

**PREVALENCIA, INCIDENCIA Y TENDENCIAS DE LA  
MORTALIDAD POR ICTUS EN EUROPA, LATINOAMERICA Y EL  
CARIBE**

Álvaro Soto Venegas

Doctorado en Ciencias de la Salud

Formato: Compendio de publicaciones

Director de tesis: Dr. Francisco Guillén Grima

Directora de tesis: Dra. Inés Aguinaga Ontoso

Director de tesis: Dr. Sergio Muñoz Navarro

Octubre de 2023.

Memoria que para aspirar al grado de doctor presenta el Licenciado Álvaro Soto Venegas

Departamento de Ciencias de la Salud  
Osasun Zientziak Saila

Facultad de Ciencias de la Salud  
Avenida de Barañain, s/n  
31008 – Pamplona - Iruñea  
Teléfono: (+34) 948 16 6140  
Fax: (+34) 948 27 0902  
departamento.ciencias.salud@unavarra.es



Francisco Guillen Grima, Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública, del  
Departamento de Ciencias de la Salud de la Universidad Pública de Navarra

#### AUTORIZA

La presentación de la tesis doctoral *“Prevalencia, incidencia y tendencias de la mortalidad por ictus en Europa, Latinoamérica y el Caribe”* realizada por Don Álvaro Soto Venegas bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad Pública de Navarra

Pamplona 10 de Agosto de 2022

Fdo: Prof. Dr. Francisco Guillén Grima

Departamento de Ciencias de la Salud  
Osasun Zientziak Saila

Facultad de Ciencias de la Salud  
Avenida de Barañain, s/n  
31008 – Pamplona - Iruñea  
Teléfono: (+34) 948 16 6140  
Fax: (+34) 948 27 0902  
departamento.ciencias.salud@unavarra.es



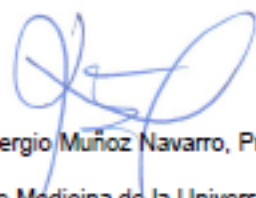
Inés Aguinaga Ontoso, Profesor Titular de Universidad de Medicina Preventiva y Salud Pública,  
del Departamento de Ciencias de la Salud de la Universidad Pública de Navarra

HACE CONSTAR

Que el trabajo de investigación clínica *“Prevalencia, incidencia y tendencias de la mortalidad por ictus en Europa, Latinoamérica y el Caribe”* realizado por el Licenciado en Medicina Don Álvaro Soto Venegas ha sido realizado bajo mi dirección. Que la memoria es conforme al método científico siendo original e inédita según los criterios requeridos para optar al grado de Doctor por el programa de Ciencias de la Salud de la Universidad Pública de Navarra

Pamplona 10 de Agosto de 2022

Fdo: Prof. Dra. Inés Aguinaga Ontoso



Sergio Muñoz Navarro, Profesor Titular, Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina de la Universidad de la Frontera

#### AUTORIZA

La presentación de la tesis doctoral "Prevalencia, incidencia y tendencias de la mortalidad por ictus en Europa, Latinoamérica y el Caribe" realizada por Don Álvaro Soto Venegas bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad Pública de Navarra.

Temuco, 21 de septiembre de 2022.

## AGRADECIMIENTOS

Así como las montañas están ahí para subirlas, los sueños también están aquí para cumplirlos.

Al finalizar este viaje de la tesis doctoral, se acumulan varias personas que merecen mis más sinceros agradecimientos.

Gracias a mis mentores en la epidemiología clínica y la investigación. Los doctores Carlos Vallejos, Fernando Lanas y Pablo Lavados.

Gracias a mis tutores Francisco Guillén e Inés Aguinaga por su cariñosa acogida en Pamplona. Al profesor Sergio Muñoz, un gran bioestadístico pero mejor persona.

A mis padres, Benjamín y Mireya, y a mi hermana Rocío, por su apoyo constante en el camino de la medicina.

A mi esposa Gladys, que me precedió en el programa de doctorado de la UPNA y me ha apoyado para seguir sus pasos en el camino del doctorado y la investigación.

Finalmente, toda mi amor y gratitud para mis princesas, Francisca y Sofía, por darme la dicha y bendición de ser su padre.

Temuco-Chile, octubre de 2023.

## DEDICATORIA

A Gladys, Francisca y Sofía.

## ARTÍCULOS

1. **Soto Á**, Guillén-Grima F, Morales G, Muñoz S, Aguinaga-Ontoso I, Fuentes-Aspe R. Prevalencia e incidencia de ictus en Europa: revisión sistemática y metaanálisis. *An Sist Sanit Navar* 2022. 45(1), e0979. doi: [10.23938/ASSN.0979](https://doi.org/10.23938/ASSN.0979).
2. **Soto Á**, Guillén-Grima F, Morales G, Muñoz S, Aguinaga-Ontoso I. Trends in mortality from stroke in the European Union, 1996-2015. *Eur J Neurol*. 2021 Jan;28(1):182-191. doi: 10.1111/ene.14517.
3. **Soto Á**, Guillén-Grima F, Morales G, Muñoz S, Aguinaga-Ontoso I, Vanegas J. Trends in Mortality from Stroke in Latin America and the Caribbean, 1979–2015. *Global Heart*. 2022;17(1):26. doi: [10.5334/gh.1114](https://doi.org/10.5334/gh.1114).
4. **Soto Á**, Vanegas J. Tendencia de la mortalidad por enfermedades cerebrovasculares en Chile entre 1980 y 2015. *Rev Med Chile* 2021; 149: 554-558. doi: [10.4067/s0034-98872021000400554](https://doi.org/10.4067/s0034-98872021000400554).



## TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	10
INTRODUCCIÓN.....	12
Epidemiología del ictus en Europa .....	12
Epidemiología del ictus en Latinoamérica y el Caribe.....	14
Epidemiología del ictus en Chile.....	15
Trabajos incluidos en el compendio de artículos .....	16
Artículo 1: “Prevalencia e incidencia de ictus en Europa: revisión sistemática y metaanálisis” .....	16
Artículo 2: “Trends in mortality from stroke in the European Union, 1996-2015 .....	16
Artículo 3: “Trends in Mortality from Stroke in Latin America and the Caribbean, 1979–2015” .....	17
Artículo 4: “Tendencia de la mortalidad por enfermedades cerebrovasculares en Chile entre 1980 y 2015” .....	18
OBJETIVOS .....	20
Objetivos generales.....	20
Objetivos específicos .....	20
METODOLOGÍA.....	21
Artículo 1: “Prevalencia e incidencia de ictus en Europa: revisión sistemática y metaanálisis” .....	21
Artículo 2: “Trends in mortality from stroke in the European Union, 1996-2015 .....	23
Artículo 3: “Trends in Mortality from Stroke in Latin America and the Caribbean, 1979–2015” .....	25
Artículo 4: “Tendencia de la mortalidad por enfermedades cerebrovasculares en Chile entre 1980 y 2015” .....	26
CONCLUSIONES .....	28
BIBLIOGRAFÍA.....	30
APÉNDICES.....	35
Tabla 1. Factores de impacto de las revistas en que fueron publicados los estudios incluidos en el presente compendio de artículos. ....	35
Publicaciones .....	36

## RESUMEN

### Introducción

El ictus es la segunda causa de muerte en Europa, América Latina y el Caribe, y la primera causa de discapacidad en el mundo. Estimar la incidencia, prevalencia y tendencias de mortalidad del ictus es fundamental para calcular la carga de enfermedad de esta patología.

### Material y métodos

Se buscaron artículos en las bases de datos MEDLINE, SCOPUS, CINAHL Complete y EMBASE con los términos “stroke”, “cerebrovascular accident” combinadas con “epidemiology”, “prevalence”, “incidence” y “Europe”. El metaanálisis utilizó un modelo de efectos aleatorios con intervalos de confianza del 95% (IC95%) y el estadístico  $I^2$  para estimar la heterogeneidad (artículo 1). Se extrajeron las tasas de mortalidad por ictus, ajustadas por edad, en la Unión Europea (UE) para el periodo 1996-2015 desde la base de datos de mortalidad de la OMS. Se utilizó el análisis de regresión *Joinpoint* para analizar las tendencias y estimar el cambio porcentual anual promedio (CPAP) en la UE en conjunto y por país (artículo 2). Se extrajeron las tasas de mortalidad por ictus, ajustadas por edad, en Latinoamérica y el Caribe (LAC) entre 1979 y 2015, desde la base de datos de mortalidad de la OMS. Se utilizó el análisis de regresión *Joinpoint* para analizar las tendencias y estimar el CPAP para LAC en su conjunto y por países. Los análisis fueron realizados por sexo, región y clasificación de ingresos del Banco Mundial (artículo 3). Se extrajeron las tasas de mortalidad por ictus en Chile, ajustadas por edad, desde la base de datos de mortalidad de OMS, para el periodo 1980-2015. Se utilizó el análisis de regresión *Joinpoint* para analizar la tendencia y estimar el cambio porcentual anual promedio (CPAP) por género en Chile (artículo 4).

### Resultados

La prevalencia de ictus en Europa ajustada por sexo fue 9,2% (IC95%: 4,4-14,0); en hombres fue 9,1% (IC95%: 4,7-16,6) y en mujeres 9,2% (IC95%: 4,1-14,4). La incidencia de ictus ajustada por sexo fue 191,9 por 100.000 personas-año (IC95%: 156,4-227,3); en hombres fue de 195,7 por 100.000

personas-año (IC95%:142,4-249,0) y en mujeres 188,1 por 100.000 personas-año (IC95%: 138,6-237,7) (artículo 1). Las tasas de mortalidad por ictus han disminuido en la UE con un CPAP de -4,2%. Todos los países mostraron tendencias decrecientes. En hombres y mujeres el CPAP fue de -4,2% y -4,3%, respectivamente (artículo 2). La mortalidad por ictus ha descendido en LAC entre 1979 y 2015 con un CPAP de -1,9%. El CPAP fue de -1,4% y -2,4% en hombres y mujeres, respectivamente (artículo 3). La tasa de mortalidad de ictus en Chile descendió de 92,8 en 1980 a 34,4 por 100.000 habitantes en 2015. El CPAP fue de -2,8%, con dos puntos de unión (joinpoints), 2008 y 2012. El CPAP fue de -2,4% y -2,9% en hombres y mujeres, respectivamente (artículo 4).

## INTRODUCCIÓN

### Epidemiología del ictus en Europa

El ictus es la segunda causa de muerte y la primera causa de discapacidad en Europa<sup>1, 2</sup>. Entre un 20 y 35% de los pacientes fallecen dentro del primer mes de ocurrido el ictus, y aproximadamente un tercio de los sobrevivientes pierde su autonomía<sup>3-5</sup>. A pesar de los significativos avances en la prevención primaria y en el tratamiento agudo del ictus en las últimas décadas en Europa, el ictus sigue siendo una enfermedad devastadora<sup>6</sup>.

La incidencia de ictus en Europa, ajustada por edad, ha sido estimada entre 95 y 290/100 mil al año. Aproximadamente, 1,1 millones de europeos sufren un ictus cada año. El 80% de los casos corresponden a ictus isquémico<sup>6</sup>. En un registro de base poblacional realizado en seis países europeos entre 2004 y 2006, se encontró un rango de incidencia total de ictus en hombres entre 101,2 a 293,3 por 100 mil habitantes. En mujeres el rango estuvo entre 63,0 y 158,7 por 100 mil habitantes<sup>7</sup>. Se ha observado un gradiente este-oeste y norte-sur con tasas de incidencia mayores en países del este y menores en países del sur de Europa<sup>6</sup>. Estas variaciones geográficas podrían estar relacionadas con factores ambientales, meteorológicos y genéticos, junto con diferencias en la distribución de factores de riesgo vascular y políticas de salud locales<sup>6</sup>.

Según el *Global Burden of Disease* (GBD) 2016, en Europa occidental se registraron 1036438 casos incidentes de ictus en 2016, lo que representa un 22,7% de disminución de la tasa de incidencia ajustada por edad entre 1990 y 2016. A su vez, en Europa central, se registraron 467197 casos incidentes de ictus en 2016 con una disminución del 14,9% de la tasa de incidencia ajustada por edad para el mismo periodo<sup>8</sup>.

Pocos estudios han reportado la prevalencia de ictus en Europa. Ninguno de ellos proviene de países de Europa del Este<sup>6</sup>. En estos trabajos, las tasas de prevalencia de ictus van desde 5% en personas menores de 75 años a más de 10% en mayores de 80 años<sup>5</sup>. La tasa de prevalencia global de ictus en Europa en el inicio del siglo XXI fue de 1,34%, lo que corresponde a 6 millones de eventos prevalentes de ictus anualmente<sup>9</sup>.

Europa está enfrentando el envejecimiento de su población. Se espera que el número de personas mayores en Europa aumente un 35% entre 2017 y 2050<sup>10</sup>. Ya que la incidencia de ictus se relaciona estrechamente con la edad, el número absoluto de pacientes que sufran un ictus cada año va a aumentar inevitablemente en las próximas décadas<sup>6</sup>. Las proyecciones indican que, de acuerdo a un escenario estable de las tasas de incidencia, el envejecimiento de la población conducirá a un aumento en el número absoluto de casos de ictus desde 1,1 millones al año en 2000 a más de 1,5 millones al año para el 2025<sup>5</sup>.

El ictus es la segunda causa de fallecimiento en Europa, después de la cardiopatía coronaria, dando cuenta del 9 y 13% de las muertes en hombres y mujeres, respectivamente<sup>1</sup>. Se han comunicado reducciones significativas en las tasas de mortalidad por ictus en la mayoría de los países europeos en las últimas décadas<sup>11-14</sup>. Estas reducciones han sido atribuidas a la disminución de la incidencia de ictus debido a mejoras en la prevención primaria y del manejo de los factores de riesgo vascular, combinado con medidas de fortalecimiento del manejo agudo del ictus, lo que ha conducido a una reducción de la letalidad<sup>11</sup>.

Aunque la mortalidad por ictus se ha reducido en toda Europa, existen diferencias considerables en la mortalidad entre países europeos, con varios países de Europa del Este que poseen tasas de mortalidad de ictus elevadas y a la vez crecientes, mientras que la mayoría de los países de Europa occidental tiene tasas de mortalidad bajas y decrecientes<sup>15</sup>. No obstante, aunque las tasas de mortalidad por ictus han seguido descendiendo en las últimas décadas, en más de la mitad de los países europeos, existe evidencia de un reciente estancamiento de las tasas de mortalidad e incluso aumentos de las tasas de mortalidad por ictus, en ambos sexos, en varios países y en todas las subregiones de Europa<sup>11</sup>. En esta línea, un estudio de tendencias de mortalidad por ictus en la Unión Europea (UE) mostró una meseta reciente o aumentos de las tasas de mortalidad por ictus en ocho países europeos en hombres y en siete países en mujeres<sup>13</sup>.

