

El consumo de tabaco en la adolescencia puede predecir el tabaquismo durante la adultez: investigación basada en modelos de simulación

Tobacco use during adolescence may predict smoking during adulthood: simulation-based research

Dr. Raúl A. Borracci^a y Dr. Andrés H. Mulassi^b

RESUMEN

Introducción. Existe escasa información sobre la edad de comienzo del tabaquismo entre los adolescentes y su continuación en la edad adulta. El objetivo fue estudiar la influencia del tabaquismo en la adolescencia para predecir la prevalencia de consumo durante la adultez mediante modelos de simulación.

Material y métodos. Se exploraron cinco modelos sobre la base de las tasas de iniciación y consumo de tabaco de 421 adolescentes. Tras las simulaciones de distintos escenarios, se obtuvieron las tasas esperadas de tabaquismo en adultos y se las comparó con las observadas en una muestra de validación de 1218 adultos.

Resultados. Los modelos predijeron adecuadamente las tasas de tabaquismo en adultos al contrastarlos con datos de la muestra de validación (Markov: 37,6% versus 34,5%, $p=0,109$; y simulación dinámica: 32,0% versus 34,5%, $p=0,197$). La simulación mostró que el consumo de, por lo menos, un cigarrillo al mes en la adolescencia fue suficiente para predecir las tasas de consumo en adultos. La eliminación del consumo en la adolescencia podría reducir la tasa de fumadores en adultos entre 12,2 y 16,2%.

Conclusiones. Los modelos sobre consumo de tabaco en la adolescencia predijeron adecuadamente la proporción de tabaquistas entre los adultos. Los escenarios de restricción de la edad de inicio del consumo mostraron las reducciones esperadas en las tasas de tabaquismo en adultos. Aunque no se valoró en este estudio, restringir el consumo en los jóvenes ayudaría a proteger su salud y probablemente tendría un impacto para disminuir la mortalidad asociada al tabaquismo en los adultos.

Palabras clave: adolescente, hábito de fumar, simulación.

atribuible al tabaco de 16% sobre el total de defunciones y una prevalencia entre los 18 y los 64 años de 33,4%.²

El tabaquismo, a menudo, comienza en la adolescencia, cuando los jóvenes tienen contacto por primera vez con el cigarrillo.³ Alrededor del 52% de los adultos refiere haber comenzado a fumar entre los 12 y los 17 años y el 30% comenzó entre los 18 y los 20 años.³ Además, la influencia de las redes sociales de amistad en la adquisición del hábito de fumar en los adolescentes ha sido estudiada recientemente.⁴⁻⁶

Entre las medidas para reducir la prevalencia del tabaquismo en la adultez, se ha propuesto, la reducción del contacto inicial con el cigarrillo durante la adolescencia. Sin embargo, estudios basados en simulaciones sugieren que el incremento de la edad legal para comprar cigarrillos, por ejemplo, no parece influir significativamente en la baja de las tasas de tabaquismo.⁷ Además, se considera que disminuir el contacto con el cigarrillo en la adolescencia solo tendría un efecto tardío en la salud de la población y, en el peor de los casos, solo retardaría la adquisición del hábito.⁸ Ferrante, D. y col.⁹ analizaron la influencia de diferentes políticas de control de tabaco en Argentina, mediante modelos de simulación en SimSmoke®. Más allá de su utilidad para determinar acciones sanitarias para reducir el tabaquismo, estos autores reconocen la escasez de información sobre la edad de comienzo del hábito y las tasas de contacto inicial con el cigarrillo entre los adolescentes.

- a. Bioestadística, Facultad de Ciencias Biomédicas, Universidad Austral.
- b. Consejo de Epidemiología y Prevención Cardiovascular, Sociedad Argentina de Cardiología, Argentina.

Correspondencia:
Dr. Raúl A. Borracci:
raborracci@gmail.com

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 12-7-2014
Aceptado: 2-10-2014

INTRODUCCIÓN

El tabaquismo es un factor de riesgo prevenible que se asocia a múltiples enfermedades en todo el mundo. En particular, Argentina parece hallarse en la fase IV avanzada de la transición epidemiológica del tabaquismo,¹ con una mortalidad

Basados en el subanálisis de 3 encuestas previas sobre tabaquismo^{3,4,10} de más de 400 adolescentes y 1500 adultos de la ciudad de Lobos, Buenos Aires, se realizó el siguiente trabajo con el objetivo de estudiar cómo influiría el tabaquismo en la adolescencia sobre la prevalencia esperada de consumo durante la adultez mediante modelos de simulación.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó en las siguientes etapas: 1) población o fuentes de datos para la implementación de los modelos; 2) construcción de los modelos; 3) simulaciones y análisis de los resultados; y 4) validación de los modelos.

