	0,008849
100	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000

Cáncer de pulmón						
Edad	Hombres			Mujeres		
	No fumador	Exfumador	Fumador	No fumador	Exfumador	Fumador
15	0,000003	0,000003	0,000003	0,000003	0,000003	0,000003
16	0,000006	0,000006	0,000006	0,000006	0,000006	0,000006
17	0,000009	0,000009	0,000009	0,000009	0,000009	0,000009
18	0,000012	0,000012	0,000012	0,000012	0,000012	0,000012
19	0,000016	0,000016	0,000016	0,000017	0,000017	0,000017
20	0,000021	0,000021	0,000021	0,000021	0,000021	0,000021
21	0,000025	0,000025	0,000025	0,000025	0,000025	0,000025
22	0,000030	0,000030	0,000030	0,000030	0,000030	0,000030
23	0,000034	0,000034	0,000034	0,000034	0,000034	0,000034
24	0,000039	0,000039	0,000039	0,000038	0,000038	0,000038
25	0,000043	0,000043	0,000043	0,000043	0,000043	0,000043
26	0,000048	0,000048	0,000048	0,000047	0,000047	0,000047
27	0,000053	0,000053	0,000053	0,000051	0,000051	0,000051
28	0,000057	0,000057	0,000057	0,000055	0,000055	0,000055
29	0,000062	0,000062	0,000062	0,000060	0,000060	0,000060
30	0,000066	0,000066	0,000066	0,000064	0,000064	0,000064
31	0,000071	0,000071	0,000071	0,000068	0,000068	0,000068
32	0,000075	0,000075	0,000075	0,000073	0,000073	0,000073
33	0,000080	0,000080	0,000080	0,000077	0,000077	0,000077
34	0,000084	0,000084	0,000084	0,000081	0,000081	0,000081
35	0,000089	0,000115	0,000144	0,000088	0,000113	0,000152
36	0,000094	0,000146	0,000203	0,000094	0,000144	0,000222
37	0,000098	0,000177	0,000262	0,000100	0,000175	0,000292
38	0,000103	0,000207	0,000321	0,000106	0,000206	0,000362
39	0,000107	0,000238	0,000381	0,000112	0,000238	0,000433
40	0,000116	0,000295	0,000490	0,000122	0,000286	0,000541
41	0,000124	0,000352	0,000599	0,000131	0,000334	0,000650
42	0,000132	0,000409	0,000709	0,000141	0,000383	0,000759
43	0,000141	0,000465	0,000818	0,000150	0,000431	0,000868
44	0,000149	0,000522	0,000927	0,000160	0,000479	0,000976
45	0,000163	0,000616	0,001107	0,000178	0,000570	0,001180
46	0,000177	0,000709	0,001288	0,000196	0,000661	0,001384
47	0,000191	0,000803	0,001468	0,000214	0,000752	0,001588
48	0,000205	0,000897	0,001648	0,000232	0,000843	0,001792
49	0,000219	0,000990	0,001828	0,000250	0,000933	0,001996
50	0,000246	0,001178	0,002189	0,000281	0,001095	0,002359
51	0,000274	0,001365	0,002549	0,000313	0,001256	0,002721
52	0,000302	0,001552	0,002909	0,000345	0,001417	0,003083

53	0,000330	0,001739	0,003269	0,000377	0,001579	0,003445
54	0,000358	0,001926	0,003629	0,000409	0,001740	0,003807
55	0,000413	0,002299	0,004346	0,000469	0,002043	0,004488
56	0,000468	0,002672	0,005062	0,000529	0,002346	0,005168
57	0,000524	0,003045	0,005778	0,000588	0,002650	0,005847
58	0,000579	0,003417	0,006494	0,000648	0,002953	0,006526
59	0,000634	0,003789	0,007208	0,000708	0,003255	0,007205
60	0,000740	0,004500	0,008572	0,000846	0,003951	0,008763
61	0,000845	0,005210	0,009934	0,000983	0,004646	0,010319
62	0,000951	0,005919	0,011294	0,001121	0,005341	0,011873
63	0,001056	0,006628	0,012652	0,001258	0,006036	0,013423
64	0,001162	0,007337	0,014008	0,001396	0,006729	0,014972
65	0,001429	0,009127	0,017433	0,001780	0,008666	0,019291
66	0,001696	0,010914	0,020846	0,002164	0,010599	0,023591
67	0,001962	0,012698	0,024247	0,002548	0,012529	0,027872
68	0,002229	0,014479	0,027636	0,002931	0,014454	0,032134
69	0,002496	0,016256	0,031014	0,003315	0,016376	0,036378
70	0,002762	0,018030	0,034380	0,003698	0,018294	0,040603
71	0,003029	0,019802	0,037734	0,004081	0,020208	0,044810
72	0,003295	0,021569	0,041076	0,004464	0,022119	0,048998
73	0,003561	0,023334	0,044407	0,004847	0,024026	0,053168
74	0,003828	0,025096	0,047727	0,005230	0,025929	0,057319
75	0,004094	0,026854	0,051034	0,005613	0,027828	0,061452
76	0,004360	0,028609	0,054331	0,005995	0,029724	0,065567
77	0,004626	0,030361	0,057616	0,006377	0,031616	0,069664
78	0,004892	0,032110	0,060889	0,006760	0,033504	0,073744
79	0,005158	0,033856	0,064151	0,007142	0,035389	0,077805
80	0,005424	0,035598	0,067402	0,007523	0,037270	0,081848
81	0,005689	0,037337	0,070641	0,007905	0,039147	0,085874
82	0,005955	0,039074	0,073869	0,008287	0,041021	0,089882
83	0,006221	0,040807	0,077086	0,008668	0,042891	0,093872
84	0,006486	0,042537	0,080292	0,009049	0,044757	0,097845
85	0,006752	0,044264	0,083487	0,009431	0,046620	0,101801
86	0,007017	0,045987	0,086671	0,009812	0,048479	0,105739
87	0,007282	0,047708	0,089843	0,010192	0,050335	0,109660
88	0,007548	0,049426	0,093005	0,010573	0,052186	0,113564
89	0,007813	0,051140	0,096155	0,010954	0,054035	0,117451
90	0,008078	0,052851	0,099295	0,011334	0,055879	0,121320
91	0,008343	0,054560	0,102423	0,011714	0,057720	0,125173
92	0,008608	0,056265	0,105541	0,012094	0,059558	0,129009
93	0,008873	0,057967	0,108648	0,012474	0,061392	0,132827

94	0,009138	0,059666	0,111744	0,012854	0,063222	0,136630
95	0,009402	0,061362	0,114830	0,013234	0,065048	0,140415
96	0,009667	0,063055	0,117904	0,013613	0,066872	0,144184
97	0,009932	0,064745	0,120968	0,013993	0,068691	0,147936
98	0,010196	0,066432	0,124022	0,014372	0,070507	0,151672
99	0,010461	0,068115	0,127065	0,014751	0,072320	0,155392
100	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000