## Epidemiología del ictus en Latinoamérica y el Caribe

El ictus es la segunda causa de muerte y discapacidad en Latinoamérica y el Caribe (LAC), con incidencias y prevalencias variables dentro del continente que reflejan diferencias socioeconómicas entre los países<sup>8, 16</sup>. También se han comunicado diferencias en la prevalencia de los principales factores de riesgo cerebrovascular entre los países de LAC, tales como, hipertensión, estructura etaria y diabetes<sup>17</sup>.

LAC fue una región conocida por una relativa baja proporción de ictus isquémico (57%) comparada con países de altos ingresos (80-85%), pero con una alta proporción de hemorragia intracerebral (HIC) (27%) y hemorragia subaracnoidea (HSA) (15%)<sup>18</sup>. Sin embargo, en recientes estudios de base poblacional de Cabral y cols. en Brasil y Lavados y cols. en Chile han comunicado una mayor proporción de ictus isquémico y menor frecuencia de HIC en las últimas décadas<sup>19-20</sup>.

La incidencia de ictus varía entre 90-120 por 100 mil habitantes en América Central a 121-150 por 100 habitantes en América Andina<sup>8</sup>. A pesar de las similitudes en idioma y características socioeconómicas, la región difiere en características culturales, genéticas y étnicas<sup>21, 22</sup>. Por otra parte, según el estudio de casos y controles *INTERSTROKE*, América del Sur tiene mayores prevalencias de hipertensión (63,4%), razón cadera/cintura (40,8%) y apolipoproteínas B/A1 (45,3%) junto con menores prevalencias de actividad física regular (12,9%) comparada con Norteamérica, Europa y Australasia<sup>23</sup>.

La mortalidad por ictus ha descendido entre 1970 y 2017<sup>24, 25</sup>, sin embargo, el número absoluto de personas con ictus incidente ha aumentado significativamente en un 81% entre 1990 y 2017. El número de persona sobrevivientes a un ictus ha aumentado en un 95% y el número de fallecidos por ictus se ha incrementado en un 40%<sup>25</sup>.

Existen considerables diferencias en la mortalidad por ictus entre países de LAC. En 2017 la tasa más alta ajustada por edad fue reportada en Paraguay (67 casos por 100 mil habitantes), mientras que la tasa más baja se registró en Colombia y Perú (25-29 casos por 100 mil habitantes)<sup>25</sup>. En países

latinoamericanos, entre 1990 y 2017, la tasa de mortalidad por ictus ajustada por edad, descendió de 89,7 a 47,2 por 100 mil habitantes, lo que representa un -47% de cambio. Sin embargo, el número absoluto de personas afectadas por un ictus aumentó de 184.400 a 258.900 (+40% de cambio)<sup>25</sup>.

### **Epidemiología del ictus en Chile**

Las enfermedades cerebrovasculares (ECV) constituyen la tercera causa específica de muerte en Chile, dando cuenta de 7.991 (7,3%) fallecimientos el año 2019<sup>26</sup>.

Comparada con otros países, la tasa de mortalidad estandarizada por edad (TMEE) de ECV para el año 2015, en Chile se ubica en un nivel intermedio, similar a Colombia (42,1 por 100.000 habitantes) y Argentina (36,8 por 100.000 habitantes). Sin embargo, Chile tiene una tasa de mortalidad que duplica la de países desarrollados como Estados Unidos (21,9 por 100.000 habitantes) y Canadá (16,4 por 100.000 habitantes)<sup>27</sup>.

En las últimas décadas, se han comunicado reducciones significativas de las tasas de mortalidad por ECV, principalmente en países de altos ingresos<sup>11</sup>. Esto ha sido atribuido a la disminución de la incidencia de ECV debido a una mejor prevención primaria y control de los factores de riesgo, así como a progresos en el manejo agudo de las ECV lo que ha conducido a una reducción de la letalidad<sup>11</sup>.

## TRABAJOS INCLUIDOS EN EL COMPENDIO DE ARTÍCULOS

En el artículo 1, “**Prevalencia e incidencia de ictus en Europa: revisión sistemática y metaanálisis**”<sup>28</sup>, publicado en la revista *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* 2022. Como fundamento podemos afirmar que el ictus es la segunda causa de muerte y la primera causa de discapacidad en Europa. El número de pacientes con ictus muestra una tendencia de crecimiento rápido debido al aumento de la población anciana. El objetivo del estudio fue estimar la prevalencia e incidencia de ictus en Europa. Como metodología se buscaron artículos en las bases de datos *MEDLINE*, *SCOPUS*, *CINAHL Complete* y *EMBASE* con los términos “stroke”, “cerebrovascular accident” combinadas con “epidemiology”, “prevalence”, “incidence” y “Europe”. La calidad y el riesgo de sesgo se analizó con las escalas Hoy modificada y Newcastle Ottawa para los artículos de prevalencia e incidencia, respectivamente<sup>29, 30, 31</sup>. El metaanálisis utilizó un modelo de efectos aleatorios con intervalos de confianza del 95% (IC95%) y el estadístico  $I^2$  para estimar la heterogeneidad. Como resultados encontramos que la prevalencia de ictus en Europa ajustada por sexo fue 9,2% (IC95%: 4,4-14,0); en hombres fue 9,1% (IC95%: 4,7-16,6) y en mujeres 9,2% (IC95%: 4,1-14,4); se encontró una tendencia creciente con el aumento de la edad. La incidencia de ictus ajustada por sexo fue 191,9 por 100.000 personas-año (IC95%: 156,4-227,3); en hombres fue de 195,7 por 100.000 personas-año (IC95%:142,4-249,0) y en mujeres 188,1 por 100.000 personas-año (IC95%: 138,6-237,7), con igual tendencia creciente con el aumento de la edad. Como conclusiones podemos plantear que la prevalencia de ictus en Europa alcanza un 9,2%. La incidencia se sitúa en 191,9 por 100.000 personas-año. Por lo tanto, la prevalencia de ictus ha aumentado mientras que la incidencia se mantiene estable en comparación con estudios realizados a comienzos del siglo XXI.

En el artículo 2, “**Trends in mortality from stroke in the European Union, 1996-2015**”<sup>32</sup>, publicado en la revista *European Journal of Neurology* en 2021, el objetivo fue analizar las tendencias de mortalidad por ictus en los 28 países miembros de la Unión Europea (UE) en las últimas dos décadas. Como metodología se extrajeron las tasas de mortalidad por ictus ajustadas por edad por 100 mil habitantes en la UE para el periodo 1996-2015 desde la base de datos de mortalidad de la Organización Mundial de la Salud. Se utilizó el análisis



de regresión *Joinpoint* para analizar las tendencias y estimar en cambio porcentual anual promedio (CPAP) en la UE en conjunto y por país. Los análisis fueron realizados por género y región europea. Como resultado encontramos que las tasas de mortalidad por ictus han disminuido en la UE con un CPAP de -4,2%. Todos los países mostraron tendencias decrecientes, con las reducciones más marcadas en Estonia, Portugal y Austria. Se registraron descensos estadísticamente significativos de CPAP -4,2% y -4,3% en hombres y mujeres, respectivamente. Los países del sur y del oeste de Europa mostraron las reducciones de mortalidad más marcadas, mientras que los países del norte de Europa han registrado aumentos de las tasas de mortalidad en los últimos años. Como conclusiones podemos plantear que la mortalidad por ictus ha disminuido en la UE, en ambos sexos, especialmente en países del sur y oeste de Europa. Por otra parte, nuestros resultados pueden constituir una referencia para el desarrollo de políticas de prevención primaria y manejo agudo del ictus focalizadas en países con mayor mortalidad.

Respecto al artículo 3, **“Trends in Mortality from Stroke in Latin America and the Caribbean, 1979–2015”**<sup>33</sup>, publicado en la revista *Global Heart* en 2022, podemos fundamentar que el ictus es la segunda causa individual de muerte y discapacidad en Latinoamérica y el Caribe (LAC). Por otra parte, se han comunicado reducciones significativas de la mortalidad por ictus en la mayoría de los países de LAC en las últimas décadas. El objetivo del estudio fue analizar las tendencias de la mortalidad por ictus en LAC en el periodo 1979-2015. Como metodología se extrajeron las tasas de mortalidad por ictus, ajustadas por edad, por 100 mil habitantes en LAC entre 1979 y 2015, desde la base datos de mortalidad de la Organización Mundial de la Salud (*World Health Organization Mortality Database*). Se utilizó el análisis de regresión *Joinpoint* para analizar las tendencias y estimar el Cambio Porcentual Anual Promedio (CPAP) para LAC en su conjunto y por países. Los análisis fueron realizados por género, región y clasificación de ingresos del Banco Mundial. Como resultados encontramos que la mortalidad por ictus ha descendido en LAC en periodo analizado con un CPAP de -1,9%. La mayoría de los países han mostrado reducciones de la mortalidad estadísticamente significativas. Los mayores descensos se registraron en Chile, Colombia y Uruguay. El CPAP fue de -1,4%

y -2,4% en hombres y mujeres, respectivamente. Los países de América del Sur y aquellos altos ingresos registraron los descensos más marcados de la mortalidad. Como conclusiones podemos señalar que la mortalidad por ictus ha descendido significativamente en LAC, en ambos sexos, especialmente en América del Sur y en países de altos ingresos. Por otra parte, nuestros resultados pueden constituir una referencia para el desarrollo de políticas de prevención primaria y manejo agudo del ictus focalizadas en países con mayor mortalidad por ictus.

Finalmente, en el artículo 4, **“Tendencia de la mortalidad por enfermedades cerebrovasculares en Chile entre 1980 y 2015”**<sup>34</sup>, publicado en la *Revista Médica de Chile* en 2021, como antecedentes que consideró que el ictus es la tercera causa individual de muerte en Chile, dando cuenta del 7,3% de los fallecimientos en 2019. Por otra parte, se han comunicado descensos marcados de las tasas de mortalidad por ictus en la mayoría de los países latinoamericanos en las últimas décadas. El objetivo del estudio fue analizar la tendencia de la mortalidad por ictus en Chile entre 1980 y 2015. Como metodología se extrajeron las tasas de mortalidad por ictus en Chile, ajustadas por edad, por 100 mil habitantes desde la base de datos de mortalidad de OMS, para el periodo 1980-2015 (*WHO Mortality Database*). Se utilizó el análisis de regresión Joinpoint para analizar la tendencia y estimar en cambio porcentual anual promedio (CPAP) por género en Chile. Como resultados obtuvimos que la tasa de mortalidad de ictus ajustada por edad descendió de 92,8 por 100.000 habitantes en 1980 a 34,4 por 100.000 habitantes en 2015. El CPAP fue de -2,8% (-3.5, -2.1), con dos puntos de unión (*joinpoints*), 2008 y 2012. El CPAP fue de -2,4% y -2,9% en hombres y mujeres, respectivamente. Como conclusiones podemos sostener que la mortalidad por ictus ha descendido significativamente en Chile entre 1980 y 2015, principalmente en mujeres.

El objetivo de los estudios incluidos en este compendio fue actualizar la epidemiología del ictus en Europa, América Latina y el Caribe. En particular, la prevalencia, incidencia y tendencia de la mortalidad por ictus en Europa en las últimas dos décadas y la tendencia de la mortalidad por ictus en Latinoamérica y el Caribe entre 1979 y 2015. Además, se incluye un artículo que analizó la tendencia de la mortalidad por ictus en Chile, país del doctorando.

Es fundamental actualizar la epidemiología del ictus en Europa, América Latina y el Caribe para elaborar políticas de salud destinadas a mejorar la prevención y manejo del ictus, al determinar las necesidades de implementación de servicios, junto con guiar y evaluar futuras prioridades<sup>6</sup>.

## OBJETIVOS

### Objetivos generales:

- Estimar la prevalencia e incidencia de ictus en Europa en las últimas dos décadas.
- Analizar las tendencias de la mortalidad por ictus en los países miembros de la Unión Europea en las últimas dos décadas.
- Analizar las tendencias de la mortalidad por ictus en Latinoamérica y el Caribe en las últimas dos décadas.
- Analizar las tendencias de la mortalidad por ictus en Chile en las últimas dos décadas.

### Objetivos específicos:

- Realizar un metaanálisis de los estudios de prevalencia de ictus en Europa publicados entre 2000 y 2019.
- Realizar un metaanálisis de los estudios de incidencia de ictus en Europa publicados entre 2010 y 2019.
- Realizar un análisis con modelos de regresión de joinpoint (“puntos de unión”) para estimar las tendencias de mortalidad por ictus en la Unión Europea entre 1996 y 2015, y calcular el cambio porcentual anual para la UE en total y por país.
- Realizar un análisis con modelos de regresión de joinpoint para estimar las tendencias de mortalidad por ictus en Latinoamérica y el Caribe entre 1979 y 2015, y calcular el cambio porcentual anual para LAC en total y por país.
- Realizar un análisis con modelos de regresión de joinpoint para estimar las tendencias de mortalidad por ictus en Chile entre 1980 y 2015, y calcular el cambio porcentual anual en total y por sexo.

## METODOLOGÍA UTILIZADA

### 1. “Prevalencia e incidencia de ictus en Europa: revisión sistemática y metaanálisis”

Se buscaron artículos en las bases de datos *MEDLINE*, *SCOPUS*, *CINAHL Complete* y *EMBASE* con los términos “stroke”, “cerebrovascular accident” combinadas con “epidemiology”, “prevalence”, “incidence” y “Europe”. La calidad y el riesgo de sesgo se analizó con las escalas Hoy modificada y Newcastle Ottawa para los artículos de prevalencia e incidencia, respectivamente<sup>29, 30, 31</sup>. El metaanálisis utilizó un modelo de efectos aleatorios con intervalos de confianza del 95% (IC95%) y el estadístico  $I^2$  para estimar la heterogeneidad.

La revisión sistemática con metaanálisis fue realizada en septiembre de 2019. Se optó por realizar una revisión sistemática porque permite responder una pregunta clínica específica y representa el más alto nivel de evidencia<sup>35</sup>, y por un metaanálisis porque permite combinar cuantitativamente los resultados en un solo estimador puntual<sup>35</sup>. Con esto se espera aumentar el poder estadístico y obtener una perspectiva global de la epidemiología del ictus en Europa.

El protocolo del estudio fue registrado en PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) con el número CRD42020151390<sup>36</sup>. Se buscaron artículos publicados entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de agosto de 2019 para estudios de prevalencia e incidencia de ictus; debido a que los estudios de prevalencia fueron escasos se decidió ampliar la búsqueda hasta el 1 de enero de 2000. Se filtró por idioma (inglés, español, francés, italiano y portugués). La búsqueda se complementó con una revisión de las referencias de los artículos seleccionados para identificar estudios adicionales. Un investigador (AS) llevó a cabo la búsqueda y dos revisores de forma independiente realizaron el cribado de los artículos (AS y FGG); las discrepancias fueron discutidas entre ambos revisores. El informe del resultado de la búsqueda se expresa según las recomendaciones de la declaración PRISMA 2020<sup>37</sup>.

