

Evaluación económica del empleo de terapias farmacológicas para la cesación en el hábito tabáquico

F. Antoñanzas / F. Portillo
Universidad de La Rioja. Logroño. España.

Correspondencia: F. Antoñanzas. Departamento de Economía y Empresa.
Universidad de La Rioja.
Cigüeña, 60. 26004 Logroño. España.
Correo electrónico: fernando.antonanzas@dee.unirioja.es

Recibido: 18 de junio de 2002.
Aceptado: 26 de mayo de 2003.

Para la elaboración de este estudio se ha dispuesto del patrocinio no condicionado a los resultados finales de GSK. Los autores declaran que no ha existido conflicto de intereses.

(Economic evaluation of pharmacotherapies for smoking cessation)

Resumen

Introducción: Las intervenciones públicas dirigidas a ayudar a los fumadores que desean cesar en el hábito tabáquico consisten principalmente en el consejo médico y la terapia de grupo. Actualmente, existen varios tratamientos farmacológicos que reducen la adicción al tabaco. Uno de ellos, el bupropión, tiene una destacada eficacia (30% en un año) en comparación con las terapias sustitutivas de nicotina (chicles [8%] y parches [17%] en un año). El objetivo de este estudio es analizar la eficiencia del empleo de farmacoterapias para la cesación en el consumo del tabaco.

Material y métodos: Para ello, partimos de la situación actual en España en cuanto a los métodos utilizados por los fumadores que desean dejar el hábito tabáquico, que consiste en una mezcla del consejo médico, la terapia de grupo y la fuerza de voluntad, combinada con el uso de fármacos en una proporción reducida. Dicha situación se compara con tres escenarios en los cuales, alternativamente, se amplía (hasta el 10%) el uso durante un año de las distintas farmacoterapias disponibles, realizando un análisis de coste-efectividad para calcular el coste por muerte evitada y por año de vida ganado en cada uno de ellos. Este análisis contempla un horizonte temporal de 20 años y se basa en una adaptación del modelo HECOS, promovido por WHO-Euro, que permite comparar distintas farmacoterapias. Los datos epidemiológicos empleados proceden de la Encuesta Nacional de Salud (1997) y del Instituto Nacional de Estadística (1999).

Resultados: La estrategia basada en el empleo de bupropión como método de cesación tiene una *ratio* coste-efectividad de 70.939 euros por muerte evitada y 37.305 euros por año de vida ganado, transcurridos 5 años. Cuando el horizonte temporal se amplía a 20 años, estos resultados se tornan en beneficios netos de 28.166 y 3.265 euros, respectivamente. Tanto los parches como los chicles de nicotina tienen unos cocientes de coste-efectividad superiores a la anterior estra-

Abstract

Introduction: Public policies for smoking cessation are mainly based on advice from the primary care physician and group therapy. Several pharmacological treatments to reduce tobacco addiction are currently available. One of these treatments, bupropion, has remarkable efficacy (30% over 1 year) compared with nicotine replacement therapies (chewing gum 8%, patches 17% over 1 year). The objective of this study was to assess the efficiency of three smoking cessation strategies based on pharmacotherapies in Spain.

Material and methods: The current situation of methods for smoking cessation in Spain includes a mixture of primary care physician advice, group therapy and willpower, combined with the use of drugs in a small proportion of individuals. This situation was compared with three scenarios in which the use of the available pharmacotherapies was increased (by up to 10%) for 1 year. A cost-effectiveness evaluation was used to calculate the cost per death prevented and per year of life saved in each scenario. The analysis used a time horizon of 20 years and was based on an adaptation of the HECOS model, sponsored by WHO-Euro, which enables comparison of distinct pharmacotherapy interventions. Epidemiological data were based on the National Health Survey (1997) and the National Institute of Statistics (1999).

Results: The cost-effectiveness ratio of bupropion at 5 years was 70,939 euros per death prevented and was 37,305 euros per year of life saved. When the time horizon was increased to 20 years, these figures became net savings of 28,166 and 3,265 euros, respectively. The cost-effectiveness ratios for both nicotine gums and patches were higher than that for bupropion: 171,834 euros per death prevented at 5 years and 90,362 euros per year of life saved for patches and 513,004 euros per death prevented and 269,772 euros per year of life saved at 5 years. Furthermore, bupropion treatment for 1 year would prevent a greater number of deaths than the alternative stra-

tegia: 171.834 euros por muerte evitada y 90.362 euros por año de vida ganado para los parches, y 513.004 euros por muerte evitada y 269.772 euros por año de vida ganado para los chicles, en el quinto año. Además, la intervención basada en el tratamiento con bupropión en un año evitaría un mayor número de muertes que las estrategias alternativas (alrededor de 3.000 muertes en un horizonte temporal de 20 años) debido al mayor descenso en el número de fumadores que produce.

Conclusiones: Algunos métodos de cesación tienen bajos costes —como el consejo médico y la terapia de grupo— pero también una eficacia reducida. Los nuevos tratamientos farmacológicos incrementan tanto los costes como la *ratio* de eficacia. Cuando se evalúan las distintas intervenciones, la que incluye bupropión en una mayor proporción genera un ahorro neto en los costes sanitarios del tabaquismo.

Palabras clave: Farmacoterapias antitabáquicas. Coste-efectividad. Promoción de la salud.

tegias (approximately 3,000 deaths in a time horizon of 20 years) due to the decrease in the number of smokers.

Conclusions: The cost of some tobacco cessation methods, such as primary care physician advice and group therapy, is low but their efficacy is also low. New drug treatments increase costs and also achieve higher efficacy rates. When assessing interventions and their costs economic evaluation shows that in the long run greater use of bupropion generates net savings in tobacco-related health costs.

Key words: Smoking cessation pharmacotherapies. Cost-effectiveness. Health promotion.

Introducción

Las políticas públicas relacionadas con el tabaco han sido múltiples y han cubierto un amplio espectro: desde la subvención a los agricultores por el cultivo de la propia planta, pasando por el monopolio público de la producción, así como el establecimiento de gravámenes por su consumo y la regulación de los canales de distribución. En las tres últimas décadas han comenzado a definirse otras políticas más bien orientadas a reducir el consumo de tabaco, ya que se ha considerado al tabaquismo como la causa aislada más importante de morbilidad y mortalidad prematura prevenible, además de un problema de salud pública, tal como han puesto de manifiesto importantes informes^{1,2}. La dependencia a la nicotina está formalmente clasificada como una enfermedad³⁻⁵.