Cáncer de vejiga						
Edad	Hombres			Mujeres		
	No fumador	Exfumador	Fumador	No fumador	Exfumador	Fumador
15	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000
16	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000
17	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000
18	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000
19	0,000001	0,000001	0,000001	0,000000	0,000000	0,000000
20	0,000001	0,000001	0,000001	0,000000	0,000000	0,000000
21	0,000002	0,000002	0,000002	0,000000	0,000000	0,000000
22	0,000003	0,000003	0,000003	0,000001	0,000001	0,000001
23	0,000003	0,000003	0,000003	0,000001	0,000001	0,000001
24	0,000004	0,000004	0,000004	0,000001	0,000001	0,000001
25	0,000005	0,000005	0,000005	0,000001	0,000001	0,000001
26	0,000005	0,000005	0,000005	0,000001	0,000001	0,000001
27	0,000006	0,000006	0,000006	0,000001	0,000001	0,000001
28	0,000007	0,000007	0,000007	0,000001	0,000001	0,000001
29	0,000007	0,000007	0,000007	0,000001	0,000001	0,000001
30	0,000008	0,000008	0,000008	0,000002	0,000002	0,000002
31	0,000008	0,000008	0,000008	0,000002	0,000002	0,000002
32	0,000009	0,000009	0,000009	0,000002	0,000002	0,000002
33	0,000010	0,000010	0,000010	0,000002	0,000002	0,000002
34	0,000010	0,000010	0,000010	0,000002	0,000002	0,000002
35	0,000015	0,000018	0,000023	0,000003	0,000003	0,000004
36	0,000019	0,000025	0,000035	0,000004	0,000005	0,000006
37	0,000024	0,000033	0,000047	0,000004	0,000006	0,000008
38	0,000028	0,000040	0,000059	0,000005	0,000007	0,000010
39	0,000033	0,000047	0,000071	0,000006	0,000008	0,000013
40	0,000036	0,000052	0,000079	0,000009	0,000014	0,000021
41	0,000038	0,000057	0,000086	0,000012	0,000019	0,000030
42	0,000041	0,000062	0,000094	0,000016	0,000025	0,000039
43	0,000044	0,000066	0,000102	0,000019	0,000030	0,000048
44	0,000047	0,000071	0,000109	0,000022	0,000035	0,000057
45	0,000066	0,000102	0,000161	0,000032	0,000053	0,000085

46	0,000085	0,000134	0,000212	0,000043	0,000070	0,000113
47	0,000104	0,000165	0,000264	0,000053	0,000087	0,000141
48	0,000123	0,000197	0,000315	0,000063	0,000104	0,000169
49	0,000142	0,000228	0,000367	0,000074	0,000121	0,000197
50	0,000177	0,000286	0,000462	0,000090	0,000148	0,000241
51	0,000212	0,000344	0,000558	0,000106	0,000175	0,000285
52	0,000247	0,000403	0,000653	0,000122	0,000202	0,000329
53	0,000282	0,000461	0,000748	0,000138	0,000229	0,000373
54	0,000317	0,000519	0,000844	0,000155	0,000255	0,000417
55	0,000388	0,000637	0,001037	0,000179	0,000295	0,000482
56	0,000459	0,000755	0,001231	0,000203	0,000335	0,000548
57	0,000530	0,000874	0,001424	0,000227	0,000375	0,000613
58	0,000602	0,000992	0,001618	0,000251	0,000415	0,000678
59	0,000673	0,001110	0,001812	0,000275	0,000454	0,000743
60	0,000757	0,001250	0,002041	0,000327	0,000542	0,000887
61	0,000842	0,001390	0,002270	0,000380	0,000629	0,001030
62	0,000926	0,001530	0,002499	0,000433	0,000717	0,001173
63	0,001010	0,001670	0,002728	0,000486	0,000805	0,001317
64	0,001095	0,001809	0,002957	0,000538	0,000892	0,001460
65	0,001398	0,002313	0,003780	0,000697	0,001155	0,001890
66	0,001701	0,002816	0,004603	0,000855	0,001418	0,002320
67	0,002004	0,003318	0,005425	0,001013	0,001680	0,002750
68	0,002307	0,003821	0,006247	0,001171	0,001943	0,003180
69	0,002610	0,004323	0,007068	0,001330	0,002205	0,003610
70	0,002913	0,004825	0,007888	0,001488	0,002468	0,004039
71	0,003216	0,005327	0,008708	0,001646	0,002730	0,004468
72	0,003519	0,005828	0,009527	0,001804	0,002992	0,004897
73	0,003822	0,006329	0,010345	0,001962	0,003254	0,005326
74	0,004124	0,006830	0,011162	0,002121	0,003516	0,005754
75	0,004426	0,007331	0,011979	0,002279	0,003778	0,006183
76	0,004729	0,007831	0,012795	0,002437	0,004040	0,006611
77	0,005031	0,008332	0,013611	0,002595	0,004302	0,007039
78	0,005333	0,008832	0,014426	0,002753	0,004564	0,007467
79	0,005635	0,009331	0,015240	0,002911	0,004826	0,007895
80	0,005937	0,009831	0,016053	0,003069	0,005088	0,008322
81	0,006239	0,010330	0,016866	0,003227	0,005349	0,008750
82	0,006541	0,010829	0,017678	0,003384	0,005611	0,009177
83	0,006843	0,011327	0,018490	0,003542	0,005872	0,009604
84	0,007144	0,011826	0,019300	0,003700	0,006134	0,010030
85	0,007446	0,012324	0,020110	0,003858	0,006395	0,010457
86	0,007747	0,012822	0,020920	0,004016	0,006657	0,010883

87	0,008049	0,013320	0,021729	0,004174	0,006918	0,011310
88	0,008350	0,013817	0,022537	0,004331	0,007179	0,011736
89	0,008651	0,014314	0,023344	0,004489	0,007440	0,012161
90	0,008952	0,014811	0,024151	0,004647	0,007701	0,012587
91	0,009253	0,015308	0,024957	0,004805	0,007962	0,013013
92	0,009554	0,015804	0,025763	0,004962	0,008223	0,013438
93	0,009855	0,016300	0,026567	0,005120	0,008484	0,013863
94	0,010156	0,016796	0,027371	0,005277	0,008744	0,014288
95	0,010456	0,017292	0,028175	0,005435	0,009005	0,014713
96	0,010757	0,017787	0,028978	0,005593	0,009266	0,015137
97	0,011057	0,018283	0,029780	0,005750	0,009526	0,015562
98	0,011357	0,018778	0,030581	0,005908	0,009787	0,015986
99	0,011658	0,019272	0,031382	0,006065	0,010047	0,016410
100	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000

Cáncer de riñón						
Edad	Hombres			Mujeres		
	No fumador	Exfumador	Fumador	No fumador	Exfumador	Fumador
15	0,000002	0,000002	0,000002	0,000001	0,000001	0,000001
16	0,000003	0,000003	0,000003	0,000002	0,000002	0,000002
17	0,000005	0,000005	0,000005	0,000003	0,000003	0,000003
18	0,000006	0,000006	0,000006	0,000004	0,000004	0,000004
19	0,000007	0,000007	0,000007	0,000006	0,000006	0,000006
20	0,000009	0,000009	0,000009	0,000008	0,000008	0,000008
21	0,000010	0,000010	0,000010	0,000011	0,000011	0,000011
22	0,000012	0,000012	0,000012	0,000013	0,000013	0,000013
23	0,000013	0,000013	0,000013	0,000015	0,000015	0,000015
24	0,000015	0,000015	0,000015	0,000017	0,000017	0,000017
25	0,000016	0,000016	0,000016	0,000020	0,000020	0,000020
26	0,000018	0,000018	0,000018	0,000022	0,000022	0,000022
27	0,000019	0,000019	0,000019	0,000024	0,000024	0,000024
28	0,000020	0,000020	0,000020	0,000027	0,000027	0,000027
29	0,000022	0,000022	0,000022	0,000029	0,000029	0,000029
30	0,000023	0,000023	0,000023	0,000031	0,000031	0,000031
31	0,000025	0,000025	0,000025	0,000033	0,000033	0,000033
32	0,000026	0,000026	0,000026	0,000036	0,000036	0,000036
33	0,000028	0,000028	0,000028	0,000038	0,000038	0,000038
34	0,000029	0,000029	0,000029	0,000040	0,000040	0,000040
35	0,000031	0,000033	0,000036	0,000045	0,000050	0,000060
36	0,000033	0,000036	0,000044	0,000050	0,000059	0,000079
37	0,000035	0,000040	0,000051	0,000055	0,000069	0,000099
38	0,000036	0,000043	0,000058	0,000060	0,000079	0,000118