Se seleccionaron estudios de acuerdo con los siguientes criterios: participantes de Europa, adultos, hombres o mujeres, con diagnóstico de ictus isquémico, hemorrágico (hemorragia intracerebral o hemorragia subaracnoidea) o indeterminado; los artículos debían contener datos sobre prevalencia o incidencia de ictus, y ser artículo original (estudio de carácter observacional o descriptivo), revisión sistemática o metaanálisis. Se excluyeron aquellos artículos que en su texto completo no dispusieran de datos epidemiológicos del ictus.

Los datos fueron extraídos por un investigador (AS) y revisados por otro investigador (FGG). Se recopilaron las características bibliométricas de cada artículo seleccionado (apellido del primer autor, año de publicación, país de publicación) y otros datos relevantes para los objetivos de la revisión: país de la población incluida en el estudio, número de participantes, características demográficas de la población (edad, sexo), tiempo o periodo medio de seguimiento (en años), casos de ictus para calcular la prevalencia, casos de ictus y personas-años en riesgo para el cálculo de la incidencia.

Para evaluar la calidad y riesgo de sesgo de los estudios de prevalencia se utilizó la escala de Hoy y col modificada por van Timmeren y col<sup>29, 30</sup>. Una puntuación total de 0 a 1 en el ítem de validez externa fue considerada un alto riesgo de sesgo; de 2 a 3, moderado y 4, bajo riesgo de sesgo; para la validez interna, 0 a 1: riesgo alto, 2-3: moderado y 4-5: bajo. En el caso de los estudios de incidencia se utilizó la Escala de Newcastle Ottawa<sup>31</sup>, que evalúa tres aspectos principales: selección del estudio (0-4 puntos), comparabilidad (0-2 puntos) y desenlaces (*outcomes*) del estudio (0-3 puntos). Puntuaciones más altas indican mayor calidad y menor riesgo de sesgo. La evaluación de calidad de los estudios fue realizada por un investigador (AS) y los resultados fueron revisados por otro investigador (FGG).

El análisis estadístico fue realizado con el programa *STATA* 16.0 (StataCorp, College Station, TX). Se realizaron metaanálisis diferentes para prevalencia e incidencia de ictus en general (isquémico, hemorrágico e indeterminado), utilizando un modelo de efectos aleatorios. Se calcularon intervalos de confianza del 95% (IC95%). Se utilizó la técnica de metarregresión

para eliminar el efecto de confusión de la variable sexo, obteniendo el metaanálisis de la prevalencia e incidencia de ictus ajustado por sexo. Para los metaanálisis se excluyeron los estudios que analizaran únicamente un tipo específico de ictus. Se efectuaron subanálisis por edad, sexo y región europea. Se realizaron análisis de sensibilidad, replicando los resultados tras la exclusión de uno o más estudios para estudiar la robustez del análisis y la influencia del estudio eliminado; el criterio seguido fue eliminar estudios con sujetos menores de 45 años para incidencia y de 85 o más años para estudios de prevalencia. Para evaluar la heterogeneidad se usó el estadístico  $I^2$ , que estima la proporción de variabilidad total entre los estudios explicada por heterogeneidad; se consideró como heterogeneidad alta si  $I^2 > 75\%$ .

## 2. “Trends in mortality from stroke in the European Union, 1996-2015”

Se extrajeron las tasas de mortalidad ajustadas por edad (TMAE) por ictus por 100 mil habitantes de los 28 países miembros de la Unión Europea (UE) para el periodo 1996-2015 desde el repositorio de datos europeo de la Organización Mundial de la Salud (*World Health Organization European Data Warehouse*) disponible en [https://dw.euro.who.int/api/v3/export?code=HFAMDB\\_146](https://dw.euro.who.int/api/v3/export?code=HFAMDB_146)<sup>38</sup>. La base de datos fue actualizada en junio de 2018. Durante el periodo analizado se utilizaron dos revisiones de la Clasificación Internacional de Enfermedades (9ª y 10ª). Los ictus fueron registrados según los códigos CIE-9 430-438 y CIE-10 160–169. Debido al diseño de estudio seleccionado no se requirió aprobación por un comité de ética científica. Los 28 países miembros de la UE con datos disponibles fueron los siguientes: Austria (1996–2015), Bélgica (1996–2015), Bulgaria (1996–2014), Croacia (1996–2015), Chipre (2004–2015), República Checa (1996–2015), Dinamarca (1996–2015), Estonia (1996–2015), Finlandia (1996–2014), Francia (1996–2014), Alemania (1996–2015), Grecia (1996–2015), Hungría (1996–2015), Irlanda (1996–2013), Italia (1996–2015), Letonia (1996–2015), Lituania (1996–2015), Luxemburgo (1996–2015), Malta (1996–2015), Países Bajos (1996–2015), Polonia (1996–2015), Portugal (1996–2014), Rumania (1996–2015), Eslovaquia (1996–2014), Eslovenia (1996–2015), España (1996–2015), Suecia (1996–2015) and el Reino Unido (1996–2015). Desafortunadamente, los datos de uno o más años calendario no estaban disponibles para algunos países. No se realizó extrapolación para datos

faltantes. Se asumió que las tendencias no variarían considerablemente en aquellos países con pocos datos faltantes. A la inversa, en aquellos países con mayor número de datos no disponibles, los resultados podrían verse afectados y debieran ser interpretados con cautela. Se realizaron análisis para evaluar las tendencias de mortalidad a nivel regional, distinguiendo cuatro regiones europeas: norte (Dinamarca, Estonia, Finlandia, Irlanda, Letonia, Lituania, Suecia y el Reino Unido); sur (Croacia, Chipre, Grecia, Italia, Malta, Portugal, Eslovenia y España); este (Bulgaria, República Checa, Hungría, Polonia, Rumania y Eslovaquia); y oeste (Austria, Bélgica, Francia, Alemania, Luxemburgo y Países Bajos). Empleamos el programa de regresión Joinpoint (version 4.7.0.0; Surveillance Research Program, USA. National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA) para analizar cambios significativos en las tendencias de mortalidad. El análisis identificó puntos de inflexión denominados “*joinpoints*” (puntos de unión) en los cuales hubo un cambio significativo en la pendiente lineal de la tendencia<sup>39</sup>. El número y ubicación de los *joinpoints* significativos para cada país fueron determinados utilizando un modelo log-lineal. Con el programa se calculó el cambio porcentual anual (CPA), y el correspondiente intervalo de confianza del 95% para describir la magnitud del cambio para cada tendencia identificada. En este modelo las tasas de mortalidad ajustadas por edad fueron usadas como variable dependiente y el año de fallecimiento como la variable independiente. En todos los análisis, un valor P menor a 0,05 fue considerado como estadísticamente significativo. También se calculó el cambio porcentual anual promedio (CPAP) para el periodo completo (1996-2015) en la UE en conjunto y por país. Los análisis fueron ejecutados por género y región europea. El análisis de regresión Joinpoint ha sido utilizado extensamente en estudios de tendencia de mortalidad por ictus<sup>11, 13, 40</sup>.

### **3. “Trends in Mortality from Stroke in Latin America and the Caribbean, 1979–2015”**

Se utilizó el análisis de regresión Joinpoint para analizar las tendencias y estimar el Cambio Porcentual Anual Promedio (CPAP) para LAC en su conjunto y por países. Los análisis fueron realizados por género, región y clasificación de ingresos del Banco Mundial.



Se extrajeron los datos de tasas de mortalidad ajustadas por edad (TMAE) por ictus para hombres y mujeres, sin límites de edad, para los países de Latinoamérica y el Caribe (LAC) en el periodo 1979–2015 desde la Base de Datos de Mortalidad de la Organización Mundial de la Salud (*WHO Mortality Database*) disponible en <https://apps.who.int/healthinfo/statistics/mortality/whodpms/>)<sup>41</sup>. La base de datos fue actualizada en mayo de 2018. Debido al diseño del estudio, no se requirió aprobación por un comité de ética de investigación.

Los países de LAC con sus datos disponibles fueron los siguientes: Antigua y Barbuda (1985–2015), Argentina (1979–2015), Bahamas (1980–2013), Barbados (1979–2013), Belice (1980–2015), Brasil (1979–2015), Chile (1980–2015), Colombia (1984–2015), Costa Rica (1980–2014), Cuba (1979–2015), Ecuador (1979–2015), El Salvador (1981–2014), Granada (1985–2015), Guatemala (1979–2015), Guyana (1979–2013), Jamaica (1980–1983, 2000–2011), México (1979–2015), Nicaragua (2010–2015), Panamá (1979–2015), Paraguay (1979–2014), Santa Lucía (1979–2014), San Vicente y las Granadinas (1982–2015), Surinam (1979–2014), Trinidad y Tobago (1979–2011), Uruguay (1980–2015) y Venezuela (1979–2013). La base de datos no incluía tasas de mortalidad por ictus de los siguientes países: Bolivia, Dominica, República Dominicana, Haití, Honduras, Perú y San Cristóbal y Nieves.

Desafortunadamente, los datos de uno o más años calendario no estaban disponibles para algunos países. No se realizó extrapolación para datos faltantes. Se asumió que las tendencias no variarían considerablemente en aquellos países con pocos datos faltantes. A la inversa, en aquellos países con mayor número de datos no disponibles (Jamaica, Nicaragua), los resultados podrían verse afectados y debieran ser interpretados con cautela. Se realizaron análisis para evaluar las tendencias de mortalidad a nivel regional, distinguiendo tres regiones: Caribe (Antigua y Barbuda, Bahamas, Barbados, Cuba, Granada, Jamaica, Santa Lucía, San Vicente, Trinidad y Tobago); América Central (Belice, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, México, Nicaragua and Panamá); y América del Sur (Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, Guyana, Paraguay, Surinam, Uruguay y Venezuela). Además, de acuerdo a la clasificación de ingresos del Banco Mundial, los países de LAC fueron clasificados en dos regiones: altos ingresos (Antigua y Barbuda, Bahamas, Barbados, Chile,

Panamá, Trinidad y Tobago, y Uruguay); e ingresos medios (Argentina, Belice, Brasil, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Granada, Guatemala, Guyana, Jamaica, México, Nicaragua, Paraguay, Santa Lucía, San Vicente, Surinam y Venezuela).

Se utilizó el programa de regresión *Joinpoint* (version 4.8.0.1; Surveillance Research Program, USA. National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA) para analizar cambios significativos en las tendencias de mortalidad. El análisis identificó puntos de inflexión denominados “*joinpoints*” (puntos de unión) en los cuales hubo un cambio significativo en la pendiente lineal de la tendencia<sup>35</sup>. El número y ubicación de los *joinpoints* significativos para cada país fueron determinados utilizando un modelo log-lineal. Con el programa se calculó el cambio porcentual anual (CPA), y el correspondiente intervalo de confianza del 95% para describir la magnitud del cambio para cada tendencia identificada. En este modelo las tasas de mortalidad ajustadas por edad fueron usadas como variable dependiente y el año de fallecimiento como la variable independiente, con un tipo de intervalo anual y asumiendo una varianza constante (homocedasticidad). En todos los análisis, un valor P menor a 0,05 fue considerado como estadísticamente significativo. También se calculó el cambio porcentual anual promedio (CPAP) para el periodo completo (1979-2015) en LAC en conjunto y por país. Los análisis fueron ejecutados por género y región de LAC. El análisis de regresión *Joinpoint* ha sido utilizado ampliamente en estudios de tendencia de mortalidad por ictus<sup>11, 13, 40</sup>.

#### **4. “Tendencia de la mortalidad por enfermedades cerebrovasculares en Chile entre 1980 y 2015”**

Se obtuvieron las tasas de mortalidad ajustadas por edad (TMAE) por 100.000 habitantes en Chile entre los años 1980 y 2015, desde la Base de Datos de Mortalidad de la Organización Mundial de la Salud<sup>41</sup>. Las muertes por Enfermedad Cerebrovascular (ECV) fueron registradas mediante los códigos CIE-10 I60-I69 de la Clasificación Internacional de Enfermedades versión 10. Debido a que se trabajó con datos públicos anonimizados, no fue necesaria la aprobación del estudio por un comité de ética.

Se utilizó el programa de regresión Joinpoint (versión 4.8.0.1; Surveillance Research Program, USA National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA) para analizar los cambios significativos en la tendencia de la mortalidad. Este análisis permite identificar puntos de inflexión denominados “puntos de unión” (joinpoints) en los cuales se registró un cambio significativo en la pendiente lineal de la tendencia<sup>39</sup>. El número y localización de los puntos de unión significativos fue calculado usando un modelo log-lineal. Calculamos el Cambio Porcentual Anual (CPA), con su intervalo de confianza de 95%, para describir la magnitud del cambio para cada tendencia identificada. En este modelo, la TMAE fue usada como la variable dependiente y el año de fallecimiento como la variable independiente. Se consideró un valor  $p < 0,05$  para determinar la significancia estadística. También, calculamos el Cambio Porcentual Anual Promedio (CPAP) en total y por sexo para el período 1980-2015. El Análisis de Regresión *Joinpoint* ha sido ampliamente utilizado en estudios de tendencias en ECV y Enfermedad de Alzheimer<sup>11, 40, 42</sup>.

## CONCLUSIONES

1. La prevalencia de ictus en Europa, ajustada por sexo, alcanza un 9,2%. La incidencia, ajustada por sexo, se sitúa en 191,9 por 100.000 personas-año. Por lo tanto, la prevalencia de ictus ha aumentado mientras que la incidencia se mantiene estable en comparación con estudios realizados a comienzos del siglo XXI.
2. El metaanálisis de los estudios de prevalencia de ictus en Europa publicados entre 2000 y 2019 estimó una prevalencia de ictus, ajustada por sexo, de 9,2%. En hombres fue 9,1% y en mujeres 9,2%
3. El metaanálisis de los estudios de incidencia de ictus en Europa publicados entre 2010 y 2019, estimó una incidencia de ictus, ajustada por sexo, de 191,9 por 100.000 personas-año. En hombres fue de 195,7 por 100.000 personas-año y en mujeres 188,1 por 100.000 personas-año
4. Las tasas de mortalidad por ictus han disminuido en la Unión Europea, entre 1996 y 2015, en ambos sexos, especialmente en países del sur y oeste de Europa. El cambio porcentual anual promedio fue de -4,2%.
5. El análisis con modelos de regresión de *joinpoint* estimó una disminución significativa de las tasas de mortalidad por ictus en la Unión Europea entre 1996 y 2015, con un cambio porcentual anual promedio de -4,2%, con dos “puntos de unión” en 2003 y 2007. En hombres y mujeres el cambio porcentual anual promedio fue de -4,2% y -4,3%, respectivamente.
6. Las tasas de mortalidad por ictus han descendido significativamente en Latinoamérica y el Caribe, entre 1979 y 2015, en ambos sexos, especialmente en América del Sur y en países de altos ingresos. El cambio porcentual anual promedio fue de -1,9%.
7. El análisis con modelos de regresión de *joinpoint* estimó una disminución significativa de las tasas de mortalidad por ictus en Latinoamérica y el Caribe entre 1979 y 2015, con un cambio porcentual anual promedio de -1,9%, con dos “puntos de unión” en 1992 y 2010. En hombres y mujeres el cambio porcentual anual promedio fue de -1,4% y -2,4%, respectivamente.