Población

Para implementar los modelos, se realizó un subanálisis de los datos crudos de dos registros publicados previamente por los autores. Ambos correspondieron a estudios sobre la prevalencia de tabaquismo en adolescentes y adultos del Conurbano de Buenos Aires.^{3,10} Para homogeneizar la muestra desde el punto de vista epidemiológico, solo se usaron los datos de la ciudad de Lobos, que incluían 421 adolescentes escolarizados (54,4% de varones, edad de $14,3 \pm 1,06$ años [media \pm DE])¹⁰ y 386 adultos (45,3% de varones, edad de $43,2 \pm 10,6$ años [media \pm DE]).³ Del análisis de los registros, se obtuvo información sobre las tasas de consumo de tabaco en los adolescentes y la edad de inicio, tasas de

cesación, recaída y abandono del tabaquismo en la muestra de adultos. Esta información se usó para implementar los diferentes modelos y determinar, a través de simulaciones, la prevalencia esperada de tabaquismo en la adultez, basada en la dinámica de consumo en los adolescentes. Las distintas tasas, parámetros y ecuaciones usados en los modelos se resumen en la *Tabla 1*.

Construcción de los modelos

Se generó el diagrama de transición de estados de la *Figura 1*, que sirvió para implementar 3 modelos basados en procesos de Markov y uno de simulación dinámica con componentes estocásticos. La decisión de construir tres modelos de Markov se debió a que se probaron pequeñas modificaciones en la conformación de las matrices, todas compatibles con el esquema general de la *Figura 1*. En este esquema, se muestra la dinámica de adquisición del tabaquismo en la adolescencia y la transferencia de las distintas tasas de consumo a la etapa adulta. Sobre este modelo básico, se implementaron las diferentes matrices de los procesos de Markov y la simulación dinámica. A partir de las tasas de fumadores en adolescentes, se intentó determinar la tasa esperada de fumadores en los adultos por medio de distintas simulaciones. Se definió "contacto con el cigarrillo" a aquella situación en que los adolescentes habían tenido contacto (habían fumado), pero no habían adquirido el hábito (fumadores). Se definió "adolescentes fumadores"

Tabla 1. Tasas, parámetros y ecuaciones usados para la construcción de los modelos (entre paréntesis, se muestran los intervalos de confianza del 95%)

Valores en los adolescentes	
Tasa de contacto con el cigarrillo	0,285 (0,242-0,328)
Tasa de consumo (por lo menos, uno al mes)	0,467 (0,419-0,515)
Tasa de rechazo del consumo	1- tasa de iniciación
Transferencia de tasa de no fumadores*	1 - (tasa de contacto + tasa de iniciación tardía)
Transferencia de tasa de fumadores	1,0
Tasa de iniciación tardía	1,477 x tasa de contacto x tasa de iniciación
Valores en los adultos	
Tasa de cesación	0,543 (0,496-0,593)
Tasa de recaída	0,552 (0,502-0,602)
Tasa de abandono	0,448 (0,398-0,498)
Tasa de inicio de consumo entre 12 y 17 años	0,523 (0,473-0,573)
Tasa de inicio de consumo entre 18 y 20 años	0,305 (0,259-0,351)
Tasa de crecimiento poblacional	0,0101
Tasa de mortalidad global	0,0076

* Las transferencias de las tasas de fumadores y no fumadores asumen qué proporción de adolescentes fumadores pasan a ser adultos fumadores y qué proporción de adolescentes no fumadores hacen lo propio en la edad adulta (los valores otorgados se asumen como supuestos del modelo).

cuando consumían, al menos, un cigarrillo por mes. Los supuestos más importantes que se consideraron para las simulaciones fueron que todos los adolescentes fumadores terminaban siendo adultos fumadores y que no mediaban intervenciones de políticas sanitarias que pudieran influir en la decisión de fumar o no. Se plantearon distintos escenarios para conocer, por un lado, la prevalencia esperada de adultos fumadores a partir de las tasas de consumo observadas en los adolescentes y, por otro lado, las prevalencias esperadas tras reducir en un 50 y 100% la tasa de contacto con el cigarrillo durante la adolescencia.