En España, el estudio de González-Enríquez et al⁶ cifró el número de muertes atribuibles al tabaquismo en 600.000 durante el período 1978-1992; otro estudio más reciente estimó en 55.613 el número de muertes atribuibles a dicha causa durante 1998⁷.

Entre las medidas más destacadas para disminuir el consumo de tabaco hay que citar las relacionadas con la información —prohibición de su publicidad en determinados lugares, inclusión de advertencias sobre los riesgos sanitarios derivados de fumar para aumentar la percepción de los riesgos—, con la prohibición de su consumo en ciertos lugares públicos, o con determinadas intervenciones médicas. En este contexto, cabe mencionar el consejo médico que los facultativos de atención primaria, principalmente, llevan a cabo con sus pacientes de una forma individualizada, otras terapias de grupos en los centros públicos de salud, en las que también suelen participar psicólogos, así como la

prescripción de algunos fármacos que ayudan a la cesación del hábito.

Las terapias farmacológicas actualmente comercializadas pertenecen a dos grupos distintos: terapia sustitutiva de nicotina (TSN), fundamentalmente parches (un parche diario que libera de 8-30 mg de nicotina, con una duración media de 9 semanas, a partir de los datos de Medimecum) y chicles (9 unidades diarias durante 3 meses) y, recientemente, bupropión hidrocloreuro (Zyntabac, GlaxoSmithKline [GSK]), que es una nueva aproximación para ayudar a dejar de fumar, de manera que es el primer agente farmacológico que no contiene nicotina. Bupropión se recomienda en una dosis inicial de 150 mg durante 6 días y a partir de entonces en 150 mg dos veces al día; la duración del tratamiento total es de 7 a 9 semanas. La presentación de 60 comprimidos cuesta 76,59 euros y se requieren dos envases para completar el tratamiento. Las propiedades farmacológicas de bupropión son antidepresivas, inhibitorias de la recaptación de noradrenalina y serotonina, y para la cesación del hábito tabáquico. Sin embargo, en la propia ficha técnica del Ministerio de Sanidad y Consumo se menciona que «se desconoce el mecanismo por el cual bupropión potencia la capacidad de los pacientes para abstenerse de fumar. No obstante, se supone que en esta acción intervienen mecanismos noradrenérgicos y/o dopaminérgicos». Entre las contraindicaciones se fijan el trastorno convulsivo actual o pasado, el historial de bulimia o anorexia nerviosa, la cirrosis hepática grave, las convulsiones, la historia de trastorno bipolar (maníaco-depresivo), etc. Los efectos adversos de bupropión, como se indica en la mencionada ficha técnica, son complejos de separar de otros síntomas de retirada de la nicotina; a modo de ejemplo, se citan algunos: fiebre, reacciones gastrointestinales, urtica-

ria y convulsiones (aproximadamente en 1/1.000), etc. En España, actualmente, ninguno de estos fármacos está financiado por el Sistema Nacional de Salud, aunque sólo bupropión está clasificado como producto de prescripción, por lo que se precisa receta médica ordinaria para su adquisición.

Para que un tratamiento de cesación tabáquica se inicie, el requisito previo es un interés por parte del paciente, aunque puede ser impulsado por otros agentes, como su médico, su familia, sus amistades, etc. Así pues, cualquier estudio que analice la eficiencia —es decir, la relación entre los costes y los efectos de cualquier intervención para la cesación del hábito— habrá de considerar una situación en la que la fuerza de voluntad del paciente, como tal opción, es una vía en sí misma o complementaria de tratamiento. No obstante, esta vía tiene una baja eficacia (1-5% en un año)⁸⁻¹², aunque se emplea con mucha frecuencia —como muestran los resultados de la Encuesta de Salud de Cataluña¹³—, ya que se aprecia una tasa de reincidencia del 93% tras 10 meses¹⁴; también en otros estudios se complementó este procedimiento con el consejo médico, lo cual aumentó la eficacia entre el 2-4% en un año^{10,15}.

Ante la posibilidad de que aumente el empleo de fármacos para la cesación del hábito tabáquico, es interesante medir la eficiencia de diferentes estrategias que combinen su empleo junto con los métodos basados en la fuerza de voluntad, el consejo médico y la terapia de grupo. En este sentido, el presente trabajo no se centra en medir la eficiencia media e incremental de cada una de las terapias farmacológicas, sino en analizar la eficiencia incremental de tres estrategias de intervención sanitaria —consistentes en aumentar hasta el 10% el empleo de cada uno de los tres fármacos— respecto a una situación de partida o de comparación. Los resultados medirán los costes netos del tratamiento y los efectos sobre la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el consumo de tabaco, los años de vida ganados, las muertes evitadas y los cocientes de coste/efectividad.

mitía la discriminación entre distintos tratamientos farmacológicos: parches, chicles y bupropión. Por tanto, a fin de estudiar la eficiencia de cada una de estas terapias farmacológicas se efectuó una adaptación que, manteniendo la misma estructura y supuestos epidemiológicos, facilitara la comparación entre las terapias de deshabituación. Este modelo ha sido empleado por otros autores, como González-Enríquez et al¹⁷, para calcular la morbilidad y la mortalidad, así como los costes sanitarios evitables al tratar el tabaquismo en España. En el presente estudio se aborda el análisis de coste/efectividad para calcular el coste por muerte evitada y por año de vida ganado. Remitimos al lector al mencionado artículo y a los textos de Orme et al¹⁸ y de la OMS¹⁶ para una descripción del modelo.

La intervención con bupropión tiene lugar en un momento dado del tiempo y se termina tras los 2 meses de aplicación. A partir de esta intervención, el modelo estadístico empieza a generar los resultados en función de la eficacia del tratamiento y siguiendo a los pacientes durante un horizonte temporal de 20 años. Las enfermedades cuyos costes considera el modelo de coste/efectividad son el cáncer de tráquea, bronquios y pulmón, la enfermedad coronaria, la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el asma y el bajo peso al nacer, enfermedades o procesos para los que existe evidencia de una relación directa entre su aparición y el hábito de fumar¹⁹. A dichos costes se les aplica una tasa de descuento anual del 4,25% (a fin de que los resultados epidemiológicos fuesen comparables con los del estudio de González-Enríquez et al¹⁷). El modelo HECOS es un modelo del tipo de Markov, donde no entran fumadores adicionales a los del comienzo; el paciente pasa a través de los estados de salud/enfermedad definidos a otros estados durante un período de tiempo concreto (un ciclo). La evolución del paciente dentro del modelo depende de varios factores, como su hábito tabáquico y su estado de salud, que son: buena salud y los de las seis enfermedades antes citadas, además de la muerte. La edad y el sexo influyen en las probabilidades de transición entre estados.