8. La tasa de mortalidad por ictus ha descendido significativamente en Chile entre 1980 y 2015, con cambio porcentual anual promedio de -2,8%. Este resultado podría ser explicado por la reducción de la letalidad del ictus en Chile en las últimas dos décadas.
9. El análisis con modelos de regresión de *joinpoint* estimó una disminución significativa de las tasas de mortalidad por ictus en Chile entre 1980 y 2015, con un cambio porcentual anual promedio de -2,8%, con dos “puntos de unión” en 2008 y 2012. En hombres y mujeres el cambio porcentual anual promedio fue de -2,4% y -2,9%, respectivamente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. Brussels: European Heart Network, 2017. <http://www.ehnheart.org/images/CVD-statistics-report-August-2017.pdf>.
2. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 2016; 37: 3232-3245. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw334>.
3. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol* 2009; 8: 355-369. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70025-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70025-0).
4. Heuschmann PU, Wiedmann S, Wellwood I, Rudd A, Di Carlo A, Bejot Y et al. European Registers of Stroke. Three-month stroke outcome: the European Registers of Stroke (EROS) investigators. *Neurology* 2011; 76: 159-165. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318206ca1e>.
5. Truelsen T, Piechowski-Jozwiak B, Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol* 2006; 13: 581-598. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01138.x>.
6. Béjot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2016.10.003>.
7. The European Registers of Stroke (EROS) Investigators. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke* 2009; 40: 1557-1563. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.535088>.
8. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2016. *Lancet Neurol* 2019; 18: 439-458. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30034-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30034-1).

9. Truelsen T, Ekman M, Boysen G. Cost of stroke in Europe. *Eur J Neurol* 2005; 12 (Suppl 1): 78-84. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2005.01199.x>.
10. Norrving B, Barrick J, Davalos A, Dichgans M, Cordonnier C, Guekht A et al. Action plan for stroke in Europe 2018-2030. *Eur Stroke J* 2018; 3: 309-336. <https://doi.org/10.1177/2396987318808719>.
11. Shah R, Wilkins E, Nichols M, et al. Epidemiology report: trends in sex-specific cerebrovascular disease mortality in Europe based on WHO mortality data. *Eur Heart J* 2019; 40: 755–764.
12. Redon J, Olsen MH, Cooper RS, et al. Stroke mortality and trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure. *Eur Heart J* 2011; 32: 1424–1431.
13. Wang H, Sun W, Ji Y, et al. Trends in age specific cerebrovascular disease in the European Union. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7: 4165–4173.
14. Zhang Y, Chapman AM, Plested M, Jackson D, Purroy F. The incidence, prevalence, and mortality of stroke in France, Germany, Italy, Spain, the UK, and the US: a literature review. *Stroke Res Treat* 2012; 2012: 1–11.
15. Sarti C, Rastenyte D, Cepaitis Z, Tuomilehto J. International trends in mortality from stroke, 1968 to 1994. *Stroke* 2000; 31: 1588–1601.
16. Camargo ECS, Bacheschi LA, Massaro AR. Stroke in Latin America. *Neuroimag Clin N Am.* 2005; 15: 283–96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nic.2005.07.002>.
17. Avezum Á, Costa-Filho FF, Pieri A, Martins SO, Marin-Neto JA. Stroke in Latin America: Burden of Disease and Opportunities for Prevention. *Glob Heart.* 2015 Dec; 10(4): 323–31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2014.01.006>.
18. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, et al. Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990–2013: The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiology.* 2015; 45: 161–76. DOI: <https://doi.org/10.1159/000441085>.
19. Cabral NL, Gonçalves ARR, Longo AL, et al. Trends in stroke incidence, mortality and case fatality rates in Joinville, Brazil: 1995–2006. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009; 80: 749–54. DOI: <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.164475>.

20. Lavados PM, Hoffmeister L, Moraga AM, et al. Incidence, risk factors, prognosis, and health related quality of life after stroke in a low-resource community in Chile (ÑANDU): A prospective population-based study. *Lancet Glob Health*. 2021; 9: e340–51. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30470-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30470-8).
21. Arauz A, Serrano F, Ameriso SF, et al. Sex Differences Among Participants in the Latin American Stroke Registry. *J Am Heart Assoc*. 2020 Feb 18; 9(4): e013903. Published online 2020 Feb 17. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013903>.
22. Martins SCO, Lavados P, Secchi TL, et al. Fighting Against Stroke in Latin America: A Joint Effort of Medical Professional Societies and Governments. *Front Neurol*. 2021 Oct 1; 12: 743732. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.743732>.
23. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al. INTERSTROKE investigators. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): A case-control study. *Lancet*. 2016; 388(10046): 761–75. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30506-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30506-2).
24. Rodríguez T, Malvezzi M, Chatenoud L, et al. Trends in mortality from coronary and cerebrovascular diseases in the Americas: 1970–2000. *Heart*. 2006; 92: 453–60. DOI: <https://doi.org/10.1136/hrt.2004.059295>.
25. Martins SCO, Sacks C, Hacke W, et al. Priorities to reduce the burden of stroke in Latin American countries. *Lancet Neurol*. 2019 Jul; 18(7): 674–83. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30068-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30068-7).
26. Ministerio de Salud. Estadísticas de defunciones por causa básica de muerte. Departamento de Estadísticas e Información en Salud, DEIS. Chile (2021). Disponible en: [https://public.tableau.com/profile/deis4231#!/vizhome/DefuncionesSemanales1\\_0/DEF?publish=yes](https://public.tableau.com/profile/deis4231#!/vizhome/DefuncionesSemanales1_0/DEF?publish=yes) [Consultado el 23 de enero de 2021].
27. Organización Panamericana de la Salud. Plataforma de Información en Salud para las Américas (PLISA). Disponible en: <https://www.paho.org/data/index.php/en/indicators/visualization.html> [Consultado el 23 de enero de 2021].



28. Soto Á, Guillén-Grima F, Morales G, Muñoz S, Aguinaga-Ontoso I, Fuentes-Aspe R. Prevalencia e incidencia de ictus en Europa: revisión sistemática y metaanálisis. *An Sist Sanit Navar* 2022. 45(1), e0979. DOI: <https://doi.org/10.23938/ASSN.0979>.
- 29 Hoy D, Brooks P, Woolf A, Blyth F, March L, Bain C et al. Assessing risk of bias in prevalence studies: modification of an existing tool and evidence of interrater agreement. *J Clin Epidemiol* 65, 934-939. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.11.014>.
- 30 van Timmeren EA, van der Schans CP, van der Putten AAJ, Krijnen WP, Steenbergen HA, van Schrojenstein Lantman-de Valk HMJ et al. Physical health issues in adults with severe or profound intellectual and motor disabilities: a systematic review of cross-sectional studies. *J Intellect Disabil Res* 2017; 61: 30-49. <https://doi.org/10.1111/jir.12296>.
- 31 Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. The Ottawa: Hospital Research Institute. Consultado el 17 de marzo de 2020. [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).
- 32 Soto Á, Guillén-Grima F, Morales G, Muñoz NS, Aguinaga-Ontoso I. Trends in mortality from stroke in the European Union, 1996-2015. *Eur J Neurol*. 2021; 28 (1): 182-91.
- 33 Soto Á, Guillén-Grima F, Morales G, Muñoz S, Aguinaga-Ontoso I, Vanegas J. Trends in Mortality from Stroke in Latin America and the Caribbean, 1979–2015. *Global Heart*. 2022;17(1):26. DOI: <http://doi.org/10.5334/gh.1114>.
- 34 Soto Á, Vanegas J. Tendencia de la mortalidad por enfermedades cerebrovasculares en Chile entre 1980 y 2015. *Rev Med Chile* 2021; 149: 554-558. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872021000400554>.
- 35 Letelier L, Manríquez J, Rada G. Revisiones sistemáticas y metaanálisis: ¿son la mejor evidencia? *Rev Méd Chile* 2005; 133: 246-249. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872005000200015>.
- 36 International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO). Consultado el 19 de mayo de 2020.

- [https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/151390\\_PROTOCOL\\_20190918.pdf](https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/151390_PROTOCOL_20190918.pdf).
- 37 Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372: n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
- 38 WHO European Data Warehouse. Disponible en: [https://dw.euro.who.int/api/v3/export?code=HFAMDB\\_146](https://dw.euro.who.int/api/v3/export?code=HFAMDB_146) [Consultado el 15 de noviembre de 2019].
- 39 Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for Joinpoint regression with application to cancer rates. *Stat Med* 2000; 19: 335–351.
- 40 Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world. *Heart* 2002; 88: 119–124.
- 41 World Health Organization Mortality Database. Disponible en: <https://apps.who.int/healthinfo/statistics/mortality/whodpms/> [Consultado el 30 de agosto de 2020].
- 42 Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillen-Grima F, Al-Rahamneh MJ, Aguinaga-Ontoso I. Trends of mortality from Alzheimer’s disease in the European Union, 1994-2013. *Eur J Neurol*. 2017; 24 (6): 858-66.

## APÉNDICES

**Tabla 1.** Factores de impacto de las revistas en que fueron publicados los estudios incluidos en el presente compendio de artículos.

Revista	Factor de Impacto	Cuartil	Journal Citation Reports (año)	Área temática
Anales del Sistema Sanitario de Navarra	1,0	Q4	2022	Salud pública, ambiental y ocupacional
European Journal of Neurology	5,1	Q1	2022	Neurología clínica, neurociencias
Global Heart	3,7	Q2	2022	Sistemas cardiaco y cardiovascular
Revista Médica de Chile	0,6	Q4	2022	Medicina general, medicina interna

REVISIONES

## Prevalencia e incidencia de ictus en Europa: revisión sistemática y metaanálisis

### *Prevalence and incidence of ictus in Europe: systematic review and meta-analysis*

Á. Soto<sup>1,2,3,4</sup>, F. Guillén-Grima<sup>5,6,7</sup>, G. Morales<sup>4,8</sup>, S. Muñoz<sup>3,4,8</sup>, I. Aguinaga-Ontoso<sup>5,6</sup>, R. Fuentes-Aspe<sup>3,9</sup>

#### RESUMEN

**Fundamento.** El ictus es la segunda causa de muerte y la primera causa de discapacidad en Europa. El número de pacientes con ictus muestra una tendencia de crecimiento rápido debido al aumento de la población anciana. El objetivo de este metaanálisis es estimar la prevalencia e incidencia de ictus en Europa.

**Método.** Se buscaron artículos en las bases de datos MEDLINE, SCOPUS, CINAHL Complete y EMBASE con los términos “stroke”, “cerebrovascular accident” combinadas con “epidemiology”, “prevalence”, “incidence” y “Europe”. La calidad y el riesgo de sesgo se analizó con las escalas Hoy modificada y Newcastle Ottawa para los artículos de prevalencia e incidencia, respectivamente. El metaanálisis utilizó un modelo de efectos aleatorios con intervalos de confianza del 95% (IC95%) y el estadístico I<sup>2</sup> para estimar la heterogeneidad.

**Resultados.** La prevalencia de ictus en Europa ajustada por sexo fue 9,2% (IC95%: 4,4-14,0); en hombres fue 9,1% (IC95%: 4,7-16,6) y en mujeres 9,2% (IC95%: 4,1-14,4); se encontró una tendencia creciente con el aumento de la edad. La incidencia de ictus ajustada por sexo fue 191,9 por 100.000 personas-año (IC95%: 156,4-227,3); en hombres fue de 195,7 por 100.000 personas-año (IC95%: 142,4-249,0) y en mujeres 188,1 por 100.000 personas-año (IC95%: 138,6-237,7), con igual tendencia creciente con el aumento de la edad.

**Conclusiones.** La prevalencia de ictus en Europa alcanza un 9,2%. La incidencia se sitúa en 191,9 por 100.000 personas-año. La prevalencia de ictus ha aumentado mientras que la incidencia se mantiene estable en comparación con estudios realizados a comienzos del siglo XXI.

**Palabras clave.** Ictus. Epidemiología. Prevalencia. Incidencia. Metaanálisis.

#### ABSTRACT

**Background.** Stroke is the second cause of death and the first cause of disability in Europe. The number of stroke patients shows a rapidly increasing due to the increase in the elderly population. The aim of this meta-analysis is to evaluate the prevalence and incidence of stroke in Europe.

**Method.** We conducted a literature search in MEDLINE, SCOPUS, CINAHL Complete and EMBASE, using the keywords “stroke”, “cerebrovascular accident”, “epidemiology”, “prevalence”, “incidence” and “Europe”. In order to evaluate the quality and risk of bias, we used the Hoy’s modified scale for prevalence studies and the Newcastle Ottawa Scale for incidence studies. A random effects model with 95% confidence intervals (95%CI) was used for the meta-analysis. The I<sup>2</sup> statistic was applied to assess heterogeneity.

**Results.** The prevalence of stroke in Europe adjusted for sex was estimated at 9.2% (95%CI: 4.4-14.0). The prevalence was 9.1% (95%CI: 4.7-13.6) in men and 9.2% (95%CI: 4.1-14.4) in women, and increased with age. The incidence of stroke in Europe adjusted for sex was 191.9 per 100,000 person-years (95%CI: 156.4-227.3); it was 195.7 per 100,000 person-years (95%CI: 142.4-249.0) in men and 188.1 per 100,000 person-years (95%CI: 138.6-237.7) in women. Again, these rates increased with age.

**Conclusion.** The prevalence of stroke in Europe is 9.2%. The incidence of stroke in Europe is 191.9 per 100000 person-years. The prevalence of stroke has increased, whereas the incidence of stroke is stable in comparison with studies conducted at the beginning of the 21<sup>st</sup> century.