Datos para la validación de los modelos

Tras las simulaciones y la obtención de las tasas esperadas de tabaquismo en los adultos, se validaron los resultados con los datos obtenidos del subanálisis de dos registros independientes, que fueron oportunamente publicados.^{4,10} Esta muestra de validación de 1218 adultos incluyó los resultados de una encuesta sobre prevalencia de tabaquismo en los padres de los adolescentes previamente encuestados¹⁰ y en una muestra adicional de la misma ciudad de Lobos.⁴

Simulación y análisis estadístico

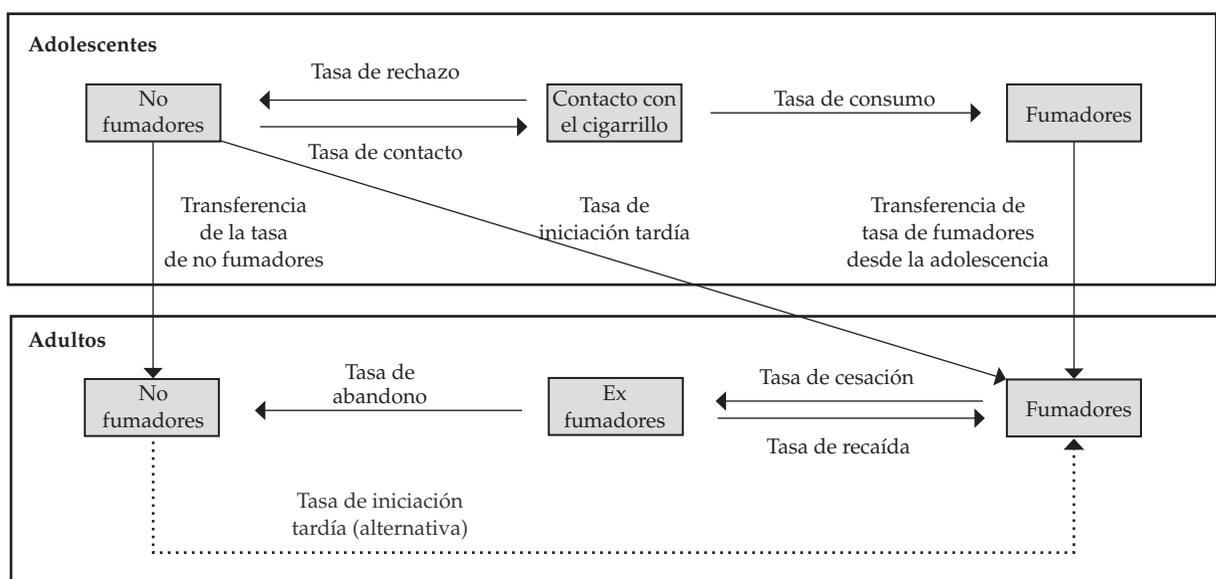
La utilidad de la simulación para probar modelos epidemiológicos ha sido recientemente destacada en varios trabajos, incluida una extensa reseña en pediatría.^{11,12} Un proceso estocástico es un concepto matemático que sirve para

caracterizar una sucesión de variables aleatorias (estocásticas), que evolucionan en función de otra variable, generalmente el tiempo. Cada una de las variables aleatorias del proceso tiene su propia función de distribución de probabilidad y, entre ellas, pueden estar correlacionadas o no. Cada variable o conjunto de variables sometidas a influencias o efectos aleatorios constituye un proceso estocástico.¹³ Por su parte, un proceso de Markov es un conjunto de estados y probabilidades de transición de estados en el que un estado inicial produce una serie de estados sucesivos y consecutivos, por medio del producto de matrices. Los procesos de Markov pueden manejar fácilmente bucles de retroalimentación y probabilidades puntuales; en cambio, una simulación dinámica se desempeña mejor cuando se trabaja con distribuciones de probabilidades.¹⁴

A partir del diagrama de la *Figura 1*, se implementaron 3 modelos de Markov de acuerdo con la técnica de resolución con producto de matrices, en sendas planillas de cálculo en Microsoft Excel 2003®. Por su parte, el modelo de simulación dinámica se implementó en STELLA® Research 5.1.1, teniendo en cuenta la distribución probabilística (intervalos de confianza) de las distintas tasas resumidas en la *Tabla 1*.