Material y métodos

El estudio de la eficiencia adoptará la forma del análisis de coste/efectividad desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud y se basará en una adaptación del modelo HECOS (patrocinado por la OMS¹⁶ y desarrollado por el Lewing Group por encargo de Glaxo Wellcome, ahora GlaxoSmithKline). Dicho modelo permite estudiar la evolución sanitaria de las personas que han dejado de fumar mediante diferentes intervenciones. Aunque su diseño inicial consideraba la incorporación de otras vías basadas en medicamentos, no per-

Datos

En general, salvo la población evaluada, los datos empleados en este estudio de eficiencia son los mismos que los utilizados en el artículo de González-Enríquez et al¹⁷ citado anteriormente, que se resumen en las tablas 1 y 2. En cuanto al tamaño de la población española, los datos utilizados corresponden al 1 de enero de 1999, según las estimaciones del Instituto Nacional de Estadística²⁰, desagregados por sexos y los siguientes grupos de edad: 0-34, 35-69, 70 y más años.

Tabla 1. Datos epidemiológicos empleados en el modelo HECOS adaptado

Datos epidemiológicos	Varones (años)			Mujeres (años)		
	0-34	35-69	≥ 70	0-34	35-69	≥ 70
Población ^a	9.523.982	8.304.778	1.841.883	9.130.327	8.617.748	2.783.442
Prevalencia del consumo de tabaco	0,28	0,477	0,192	0,281	0,188	0,012
Número de fumadores	2.666.715	3.961.379	353.642	2.565.622	1.620.137	33.401
Prevalencias e incidencias (por 100.000)						
EPOC. Prevalencia		12.400	12.400		1.400	1.400
EPOC. Incidencia		2.918	750		802	95
Asma. Prevalencia		3.800	3.800		5.800	5.800
Asma. Incidencia		456	189		736	276
Enfermedad coronaria. Prevalencia		7.300	7.300		7,00	7,000
Enfermedad coronaria. Incidencia		3.163	2.766		3.726	3.380
Enfermedad cerebrovascular. Prevalencia		1.500	6.500		1.200	5.600
Enfermedad cerebrovascular. Incidencia		140	691		62	601
Cáncer de pulmón. Prevalencia		94,3	418,2		5,6	23,6
Cáncer de pulmón. Incidencia		88,1	390,8		6	24,9
Bajo peso al nacer. Prevalencia				197		

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Fuente: ^aInstituto Nacional de Estadística²⁰; los otros datos proceden de González-Enríquez et al¹⁷.

Estrategias de intervención y situación de comparación

La estrategia analizada consiste en aumentar al 10% el uso de bupropión, los chicles y los parches, alternativamente; este aumento iría en detrimento del número de fumadores que utilizan la fuerza de voluntad como único procedimiento para cesar en el consumo de tabaco. Es decir, se estudian 3 intervenciones de forma independiente:

– Primera intervención (E-I): 10% bupropión + proporción correspondiente de fuerza de voluntad + 10% consejo médico + 1% parches de nicotina + 1% chicles de nicotina + 1% terapia de grupo.

– Segunda intervención (E-II): 10% parches de nicotina + proporción correspondiente de fuerza de voluntad + 10% consejo médico + 3% bupropión + 1% chicles de nicotina + 1% terapia de grupo.

– Tercera intervención (E-III): 10% chicles de nicotina + proporción correspondiente de fuerza de voluntad + 10% consejo médico + 3% de bupropión + 1% de parches de nicotina + 1% terapia de grupo.

De este modo, todo permanece constante a excepción del fármaco considerado, que aumenta al 10%, y la fuerza de voluntad, que desciende, consecuentemente; cada intervención se compara frente a la situación actual de partida.

Estas intervenciones se han comparado con la situación actual, que presenta la población española, en lo relativo a los procedimientos empleados, según distintas fuentes de datos. Concretamente, se considera

como situación de partida que la proporción de los que utilizan únicamente la fuerza de voluntad es del 84%, el consejo médico un 10%, los parches de nicotina el 1%, los chicles de nicotina el 1% y la terapia de grupo el 1% (tasas empleadas también por González-Enríquez et al¹⁷). Para bupropión, la proporción de su empleo se ha estimado en torno al 3% (a partir de las cifras de ventas facilitadas por GSK y de los fumadores que desean dejar de fumar según la Encuesta de Salud de Cataluña). La estrategia de intervención sólo varía respecto a la situación de partida en que el descenso de la fuerza de voluntad a favor del tratamiento farmacológico es de los mismos puntos porcentuales que el aumento del uso de los fármacos, hasta llegar al 10% propuesto. Se ha hecho así para que la suma de las proporciones sea del 100%. No obstante, la fuerza de voluntad, aunque no es una terapia como tal, es el elemento imprescindible para que las otras puedan aplicarse con unas mínimas garantías de éxito. Por esta razón, cualquier modelo, como el HECOS, que haya de emplearse para la evaluación de la eficiencia de las terapias habrá de incluir esta vía para la cesación del hábito tabáquico.