**Keywords.** Stroke. Epidemiology. Prevalence. Incidence. Meta-analysis.

1. Departamento de Especialidades Médicas. Facultad de Medicina. Universidad de La Frontera. Temuco. Chile.
2. Unidad de Neurología. Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena. Temuco. Chile.
3. Centro de Excelencia en Capacitación, Investigación y Gestión para la Salud Basada en Evidencia (CIGES). Facultad de Medicina. Universidad de La Frontera. Temuco. Chile.
4. Centro de Investigación en Epidemiología Cardiovascular y Nutricional (EPI-CYN). Facultad de Medicina. Universidad de La Frontera. Temuco. Chile.
5. Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad Pública de Navarra. Pamplona. Navarra. España.
6. Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IDISNA). Pamplona. Navarra. España.
7. Departamento de Medicina Preventiva. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. Navarra. España.
8. Departamento de Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de La Frontera. Temuco. Chile.
9. Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad de La Frontera. Temuco. Chile.

#### Correspondencia:

Álvaro Soto  
Departamento de Especialidades Médicas  
Facultad de Medicina  
Universidad de La Frontera  
Francisco Salazar  
01145 Temuco  
Chile  
E-mail: [alvaro.soto@ufrontera.cl](mailto:alvaro.soto@ufrontera.cl)

Recibido: 28/03/2021 • Revisado: 06/07/2021 • Aceptado: 05/08/2021



© 2022 Gobierno de Navarra. Artículo Open Access distribuido bajo Licencia Creative Commons Atribución-Compartir Igual 4.0 Internacional. Publicado por el Departamento de Salud del Gobierno de Navarra.

## INTRODUCCIÓN

El ictus es la segunda causa de muerte y la primera causa de discapacidad en Europa<sup>1,2</sup>. Entre un 20 y un 35% de los pacientes fallecen durante el primer mes tras el ictus, y aproximadamente un tercio de los sobrevivientes pierde su autonomía<sup>3-5</sup>. A pesar de los significativos avances en la prevención primaria y en el tratamiento agudo del ictus en las últimas décadas en Europa, el ictus sigue siendo una enfermedad devastadora<sup>6</sup>.

La incidencia de ictus en Europa, ajustada por edad, ha sido estimada entre 95 y 290/100.000 habitantes al año. Aproximadamente 1,1 millones de europeos sufren un ictus cada año; el 80% de los casos corresponden a ictus isquémico<sup>6</sup>. En un registro de base poblacional realizado en seis países europeos entre 2004 y 2006 se encontró un rango de incidencia total de ictus en hombres entre 101,2 a 293,3 por 100.000 habitantes; en mujeres el rango estuvo entre 63,0 y 158,7 por 100.000<sup>7</sup>. Se ha descrito un gradiente este-oeste y norte-sur (con mayores tasas de incidencia en países del este y del norte de Europa)<sup>6</sup>, variaciones geográficas que podrían estar relacionadas con factores ambientales, meteorológicos y genéticos, junto con diferencias en la distribución de factores de riesgo vascular y políticas de salud locales<sup>6</sup>. Según el *Global Burden Disease* (GBD), en 2016 se registraron en Europa occidental 1.036.438 casos incidentes de ictus, lo que supone una disminución del 22,7% en la tasa de incidencia ajustada por edad entre 1990 y 2016, mientras que en Europa central se registraron 467.197 casos incidentes con una disminución del 14,9% de la tasa de incidencia ajustada por edad para el mismo periodo<sup>8</sup>.

Pocos estudios han informado de la prevalencia de ictus en Europa, y ninguno de ellos proviene de países de Europa del Este<sup>6</sup>. La tasa de prevalencia global de ictus en Europa en el inicio del siglo XXI fue de 1,34%, lo que corresponde a seis millones de eventos prevalentes de ictus anualmente<sup>9</sup>. Las tasas de prevalencia de ictus van desde 5% en personas menores de 75 años a más de 10% en mayores de 80 años<sup>5</sup>. Como Europa está enfrentando el envejecimiento de su población (se espera que el número de personas mayores aumente un 35% entre 2017 y 2050<sup>10</sup>), el número absoluto de pacientes que sufran un ictus cada año va a aumentar inevitablemente en las próximas décadas<sup>6</sup>. Las proyeccio-

nes indican que, de acuerdo a un escenario estable de las tasas de incidencia, el envejecimiento de la población conducirá a un aumento en el número absoluto de casos de ictus desde 1,1 millones al año en 2000 a más de 1,5 millones al año para 2025<sup>5</sup>.

Es fundamental actualizar la epidemiología del ictus en Europa porque, al determinar las necesidades de implementación de servicios, esos datos facilitan elaborar políticas de salud destinadas a mejorar la prevención y manejo del ictus, y a evaluar futuras prioridades<sup>6</sup>.

Por ello, el objetivo de este trabajo fue analizar los estudios disponibles y estimar la prevalencia e incidencia de ictus en Europa.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión sistemática con metaanálisis realizada en septiembre de 2019. Se optó por realizar una revisión sistemática porque permite responder una pregunta clínica específica y representa el más alto nivel de evidencia<sup>11</sup>, y por un metaanálisis porque permite combinar cuantitativamente los resultados en un solo estimador puntual<sup>11</sup>. Con esto se espera aumentar el poder estadístico y obtener una perspectiva global de la epidemiología del ictus en Europa.

El protocolo del estudio fue registrado en PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*) con el número CRD42020151390<sup>12</sup>. La búsqueda se realizó en las bases de datos MEDLINE, SCOPUS, CINAHL Complete y EMBASE. La estrategia de búsqueda se muestra en la tabla 1. Se buscaron artículos publicados entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de agosto de 2019 para estudios de prevalencia e incidencia de ictus; debido a que los estudios de prevalencia fueron escasos se decidió ampliar la búsqueda hasta el 1 de enero de 2000. Se filtró por idioma (inglés, español, francés, italiano y portugués). La búsqueda se complementó con una revisión de las referencias de los artículos seleccionados para identificar estudios adicionales. Un investigador (AS) llevó a cabo la búsqueda y dos revisores de forma independiente realizaron el cribado de los artículos (AS y FGG); las discrepancias fueron discutidas entre ambos revisores. El informe del resultado de la búsqueda se expresa según las recomendaciones de la declaración PRISMA 2020<sup>13</sup>.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Resultados	Artículos seleccionados
MEDLINE	Stroke	1392	24
SCOPUS	AND (prevalence OR incidence OR epidemiology)	548	0
CINAHL Complete	AND Europe	175	0
EMBASE	Cerebrovascular accident AND (prevalence OR incidence OR epidemiology) AND Europe	209	0

Se seleccionaron estudios de acuerdo a los siguientes criterios: participantes de Europa, adultos, hombres o mujeres, con diagnóstico de ictus isquémico, hemorrágico (hemorragia intracerebral o hemorragia subaracnoidea) o indeterminado; los artículos debían contener datos sobre prevalencia o incidencia de ictus, y ser artículo original (estudio de carácter observacional o descriptivo), revisión sistemática o metaanálisis. Se excluyeron aquellos artículos que en su texto completo no dispusieran de datos epidemiológicos del ictus.

Los datos fueron extraídos por un investigador (AS) y revisados por otro investigador (FGG). Se recopilaban las características bibliométricas de cada artículo seleccionado (apellido del primer autor, año de publicación, país de publicación) y otros datos relevantes para los objetivos de la revisión: país de la población incluida en el estudio, número de participantes, características demográficas de la población (edad, sexo), tiempo o periodo medio de seguimiento (en años), casos de ictus para calcular la prevalencia, casos de ictus y personas-años en riesgo para el cálculo de la incidencia.

Para evaluar la calidad y riesgo de sesgo de los estudios de prevalencia se utilizó la escala de Hoy y col<sup>14</sup> modificada por van Timmeren y col<sup>15</sup>. Una puntuación total de 0 a 1 en el ítem de validez externa fue considerada un alto riesgo de sesgo; de 2 a 3, moderado y 4, bajo riesgo de sesgo; para la validez interna, 0 a 1: riesgo alto, 2-3: moderado y 4-5: bajo. En el caso de los estudios de incidencia se utilizó la Escala de Newcastle Ottawa<sup>16</sup>, que evalúa tres aspectos principales: selección del estudio (0-4 puntos), comparabilidad (0-2 puntos) y desenlaces (outcomes) del estudio (0-3 puntos). Puntuaciones más altas indican mayor calidad y menor riesgo de

sesgo. La evaluación de calidad de los estudios fue realizada por un investigador (AS) y los resultados fueron revisados por otro investigador (FGG).

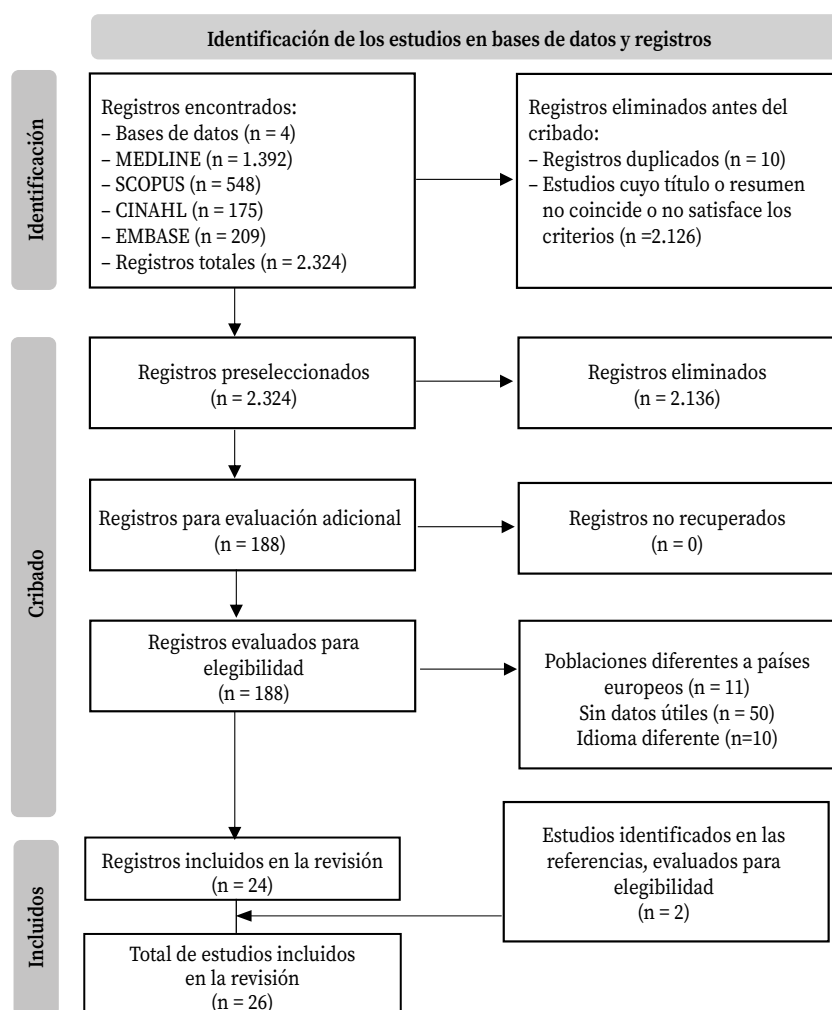
El análisis estadístico fue realizado con el programa STATA 16.0 (StataCorp, College Station, TX). Se realizaron metaanálisis diferentes para prevalencia e incidencia de ictus en general (isquémico, hemorrágico e indeterminado), utilizando un modelo de efectos aleatorios. Se calcularon intervalos de confianza del 95% (IC95%). Se utilizó la técnica de metarregresión<sup>\*</sup> para eliminar el efecto de confusión de la variable sexo, obteniendo el metaanálisis de la prevalencia e incidencia de ictus ajustado por sexo. Para los metaanálisis se excluyeron los estudios que analizasen únicamente un tipo específico de ictus. Se efectuaron subanálisis por edad, sexo y región europea. Se realizaron análisis de sensibilidad, replicando los resultados tras la exclusión de uno o más estudios para estudiar la robustez del análisis y la influencia del estudio eliminado; el criterio seguido fue eliminar estudios con sujetos menores de 45 años para incidencia y de 85 o más años para estudios de prevalencia. Para evaluar la heterogeneidad se usó el estadístico I<sup>2</sup>, que estima la proporción de variabilidad total entre los estudios explicada por heterogeneidad; se consideró como heterogeneidad alta si I<sup>2</sup> > 75%.

\* La metarregresión es una técnica estadística destinada a valorar las fuentes de heterogeneidad en un metaanálisis y equivale a un modelo de regresión en el que se emplea como variable dependiente la magnitud del efecto y como predictores se introducen una o varias variables independientes que podrían explicar las diferencias entre estudios.

**RESULTADOS**

La estrategia de búsqueda en las diversas bases de datos devolvió 2.324 estudios, 1.148 sobre prevalencia y 1.176 sobre incidencia, a los cuales se aplicaron los criterios de inclusión. Se eliminaron 2.136 registros antes del cribado: 10 duplicados y 2.126 cuyo título o resumen no coincidía o no satisfacía los criterios, por lo que se seleccionaron 188

registros para evaluación adicional. Se excluyeron 164: 93 por metodología diferente, 11 porque no incluían población europea, 50 cuyos datos no fueron útiles y 10 por idioma. Por tanto, 24 estudios fueron considerados para el metaanálisis, a los que se añadieron dos estudios nuevos provenientes de las referencias de los estudios encontrados. Finalmente, se incluyeron 26 estudios en la revisión y metaanálisis (Fig. 1).



**Figura 1.** Diagrama de flujo de la selección de artículos según el modelo PRISMA 2020.

De los 26 estudios incluidos, diez eran de corte transversal<sup>17-26</sup> y se incluyeron en los metaanálisis de prevalencia<sup>17-26</sup>; solo el trabajo de D'Alessandro y col<sup>22</sup> dio información sobre subtipos de ictus. Las áreas de estudio incluyeron los siguientes países:

España<sup>20,21</sup>, Alemania<sup>19,25</sup>, Italia<sup>18,22</sup>, Francia<sup>26</sup>, Suecia<sup>17,23,24</sup> y Finlandia<sup>23</sup> (Tabla 2). La mayoría de los estudios de prevalencia fueron de alta calidad, excepto los estudios de Díaz-Guzmán<sup>20</sup> y Fernández de Bobadilla y col<sup>21</sup> que registraron un alto riesgo

de sesgo en el ítem de validez externa (Anexo 1). El sesgo de publicación se muestra en la figura 1 del material suplementario.

Otros 16 eran estudios longitudinales prospectivos de base poblacional<sup>27-42</sup>, diez de los cuales se incluyeron en los metaanálisis de incidencia ajustada por sexo<sup>27-33,35-38,40,42</sup>. Los trabajos de Palm y col<sup>34</sup> y Nzwalo y col<sup>41</sup>, que solo incluyeron pacientes con hemorragia intracerebral, y el estudio de Satue y col<sup>39</sup>, que solo incluyó sujetos con ictus isquémico, fueron excluidos del metaanálisis de incidencia

global de ictus. Las áreas de estudio incluyeron los siguientes países: Italia<sup>27,31,35,36</sup>, España<sup>30,39</sup>, Alemania<sup>28,34</sup>, Croacia<sup>29,38</sup>, Grecia<sup>37,42</sup>, Inglaterra<sup>40</sup>, Portugal<sup>41</sup>, Irlanda<sup>32</sup> y Dinamarca<sup>33</sup> (Tabla 2). Los estudios de Bjorn-Mortensen y col<sup>33</sup>, Kadojic y col<sup>38</sup> y Satue y col<sup>39</sup> obtuvieron 8 puntos debido a dificultades para verificar el diagnóstico de ictus, y el resto alcanzaron la puntuación máxima (9 puntos), por lo que, en general, la calidad de los estudios de incidencia fue alta (Anexo 2). El sesgo de publicación se muestra en la figura 2 del material suplementario.