Los datos de prevalencia se expresaron como porcentajes o proporciones y sus respectivos intervalos de confianza del 95%. Las variables continuas se expresaron como media y desvío estándar (DE), previa comprobación de la normalidad de la distribución con la prueba

FIGURA 1. Esquema general de los modelos de simulación



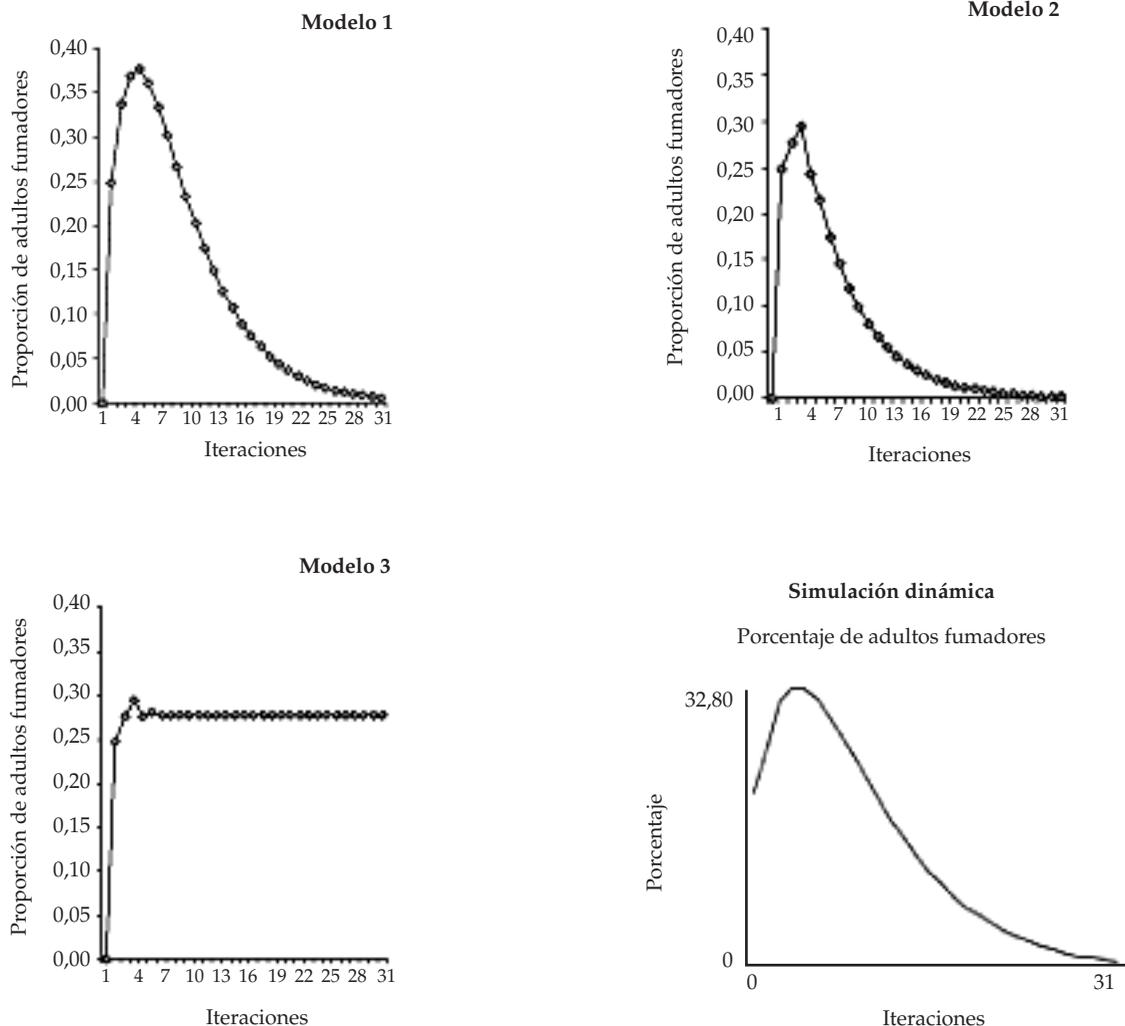
de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov. A los fines de la validación, el tamaño de la muestra de adultos para comparar la prevalencia observada versus la esperada según los modelos se determinó en $N=1116$, para un error α de 0,05, error β de 0,2 (80% de poder), prevalencia de 0,35 y diferencia mínima por detectar de 0,08. A los fines de comparar los datos predichos o esperados por las simulaciones con los observados en la muestra de validación, se planteó la hipótesis nula de no diferencia entre los valores observados y esperados; asimismo, estas estimaciones se expresaron como intervalo de confianza del 95% (IC95%). Las comparaciones de cada valor esperado obtenido con las simulaciones y la

prevalencia observada de tabaquismo en la muestra de validación se realizaron con la prueba de χ^2 . El nivel de significación se estableció en 0,05 y se usó el *software* SPSS 17.0® para analizar los datos.