Por último, se ha aplicado un análisis de sensibilidad extensivo para confirmar la consistencia de los resultados, estudiando el impacto que algunos cambios en los principales parámetros del modelo producirían en los mismos. Concretamente, se han considerado los cambios en la proporción de fumadores que tratan de dejar el consumo de tabaco, en la eficacia del tratamiento farmacológico de la cesación del hábito tabáquico mediante bupropión, en la tasa de recaída empleando la

Tabla 2. Datos de eficacia y económicos empleados en el modelo HECOS adaptado

Tasa de cesación (casos que intentan cesar/fumadores)	0,38
Tasa de recaída sin intervención (recaídas en el primer año de cesación)	0,97
Tasa de recaída anual después de un año de cesación	0,02
Tasa de descuento para los resultados de salud	0,00
Tasa de descuento para los costes	0,0425
Coste medio anual de EPOC (euros)	1.363
Coste medio anual de asma (euros)	823
Coste medio anual de enfermedad coronaria (euros)	2.761
Coste medio anual de enfermedad cerebrovascular (euros)	5.763
Coste medio anual de cáncer de pulmón (euros)	13.206
Coste medio anual de bajo peso al nacer (euros)	16.156
Consejo médico para dejar de fumar	
Eficacia (% cesación a un año)	3,1
Coste por tratamiento (euros)	5
Parches de nicotina ^a	
Eficacia (% cesación a un año)	16,85
Coste por tratamiento (euros)	154
Chicles de nicotina ^b	
Eficacia (% cesación a un año)	8,2
Coste por tratamiento (euros)	155
Bupropión ^c	
Eficacia (% cesación a un año)	30,3
Coste por tratamiento (euros)	153
Terapia de grupo	
Eficacia (% cesación a un año)	9
Coste por tratamiento (euros)	39
Sólo fuerza de voluntad	
Eficacia (% cesación a un año)	3
Coste por tratamiento (euros)	0

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

^aTratamiento con un parche diario que libera de 8-30 mg de nicotina de duración media de 9 semanas a partir de los datos de Medimecum.

^bChicles de nicotina: 9 unidades diarias durante 3 meses.

^cBupropión: dosis diaria de 150 mg durante 6 días y luego de 300 mg durante 2 meses aproximadamente; dos envases de 76,59 euros (Colegio Oficial de Farmacéuticos, 2003, Base de Datos del Medicamento).

Fuente: González-Enríquez et al¹⁷.

fuerza de voluntad del fumador y en la tasa de actualización aplicada a los resultados económicos del modelo. Por último, se ha analizado el efecto de una modificación en aproximadamente el 20% del coste de los tratamientos no provenientes de datos del SNS, como los correspondientes al cáncer de pulmón y el bajo peso al nacer.

Resultados

Las tablas 3 y 4 muestran las estimaciones del número acumulado de casos de morbilidad y mortalidad, respectivamente, atribuibles al consumo de tabaco en el grupo de fumadores y en distintos años del mode-

Tabla 3. Número acumulado de casos de enfermedad atribuibles al consumo de tabaco, por grupos de morbilidad, en la población de fumadores y en los años indicados

Grupos de morbilidad	Prevalencia			
	Segundo año	Quinto año	Décimo año	Vigésimo año
EPOC	1.410.474	1.847.568	2.484.966	3.383.766
Asma	232.640	280.721	361.260	508.927
Enfermedad coronaria	738.902	1.131.328	1.725.931	2.596.042
Enfermedad cerebrovascular	101.405	106.729	112.384	108.627
Cáncer de pulmón	9.082	10.432	13.500	9.846
Bajo peso al nacer	12.360	23.763	36.589	43.779
Total	2.504.864	3.400.541	4.734.629	6.650.988

Tabla 4. Número acumulado de casos de mortalidad atribuibles al consumo de tabaco, por grupos de morbilidad, en la población de fumadores y en los años indicados

Grupos de morbilidad	Mortalidad acumulada			
	Segundo año	Quinto año	Décimo año	Vigésimo año
EPOC	18.839	63.197	192.533	658.840
Asma	207	692	2.039	6.988
Enfermedad coronaria	11.721	47.413	164.675	603.592
Enfermedad cerebrovascular	6.143	16.973	39.238	94.630
Cáncer de pulmón	20.339	46.911	95.136	194.393
Total	57.250	175.186	493.620	1.558.442

lo, tomando como base la situación actual de partida de la población española respecto a los métodos de cesación del hábito tabáquico empleados. En dichas tablas puede observarse que el número de nuevos casos de morbilidad, en el horizonte de 20 años considerado por el modelo, asciende a 6.650.988, de los cuales 3.383.766 corresponden a la EPOC y 2.596.042 a la enfermedad coronaria. La mortalidad atribuible en ese mismo horizonte se eleva a 1.558.442 muertes, de las cuales los mayores porcentajes corresponden a estos mismos grupos de morbilidad.

El número de casos de morbilidad y mortalidad evitados mediante la aplicación de las estrategias de intervención propuestas se ilustran en la tabla 5. Con la hipotética terapia de cesación, mediante la cual, según se ha indicado, se elevaría el número de fumadores que deseando abandonar el hábito tabáquico acceden al tratamiento farmacológico con bupropión, se evitaría un total de 7.652 casos de enfermedad y 2.989 muertes, desde el inicio del programa hasta el vigésimo año. Estos efectos sobre la salud corresponden a los valores, recogidos a lo largo de 20 años por una intervención hecha

Tabla 5. Número acumulado de casos de enfermedad y mortalidad evitados por la aplicación de las distintas estrategias de intervención (E-I: 10% bupropión; E-II: 10% parches; E-III: 10% chicles) en los años indicados

Grupos de morbilidad	Casos de enfermedad y (mortalidad) evitados*											
	Segundo año			Quinto año			Décimo año			Vigésimo año		
	E-I	E-II	E-III	E-I	E-II	E-III	E-I	E-II	E-III	E-I	E-II	E-III
EPOC	327 (21)	216 (14)	82 (5)	1.081 (110)	713 (73)	272 (28)	1.838 (358)	1.212 (236)	463 (90)	1.920 (1.016)	1.266 (670)	483 (256)
Asma	43 (0)	28 (0)	11 (0)	153 (2)	101 (1)	38 (0)	291 (5)	192 (3)	73 (1)	390 (15)	257 (10)	98 (4)
Enfermedad coronaria	480 (18)	317 (12)	121 (5)	1.722 (110)	1.136 (73)	433 (28)	3.351 (392)	2.210 (258)	844 (99)	4.951 (1.219)	3.266 (804)	1.246 (307)
Enfermedad cerebrovascular	19 (11)	13 (7)	5 (3)	71 (44)	47 (29)	18 (11)	137 (99)	90 (65)	34 (25)	192 (187)	127 (123)	48 (47)
Cáncer de pulmón	10 (47)	7 (31)	3 (12)	44 (164)	29 (108)	11 (41)	90 (338)	59 (223)	23 (85)	105 (552)	70 (364)	27 (139)
Bajo peso al nacer	14 (-)	9 (-)	4 (-)	49 (-)	32 (-)	12 (-)	81 (-)	54 (-)	20 (-)	93 (-)	61 (-)	23 (-)
Total	894 (96)	590 (63)	225 (24)	3.119 (430)	2.057 (283)	785 (108)	5.789 (1.192)	3.818 (786)	1.457 (300)	7.652 (2.989)	5.047 (1.971)	1.926 (752)