**Tabla 2.** Características de los estudios incluidos en la revisión

Estudios de prevalencia						
Autor País Año de publicación	Recolección de datos	Verificación de ictus	Tamaño de la muestra	Tipo de evento	Número de ictus	Calidad
Liebetrau y col <sup>17</sup> Suecia 2003	No declarado	Auto-reporte, informantes clave, registro clínico	494	Primero	93	7
Orlandi y col <sup>18</sup> Italia 2003	Abril- octubre 2001	Encuesta puerta a puerta, registro clínico, examen neurológico	2.260	Primero y recurrentes	277	8
Jungehülsing y col <sup>19</sup> Alemania 2008	No declarado	Cuestionario, examen neurológico	27.993	Primero y recurrentes	2.127	8
Díaz-Guzmán y col <sup>20</sup> España 2008	Enero 1994- 1995	Cuestionario, examen neurológico, registro clínico	5.278	Primero y recurrentes	257	6
Fernández de Bobadilla y col <sup>21</sup> España 2008	2006	Registro clínico	57.026	Primero	2.585	5
D'Alessandro y col <sup>22</sup> Italia 2010	No declarado	Cuestionario, registro clínico, médicos generales	6.930	Primero	102	8
Hornsten y col <sup>23</sup> Finlandia/Suecia 2012	2005-2007	Examen neurológico, entrevistas estructuradas, registro clínico	601	Primero	129	7
Andersson y col <sup>24</sup> Suecia 2012	1998-2007	Auto-reporte, informantes claves, registros de alta hospitalaria	591	Primero	127	7
Busch y col <sup>25</sup> Alemania 2013	2008-2011	Cuestionario, examen neurológico	5.842	Primero	168	7
Schnitzler y col <sup>26</sup> Francia 2014	2008-2009	Cuestionario, auto-reporte	33.896	Primero	542	7



Estudios de incidencia					
Autor País Año de publicación	Recolección de datos	Verificación de ictus	Tamaño muestral	Número de ictus	Calidad
Manobianca y col <sup>27</sup> Italia 2010	Enero 2001- diciembre 2002	Registros hospitalarios, MG, certificados de defunción	38.735	127	9
Palm y col <sup>28</sup> Alemania 2010	Enero 2006- diciembre 2007	MG, registros hospitalarios, hogares de ancianos, certificados de defunción	167.906	725	9
Pikija y col <sup>29</sup> Croacia 2012	Julio 2007- junio 2009	MG, registros hospitalarios, hogares de ancianos, certificados de defunción	184.115	1.017	9
Díaz-Guzmán y col <sup>30</sup> España 2012	Enero- diciembre 2006	Registros hospitalarios y ambulatorios	1.440.979	2.700	9
Grosso y col <sup>31</sup> Italia 2012	2002-2007	Registros hospitalarios, médicos de familia, certificados de defunción	53.875	39	9
Kelly y col <sup>32</sup> Irlanda 2012	Diciembre 2005- noviembre 2006	MG, registros hospitalarios, hogares de ancianos, certificados de defunción	294.529	485	9
Bjorn-Mortensen y col <sup>33</sup> Dinamarca 2013	2011-2012	Registro hospitalario	5.03	133	8
Palm y col <sup>34*</sup> Alemania 2013	Enero 2006- diciembre 2010	MG, registros hospitalarios, hogares de ancianos	167657	152	9
Corso y col <sup>35</sup> Italia 2013	Enero 2004- diciembre 2008	MG, registros hospitalarios, certificados de defunción	125.103	1.326	9
Janes y col <sup>36</sup> Italia 2013	Abril 2007- marzo 2009	MG, registros hospitalarios, certificados de defunción	306.624	640	9
Stranjalis y col <sup>37</sup> Grecia 2014	Junio 2010- mayo 2011	Registros hospitalarios y ambulatorios, certificados de defunción	86.436	197	9
Kadojić y col <sup>38</sup> Croacia 2015	Enero- diciembre 2005	MG	89.501	315	8
Satue y col <sup>39**</sup> España 2015	Diciembre 2008- noviembre 2011	Registro de alta hospitalaria	25.910	246	8
Ramadan y col <sup>40</sup> Inglaterra 2017	Mayo 2013- abril 2014	Registros hospitalarios y ambulatorios	273.327	541	9
Nzwalo y col <sup>41**</sup> Portugal 2017	Enero- diciembre 2015	Registro hospitalario, autopsias	280.081	82	9
Tsigoulis y col <sup>42</sup> Grecia 2018	Febrero 2010- enero 2012	Registros hospitalarios y ambulatorios	147.947	703	9

MG: médico general; \*: solo incluye pacientes con hemorragia intracerebral; \*\*: solo incluye pacientes con ictus isquémico.

La prevalencia de ictus en Europa ajustada por sexo fue 9,2% (IC95%: 4,4-14,0; n=10 estudios; I<sup>2</sup>=99,91%) (Tabla 3, Fig. 2). La prevalencia por sexo fue 9,1% (IC95%: 4,7-13,6; n=10 estudios; I<sup>2</sup>=99,86%) en los hombres y 9,2% (IC95%: 4,1-14,4; n=10 estudios; I<sup>2</sup>=99,93%) en las mujeres. Se encontró una tendencia creciente por grupos de edad. Desde el 0,3% (0,1-0,5) en menores de 55 años hasta el 14,9% (10,5-19,4) en mayores de 84 años. La prevalencia de ictus en los países del sur de Europa (España e Italia) fue de 5,7% (IC95%:

1,3-10,2; n=4 estudios; I<sup>2</sup>=99,84%), mientras que en los países del norte (Francia, Alemania, Suecia y Finlandia) fue de 12,2% (IC95%: 4,7-19,7; n=6 estudios; I<sup>2</sup>=99,94%).

Debido a la alta heterogeneidad observada, se realizó un análisis de sensibilidad excluyendo los estudios de Liebetrau y col<sup>17</sup>, Hornsten y col<sup>23</sup> y Andersson y col<sup>24</sup> (que incluyeron exclusivamente sujetos de 85 o más años). La prevalencia observada fue de 5,0% (IC95%: 2,2-7,8; n=7 estudios; I<sup>2</sup>=99,87%), manteniéndose alta la heterogeneidad.

**Tabla 3.** Metaanálisis de la prevalencia de ictus en Europa, por sexo y grupos de edad

Estudio Año	Edad (años)	Casos de ictus (total de sujetos)							
		Global	Sexo		Edad (años)				
			Hombres	Mujeres	< 55	55-64	65-74	75-84	>85
Liebetrau y col 2003 <sup>17</sup>	85	93 (494)	24 (143)	69 (351)	-	-	-	-	93 (494)
Orlandi y col 2003 <sup>18</sup>	≥ 65	277 (2.260)	152 (1.004)	125 (1.256)	-	-	98 (1124)	138 (888)	41 (248)
Jungehülsing y col 2008 <sup>19</sup>	≥ 50	2127 (27.993)	949 (12.171)	1.170 (15.822)	-	436 (7.924)	619 (9384)	458 (4400)	-
Díaz-Guzmán y col 2008 <sup>20</sup>	≥ 65	257 (5.278)	117 (2.238)	140 (3.040)	-	-	104 (3059)	104 (1697)	49 (522)
Fernández de Bobadilla y col 2008 <sup>21</sup>	> 30	2585 (57.026)	1504 (25.776)	1.081 (31.250)	-	-	-	-	-
D'Alessandro y col 2010 <sup>22</sup>	35-96	102 (6.930)	43 (3.223)	59 (3.707)	8 (4.305)	16 (986)	40 (486)	23 (599)	15 (194)
Hornsten y col 2012 <sup>23</sup>	≥ 85	129 (601)	39 (178)	90 (423)	-	-	-	-	129 (601)
Andersson y col 2012 <sup>24</sup>	97	127 (591)	19 (107)	108 (484)	-	-	-	-	127 (591)
Busch y col 2013 <sup>25</sup>	40-79	168 (5.842)	91 (2.769)	77 (3.073)	4 (423)	8 (609)	22 (535)	27 (375)	-
Schnitzler y col 2014 <sup>26</sup>	≥ 18	542 (33.896)	257 (15.092)	282 (18.804)	60 (15.074)	-	125 (4309)	134 (2196)	87 (915)
<b>Metaanálisis</b>									
% (IC95%)		9,2 <sup>s</sup> (4,4-14,0)	9,1 (4,7-13,6)	9,2 (4,1-14,4)	0,3 (0,1-0,5)	2,8 (0,2-5,5)	5,5 (3,5-7,5)	8,1 (4,9-11,4)	14,9 (10,5-19,4)
I <sup>2</sup> (%)		99,91	99,86	99,93	75,52	97,57	97,22	97,24	93,41

§: metarregresión; IC: intervalo de confianza; I<sup>2</sup>: índice de inconsistencia (heterogeneidad).

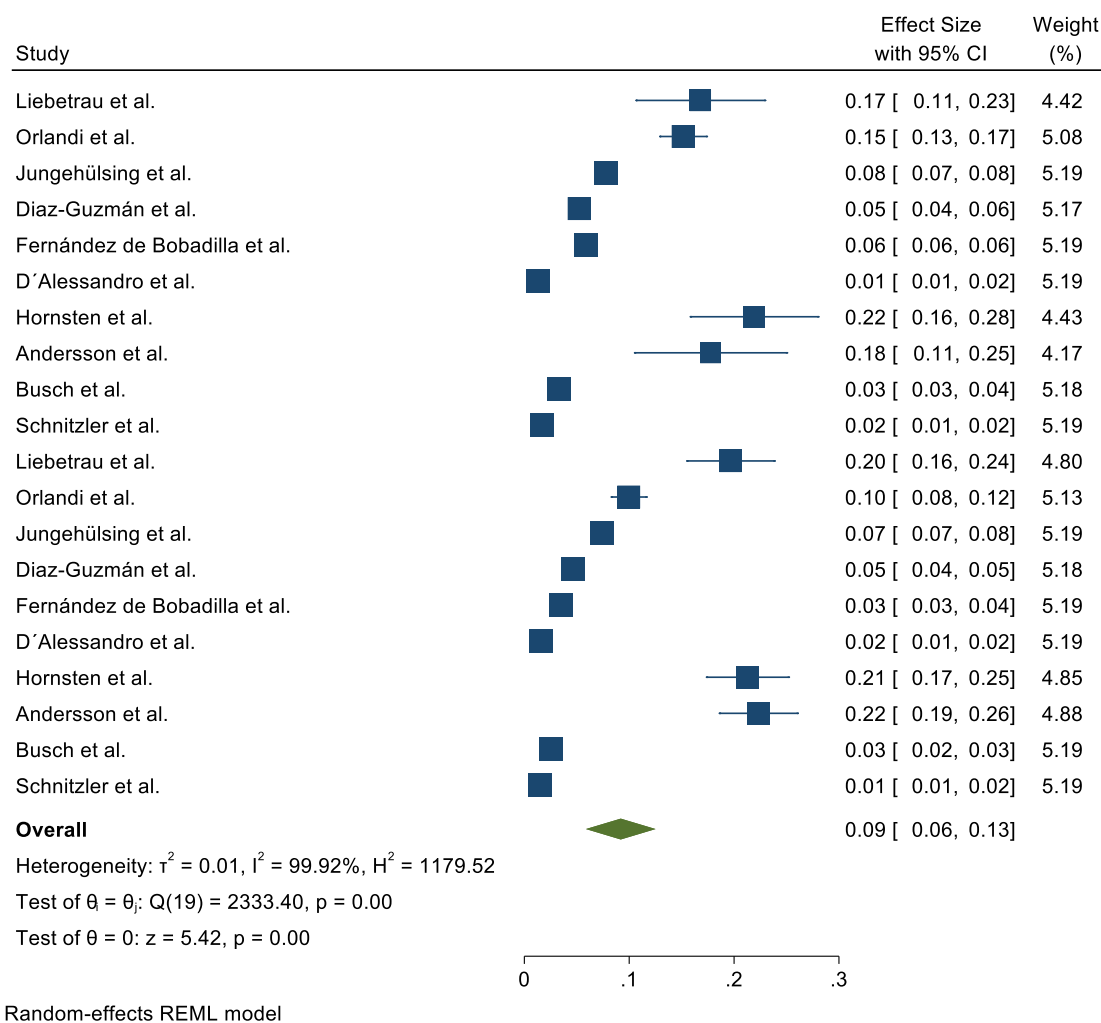


Figura 2. Diagrama de bosque (forest plot). Prevalencia de ictus en Europa ajustada por sexo.

La incidencia de ictus en Europa ajustada por sexo fue 191,9 por 100.000 personas-año (IC95%: 156,4-227,3; n=10 estudios;  $I^2=99,13\%$ ) (Tabla 4, Fig. 3), siendo 195,7 por 100.000 personas-año (IC95%: 142,4-249,0; n=10 estudios;  $I^2=99,26\%$ ) en hombres y 188,1 por 100.000 personas-año (IC95%: 138,6-237,7; n=10 estudios;  $I^2=98,86\%$ ) en mujeres. La incidencia global de ictus fue 204,5 por 100.000 personas-año (IC95%: 159,8-249,2; n=13 estudios;  $I^2=100\%$ ), aumentando con la edad desde 4,7 en menores de 35 años hasta 1.694,0 por 100.000 personas-año en mayores de 84 años. La incidencia de ictus isquémico fue 163,6 (125,0-202,1) por 100.000 personas-año, muy superior a la incidencia de hemorragia intracerebral (23,2; IC95%: 18,1-28,4) hemorragia subaracnoidea (6,7; IC95%: 4,8-8,6)

e ictus indeterminado (10,0; IC95%: 4,0-16,0). La incidencia en los países del sur de Europa (Grecia, Italia, España y Croacia) fue 214,1 por 100.000 personas-año (IC95%: 151,5-276,8; n=9 estudios;  $I^2=99,62\%$ ), mientras que en el norte de Europa (Inglaterra, Alemania, Irlanda, y Dinamarca) fue 183,6 por 100.000 personas-año (IC95%, 142,4-224,9; n=4 estudios;  $I^2=95,49\%$ ).