RESULTADOS

En la *Figura 2*, se graficaron los resultados de las simulaciones de los 3 modelos basados en procesos de Markov. En cada uno de los picos o mesetas, se observa la proporción de fumadores adultos esperada de acuerdo con cada modelo. Las simulaciones predijeron tasas de tabaquismo en adultos esperadas entre 29,5 y 37,6%, de acuerdo con los picos alcanzados en cada uno de

FIGURA 2. Resultados de las simulaciones de Markov y un ejemplo de la simulación dinámica, en los que se observan las proporciones de fumadores adultos esperados de acuerdo con cada modelo



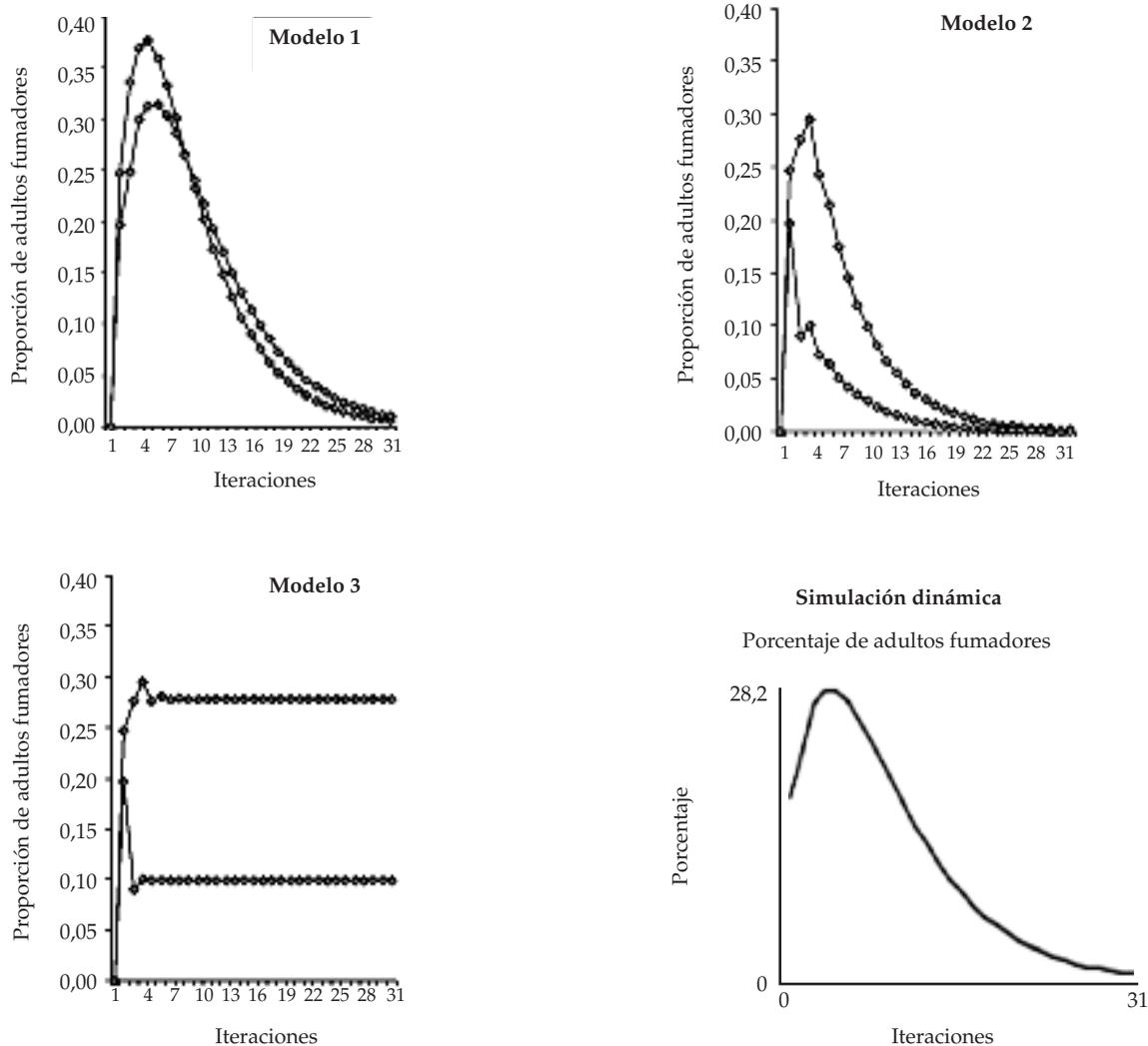
los modelos de Markov. Por su parte, el modelo de simulación dinámica predijo una tasa de tabaquismo en adultos de 32,0% (IC95% 31,6-32,5%).

Las consecuencias de la reducción del contacto de los adolescentes con el cigarrillo se muestran en la *Figura 3*. Las simulaciones demostraron que la eliminación total del contacto con el cigarrillo entre los 14 y los 17 años podría reducir las tasas de tabaquismo en adultos a un nivel entre 19,7 y 31,5%.