39	0,000038	0,000047	0,000065	0,000065	0,000088	0,000138
40	0,000045	0,000061	0,000094	0,000071	0,000099	0,000160
41	0,000052	0,000075	0,000122	0,000076	0,000111	0,000183
42	0,000060	0,000089	0,000150	0,000082	0,000122	0,000206
43	0,000067	0,000103	0,000179	0,000088	0,000133	0,000229
44	0,000074	0,000117	0,000207	0,000094	0,000145	0,000252
45	0,000085	0,000137	0,000249	0,000107	0,000170	0,000303
46	0,000095	0,000158	0,000292	0,000120	0,000195	0,000354
47	0,000106	0,000179	0,000334	0,000132	0,000220	0,000405
48	0,000117	0,000200	0,000377	0,000145	0,000245	0,000456
49	0,000128	0,000221	0,000419	0,000158	0,000270	0,000507
50	0,000147	0,000260	0,000497	0,000180	0,000314	0,000596
51	0,000167	0,000298	0,000575	0,000203	0,000357	0,000684
52	0,000187	0,000337	0,000653	0,000225	0,000401	0,000772
53	0,000206	0,000375	0,000732	0,000247	0,000444	0,000860
54	0,000226	0,000414	0,000810	0,000270	0,000487	0,000948
55	0,000259	0,000477	0,000938	0,000296	0,000538	0,001052
56	0,000291	0,000540	0,001067	0,000322	0,000589	0,001155
57	0,000324	0,000603	0,001195	0,000348	0,000640	0,001258
58	0,000356	0,000667	0,001324	0,000374	0,000691	0,001362
59	0,000389	0,000730	0,001452	0,000400	0,000742	0,001465
60	0,000434	0,000818	0,001631	0,000449	0,000837	0,001658
61	0,000479	0,000906	0,001810	0,000498	0,000932	0,001850
62	0,000524	0,000995	0,001989	0,000546	0,001027	0,002043
63	0,000570	0,001083	0,002168	0,000595	0,001122	0,002235
64	0,000615	0,001171	0,002347	0,000644	0,001217	0,002428
65	0,000691	0,001319	0,002648	0,000740	0,001405	0,002811
66	0,000767	0,001468	0,002949	0,000837	0,001594	0,003193
67	0,000843	0,001616	0,003249	0,000934	0,001783	0,003576
68	0,000919	0,001764	0,003550	0,001031	0,001971	0,003958
69	0,000995	0,001912	0,003850	0,001128	0,002160	0,004341
70	0,001071	0,002060	0,004150	0,001225	0,002349	0,004723
71	0,001147	0,002209	0,004450	0,001322	0,002537	0,005105
72	0,001223	0,002357	0,004750	0,001418	0,002726	0,005487
73	0,001299	0,002505	0,005050	0,001515	0,002914	0,005869
74	0,001375	0,002653	0,005350	0,001612	0,003103	0,006250
75	0,001451	0,002801	0,005650	0,001709	0,003291	0,006632
76	0,001527	0,002949	0,005950	0,001805	0,003480	0,007013
77	0,001603	0,003097	0,006250	0,001902	0,003668	0,007394
78	0,001679	0,003245	0,006549	0,001999	0,003856	0,007775
79	0,001755	0,003393	0,006849	0,002096	0,004045	0,008156

80	0,001831	0,003541	0,007148	0,002192	0,004233	0,008537
81	0,001907	0,003689	0,007447	0,002289	0,004421	0,008917
82	0,001983	0,003836	0,007746	0,002386	0,004609	0,009298
83	0,002059	0,003984	0,008046	0,002483	0,004797	0,009678
84	0,002135	0,004132	0,008345	0,002579	0,004986	0,010058
85	0,002211	0,004280	0,008643	0,002676	0,005174	0,010438
86	0,002287	0,004428	0,008942	0,002773	0,005362	0,010818
87	0,002363	0,004576	0,009241	0,002869	0,005550	0,011198
88	0,002439	0,004723	0,009540	0,002966	0,005738	0,011577
89	0,002515	0,004871	0,009838	0,003063	0,005926	0,011957
90	0,002591	0,005019	0,010137	0,003159	0,006114	0,012336
91	0,002667	0,005166	0,010435	0,003256	0,006301	0,012715
92	0,002743	0,005314	0,010733	0,003352	0,006489	0,013094
93	0,002819	0,005462	0,011032	0,003449	0,006677	0,013473
94	0,002895	0,005609	0,011330	0,003546	0,006865	0,013852
95	0,002970	0,005757	0,011628	0,003642	0,007053	0,014230
96	0,003046	0,005905	0,011926	0,003739	0,007240	0,014609
97	0,003122	0,006052	0,012223	0,003835	0,007428	0,014987
98	0,003198	0,006200	0,012521	0,003932	0,007615	0,015365
99	0,003274	0,006347	0,012819	0,004029	0,007803	0,015743
100	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000

EPOC						
Edad	Hombres			Mujeres		
	No fumador	Exfumador	Fumador	No fumador	Exfumador	Fumador
15	0,005359	0,000002	0,005359	0,002996	0,002996	0,002996
16	0,010689	0,000003	0,010689	0,005983	0,005983	0,005983
17	0,015991	0,000005	0,015991	0,008961	0,008961	0,008961
18	0,021264	0,000006	0,021264	0,011931	0,011931	0,011931
19	0,021862	0,000007	0,021862	0,012265	0,012265	0,012265
20	0,022459	0,000009	0,022459	0,012600	0,012600	0,012600
21	0,023056	0,000010	0,023056	0,012934	0,012934	0,012934
22	0,023652	0,000012	0,023652	0,013269	0,013269	0,013269
23	0,024248	0,000013	0,024248	0,013603	0,013603	0,013603
24	0,024843	0,000015	0,024843	0,013937	0,013937	0,013937
25	0,025439	0,000016	0,025439	0,014271	0,014271	0,014271
26	0,026033	0,000018	0,026033	0,014605	0,014605	0,014605
27	0,026628	0,000019	0,026628	0,014939	0,014939	0,014939
28	0,027222	0,000020	0,027222	0,015273	0,015273	0,015273
29	0,027816	0,000022	0,027816	0,015606	0,015606	0,015606
30	0,028409	0,000023	0,028409	0,015940	0,015940	0,015940
31	0,029002	0,000025	0,029002	0,016273	0,016273	0,016273