Debido a la elevada heterogeneidad observada, se realizó un análisis de sensibilidad excluyendo el estudio de Groppo y col<sup>31</sup> (la incidencia fue baja debido a que incluyó sujetos entre 15 y 44 años); se obtuvo una incidencia de 220,4 por 100.000 personas-año (IC95%: 186,7-254,1; n=12 estudios;  $I^2=98,11\%$ ), manteniéndose alta la heterogeneidad.

**Tabla 4.** Metaanálisis de la incidencia de ictus en Europa (personas-año en riesgo) por sexo y grupos de edad

Estudio Año	Edad (años) Seguimiento medio (años)	Casos de ictus (personas-año en riesgo)										
		Global	Sexo		Edad (años)							
			Hombres	Mujeres	< 35	35-44	45-54	55-64	65-74	75-84	≥85	
Manobianca y col 2010 <sup>27</sup>	- 2	127 (77.470)	77 (38.064)	50 (39.406)	1 (34.727)	1 (12.474)	6 (10.156)	17 (7.817)	23 (6.585)	45 (4.174)	34 (1.537)	
Palm y col 2010 <sup>28</sup>	26-102 2	725 (335.812)	350 (166.034)	375 (169.778)	4 (131.582)	14 (55.618)	66 (47.882)	112 (36.824)	194 (36.808)	232 (20.938)	103 (6.160)	
Pikija y col 2012 <sup>29</sup>	72,1 (11,8)* 2	1.017 (368.230)	474 (179.201)	543 (189.128)	-	-	-	-	-	-	-	
Díaz- Guzmán y col 2012 <sup>30</sup>	18-101 1	2700 (1.440.979)	1.442 (711.950)	1258 (729.029)	28 (443.697)	79 (275.523)	149 (224.702)	314 (179.261)	578 (157.602)	989 (119.629)	563 (40.565)	
Grosso y col 2012 <sup>31</sup>	15-44 6	39 (323.250)	21 (162.048)	18 (161.202)	7 (177.642)	32 (145.608)	-	-	-	-	-	
Kelly y col 2012 <sup>32</sup>	70,1 (14,0)* 1	485 (294.529)	241	244	-	-	-	-	-	-	-	
Bjorn- Mortensen y col 2013 <sup>33</sup>	60 (53-69)# 2	133 (100.680)	74 (37.582)	82 (49.078)	1 (13.194)	13 (12.466)	29 (17.488)	52 (9.308)	45 (5.050)	16 (1.922)	-	
Corso y col 2013 <sup>35</sup>	75 (13,7)* 5	1326 (625.515)	651 (625.515)	675 (317.575)	-	53 (328.070)	59 (89.460)	135 (78.165)	300 (67.560)	483 (46.465)	269 (15.795)	
Janes y col 2013 <sup>36</sup>	76,2 (13,8)* 2	640 (306.624)	295 (145.926)	345 (160.698)	-	19 (153.586)	25 (42.158)	56 (41.550)	131 (35.562)	223 (24.654)	186 (9.114)	
Stranjalis y col 2014 <sup>37</sup>	46-102 1	197 (86.436)	112 (42.597)	85 (43.839)	-	0 (45.546)	10 (10.489)	25 (10.185)	48 (9.019)	72 (8.316)	42 (2.881)	
Kadojić y col 2015 <sup>38</sup>	- 1	315 (89.501)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Ramadan y col 2018 <sup>40</sup>	≥ 18 1	521 (236.168)	-	-	-	30 (123.012)	40 (39.394)	81 (32.805)	123 (20.797)	137 (14.540)	110 (5.620)	
Tsivgoulis (2018) <sup>42</sup>	75 (11,7)* 2	703 (23.9610)	371 (119.926)	332 (119.684)	3 (40.776)	3 (40.184)	17 (36.774)	46 (36.724)	87 (32.162)	256 (34.866)	285 (18.124)	
<b>Metaanálisis</b>												
Tasa de incidencia		191,9	195,7	188,1	4,7	19,1	83,9	229,0	458,7	918,7	1.694,0	
(IC95%)		(156,4- 227,3) <sup>s</sup>	(142,4- 249,0)	(138,5- 237,7)	(2,9-6,4)	(813,4-24,8)	(60,2- 107,6)	(158,5- 299,4)	(363,2- 554,2)	(828,0- 1.009,4)	(1.512,6- 1.875,4)	
I <sup>2</sup> (%)		99,13	99,26	98,86	16,77	75,89	87,18	95,93	94,07	78,57	74,66	

\*: media (desviación típica); #: mediana (rango intercuartílico); \$: metarregresión; IC: intervalo de confianza; I<sup>2</sup>: índice de inconsistencia (heterogeneidad).

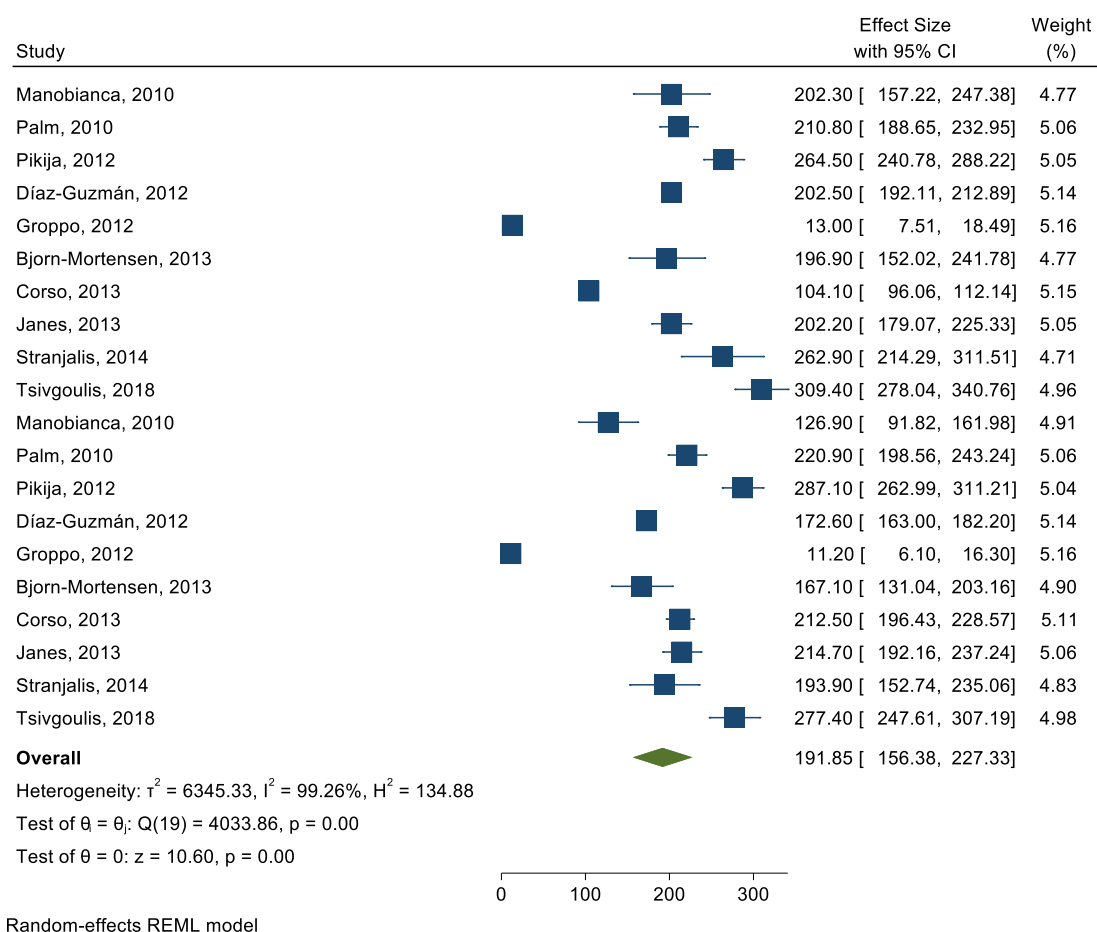


Figura 3. Diagrama de bosque (*forest plot*). Incidencia de ictus en Europa ajustada por sexo.

## DISCUSIÓN

Es esencial disponer de datos confiables acerca de la prevalencia e incidencia del ictus para calcular la carga de la enfermedad y para planificar estrategias de prevención y de tratamiento de los pacientes<sup>5</sup>.

En esta revisión sistemática y metaanálisis encontramos una prevalencia de ictus ajustada por sexo de un 9,2%, con un aumento con la edad que alcanzó a 14,9% en personas de 85 o más años. Esta cifra es significativamente mayor a la registrada a inicios del siglo XXI (5% en menores de 75 años y >10% en sujetos mayores de 80)<sup>5</sup> y a los resultados comunicados por Di Carlo y col en el año 2000 (prevalencia de ictus de 4,84% en el grupo de 65 a 84 años, y de 7,06% en pacientes de más de 74 años)<sup>43</sup>, lo que podría explicarse por el envejecimiento rápidamente progresivo de la población europea y por un mayor porcentaje de supervivientes debido al aumento del acceso al tratamiento agudo del ictus

en Europa<sup>44</sup>. Nuestros resultados también son mucho mayores que la prevalencia del 1,34% obtenida por el estudio de GBD 2010<sup>6</sup>, discrepancia que puede deberse a diferencias metodológicas, ya que hemos utilizado estudios epidemiológicos mientras que el GBD utilizó un modelo matemático.

La prevalencia de ictus encontrada en nuestro estudio también es mayor a la registrada en adultos de Estados Unidos (EEUU) en 2018, donde alcanzó un 2,7%; la prevalencia más baja se registró en Minnesota (1,9%) y la más alta en Alabama (4,3%)<sup>45</sup>. Esto podría ser explicado por un mayor envejecimiento o un deficiente control de los factores de riesgo cerebrovascular en la población europea.

La incidencia de ictus ajustada por sexo entre 2010 y 2019 fue de 191,9 por 100.000 personas-año, dato que concuerda con la revisión de Béjot y col que describió incidencias estandarizadas por edad, a comienzos del siglo XXI, de 95 a 290/100.000 al año<sup>6</sup>. También coincide con el GBD 1990-2010, que estimó

para 2010 una incidencia de 138,93 (130,55-148,09) en menores de 75 años y de 2.724,14 (2.553,85-2.899,80) en 75 y más años en países de altos ingresos<sup>46</sup>.

En nuestro metaanálisis encontramos una incidencia levemente mayor de ictus en hombres (195,7 vs 188,1 por 100.000 personas-año) que difiere de los resultados del registro EROS (2009), que encontró una incidencia en hombres casi el doble que en mujeres (101,2-239,3 vs 63,0-158,7 por 100.000 personas-año)<sup>7</sup>. Estas diferencias podrían deberse a que los países en los que estaban ubicados los seis centros del registro EROS son distintos a los incluidos en nuestro metaanálisis.

Se ha comunicado que la carga de ictus difiere considerablemente entre países europeos: la incidencia y la letalidad del ictus continúa siendo mayor en países de Europa central y del este, comparada con países del norte, occidente y sur<sup>47</sup>. Aunque en nuestro estudio estimamos una prevalencia de ictus de 12,2% en países del norte y de 5,7% en países del sur de Europa, nuestro metaanálisis no encontró diferencia significativa entre las incidencias estimadas de países del norte y sur de Europa. Para nuestra revisión no encontramos estudios de prevalencia ni incidencia de países de Europa del este, por lo que se mantiene la incertidumbre acerca de la epidemiología del ictus en estos países.

La incidencia de ictus encontrada en nuestro metaanálisis es menor que la comunicada para EEUU, que fue de 373 (351-396) por 100.000 personas-año en el periodo 1987-2011, con una incidencia de 219 por 100.000 personas-año en menores de 65 años y de 529 en mayores de 64<sup>48</sup>. Un estudio previo, publicado en 2001, había comunicado una incidencia de ictus de 208 por 100.000 habitantes<sup>49</sup>. La población estadounidense es comparable a la europea tanto en proporción de ancianos como en condiciones de vida, por lo que las discrepancias podrían deberse a diferencias en los estilos de vida, como la adopción de la dieta mediterránea, cuya mayor adhesión según sugieren algunos autores puede estar relacionada con una disminución del riesgo de padecer ictus, particularmente en mujeres<sup>50</sup>. La población estadounidense tiene mayor prevalencia de eventos cardiovasculares, hipertensión, diabetes, tabaquismo y obesidad que contribuyen en mayor medida al riesgo de ictus. Por otra parte, la incidencia obtenida en nuestro estudio es mayor que la comunicada en Japón, donde la incidencia cruda de ictus ha sido estimada en 165,0 (155,5-174,8) por 100.000 personas-año, según un registro realizado en la localidad

de Shiga y publicado en 2017<sup>51</sup>. En otro estudio, de 2013, realizado en Kurashiki, la incidencia de ictus fue de 159,8 (148,4-171,1) por 100.000 personas-año<sup>52</sup>. Si bien Japón es un país con una población envejecida, su baja incidencia de ictus probablemente se deba a la adopción de estilos de vida saludables con un papel protector, como la dieta basada en vegetales y lácteos en detrimento del patrón de alimentos de origen animal<sup>53</sup>.

Debido a la elevada asociación entre edad y ocurrencia de ictus, es de suma importancia la detección precoz y el manejo adecuado de los factores de riesgo cerebrovascular modificables para reducir su prevalencia e incidencia. El estudio de casos y controles INTERSTROKE, realizado en 22 países, demostró que diez factores de riesgo daban cuenta del 88,1% (IC 95%: 82,3-99,2) del riesgo atribuible poblacional de ictus<sup>54</sup>. Debido a que la mayor parte de estos factores de riesgo son modificables, se sugiere que las intervenciones dirigidas a disminuir la presión arterial, promover la actividad física, cesar el consumo de tabaco y llevar una dieta saludable podrían reducir significativamente la carga de ictus<sup>54</sup>. Para esto se requiere una combinación de estrategias de prevención a nivel poblacional e individual, en sujetos de alto riesgo<sup>55</sup>. Asimismo, el estudio GBD 2010 encontró que los tres factores de riesgo más importantes para el ictus eran la presión arterial elevada, el tabaquismo y el consumo de alcohol<sup>56</sup>, con elevada prevalencia en varios países de Europa central y del este<sup>55</sup> y otros factores de riesgo no modificables como edad, sexo y etnia, que contribuyen significativamente a la incidencia de ictus<sup>55</sup>. El Plan de Acción Europeo de Ictus 2018-2030 contempla una serie de medidas con el objetivo de disminuir el número absoluto de ictus en Europa para el año 2030 en un 10%<sup>10</sup> resumidas en cuatro objetivos: 1) conseguir acceso universal a tratamientos de prevención primaria basados en predictores de riesgo más personalizados; 2) implementar estrategias nacionales de intervenciones de salud pública multisectoriales que promuevan y faciliten estilos de vida saludables, y reduzcan factores ambientales, socioeconómicos y educativos que aumentan el riesgo de ictus; 3) realizar cribado basado en la evidencia y programas de tratamiento para factores de riesgo de ictus en todos los países europeos; 4) detectar la hipertensión y controlar la presión arterial del 80% de las personas hipertensas.