La prevalencia de tabaquismo en la muestra de validación de los 1218 adultos encuestados fue 34,5% (n= 420) (IC95% 31,8-37,2%). Las comparaciones entre esta tasa observada y las

predichas por los distintos modelos se resumen en la *Tabla 2*. Los valores de cada modelo corresponden, de izquierda a derecha, a las tasas esperadas de tabaquismo en los adultos, generadas a partir del contacto observado en los adolescentes (tasa esperada) y a partir de una reducción de 100% y 50% del contacto con el cigarrillo en la adolescencia (RC100%-50%). Por último, el valor RRT100%-50% indica la reducción relativa esperada de la tasa de tabaquismo después de la reducción de 100% y 50% del contacto durante la adolescencia. Los valores de *p* corresponden a las comparaciones de cada valor esperado obtenido con las simulaciones y la prevalencia observada de tabaquismo en la

FIGURA 3. Simulaciones de Markov y un ejemplo de la simulación dinámica para analizar el efecto de la eliminación total del contacto con el cigarrillo en la adolescencia sobre las tasas esperadas de fumadores en la adultez



muestra de validación de los adultos. El modelo de Markov 1 tuvo el mejor desempeño con respecto a la muestra de validación (tasa esperada de tabaquismo en adultos de 37,6 versus una tasa observada de 34,5%, $p= 0,109$). Por su lado, el modelo de simulación dinámica también mostró un desempeño adecuado (32,0% versus 34,5%, $p= 0,197$). Al aplicar la simulación en dos escenarios de reducción del contacto con el cigarrillo durante la adolescencia en una proporción de 50 y 100%, se observó que el modelo 1 predijo que la reducción a la mitad del contacto con el cigarrillo durante la adolescencia podría disminuir, en el futuro, la tasa de fumadores adultos en 7,2% (reducción relativa), mientras que la anulación del contacto con el cigarrillo (reducción del 100%) podría bajar el porcentaje de tabaquistas adultos en 16,2%. En este último caso, el modelo de simulación dinámica predijo una reducción relativa de 12,2%.

DISCUSIÓN

Los modelos basados en la dinámica del consumo de tabaco en la adolescencia predijeron adecuadamente las tasas de tabaquismo durante la adultez, cuando fueron contrastados con los datos observados en la muestra de validación. La simulación de los modelos mostró que el consumo de, por lo menos, un cigarrillo al mes en la adolescencia podía predecir las tasas de consumo futuras en los adultos. En particular, el modelo 1 de Markov y la simulación dinámica

tuvieron los mejores desempeños. La simulación sobre la base de Markov pronosticó tasas de tabaquismo en adultos en un intervalo entre 34,9 y 40,3%, mientras que la prevalencia observada estuvo entre 31,8 y 37,2%. Por su lado, la simulación dinámica predijo tasas más bajas y en un intervalo más acotado, entre 31,6 y 32,5%. Casi todos los modelos indicaron que la reducción o la abolición del contacto inicial con el cigarrillo por parte de los adolescentes podrían reducir significativamente la tasa de fumadores adultos, ya que un 52% de estos últimos refirieron haber comenzado el consumo durante la adolescencia. Sin embargo, la ausencia de contacto durante este período podría solo posponer la decisión de fumar hasta la etapa adulta y, en consecuencia, la intervención sobre los jóvenes no tendría el efecto esperado.¹⁵ Los modelos aquí estudiados demostraron que, en el peor escenario, la eliminación del contacto de los adolescentes con el cigarrillo podría reducir la tasa de fumadores adultos entre 12,2 y 16,2% (simulación dinámica y Markov 1, respectivamente). Si se considerase que las intervenciones podrían eliminar la iniciación del tabaquismo en los menores de 18 años y ninguno de estos fumara el resto de su vida, el efecto real sobre las tasas globales de fumadores sería todavía modesto en el corto plazo. Se debe destacar que los modelos usados solo tuvieron en cuenta los factores independientes más tradicionales vinculados a la adquisición del hábito de fumar, el abandono y la recaída

TABLA 2. Tasas esperadas de tabaquismo en adultos, obtenidas a partir de la simulación de los tres modelos de Markov y de la simulación dinámica, de acuerdo con el comportamiento del consumo en la adolescencia