*Los datos sin paréntesis son casos de enfermedad evitados y los datos con paréntesis corresponden a los casos de mortalidad evitados. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

una sola vez; de forma que si los años siguientes se siguieran haciendo intervenciones, el beneficio en mortalidad y morbilidad evitadas sería mucho mayor. Cabe destacar que los casos de enfermedad y mortalidad evitados son sensiblemente inferiores cuando se aplica la terapia basada en aumentar al 10% el uso de los chicles de nicotina (1.926 y 752, respectivamente), mientras que la reducción lograda al incrementar al 10% el uso de los parches de nicotina se sitúa en torno a los 5.000 casos de enfermedad evitados y unas 2.000 muertes prematuras evitadas. Por otra parte, el impacto de las intervenciones propuestas, desde el punto de vista del número de años de vida ganados, se resume en la tabla 6; como se puede apreciar en esta tabla, mediante la prescripción de bupropión tendría lugar un incremento en los años de vida sobrevividos por la población española de 25.786, en el horizonte de 20 años que abarca el modelo. A su vez, y en correspondencia con los resultados de la tabla 5, los años de vida ganados se sitúan en torno a los 17.000 mediante la aplicación de parches de nicotina y a los 6.500 mediante la utilización de los chicles de nicotina.

Por su parte, las estimaciones presentadas en la tabla 6 indican que, después de 20 años, el ahorro de costes sanitarios derivado de la cesación del hábito tabáquico logrado mediante la estrategia de bupropión es de aproximadamente 128 millones de euros, una vez actualizados a la tasa de descuento del 4,25%. Estos costes representan únicamente los gastos directos asistenciales y, por tanto, no incluyen otros costes, directos e indirectos, atribuibles al consumo de tabaco. En

Tabla 6. Relación de años de vida ganados, muertes evitadas, costes acumulados de la intervención y costes sanitarios directos evitados (en euros actualizados; tasa de descuento del 4,25%), según la estrategia de intervención

Conceptos	Escenarios		
	Estrategia I	Estrategia II	Estrategia III
Segundo año			
Años de vida ganados	48	32	12
Muertes evitadas	96	63	24
Coste acumulado de la intervención	44.033.192	57.623.558	58.877.069
Costes sanitarios directos evitados	1.184.241	791.035	298.074
Quinto año			
Años de vida ganados	817	539	206
Muertes evitadas	430	283	108
Coste acumulado de la intervención	44.033.192	57.623.558	58.877.069
Costes sanitarios directos evitados	13.561.981	8.944.449	3.413.560
Décimo año			
Años de vida ganados	4.774	3.149	1.202
Muertes evitadas	1.192	786	300
Coste acumulado de la intervención	44.033.192	57.623.558	58.877.069
Costes sanitarios directos evitados	50.607.383	33.376.774	12.737.913
Vigésimo año			
Años de vida ganados	25.786	17.006	6.490
Muertes evitadas	2.989	1.971	752
Coste acumulado de la intervención	44.033.192	57.623.558	58.877.069
Costes sanitarios directos evitados	128.211.567	84.558.581	32.270.939

las opciones de parches y chicles, la reducción en los costes, para el mismo período, es de unos 84,5 y 32 millones de euros, respectivamente.

Finalmente, para obtener el cociente coste/efectividad de cada estrategia habrán de restarse los costes sanitarios evitados de los incurridos al aplicar las correspondientes intervenciones y dividir el resultado por la medida de la efectividad seleccionada (en nuestro caso las muertes prematuras evitadas y los años de vida ganados). Así, en la tabla 7 se presentan los cocientes de coste/efectividad de cada una de las estrategias analizadas. En dicha tabla puede observarse que hasta el quinto año y para la intervención basada en bupropión, los cocientes tienen valores positivos; sin embargo, ya en el décimo año y, por supuesto, en el vigésimo, tiene lugar un ahorro neto de recursos asistenciales y los cocientes pasan a ser negativos. Este hecho también ocurre en el caso de los parches de nicotina en el vigésimo año, y no ocurre en la opción de los chicles de nicotina. Es decir, la intervención basada en prescribir bupropión al 10% de quienes desean dejar de fumar genera, inicialmente, costes sanitarios directos, pero éstos comienzan a verse compensados con los ahorros derivados de la menor incidencia de

las enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco a partir del décimo año. Este hecho tiene una mayor dimensión en el caso de bupropión que en el de las otras terapias farmacológicas consideradas.

Por otra parte, en un análisis de la sensibilidad de los resultados obtenidos ante modificaciones en los principales parámetros del modelo, se ha ampliado el porcentaje anual de fumadores que abordan la cesación del hábito tabáquico, situado en un promedio del 38%, al rango comprendido entre el 28 y el 48%. A pesar de esta variación, es de esperar que no se modifique el cociente coste/efectividad; la razón estriba en que únicamente cambia la proporción de la población sobre la que se aplican los restantes datos del modelo. Es decir, que aunque variará el numerador del cociente (los costes) y el denominador (los efectos sobre la salud), su relación permanecerá estable. Como puede observarse en la tabla 8, las muertes evitadas pasarían a situarse en el vigésimo año entre las 2.319 y las 3.863 (antes 2.989), y los costes sanitarios evitados entre 98 y 165 millones de euros (antes 128 millones); el cociente negativo por importe es de 27.000 euros (como con la proporción del 38%).

También se ha analizado el impacto de una distinta eficacia de bupropión, situada en la intervención propuesta en el 30,3%²¹, y se han obtenido los resultados de la estrategia planteando una tasa de eficacia del 25 y el 34,4%, dado que una eficacia por encima de este último valor se considera inalcanzable mediante los tratamientos disponibles actualmente¹⁸. Así, en el vigésimo año, el número de muertes evitadas variaría entre 2.408 y 3.438, la reducción en los costes sanitarios, entre 103 y 147 millones de euros actualizados y, finalmente, los costes netos por muerte evitada y año de vida ganado, entre -24.000 y -30.000 euros (antes -28.000), y entre -2.853 y -3.488 euros (antes -3.265), respectivamente.