32	0,029595	0,000026	0,029595	0,016606	0,016606	0,016606
33	0,030187	0,000028	0,030187	0,016939	0,016939	0,016939
34	0,030779	0,000029	0,030779	0,017272	0,017272	0,017272
35	0,031083	0,000033	0,033759	0,017549	0,019129	0,019988
36	0,031387	0,000036	0,036731	0,017826	0,020982	0,022696
37	0,031691	0,000040	0,039692	0,018103	0,022832	0,025397
38	0,031995	0,000043	0,042645	0,018380	0,024678	0,028090
39	0,032299	0,000047	0,045589	0,018657	0,026521	0,030776
40	0,032540	0,000061	0,047920	0,018873	0,027959	0,032870
41	0,032781	0,000075	0,050244	0,019090	0,029395	0,034960
42	0,033022	0,000089	0,052564	0,019306	0,030828	0,037045
43	0,033263	0,000103	0,054877	0,019522	0,032260	0,039126
44	0,033504	0,000117	0,057185	0,019738	0,033690	0,041202
45	0,033784	0,000137	0,059860	0,019987	0,035330	0,043583
46	0,034063	0,000158	0,062527	0,020235	0,036967	0,045957
47	0,034343	0,000179	0,065187	0,020483	0,038602	0,048326
48	0,034622	0,000200	0,067839	0,020731	0,040234	0,050689
49	0,034902	0,000221	0,070484	0,020980	0,041863	0,053046
50	0,035198	0,000260	0,073277	0,021246	0,043608	0,055569
51	0,035494	0,000298	0,076063	0,021512	0,045350	0,058084
52	0,035790	0,000337	0,078840	0,021778	0,047088	0,060593
53	0,036085	0,000375	0,081609	0,022044	0,048824	0,063095
54	0,036381	0,000414	0,084369	0,022309	0,050556	0,065591
55	0,036743	0,000477	0,087737	0,022630	0,052639	0,068590
56	0,037104	0,000540	0,091092	0,022950	0,054718	0,071579
57	0,037466	0,000603	0,094435	0,023270	0,056792	0,074559
58	0,037827	0,000667	0,097765	0,023589	0,058862	0,077529
59	0,038188	0,000730	0,101083	0,023909	0,060927	0,080490
60	0,038637	0,000818	0,105197	0,024476	0,064579	0,085721
61	0,039086	0,000906	0,109292	0,025042	0,068217	0,090922
62	0,039535	0,000995	0,113368	0,025608	0,071841	0,096094
63	0,039983	0,001083	0,117425	0,026174	0,075451	0,101236
64	0,040431	0,001171	0,121464	0,026739	0,079047	0,106349
65	0,041004	0,001319	0,126600	0,027443	0,083511	0,112685
66	0,041576	0,001468	0,131705	0,028147	0,087954	0,118976
67	0,042147	0,001616	0,136780	0,028850	0,092375	0,125223
68	0,042719	0,001764	0,141826	0,029553	0,096775	0,131425
69	0,043290	0,001912	0,146843	0,030255	0,101153	0,137584
70	0,043860	0,002060	0,151830	0,030956	0,105510	0,143698
71	0,044431	0,002209	0,156788	0,031657	0,109846	0,149770
72	0,045001	0,002357	0,161717	0,032358	0,114161	0,155798

73	0,045570	0,002505	0,166617	0,033058	0,118455	0,161784
74	0,046140	0,002653	0,171488	0,033758	0,122728	0,167727
75	0,046709	0,002801	0,176331	0,034457	0,126980	0,173628
76	0,047277	0,002949	0,181146	0,035155	0,131212	0,179487
77	0,047845	0,003097	0,185933	0,035853	0,135424	0,185304
78	0,048413	0,003245	0,190691	0,036551	0,139615	0,191081
79	0,048981	0,003393	0,195422	0,037248	0,143785	0,196816
80	0,049548	0,003541	0,200125	0,037944	0,147936	0,202511
81	0,050115	0,003689	0,204801	0,038640	0,152066	0,208165
82	0,050682	0,003836	0,209449	0,039336	0,156176	0,213780
83	0,051248	0,003984	0,214070	0,040031	0,160266	0,219354
84	0,051814	0,004132	0,218664	0,040726	0,164337	0,224889
85	0,052379	0,004280	0,223231	0,041420	0,168388	0,230385
86	0,052945	0,004428	0,227772	0,042113	0,172419	0,235841
87	0,053510	0,004576	0,232286	0,042806	0,176431	0,241259
88	0,054074	0,004723	0,236774	0,043499	0,180423	0,246639
89	0,054638	0,004871	0,241235	0,044191	0,184395	0,251980
90	0,055202	0,005019	0,245670	0,044882	0,188349	0,257284
91	0,055766	0,005166	0,250080	0,045573	0,192283	0,262550
92	0,056329	0,005314	0,254463	0,046264	0,196199	0,267779
93	0,056892	0,005462	0,258821	0,046954	0,200095	0,272970
94	0,057454	0,005609	0,263154	0,047643	0,203973	0,278125
95	0,058017	0,005757	0,267461	0,048332	0,207831	0,283243
96	0,058579	0,005905	0,271743	0,049021	0,211671	0,288325
97	0,059140	0,006052	0,276000	0,049709	0,215492	0,293371
98	0,059701	0,006200	0,280232	0,050396	0,219295	0,298381
99	0,060262	0,006347	0,284439	0,051083	0,223080	0,303356
100	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000

ECV						
Edad	Hombres			Mujeres		
	No fumador	Exfumador	Fumador	No fumador	Exfumador	Fumador
15	0,000052	0,000052	0,000052	0,000039	0,000039	0,000039
16	0,000105	0,000105	0,000105	0,000079	0,000079	0,000079
17	0,000157	0,000157	0,000157	0,000118	0,000118	0,000118
18	0,000210	0,000210	0,000210	0,000158	0,000158	0,000158
19	0,000307	0,000307	0,000307	0,000238	0,000238	0,000238
20	0,000404	0,000404	0,000404	0,000318	0,000318	0,000318
21	0,000501	0,000501	0,000501	0,000399	0,000399	0,000399
22	0,000598	0,000598	0,000598	0,000479	0,000479	0,000479
23	0,000694	0,000694	0,000694	0,000559	0,000559	0,000559
24	0,000791	0,000791	0,000791	0,000639	0,000639	0,000639