	Tasa esperada	p	RC 100%	RC 50%	RRT 100%	RRT 50%
Modelo 1 de Markov (IC95%)	37,6% (34,9-40,3)	0,109	31,5% (28,9-34,1)	34,9% (32,2-37,6)	16,2% (14,1-18,3)	7,2% (5,7-8,7)
Modelo 2 de Markov (IC95%)	29,5% (26,9-32,1)	0,008	19,7% (17,5-21,9)	22,2% (19,9-24,5)	33,2% (30,6-35,8)	24,7% (22,3-27,1)
Modelo 3 de Markov (IC95%)	29,5% (26,9-32,1)	0,008	19,7% (17,5-21,9)	22,2% (19,9-24,5)	33,2% (30,6-35,8)	24,7% (22,3-27,1)
Simulación dinámica (IC95%)	32,0% (31,6-32,5)	0,197	28,1% (27,6-28,6)	29,8% (29,5-30,1)	12,2% (10,6-13,8)	6,9% (5,1-8,7)

Los valores de cada modelo corresponden, de izquierda a derecha, a las tasas esperadas de tabaquismo en los adultos, generadas a partir del contacto observado en los adolescentes (tasa esperada) y a partir de una reducción de 100% y 50% del contacto con el cigarrillo en la adolescencia (RC100%-50%). Por último, el valor RRT100%-50% indica la reducción relativa esperada de la tasa de tabaquismo después de la reducción de 100% y 50% del contacto durante la adolescencia. Todos los valores de p corresponden a las comparaciones entre cada valor esperado obtenido con las simulaciones y la prevalencia observada de tabaquismo en la muestra de validación de los adultos (34,5%, IC95% 31,8–37,2%). IC95%: intervalo de confianza del 95%.

en el consumo, sin mediar intervenciones. Sin embargo, debe considerarse que también existen otros factores asociados a las políticas sanitarias de intervención que podrían cambiar la dinámica del tabaquismo desde la adolescencia hasta la adultez. Así, las tasas de tabaquismo podrían variar como consecuencia de campañas de prevención, leyes de espacios libres de humo, impuestos al consumo, programas de cesación de fumar y aumento de la edad legal para comprar cigarrillos.⁹ La opinión general es que las intervenciones para reducir o eliminar el contacto con el cigarrillo en la adolescencia, como el aumento de la edad legal, la promoción de estilos de vida saludables, los incentivos a la industria para que dirija su publicidad a grupos de edad legalmente autorizados para comprar tabaco o el incremento del precio (tal vez, la intervención más efectiva), son de utilidad solo si se acompañan de políticas disuasorias dirigidas también a los adultos.⁹ Aunque las consecuencias del tabaquismo suelen observarse en la vida adulta, debe destacarse que la sola reducción del consumo en los adolescentes tiene un impacto educativo para la salud y podría disminuir la posibilidad de contacto con otras adicciones.¹⁶

Sin duda, los escenarios de restricción del contacto con el cigarrillo en los adolescentes son tan solo aproximaciones teóricas ideales. En Argentina, está prohibida la venta de cigarrillos a menores de 18 años como política para reducir el acceso al tabaquismo en la adolescencia. Sin embargo, casi el 30% de los adolescentes encuestados habían tenido contacto con el cigarrillo y el 8% fumaba diariamente.

La información necesaria para la implementación de los modelos se obtuvo exclusivamente de una misma población y área geográfica, tanto de adolescentes como de adultos. Sin embargo, la muestra de adolescentes incluyó el ámbito urbano y el rural, lo que podría constituir una limitación del estudio. Aunque trabajar con una sola población supone una ventaja del diseño al contar con datos más homogéneos, se entiende que no es posible extrapolar los resultados a la población general. De cualquier forma, en la ciudad de Lobos, la tasa de tabaquismo observada fue 34,5%, mientras que la reportada para todo el país por la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de 2005 fue 33,4%.²

Una limitación de la simulación es que fue necesario admitir el supuesto de que todos los adolescentes fumadores terminarían siendo

adultos fumadores, ya que no contábamos con el dato de cuántos adultos no fumadores habían fumado durante la adolescencia. Otra limitación es que, si bien se estudió la variación de las tasas de tabaquismo en distintos escenarios de reducción del contacto inicial con el cigarrillo, no se tuvo en cuenta específicamente el tiempo necesario para que disminuyeran las tasas de consumo en los adultos, ya que no se trató de un estudio de cohortes. Ahmad, S. y col.¹⁷ simularon el efecto en el tiempo de aumentar la edad legal a 21 años para comprar tabaco en EE.UU. y concluyeron que esta política reduciría la prevalencia de tabaquismo en los adultos solo en el muy largo plazo. De cualquier forma, con esta intervención, la prevalencia de tabaquismo en los adolescentes se reduciría inmediatamente a menos de la mitad.