En lo relativo a la consistencia de los resultados del modelo ante variaciones en la tasa de recaída durante el primer año, en que el fumador aborda la cesación en el consumo de tabaco, se ha reducido desde el 97%, empleado en la evaluación descrita en este trabajo, hasta

Tabla 7. Coste-efectividad en euros actualizados (tasa de descuento del 4,25%) y en los años indicados

Conceptos	Escenarios		
	Estrategia I	Estrategia II	Estrategia III
Segundo año			
Costes por muerte evitada	446.390	897.878	2.424.554
Costes por año de vida ganado	892.780	1.795.755	4.849.108
Quinto año			
Costes por muerte evitada	70.939	171.834	513.004
Costes por año de vida ganado	37.305	90.362	269.772
Décimo año			
Costes por muerte evitada	-5.516	30.849	153.816
Costes por año de vida ganado	-1.377	7.700	38.394
Vigésimo año			
Costes por muerte evitada	-28.166	-13.665	35.369
Costes por año de vida ganado	-3.265	-1.584	4.099

Tabla 8. Resultados del análisis de sensibilidad para la estrategia I en el vigésimo año

Parámetros variables		Número de muertes evitadas	Costes sanitarios directos evitados (euros actualizados)	Costes por muerte evitada (euros actualizados)	Costes por año de vida ganado (euros actualizados)
Tasa de cesación	0,28	2.319	98.029.166	-27.773	-3.227
(casos que intentan cesar/fumadores)	0,48	3.863	165.575.117	-27.936	-3.215
Eficacia de bupropión	25,0	2.408	103.320.676	-24.616	-2.853
(% de cesación a un año)	34,4	3.438	147.466.784	-30.090	-3.488
Tasa de recaída sin intervención	0,90	1.888	87.714.904	-23.139	-2.539
Tasa de empleo de bupropión	0,20	7.258	311.370.947	-28.033	-3.265
Tasas de descuento temporal (%)	3,25	2.989	142.861.878	-33.068	-3.833
	5,25	2.989	115.424.630	-23.887	-2.769

un hipotético 90%. En este caso, y para el mismo período (vigésimo año) el número de muertes evitadas desciende a 1.888, los costes sanitarios evitados a 87 millones de euros y, por último, los costes netos por muerte evitada y año de vida ganado a -23.000 y -2.539 euros, respectivamente.

También se ha efectuado un estudio del cambio en la propia estrategia de intervención (E-I) para el caso de bupropión, de modo que en lugar de tratar al 10% de quienes desean dejar de fumar, se tratase al 20%, manteniendo las otras variables con los mismos valores, excepto la de fuerza de voluntad, que se ajustaría como anteriormente se ha mencionado. En este caso, los resultados del cociente coste-efectividad son idénticos a los alcanzados, ya que aumentan tanto los costes como los efectos de una forma proporcional. Sin embargo, los casos de morbilidad evitados serían 18.584, los de muerte evitados ascenderían a 7.258, los años de vida ganados a 62.622, y los costes sanitarios evitados serían superiores a los 311 millones de euros, todo ello acumulado hasta el vigésimo año. Como puede observarse, según los valores de las tablas 5 y 6, los resultados son superiores al doble de los alcanzados mediante la estrategia E-I, debido a que ya se partía de un empleo de bupropión del 3% (y aumentaba hasta el 10% en 7 puntos, mientras que ahora el aumento es de 17, más del doble también).

El análisis de la influencia que las distintas tasas de descuento temporal producirían en los resultados se ha efectuado mediante su variación desde el 4,25% aplicado al 5,25 y el 3,25%. Nuevamente, los resultados se ven alterados por esta modificación, en el sentido de que los ahorros de costes sanitarios evitados, cuando disminuye la tasa de descuento, aumentan: 142 frente a los ya citados de 128. Sin embargo, al emplear la del 5,25%, los ahorros pasarían a 115 millones. Los costes netos por muerte evitada y año de vida ganado se situarían entre -23.000 y -33.000 euros, y -2.700 y -3.800 euros, respectivamente. Por último, se efectuaron algunos cálculos modificando en $\pm 20\%$ el coste de los tratamientos no provenientes de datos del SNS (cáncer de pulmón y bajo peso al nacer); sin embargo, la repercusión en los cocientes coste/efectividad considerados fue inferior al 3%.

Discusión

En el presente estudio se analizan las relaciones de eficiencia de varias estrategias farmacológicas para abandonar el hábito tabáquico respecto de la situación actual, definida como una combinación de varias pautas (fuerza de voluntad, consejo médico, terapia de grupo, además de una menor proporción de las estrategias farmacológicas disponibles en el mercado). El modelo

económico utilizado en este trabajo (modelo HECOS adaptado) reproduce lo que ocurre en la práctica, es decir, que las tasas de cesación mediante el apoyo de fármacos incluyen simultáneamente la propia fuerza de voluntad o el deseo de abandonar el hábito tabáquico. Por esta razón, y para evitar duplicidades, se ha restado la misma proporción (los puntos porcentuales) de aumento de la terapia farmacológica de la tasa de empleo de la fuerza de voluntad únicamente.

Los resultados de carácter epidemiológico obtenidos en esta investigación son análogos a los presentados por otros autores en estudios similares^{6,18}, y muestran que los efectos estimados del consumo de tabaco en la salud de la población española son de una elevada magnitud. Concretamente, a partir de los datos de la población española para 1999, el número estimado de casos de enfermedad atribuibles al consumo de tabaco, acumulado durante 20 años en la cohorte de fumadores, asciende a 6.650.988. Estos resultados ponen de relieve la importancia de la aplicación de políticas antitabáquicas públicas encaminadas a su reducción progresiva.

En este contexto, el trabajo realizado considera los costes y la eficiencia derivados de intervenciones farmacológicas alternativas que, en un momento dado del tiempo —en el instante inicial de aplicación de la intervención—, elevan de forma independiente su empleo hasta alcanzar el 10% de la población española de fumadores que intentan cesar en el consumo de tabaco. La intervención propuesta en el estudio de González-Enríquez et al¹⁷ —para calcular la variación en los costes sanitarios evitados gracias a la menor incidencia de enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco, así como los resultados epidemiológicos— considera que el acceso a la terapia farmacológica sería del 35% de quienes desean dejar de fumar, sin distinguir entre las diferentes clases de fármacos. Sin embargo, el escenario analizado en nuestro estudio plantea una cifra más moderada, y tal vez más realista, en ausencia de una política pública de financiación de los tratamientos, para calcular los cocientes coste/efectividad correspondientes. En cualquier caso, la modificación de las estrategias diseñadas, en el sentido de incrementar la proporción de fumadores que acceden a tratamientos farmacológicos, no altera en lo sustancial los resultados obtenidos.