25	0,000888	0,000888	0,000888	0,000720	0,000720	0,000720
26	0,000985	0,000985	0,000985	0,000800	0,000800	0,000800
27	0,001082	0,001082	0,001082	0,000880	0,000880	0,000880
28	0,001179	0,001179	0,001179	0,000961	0,000961	0,000961
29	0,001276	0,001276	0,001276	0,001041	0,001041	0,001041
30	0,001373	0,001373	0,001373	0,001121	0,001121	0,001121
31	0,001470	0,001470	0,001470	0,001201	0,001201	0,001201
32	0,001566	0,001566	0,001566	0,001282	0,001282	0,001282
33	0,001663	0,001663	0,001663	0,001362	0,001362	0,001362
34	0,001760	0,001760	0,001760	0,001442	0,001442	0,001442
35	0,001894	0,001935	0,002179	0,001621	0,001674	0,002000
36	0,002028	0,002109	0,002597	0,001800	0,001907	0,002557
37	0,002163	0,002283	0,003016	0,001978	0,002139	0,003114
38	0,002297	0,002458	0,003434	0,002157	0,002371	0,003671
39	0,002431	0,002632	0,003852	0,002335	0,002603	0,004227
40	0,002649	0,002916	0,004532	0,002633	0,002991	0,005155
41	0,002868	0,003200	0,005212	0,002931	0,003378	0,006082
42	0,003086	0,003484	0,005892	0,003229	0,003765	0,007008
43	0,003304	0,003767	0,006571	0,003527	0,004151	0,007934
44	0,003523	0,004051	0,007250	0,003824	0,004538	0,008858
45	0,003952	0,004609	0,008586	0,004392	0,005276	0,010621
46	0,004382	0,005168	0,009921	0,004960	0,006013	0,012382
47	0,004812	0,005726	0,011253	0,005528	0,006750	0,014139
48	0,005241	0,006283	0,012584	0,006095	0,007487	0,015893
49	0,005670	0,006840	0,013913	0,006661	0,008222	0,017644
50	0,006453	0,007857	0,016335	0,007565	0,009396	0,020433
51	0,007235	0,008872	0,018751	0,008469	0,010568	0,023214
52	0,008016	0,009886	0,021161	0,009371	0,011738	0,025988
53	0,008797	0,010899	0,023565	0,010273	0,012908	0,028754
54	0,009578	0,011912	0,025963	0,011173	0,014075	0,031511
55	0,010806	0,013505	0,029732	0,012522	0,015823	0,035632
56	0,012033	0,015095	0,033486	0,013868	0,017568	0,039735
57	0,013258	0,016683	0,037226	0,015213	0,019309	0,043820
58	0,014482	0,018269	0,040952	0,016556	0,021048	0,047888
59	0,015704	0,019852	0,044663	0,017897	0,022783	0,051939
60	0,017841	0,022618	0,051133	0,020141	0,025686	0,058698
61	0,019973	0,025376	0,057560	0,022380	0,028580	0,065408
62	0,022100	0,028126	0,063943	0,024613	0,031465	0,072070
63	0,024223	0,030869	0,070283	0,026842	0,034342	0,078685
64	0,026341	0,033604	0,076580	0,029066	0,037210	0,085253
65	0,039107	0,048175	0,096556	0,043786	0,053997	0,108136

66	0,051705	0,062526	0,116100	0,058283	0,070491	0,130447
67	0,064138	0,076660	0,135221	0,072561	0,086697	0,152200
68	0,076408	0,090582	0,153929	0,086622	0,102621	0,173409
69	0,088517	0,104294	0,172232	0,100470	0,118267	0,194087
70	0,100467	0,117799	0,190139	0,114108	0,133641	0,214247
71	0,112261	0,131100	0,207658	0,127539	0,148746	0,233904
72	0,123900	0,144201	0,224799	0,140767	0,163588	0,253069
73	0,135386	0,157104	0,241569	0,153794	0,178171	0,271754
74	0,146722	0,169813	0,257976	0,166623	0,192500	0,289972
75	0,157909	0,182330	0,274028	0,179258	0,206579	0,307734
76	0,168950	0,194658	0,289733	0,191702	0,220413	0,325051
77	0,179845	0,206801	0,305098	0,203957	0,234005	0,341936
78	0,190598	0,218760	0,320131	0,216026	0,247361	0,358398
79	0,201210	0,230539	0,334838	0,227912	0,260483	0,374448
80	0,211683	0,242141	0,349227	0,239617	0,273377	0,390097
81	0,222018	0,253567	0,363305	0,251146	0,286046	0,405355
82	0,232218	0,264822	0,377079	0,262499	0,298494	0,420230
83	0,242285	0,275906	0,390555	0,273681	0,310725	0,434734
84	0,252219	0,286824	0,403739	0,284693	0,322743	0,448875
85	0,262023	0,297577	0,416637	0,295538	0,334551	0,462661
86	0,271698	0,308167	0,429257	0,306218	0,346154	0,476104
87	0,281247	0,318598	0,441604	0,316737	0,357554	0,489209
88	0,290670	0,328872	0,453684	0,327096	0,368755	0,501987
89	0,299970	0,338991	0,465502	0,337298	0,379761	0,514446
90	0,309148	0,348957	0,477065	0,347345	0,390575	0,526592
91	0,318206	0,358773	0,488377	0,357240	0,401201	0,538435
92	0,327145	0,368441	0,499445	0,366985	0,411641	0,549982
93	0,335966	0,377964	0,510274	0,376583	0,421899	0,561239
94	0,344672	0,387342	0,520868	0,386034	0,431979	0,572215
95	0,353264	0,396580	0,531233	0,395343	0,441882	0,582917
96	0,361744	0,405678	0,541374	0,404510	0,451613	0,593350
97	0,370112	0,414639	0,551295	0,413539	0,461175	0,603523
98	0,378370	0,423464	0,561002	0,422430	0,470569	0,613442
99	0,386520	0,432157	0,570498	0,431187	0,479800	0,623112
100	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000

Neumonía						
Edad	Hombres			Mujeres		
	No fumador	Exfumador	Fumador	No fumador	Exfumador	Fumador
15	0,000103	0,000103	0,000103	0,000054	0,000054	0,000054
16	0,000205	0,000205	0,000205	0,000109	0,000109	0,000109
17	0,000308	0,000308	0,000308	0,000163	0,000163	0,000163

18	0,000411	0,000411	0,000411	0,000217	0,000217	0,000217
19	0,000538	0,000538	0,000538	0,000300	0,000300	0,000300
20	0,000665	0,000665	0,000665	0,000383	0,000383	0,000383
21	0,000792	0,000792	0,000792	0,000466	0,000466	0,000466
22	0,000920	0,000920	0,000920	0,000548	0,000548	0,000548
23	0,001047	0,001047	0,001047	0,000631	0,000631	0,000631
24	0,001174	0,001174	0,001174	0,000714	0,000714	0,000714
25	0,001301	0,001301	0,001301	0,000796	0,000796	0,000796
26	0,001428	0,001428	0,001428	0,000879	0,000879	0,000879
27	0,001556	0,001556	0,001556	0,000962	0,000962	0,000962
28	0,001683	0,001683	0,001683	0,001045	0,001045	0,001045
29	0,001810	0,001810	0,001810	0,001127	0,001127	0,001127
30	0,001937	0,001937	0,001937	0,001210	0,001210	0,001210
31	0,002064	0,002064	0,002064	0,001292	0,001292	0,001292
32	0,002191	0,002191	0,002191	0,001375	0,001375	0,001375
33	0,002318	0,002318	0,002318	0,001458	0,001458	0,001458
34	0,002445	0,002445	0,002445	0,001540	0,001540	0,001540
35	0,002593	0,002636	0,002662	0,001634	0,001661	0,001678
36	0,002741	0,002826	0,002879	0,001728	0,001782	0,001815
37	0,002888	0,003017	0,003096	0,001821	0,001902	0,001953
38	0,003036	0,003207	0,003313	0,001915	0,002023	0,002091
39	0,003183	0,003397	0,003530	0,002008	0,002144	0,002228
40	0,003346	0,003607	0,003769	0,002148	0,002324	0,002434
41	0,003508	0,003816	0,004007	0,002288	0,002505	0,002639
42	0,003670	0,004025	0,004245	0,002428	0,002685	0,002845
43	0,003832	0,004234	0,004483	0,002568	0,002865	0,003050
44	0,003994	0,004443	0,004722	0,002708	0,003046	0,003256
45	0,004262	0,004788	0,005114	0,002880	0,003268	0,003509
46	0,004529	0,005132	0,005507	0,003052	0,003491	0,003762
47	0,004796	0,005477	0,005899	0,003225	0,003713	0,004016
48	0,005063	0,005821	0,006291	0,003397	0,003935	0,004269
49	0,005330	0,006165	0,006683	0,003570	0,004157	0,004522
50	0,005712	0,006658	0,007244	0,003864	0,004536	0,004954
51	0,006094	0,007150	0,007805	0,004157	0,004915	0,005385
52	0,006476	0,007642	0,008365	0,004451	0,005294	0,005817
53	0,006858	0,008134	0,008925	0,004745	0,005673	0,006248
54	0,007239	0,008626	0,009485	0,005039	0,006051	0,006679
55	0,007810	0,009360	0,010322	0,005404	0,006521	0,007214
56	0,008380	0,010094	0,011157	0,005768	0,006991	0,007750
57	0,008949	0,010828	0,011992	0,006133	0,007461	0,008285
58	0,009519	0,011561	0,012827	0,006498	0,007931	0,008819