CONCLUSIONES

El modelo 1 de Markov y el de simulación dinámica, ambos basados en las tasas de consumo de tabaco en la adolescencia, predijeron adecuadamente la proporción de tabaquistas en la población adulta. Por su parte, la exploración de distintos escenarios de restricción de la edad de inicio del consumo en los adolescentes mostró las posibles reducciones esperadas en las tasas de tabaquismo en adultos. Aunque no se valoró en este estudio, restringir el consumo en los jóvenes ayudaría a proteger su salud, evitar la aparición de la adicción y probablemente tendría un impacto para disminuir la mortalidad asociada al tabaquismo en los adultos. ■

Agradecimientos

Al Dr. Daniel Ferrante del Ministerio de Salud de la Nación Argentina por la revisión crítica del manuscrito.

REFERENCIAS

1. López AD, Collishaw NE, Piha T. A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries. *Tob Control* 1994;3(3):242-7.
2. Ferrante D, Virgolini M. Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2005: resultados principales. Prevalencia de factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares en la Argentina. *Rev Argent Cardiol* 2007;75(1):20-9.
3. Área de Investigación de la SAC, Consejo de Epidemiología y Prevención Cardiovascular de la SAC, Área del Interior de la SAC, Fundación Cardiológica Argentina. Prevalencia de los factores de riesgo coronario en una muestra de la población argentina. Estudio REDIFA (Relevamiento de los Distritos de la Sociedad Argentina de Cardiología de los factores de riesgo coronario). *Rev Argent Cardiol* 2002;70:300-11.
4. Mulassi AH, Borracci RA, Calderón JG, Vinay P, et al. Redes sociales de tabaquismo, consumo de alcohol y obesidad

- en adolescentes escolarizados de la ciudad de Lobos. *Arch Argent Pediatr* 2012;110(6):474-84.
5. Schaefer DR, Haas SA, Bishop NJ. A dynamic model of US adolescents' smoking and friendship networks. *Am J Public Health* 2012;102(6):e12-8.
 6. Schaefer DR, Adams J, Haas SA. Social networks and smoking: exploring the effects of peer influence and smoker popularity through simulations. *Health Educ Behav* 2013;40(1 Suppl):24S-32S.
 7. Levy DT, Cummings KM, Hyland A. A simulation of the effects of youth initiation policies on overall cigarette use. *Am J Public Health* 2000;90(8):1311-4.
 8. Levy DT, Mabry PL, Graham AL, Orleans CT, et al. Exploring scenarios to dramatically reduce smoking prevalence: a simulation model of the three-part cessation process. *Am J Public Health* 2010;100(7):1253-9.
 9. Ferrante D, Levy D, Peruga A, Compton C, et al. The role of public policies in reducing smoking prevalence and deaths: the Argentina Tobacco Policy Simulation Model. *Rev Panam Salud Publica* 2007;21(1):37-49.
 10. Mulassi AH, Hadid C, Borracci RA, Labruna MC, et al. Hábitos de alimentación, actividad física, tabaquismo y consumo de alcohol en adolescentes escolarizados de la provincia y el conurbano bonaerenses. *Arch Argent Pediatr* 2010;108(1):45-54.
 11. Zubizarreta JR, Reinke CE, Kelz RR, Silber JH, et al. Matching for several sparse nominal variables in a case-control study of readmission following surgery. *Am Stat* 2011;65(4):229-38.
 12. Cheng A, Auerbach M, Hunt EA, Chang TP, et al. Designing and conducting simulation-based research. *Pediatrics* 2014;133(6):1091-101.
 13. Hernández Sampieri R, Fernández-Collado C, Baptista Lucio P. Metodología de la Investigación. 4^a ed. México DF: McGrawHill; Concepción o elección del diseño de investigación. 2006; Capítulo 7:157-233.
 14. Borracci RA, Milin E. Modelos y simulación en investigación biomédica. Buenos Aires: Estudio Sigma; 2013. Págs.126.
 15. Glantz SA. Preventing tobacco use - the youth access trap. *Am J Public Health* 1996;86(2):156-8.
 16. Gielkens-Sijstermans CM, Mommers MA, Hoogenveen RT, Feenstra TL, et al. Reduction of smoking in Dutch adolescents over the past decade and its health gains: a repeated cross-sectional study. *Eur J Public Health* 2010;20(2):146-50.
 17. Ahmad S, Billimek J. Limiting youth access to tobacco: comparing the long-term health impacts of increasing cigarette excise taxes and raising the legal smoking age to 21 in the United States. *Health Policy* 2007;80(3):378-91.