En cuanto a las fuentes de datos empleadas en el modelo HECOS, esencialmente la supervivencia de cada proceso de enfermedad relacionado con el consumo de tabaco y los períodos hasta la incidencia de la enfermedad según las cohortes de edad, son las utilizadas por González-Enríquez et al¹⁷, que incluyen algunas estimaciones correspondientes a otros países. No obstante, estos datos son muy difíciles de obtener en cada país, ya que requieren estudios epidemiológicos complejos y largos. La situación actual utilizada

como comparador para el presente estudio resume, según las referencias bibliográficas empleadas, el contexto sanitario en el que podrían aplicarse las tres estrategias propuestas que, en todo caso, son prudentes respecto a la velocidad de introducción de las terapias farmacológicas.

Asimismo, la consideración independiente de cada estrategia que adoptamos en nuestro estudio permite conocer de una manera más específica la terapia más eficiente, y así orientar una decisión respecto a la política de intervención más rentable. Sin embargo, en el artículo de González-Enríquez et al¹⁷, como los objetivos eran de carácter epidemiológico y de cálculo de costes de las enfermedades atribuibles al consumo de tabaco –información válida para respaldar las decisiones de intervención acerca de la reducción del consumo de tabaco–, no era preciso establecer las distinciones formuladas porque las decisiones que podrían adoptarse eran de naturaleza distinta.

Por otra parte, los ensayos clínicos suelen medir la eficacia de la cesación del hábito tabáquico mediante el seguimiento de un grupo de pacientes durante un período determinado (un año, generalmente). Ahora bien, los pacientes que participan en los diferentes grupos de un ensayo clínico relacionado con la cesación del hábito tabáquico podrían presentar algún tipo de sesgo de selección; no obstante, es difícil pronosticar sus características o su posible influencia en las estimaciones obtenidas. Más aún, en el estudio de la cesación tabáquica mediante cualquier terapia, la cuestión del sostenimiento en el cese es crucial; sin embargo, es complicado llevar a cabo tales estudios por la dificultad de efectuar el seguimiento del grupo inicial. En caso de que al cabo de un período, las tasas de cesación de cada opción fuesen similares, los resultados anteriores carecerían de validez, pero tal cuestión es difícil de confirmar con pruebas estadísticas para el período considerado. En este sentido, el estudio de Taylor et al²² indica que la cesación tabáquica a los 2 años no es distinta entre el grupo de tratamiento (bupropión) y el grupo placebo. Esta tasa era del 19% al cabo de un año (bupropión) y del 12,4% para el grupo placebo. Referente a esta cuestión, el modelo HECOS considera dos tasas de cesación, una a corto plazo (de un año, y que difiere entre las opciones para la cesación) y otra a largo plazo, que es común a todas las opciones consideradas (del 2,13%, según una referencia del US General Surgeon de 1990). En el estudio de González-Enríquez et al se emplean las mismas tasas y así se indican en dicho texto.

La elección de los datos de eficacia es uno de los puntos que merecen mayor justificación en cualquier estudio de evaluación económica. En el estudio de McAfee et al²³ se indica que la tasa de abstinencia al cabo de un año es del 23% con bupropión, y del 12,4% en el grupo placebo, lo cual muestra una notable variabilidad respecto al de Jorenby, considerado como base

para el análisis presentado por González-Enríquez et al, del cual el presente texto se ha derivado. Así pues, de ser correctas estas tasas de McAfee, los resultados de eficiencia se verían modificados a la baja (y serían más parecidos a los presentados en el análisis de sensibilidad, correspondientes al umbral inferior del 25%).

Hay textos en que se analiza que la opción combinada de bupropión más parche de nicotina tiene una eficacia mayor que la del parche solo, y una eficacia no significativamente diferente de la del bupropión solo²¹. Por otro lado, existen otras alternativas farmacológicas no incluidas en la evaluación, como nortriptilina, con una eficacia que no es significativamente diferente de la de bupropión. Además, puesto que la cesación tabáquica tiene un alto componente de cambio en las pautas de conducta, la mayor eficacia se conseguiría combinando bupropión con modificaciones del comportamiento mediante terapia de grupo o apoyo psicológico. Sin embargo, estas consideraciones no se han tenido en cuenta en el modelo para facilitar la interpretación de los resultados. Es posible que aparezcan nuevos resultados de las terapias combinadas que podrían constituir extensiones al análisis realizado. La revisión Cochrane²⁴ puede ser una buena referencia bibliográfica en estas materias.

En resumen, los mejores resultados de eficiencia de bupropión son debidos a su mayor eficacia clínica, como lo han demostrado los ensayos clínicos realizados con las terapias consideradas en la evaluación²¹. En este sentido, conviene recordar que la eficacia, en una situación de costes similares para las diferentes terapias, es un elemento determinante para lograr una mayor eficiencia. En el caso de bupropión, además se da el hecho de que su coste es inferior al de las otras terapias farmacológicas, con lo que el efecto de obtención de una mayor eficiencia se ve incluso reforzado.

Otros autores, como Halpern et al²⁵, también obtuvieron resultados que muestran la relación de costes y resultados de bupropión, aunque sin compararlo con otras estrategias; estos autores elaboraron un modelo económico para estimar los costes y beneficios de un programa a gran escala con bupropión (aplicado a más de 100.000 personas) y calcularon que por cada dólar gastado en reducir el hábito tabáquico, se ahorraban entre 4,1 y 4,9 dólares en cuidados sanitarios, siendo el conjunto total de los ahorros (al añadir otros costes indirectos) entre 5,0 y 6,5 dólares. Nielsen y Fiore²⁶ compararon el empleo de bupropión con los parches de nicotina; en su análisis concluyeron que el uso de bupropión generaba un beneficio neto de 338 dólares por cada individuo que lograba abandonar el hábito tabáquico durante el primer año, siendo más eficiente que el placebo, mientras que con los parches de nicotina dicho beneficio era de 26 dólares.

Además, el coste de la intervención con bupropión es menor que el coste de las intervenciones con par-

ches o chicles de nicotina, para el mismo número de fumadores (el 10%), y los costes sanitarios evitados y las ganancias en salud (muertes evitadas y años de vida ganados) son siempre superiores para bupropión, ya desde el segundo año.