59	0,010088	0,012293	0,013660	0,006862	0,008400	0,009354
60	0,011005	0,013475	0,015004	0,007421	0,009120	0,010174
61	0,011922	0,014654	0,016347	0,007980	0,009840	0,010993
62	0,012838	0,015833	0,017687	0,008539	0,010559	0,011812
63	0,013753	0,017010	0,019026	0,009097	0,011278	0,012630
64	0,014667	0,018185	0,020362	0,009655	0,011996	0,013447
65	0,020187	0,025280	0,028430	0,015162	0,019083	0,021511
66	0,025676	0,032324	0,036430	0,020638	0,026120	0,029509
67	0,031134	0,039317	0,044365	0,026084	0,033106	0,037442
68	0,036561	0,046259	0,052234	0,031500	0,040041	0,045310
69	0,041958	0,053151	0,060039	0,036885	0,046927	0,053114
70	0,047325	0,059993	0,067779	0,042241	0,053764	0,060854
71	0,052662	0,066786	0,075456	0,047566	0,060552	0,068531
72	0,057969	0,073530	0,083069	0,052863	0,067290	0,076145
73	0,063246	0,080225	0,090620	0,058129	0,073981	0,083697
74	0,068494	0,086872	0,098108	0,063367	0,080624	0,091187
75	0,073712	0,093470	0,105535	0,068575	0,087218	0,098615
76	0,078901	0,100021	0,112901	0,073754	0,093766	0,105983
77	0,084061	0,106525	0,120206	0,078905	0,100267	0,113291
78	0,089192	0,112982	0,127451	0,084027	0,106721	0,120539
79	0,094294	0,119391	0,134636	0,089120	0,113128	0,127728
80	0,099367	0,125755	0,141762	0,094185	0,119490	0,134858
81	0,104413	0,132073	0,148829	0,099222	0,125806	0,141930
82	0,109430	0,138345	0,155839	0,104231	0,132077	0,148944
83	0,114418	0,144571	0,162790	0,109212	0,138303	0,155901
84	0,119379	0,150753	0,169684	0,114165	0,144484	0,162800
85	0,124312	0,156890	0,176522	0,119091	0,150621	0,169644
86	0,129218	0,162983	0,183303	0,123990	0,156714	0,176431
87	0,134096	0,169031	0,190028	0,128861	0,162763	0,183163
88	0,138947	0,175036	0,196698	0,133705	0,168768	0,189840
89	0,143770	0,180998	0,203313	0,138522	0,174731	0,196463
90	0,148567	0,186916	0,209874	0,143312	0,180651	0,203031
91	0,153336	0,192792	0,216380	0,148076	0,186528	0,209545
92	0,158079	0,198625	0,222833	0,152813	0,192363	0,216007
93	0,162795	0,204416	0,229233	0,157524	0,198157	0,222415
94	0,167485	0,210165	0,235580	0,162209	0,203909	0,228771
95	0,172149	0,215873	0,241875	0,166868	0,209619	0,235075
96	0,176787	0,221540	0,248118	0,171500	0,215289	0,241328
97	0,181398	0,227165	0,254309	0,176107	0,220918	0,247529
98	0,185984	0,232750	0,260450	0,180689	0,226506	0,253680
99	0,190544	0,238294	0,266540	0,185245	0,232055	0,259781

100	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000
-----	----------	----------	----------	----------	----------	----------

IAM						
Edad	Hombres			Mujeres		
	No fumador	Exfumador	Fumador	No fumador	Exfumador	Fumador
15	0,000060	0,000103	0,000060	0,000021	0,000021	0,000021
16	0,000119	0,000205	0,000119	0,000043	0,000043	0,000043
17	0,000179	0,000308	0,000179	0,000064	0,000064	0,000064
18	0,000239	0,000411	0,000239	0,000085	0,000085	0,000085
19	0,000440	0,000538	0,000440	0,000167	0,000167	0,000167
20	0,000640	0,000665	0,000640	0,000249	0,000249	0,000249
21	0,000841	0,000792	0,000841	0,000331	0,000331	0,000331
22	0,001042	0,000920	0,001042	0,000414	0,000414	0,000414
23	0,001243	0,001047	0,001243	0,000496	0,000496	0,000496
24	0,001444	0,001174	0,001444	0,000578	0,000578	0,000578
25	0,001644	0,001301	0,001644	0,000660	0,000660	0,000660
26	0,001845	0,001428	0,001845	0,000742	0,000742	0,000742
27	0,002045	0,001556	0,002045	0,000824	0,000824	0,000824
28	0,002246	0,001683	0,002246	0,000906	0,000906	0,000906
29	0,002446	0,001810	0,002446	0,000988	0,000988	0,000988
30	0,002647	0,001937	0,002647	0,001070	0,001070	0,001070
31	0,002847	0,002064	0,002847	0,001152	0,001152	0,001152
32	0,003048	0,002191	0,003048	0,001234	0,001234	0,001234
33	0,003248	0,002318	0,003248	0,001316	0,001316	0,001316
34	0,003448	0,002445	0,003448	0,001398	0,001398	0,001398
35	0,003905	0,002636	0,004626	0,001604	0,001725	0,001928
36	0,004361	0,002826	0,005801	0,001809	0,002051	0,002457
37	0,004817	0,003017	0,006976	0,002014	0,002377	0,002987
38	0,005272	0,003207	0,008149	0,002219	0,002703	0,003515
39	0,005728	0,003397	0,009321	0,002424	0,003029	0,004044
40	0,006542	0,003607	0,011413	0,002837	0,003684	0,005106
41	0,007355	0,003816	0,013501	0,003249	0,004339	0,006166
42	0,008167	0,004025	0,015584	0,003660	0,004993	0,007225
43	0,008979	0,004234	0,017663	0,004072	0,005647	0,008284
44	0,009790	0,004443	0,019737	0,004484	0,006300	0,009341
45	0,011448	0,004788	0,023971	0,005348	0,007672	0,011560
46	0,013102	0,005132	0,028185	0,006212	0,009042	0,013775
47	0,014754	0,005477	0,032382	0,007075	0,010410	0,015984
48	0,016404	0,005821	0,036561	0,007937	0,011776	0,018189
49	0,018050	0,006165	0,040721	0,008798	0,013141	0,020388
50	0,021182	0,006658	0,048616	0,010506	0,015844	0,024742
51	0,024304	0,007150	0,056445	0,012210	0,018539	0,029076

52	0,027416	0,007642	0,064210	0,013911	0,021227	0,033390
53	0,030519	0,008134	0,071911	0,015610	0,023907	0,037686
54	0,033611	0,008626	0,079549	0,017305	0,026581	0,041962
55	0,039035	0,009360	0,092877	0,020334	0,031350	0,049579
56	0,044428	0,010094	0,106013	0,023353	0,036096	0,057135
57	0,049791	0,010828	0,118958	0,026362	0,040819	0,064631
58	0,055125	0,011561	0,131716	0,029362	0,045518	0,072068
59	0,060428	0,012293	0,144289	0,032353	0,050195	0,079445
60	0,069157	0,013475	0,164801	0,038316	0,059500	0,094079
61	0,077806	0,014654	0,184822	0,044241	0,068714	0,108480
62	0,086374	0,015833	0,204362	0,050130	0,077837	0,122652
63	0,094863	0,017010	0,223435	0,055982	0,086872	0,136599
64	0,103272	0,018185	0,242050	0,061799	0,095817	0,150324
65	0,145368	0,025280	0,296844	0,098435	0,135362	0,201421
66	0,185487	0,032324	0,347676	0,133641	0,173178	0,249444
67	0,223722	0,039317	0,394834	0,167472	0,209339	0,294580
68	0,260163	0,046259	0,438583	0,199982	0,243919	0,337001
69	0,294893	0,053151	0,479169	0,231222	0,276987	0,376872
70	0,327993	0,059993	0,516821	0,261243	0,308608	0,414344
71	0,359539	0,066786	0,551751	0,290091	0,338847	0,449564
72	0,389604	0,073530	0,584156	0,317813	0,367763	0,482665
73	0,418258	0,080225	0,614218	0,344452	0,395414	0,513776
74	0,445567	0,086872	0,642107	0,370051	0,421856	0,543015
75	0,471594	0,093470	0,667980	0,394650	0,447141	0,570497
76	0,496398	0,100021	0,691983	0,418289	0,471321	0,596326
77	0,520039	0,106525	0,714250	0,441004	0,494443	0,620601
78	0,542570	0,112982	0,734907	0,462833	0,516554	0,643417
79	0,564043	0,119391	0,754072	0,483809	0,537698	0,664861
80	0,584508	0,125755	0,771850	0,503966	0,557917	0,685015
81	0,604013	0,132073	0,788344	0,523336	0,577251	0,703957
82	0,622601	0,138345	0,803645	0,541950	0,595741	0,721760
83	0,640318	0,144571	0,817840	0,559836	0,613421	0,738492
84	0,657202	0,150753	0,831009	0,577025	0,630328	0,754218
85	0,673294	0,156890	0,843225	0,593542	0,646496	0,768999
86	0,688631	0,162983	0,854559	0,609414	0,661957	0,782890
87	0,703247	0,169031	0,865073	0,624666	0,676741	0,795946
88	0,717178	0,175036	0,874827	0,639323	0,690879	0,808217
89	0,730454	0,180998	0,883876	0,653407	0,704399	0,819751
90	0,743108	0,186916	0,892271	0,666941	0,717327	0,830590
91	0,755167	0,192792	0,900059	0,679947	0,729690	0,840778
92	0,766660	0,198625	0,907284	0,692445	0,741512	0,850353

93	0,777614	0,204416	0,913987	0,704455	0,752817	0,859352
94	0,788053	0,210165	0,920205	0,715996	0,763628	0,867810
95	0,798003	0,215873	0,925973	0,727086	0,773966	0,875760
96	0,807485	0,221540	0,931325	0,737743	0,783852	0,883231
97	0,816522	0,227165	0,936290	0,747984	0,793305	0,890253
98	0,825135	0,232750	0,940895	0,757825	0,802345	0,896853
99	0,833344	0,238294	0,945168	0,767282	0,810989	0,903056
100	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000

Otras cardiovasculares						
Edad	Hombres			Mujeres		
	No fumador	Exfumador	Fumador	No fumador	Exfumador	Fumador
15	0,000124	0,000124	0,000124	0,000091	0,000091	0,000091
16	0,000249	0,000249	0,000249	0,000183	0,000183	0,000183
17	0,000373	0,000373	0,000373	0,000274	0,000274	0,000274
18	0,000497	0,000497	0,000497	0,000366	0,000366	0,000366
19	0,000698	0,000698	0,000698	0,000504	0,000504	0,000504
20	0,000898	0,000898	0,000898	0,000642	0,000642	0,000642
21	0,001099	0,001099	0,001099	0,000780	0,000780	0,000780
22	0,001299	0,001299	0,001299	0,000918	0,000918	0,000918
23	0,001499	0,001499	0,001499	0,001056	0,001056	0,001056
24	0,001699	0,001699	0,001699	0,001194	0,001194	0,001194
25	0,001900	0,001900	0,001900	0,001332	0,001332	0,001332
26	0,002100	0,002100	0,002100	0,001470	0,001470	0,001470
27	0,002300	0,002300	0,002300	0,001608	0,001608	0,001608
28	0,002500	0,002500	0,002500	0,001746	0,001746	0,001746
29	0,002700	0,002700	0,002700	0,001884	0,001884	0,001884
30	0,002900	0,002900	0,002900	0,002022	0,002022	0,002022
31	0,003100	0,003100	0,003100	0,002160	0,002160	0,002160
32	0,003300	0,003300	0,003300	0,002298	0,002298	0,002298
33	0,003500	0,003500	0,003500	0,002436	0,002436	0,002436
34	0,003699	0,003699	0,003699	0,002573	0,002573	0,002573
35	0,003943	0,004086	0,004327	0,002794	0,002924	0,003143
36	0,004186	0,004473	0,004954	0,003015	0,003275	0,003712
37	0,004429	0,004859	0,005581	0,003235	0,003626	0,004281
38	0,004672	0,005245	0,006207	0,003456	0,003976	0,004849
39	0,004915	0,005632	0,006833	0,003677	0,004327	0,005418
40	0,005308	0,006256	0,007845	0,004035	0,004896	0,006340
41	0,005701	0,006880	0,008856	0,004393	0,005464	0,007261
42	0,006093	0,007503	0,009865	0,004750	0,006033	0,008181
43	0,006486	0,008126	0,010874	0,005108	0,006601	0,009101
44	0,006878	0,008749	0,011882	0,005466	0,007168	0,010020