Por todo lo anteriormente expuesto, los resultados de esta investigación, aun con las salvedades ya señaladas acerca del método o las posibles diferencias en los resultados de eficacia a corto y largo plazo, muestran que la intervención mediante el empleo de bupropión es la más eficiente de las terapias farmacológicas disponibles.

Recientemente, Sacristán et al²⁷ han clasificado los resultados de las evaluaciones económicas de las tecnologías sanitarias para intentar establecer si son eficientes o no. Hasta los 30.000 euros por año de vida ganado los autores constatan que en las propias evaluaciones se concluía con la recomendación de su empleo. Por otra parte, entre los 30.000 y los 120.000 euros por año de vida ganado, los autores no emitían recomendaciones en ningún sentido (aceptación o rechazo), mientras que a partir de los 120.000 euros no se recomendaba su empleo. Por tanto, puede colegirse que los resultados obtenidos en la evaluación económica efectuada para bupropión serían eficientes en un ho-

rizonte temporal de 6 años, mientras que dicha eficiencia no se alcanzaría hasta los años octavo y undécimo con los parches y chicles de nicotina, respectivamente. Es decir, estaríamos ante una intervención sanitaria que tiene un mayor componente de inversión en salud y en la que, además, a partir del quinto año se recuperan los costes de la inversión y se obtienen ganancias netas para el sistema sanitario. Nótese que, generalmente, los estudios de eficiencia no desagregan los cocientes coste/efectividad a lo largo de un período, sino que tienden a concentrar los resultados referidos a un horizonte temporal concreto (p. ej., a 10 o 20 años). De esta suerte, el resultado final (en el vigésimo año) concluiría con un valor negativo para el cociente, esto es, habría ahorro de costes sanitarios.

Agradecimientos

A GlaxoSmithKline, por facilitar a los autores la adaptación del modelo HECOS. También agradecemos a los revisores anónimos de GACETA SANITARIA y a Jaume Puig sus valiosos comentarios.

Bibliografía

1. Tobacco or health: a global status report. Geneva: World Health Organization; 1997.
2. Plan Nacional de Prevención y Control del Tabaquismo (Borrador) [consultado 03/04/2002]. Disponible en: <http://www.diariomedico.com>
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.
4. International Classification of Diseases, 10th revision. Los Angeles: Practice Management Information Corporation [PMIC]; 1998.
5. Leshner AL. Understanding drug addiction; implications for treatment. *Hosp Pract* 1996; 47-59.
6. González-Enríquez J, Villar-Álvarez F, Banegas-Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Martín-Moreno JM. Tendencia de la mortalidad atribuible al tabaquismo en España. 1978-1992: 600.000 muertes en 15 años. *Med Clin (Barc)* 1997;109: 577-82.
7. Banegas-Banegas JR, Gañan Díez L, Rodríguez-Artalejo F, González-Enríquez J, Graciani Pérez-Regadera A, Villar Álvarez F. Mortalidad atribuible al tabaquismo en España en 1998. *Med Clin (Barc)* 2001;117:692-4.
8. Klerken-Cox HH. Stoppen met roken: voorlichting in de huisartspraktijk. *Praktijk Management* 1998;14:132-5.
9. Law M, Tang JL. An analysis of the effectiveness of interventions intended to help people stop smoking. *Arch Intern Med* 1995;155:1933-41.
10. Baille AJ, Mattick RP, Hall W. Quitting smoking: estimation by meta-analysis of the rate of unaided smoking cessation. *Aust J Publ Health* 1995;19:129-31.
11. Hughes JR, Gulliver SB, Fenwick JW, Valliere WA, Cruser K, Pepper S, et al. Smoking cessation among self-quitters. *Health Psychology* 1992;11:331-4.
12. Akehurst R, Piercy J. Cost-effectiveness of the use of Nicorette nasal spray to assist quitting smoking among heavy smokers. *Br J Med Econ* 1994;7:155-84.
13. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Enquesta de Salut de Catalunya (ESCA). Barcelona: Servei Català de la Salut; 1994.
14. US Department of Health and Human Services. The health benefits of smoking cessation. A report from the Surgeon General. DHHS publication 1990;(CDC) 90-8416.
15. Raw M, Mc Neil A, West R. Smoking cessation: evidence based recommendations for the healthcare system. *BMJ* 1999;318:182-5.
16. Health and Economic Consequences of Smoking Model (Versión 2.2.2). World Health Organization [consultado 22/08/2000]. Disponible en: <http://www.who.dk/adt/ecos/who-web.asp>
17. González-Enríquez J, Salvador-Lliviana T, López-Nicolás A, Antón de las Heras E, Musin A, Fernández E, et al. Morbilidad, mortalidad y costes sanitarios evitables mediante una estrategia de tratamiento del tabaquismo en España. *Gac Sanit* 2002;4:308-17.
18. Orme ME, Hogue SI, Kennedy LM, Paine AC, Godfrey C. Development of the Health and Economic Consequences of Smoking Interactive Model. *Tob Control* 2001;10:55-61.
19. American Thoracic Society. Cigarette smoking and health. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:861-5.
20. Instituto Nacional de Estadística. Revisión del Padrón Municipal 1999. Datos de ámbito nacional, comunidad autónoma y provincia, 1999. Disponible en: <http://www.ine.es>

21. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, et al. A controlled trial of sustained-release Bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;340:685-91.
 22. Taylor J, Hurt RD, Rigotti NA, Niaura R, Gonzales D, Durcan MJ, et al. Sustained-release bupropion for pharmacologic relapse prevention after smoking cessation. *Ann Intern Med* 2001;135:423-33.
 23. McAfee T, France E, Pasternak M, Hurt RD, Sachs DPL, Glover ED. Sustained-release bupropion for smoking cessation. *N Engl J Med* 1998;338:619-20.
 24. Hughes JR, Stead LF, Lancaster F. Antidepressants for smoking cessation (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: Update Software; 2002.
 25. Halpern Mt, Khan ZM, Young TL, Battista C. Economic model of sustained-release bupropion hydrochloride in health plan and work site smoking cessation programs. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57:1421-9
 26. Nielsen K, Fiore MC. Cost-benefit analysis of sustained-release bupropion nicotine patch, or both for smoking cessation. *Prev Med* 2000;30:209-16.
 27. Sacristán, JA, Oliva J, Del Llano J. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit* 2002;16:334-43.
-