45	0,007466	0,009683	0,013392	0,006094	0,008166	0,011634
46	0,008054	0,010616	0,014900	0,006722	0,009163	0,013246
47	0,008642	0,011547	0,016405	0,007350	0,010159	0,014855
48	0,009229	0,012478	0,017908	0,007978	0,011153	0,016461
49	0,009816	0,013408	0,019409	0,008605	0,012147	0,018065
50	0,010920	0,015158	0,022231	0,009526	0,013607	0,020420
51	0,012023	0,016904	0,025045	0,010447	0,015065	0,022770
52	0,013125	0,018648	0,027850	0,011367	0,016521	0,025114
53	0,014226	0,020388	0,030647	0,012286	0,017975	0,027452
54	0,015326	0,022125	0,033437	0,013204	0,019427	0,029785
55	0,017198	0,025083	0,038180	0,014846	0,022021	0,033950
56	0,019068	0,028031	0,042900	0,016485	0,024608	0,038096
57	0,020934	0,030971	0,047597	0,018121	0,027188	0,042225
58	0,022796	0,033901	0,052270	0,019755	0,029761	0,046336
59	0,024654	0,036823	0,056921	0,021386	0,032328	0,050430
60	0,028171	0,042345	0,065694	0,024537	0,037282	0,058318
61	0,031676	0,047835	0,074386	0,027678	0,042211	0,066141
62	0,035167	0,053294	0,082997	0,030808	0,047114	0,073899
63	0,038646	0,058722	0,091528	0,033929	0,051993	0,081592
64	0,042112	0,064118	0,099979	0,037040	0,056846	0,089222
65	0,065598	0,089818	0,133963	0,061264	0,083419	0,124505
66	0,088508	0,114813	0,166663	0,084879	0,109243	0,158422
67	0,110857	0,139120	0,198128	0,107899	0,134340	0,191025
68	0,132657	0,162761	0,228406	0,130341	0,158729	0,222364
69	0,153923	0,185752	0,257540	0,152218	0,182432	0,252490
70	0,174668	0,208112	0,285574	0,173544	0,205467	0,281448
71	0,194904	0,229858	0,312550	0,194335	0,227852	0,309285
72	0,214643	0,251006	0,338507	0,214602	0,249607	0,336043
73	0,233899	0,271574	0,363484	0,234359	0,270749	0,361765
74	0,252683	0,291577	0,387518	0,253620	0,291295	0,386490
75	0,271006	0,311031	0,410644	0,272395	0,311263	0,410258
76	0,288880	0,329950	0,432897	0,290699	0,330668	0,433104
77	0,306315	0,348350	0,454310	0,308542	0,349526	0,455066
78	0,323323	0,366245	0,474914	0,325936	0,367853	0,476177
79	0,339914	0,383649	0,494741	0,342893	0,385663	0,496470
80	0,356099	0,400574	0,513819	0,359423	0,402972	0,515976
81	0,371886	0,417035	0,532176	0,375537	0,419793	0,534727
82	0,387286	0,433043	0,549840	0,391246	0,436140	0,552752
83	0,402309	0,448612	0,566838	0,406560	0,452026	0,570079
84	0,416964	0,463754	0,583193	0,421488	0,467465	0,586734
85	0,431259	0,478479	0,598931	0,436041	0,482469	0,602744

86	0,445204	0,492801	0,614075	0,450228	0,497050	0,618133
87	0,458806	0,506729	0,628647	0,464058	0,511221	0,632927
88	0,472076	0,520274	0,642669	0,477540	0,524992	0,647147
89	0,485019	0,533448	0,656161	0,490683	0,538375	0,660817
90	0,497646	0,546260	0,669144	0,503495	0,551381	0,673957
91	0,509963	0,558720	0,681636	0,515985	0,564021	0,686588
92	0,521978	0,570838	0,693657	0,528161	0,576304	0,698729
93	0,533698	0,582623	0,705224	0,540031	0,588242	0,710400
94	0,545131	0,594084	0,716354	0,551602	0,599843	0,721620
95	0,556284	0,605231	0,727064	0,562881	0,611117	0,732404
96	0,567163	0,616072	0,737370	0,573878	0,622074	0,742771
97	0,577776	0,626614	0,747287	0,584597	0,632722	0,752736
98	0,588128	0,636868	0,756829	0,595047	0,643070	0,762315
99	0,598226	0,646840	0,766010	0,605234	0,653126	0,771523
100	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000

Cáncer de cuello uterino			
Edad	Mujeres		
	No fumador	Exfumador	Fumador
15	0,000001	0,000001	0,000001
16	0,000003	0,000003	0,000003
17	0,000004	0,000004	0,000004
18	0,000005	0,000005	0,000005
19	0,000077	0,000077	0,000077
20	0,000150	0,000150	0,000150
21	0,000222	0,000222	0,000222
22	0,000294	0,000294	0,000294
23	0,000367	0,000367	0,000367
24	0,000439	0,000439	0,000439
25	0,000512	0,000512	0,000512
26	0,000584	0,000584	0,000584
27	0,000656	0,000656	0,000656
28	0,000729	0,000729	0,000729
29	0,000801	0,000801	0,000801
30	0,000873	0,000873	0,000873
31	0,000946	0,000946	0,000946
32	0,001018	0,001018	0,001018
33	0,001090	0,001090	0,001090
34	0,001162	0,001162	0,001162
35	0,001442	0,001529	0,001652
36	0,001722	0,001896	0,002142
37	0,002002	0,002262	0,002631

38	0,002282	0,002629	0,003121
39	0,002561	0,002995	0,003609
40	0,002818	0,003331	0,004059
41	0,003075	0,003667	0,004508
42	0,003332	0,004004	0,004956
43	0,003589	0,004340	0,005405
44	0,003845	0,004676	0,005853
45	0,004107	0,005019	0,006311
46	0,004369	0,005361	0,006768
47	0,004631	0,005704	0,007225
48	0,004893	0,006046	0,007682
49	0,005154	0,006389	0,008138
50	0,005463	0,006792	0,008676
51	0,005771	0,007196	0,009214
52	0,006079	0,007599	0,009752
53	0,006388	0,008002	0,010289
54	0,006696	0,008405	0,010826
55	0,007055	0,008875	0,011453
56	0,007415	0,009345	0,012079
57	0,007774	0,009815	0,012705
58	0,008133	0,010284	0,013330
59	0,008492	0,010754	0,013955
60	0,008946	0,011347	0,014745
61	0,009399	0,011939	0,015534
62	0,009853	0,012532	0,016322
63	0,010306	0,013124	0,017110
64	0,010759	0,013715	0,017897
65	0,011351	0,014489	0,018927
66	0,011943	0,015262	0,019955
67	0,012535	0,016035	0,020982
68	0,013127	0,016807	0,022008
69	0,013718	0,017579	0,023034
70	0,014308	0,018349	0,024058
71	0,014899	0,019120	0,025080
72	0,015489	0,019889	0,026102
73	0,016078	0,020658	0,027123
74	0,016668	0,021427	0,028143
75	0,017257	0,022194	0,029162
76	0,017845	0,022962	0,030179
77	0,018434	0,023728	0,031196
78	0,019021	0,024494	0,032211

79	0,019609	0,025260	0,033225
80	0,020196	0,026024	0,034239
81	0,020783	0,026789	0,035251
82	0,021370	0,027552	0,036262
83	0,021956	0,028315	0,037272
84	0,022541	0,029078	0,038282
85	0,023127	0,029839	0,039290
86	0,023712	0,030601	0,040297
87	0,024297	0,031361	0,041302
88	0,024881	0,032121	0,042307
89	0,025465	0,032881	0,043311
90	0,026049	0,033640	0,044314
91	0,026632	0,034398	0,045316
92	0,027215	0,035155	0,046316
93	0,027798	0,035912	0,047316
94	0,028380	0,036669	0,048314
95	0,028962	0,037425	0,049312
96	0,029544	0,038180	0,050308
97	0,030125	0,038935	0,051304
98	0,030706	0,039689	0,052298
99	0,031286	0,040442	0,053292
100	1,000000	1,000000	1,000000