Dentro de las fortalezas de este estudio podemos destacar su novedad, puesto que, según nuestro co-

nocimiento, no existe ningún metaanálisis sobre la prevalencia y la incidencia de ictus en Europa, en particular basado en artículos publicados desde el año 2000 a la fecha. Además, nuestro estudio muestra resultados originales con un alto nivel de evidencia científica. Los estudios de prevalencia e incidencia de ictus fueron de alta calidad y bajo riesgo de sesgo según las escalas de evaluación utilizadas. Asimismo, para la selección de estudios de incidencia nos basamos en los criterios de *un estudio ideal* enunciados por Sudlow y Warlow para facilitar la comparación de estudios sobre incidencia de ictus<sup>57,58</sup>. Por otra parte, nos parece que el modelo de efectos aleatorios es adecuado para realizar metaanálisis de estudios que poseen alta heterogeneidad.

Las principales limitaciones del estudio son la elevada heterogeneidad detectada en los estudios de prevalencia e incidencia, y la dificultad para extrapolar dichos resultados dentro y entre países, ya que ninguno de los estudios originales fue diseñado específicamente para representar a la población de un determinado país<sup>5</sup>. Otras limitaciones son un menor número de estudios de prevalencia que de incidencia, provenientes de un número limitado de países de Europa central y occidental, y la realización por un solo investigador de la búsqueda de artículos, la extracción de datos y la evaluación de la calidad de los estudios seleccionados, lo que podría reducir la fiabilidad de los resultados obtenidos.

En conclusión, este metaanálisis muestra aumento de la prevalencia y estabilidad de la incidencia del ictus en Europa en los últimos años; ambos parámetros aumentan en función de la edad. Estos resultados permiten actualizar nuestro conocimiento sobre la epidemiología del ictus en Europa. Sería recomendable realizar estudios similares y de tendencias de la prevalencia e incidencia del ictus en otras regiones del mundo.

---

#### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

---

#### Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación externa para la realización de este estudio.

---

#### Agradecimientos

No aplica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. WILKINS E, WILSON L, WICKRAMASINGHE K, BHATNAGAR P, LEAL J, LUENGO-FERNANDEZ R et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. Brussels: European Heart Network, 2017. <http://www.ehnheart.org/images/CVD-statistics-report-August-2017.pdf>
2. TOWNSEND N, WILSON L, BHATNAGAR P, WICKRAMASINGHE K, RAYNER M, NICHOLS M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 2016; 37: 3232-3245. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw334>
3. FEIGIN VL, LAWES CM, BENNETT DA, BARKER-COLLO SL, PARAG V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol* 2009; 8: 355-369. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70025-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70025-0)
4. HEUSCHMANN PU, WIEDMANN S, WELLWOOD I, RUDD A, DI CARLO A, BEJOT Y et al. European Registers of Stroke. Three-month stroke outcome: the European Registers of Stroke (EROS) investigators. *Neurology* 2011; 76: 159-165. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318206ca1e>
5. TRUELSEN T, PIECHOWSKI-JOZWIAK B, BONITA R, MATHERS C, BOGOUSLAVSKY J, BOYSEN G. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol* 2006; 13: 581-598. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01138.x>
6. BÉJOT Y, BAILLY H, DURIER J, GIROUD M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2016.10.003>
7. The European Registers of Stroke (EROS) Investigators. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke* 2009; 40: 1557-1563. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.535088>
8. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2016. *Lancet Neurol* 2019; 18: 439-458. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30034-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30034-1)
9. TRUELSEN T, EKMAN M, BOYSEN G. Cost of stroke in Europe. *Eur J Neurol* 2005; 12 (Suppl 1): 78-84. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2005.01199.x>
10. NORRVING B, BARRICK J, DAVALOS A, DICHGANS M, CORDONNIER C, GUEKHT A et al. Action plan for stroke in Europe 2018-2030. *Eur Stroke J* 2018; 3: 309-336. <https://doi.org/10.1177/2396987318808719>
11. LETELIER L, MANRÍQUEZ J, RADA G. Revisiones sistemáticas y metaanálisis: ¿son la mejor evidencia? *Rev Méd Chile* 2005; 133: 246-249. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872005000200015>
12. International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO). Consultado el 19 de mayo de 2020. [https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/151390\\_PROTOCOL\\_20190918.pdf](https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/151390_PROTOCOL_20190918.pdf)
13. PAGE MJ, MCKENZIE JE, BOSSUYT PM, BOUTRON I, HOFFMANN TC, MULROW CD et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic

- reviews. *BMJ* 2021; 372: n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
14. HOY D, BROOKS P, WOOLF A, BLYTH F, MARCH L, BAIN C et al. Assessing risk of bias in prevalence studies: modification of an existing tool and evidence of interrater agreement. *J Clin Epidemiol* 65, 934-939. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.11.014>
  15. VAN TIMMEREN EA, VAN DER SCHANS CP, VAN DER PUTTEN AAJ, KRIJNEN WP, STEENBERGEN HA, VAN SCHROJENSTEIN LANTMAN-DE VALK HMJ et al. Physical health issues in adults with severe or profound intellectual and motor disabilities: a systematic review of cross-sectional studies. *J Intellect Disabil Res* 2017; 61: 30-49. <https://doi.org/10.1111/jir.12296>
  16. WELLS G, SHEA B, O'CONNELL D, PETERSON J, WELCH V, LOSOS M. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. The Ottawa: Hospital Research Institute. Consultado el 17 de marzo de 2020. [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
  17. LIEBETRAU M, STEEN B, SKOOG I. Stroke in 85-year-olds: prevalence, incidence, risk factors, and relation to mortality and dementia. *Stroke* 2003; 34: 2617-2622. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000094420.80781.A9>
  18. ORLANDI G, GELLI A, FANUCCHI S, TOGNONI G, ACERBI G, MURRI L. Prevalence of stroke and transient ischaemic attack in the elderly population of an Italian rural community. *Eur J Epidemiol* 2003; 18: 879-882. <https://doi.org/10.1023/a:1025639203283>
  19. JUNGEHÜLSING GJ, MÜLLER-NORDHORN J, NOLTE CH, ROLL S, ROSSNAGEL K, REICH A et al. Prevalence of stroke and stroke symptoms: a population-based survey of 28,090 participants. *Neuroepidemiology* 2008; 30: 51-57. <https://doi.org/10.1159/000115750>
  20. DÍAZ-GUZMÁN J, BERMEJO-PAREJA F, BENITO-LEÓN J, VEGA S, GABRIEL R, MEDRANO MJ. Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Prevalence of stroke and transient ischemic attack in three elderly populations of central Spain. *Neuroepidemiology* 2008; 30: 247-253. <https://doi.org/10.1159/000135643>
  21. FERNÁNDEZ DE BOBADILLA J, SICRAS-MAINAR A, NAVARRO-ARTIEDA R, PLANAS-COMES A, SOTO-ÁLVAREZ J, SÁNCHEZ-MAESTRE C et al. Estimation of the prevalence, incidence, comorbidities and direct costs associated to stroke patients requiring care in an area of the Spanish population. *Rev Neurol* 2008; 46: 397-405.
  22. D'ALESSANDRO G, GALLO F, VITALIANO A, DEL COL P, GORRAZ F, DE CRISTOFARO R et al. Prevalence of stroke and stroke-related disability in Valle d'Aosta, Italy. *Neurol Sci* 2010; 31: 137-141. <https://doi.org/10.1007/s10072-009-0174-z>
  23. HORNSTEN C, MOLANDER L, GUSTAFSON Y. The prevalence of stroke and the association between stroke and depression among a very old population. *Arch Gerontol Geriatr* 2012; 55: 555-559. <http://dx.doi.org/10.1016/j.archger.2012.04.012>
  24. ANDERSSON M, GUO X, BÖRJESSON-HANSON A, LIEBETRAU M, ÖSTLING S, SKOOG I. A population-based study on dementia and stroke in 97 year olds. *Age Ageing* 2012; 41: 529-533. <https://doi.org/10.1093/ageing/afs040>
  25. BUSCH MA, SCHIENKIEWITZ A, NOWOSSADECK E, GÖSSWALD A. Prevalence of stroke in adults aged 40-79 years in Germany: Results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl* 2013; 56: 656-660. <https://doi.org/10.1007/s00103-012-1659-0>
  26. SCHNITZLER A, WOIMANT F, TUPPIN P, DE PERETTI C. Prevalence of self-reported stroke and disability in the French adult population: a transversal study. *PLoS One* 2014; 9: e115375. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0115375>
  27. MANOBIANCA G, ZOCCOLELLA S, PETRUZZELLIS A, MICCOLI A, LOGROSCINO G. The incidence of major stroke subtypes in southern Italy: a population-based study. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1148-1155. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.02983.x>
  28. PALM F, URBANEK C, ROSE S, BUGGLE F, BODE B, HENNERICI MG et al. stroke incidence and survival in Ludwigshafen am Rhein, Germany: the Ludwigshafen Stroke Study (LuStt). *Stroke* 2010; 41: 1865-1870. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.592642>
  29. PIKIJA S, CVETKO D, MALOJČIĆ B, TRKANJEC Z, PAVLIČEK I, LUKIĆ A et al. A population-based prospective 24-month study of stroke: incidence and 30-day case-fatality rates of first-ever strokes in Croatia. *Neuroepidemiology* 2012; 38: 164-171. <https://doi.org/10.1159/000336114>
  30. DÍAZ-GUZMÁN J, EGIDO JA, GABRIEL-SÁNCHEZ R, BARBERÁ-COMES G, FUENTES-GIMENO B, FERNÁNDEZ-PÉREZ C. IBERICTUS study investigators of the stroke project of the Spanish Cerebrovascular Diseases Study Group. Stroke and transient ischemic attack incidence rate in Spain: the IBERICTUS study. *Cerebrovasc Dis* 2012; 34: 272-281. <https://doi.org/10.1159/000342652>
  31. GROPPA E, DE GENNARO R, GRANIERI G, FAZIO P, CESNIK E, GRANIERI E et al. Incidence and prognosis of stroke in young adults: a population-based study in Ferrara, Italy. *Neurol Sci* 2012; 33: 53-58. <https://doi.org/10.1007/s10072-011-0654-9>
  32. KELLY PJ, CRISPINO G, SHEEHAN O, KELLY L, MARNANE M, MERWICK A et al. Incidence, event rates, and early outcome of stroke in Dublin, Ireland: the North Dublin population stroke study. *Stroke* 2012; 43: 2042-2047. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.645721>
  33. BJORN-MORTENSEN K, LYNNGAARD F, PEDERSEN ML. Incidence of Greenlandic stroke-survivors in Greenland: a 2-year cross-sectional study. *Int J Circumpolar Health* 2013; 72: 22626. <http://dx.doi.org/10.3402/ijch.v72i0.22626>
  34. PALM F, HENSCHKE N, WOLF J, ZIMMER K, SAFER A, SCHRÖDER RJ et al. Intracerebral haemorrhage in a population-based stroke registry (LuStt): incidence, aetiology, functional outcome and mortality. *J Neurol* 2013; 260: 2541-2550. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7013-0>
  35. CORSO G, BOTTACCHI E, GIARDINI G, DI GIOVANNI M, MELONI T, CAMPAGNONI MP et al. Epidemiology of stroke in Northern Italy: the Cerebrovascular Aosta Re-



- gistry, 2004-2008. *Neurol Sci* 2013; 34: 1071-1081. <https://doi.org/10.1007/s10072-012-1185-8>
36. JANES F, GIGLI GL, D'ANNA L, CANCELLI I, PERELLI A, CANAL G et al. Stroke incidence and 30-day and six-month case fatality rates in Udine, Italy: a population-based prospective study. *Int J Stroke* 2013; 8 (Suppl A100): 100-105. <https://doi.org/10.1111/ijfs.12000>
  37. STRANJALIS G, KALAMATIANOS T, GATZONIS S, LOUFARDAKI M, TZAVARA C, SAKAS DE. The incidence of the first-ever stroke in a Mediterranean island population: the isle of Lesbos stroke study. *Neuroepidemiology* 2014; 43: 206-212. <https://doi.org/10.1159/000365849>
  38. KADOJIĆ D, DEMARIN V, DIKANOVIĆ M, LUSIĆ I, TUSKAN-MOHAR L, TRKANJEC Z et al. Incidence of stroke and transient ischemic attack in Croatia: a population based study. *Coll Antropol* 2015; 39: 723-727.
  39. SATUE E, VILA-CORCOLES A, OCHOA-GONDAR O, DE DIEGO C, FORCADELL MJ, RODRIGUEZ-BLANCO T et al. Incidence and risk conditions of ischemic stroke in older adults. *Acta Neurol Scand* 2016; 134: 250-257. <https://doi.org/10.1111/ane.12535>
  40. RAMADAN H, PATTERSON C, MAGUIRE S, MELVIN I, KAIN K, TEALE E et al. Incidence of first stroke and ethnic differences in stroke pattern in Bradford, UK: Bradford Stroke Study. *Int J Stroke* 2018; 13: 374-378. <https://doi.org/10.1177/1747493017743052>
  41. NZWALO H, NOGUEIRA J, FÉLIX C, GUILHERME P, BAPTISTA A, FIGUEIREDO T et al. Incidence and case-fatality from spontaneous intracerebral hemorrhage in a southern region of Portugal. *J Neurol Sci* 2017; 380: 74-78. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.07.006>
  42. TSIVGOULIS G, PATOUSI A, PIKILIDOU M, BIRBILIS T, KATSANOS AH, MANTATZIS M et al. Stroke incidence and outcomes in Northeastern Greece: The Evros Stroke Registry. *Stroke* 2018; 49: 288-295. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.019524>
  43. DI CARLO A, LAUNER LJ, BRETELER MM, FRATIGLIONI MD, LOBO A, MARTÍNEZ-LAGE J et al. Frequency of stroke in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. ILSA Working Group and the Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Italian Longitudinal Study on Aging. Neurology* 2000, 54 (Suppl 5): S28-S33.
  44. AGUIAR DE SOUSA D, VON MARTIAL R, ABILLEIRA S, GATTRINGER T, KOBAYASHI A, GALLOFRÉ M et al. Access to and delivery of acute ischaemic stroke treatments: a survey of national scientific societies and stroke experts in 44 European countries. *Eur Stroke J* 2019; 4: 13-28. <https://doi.org/10.1177/2396987318786023>
  45. BENJAMIN EJ, VIRANI SS, CALLAWAY CW, CHAMBERLAIN AM, CHANG AR, CHENG S et al. Heart disease and stroke statistics 2018 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2018; 137: e67-e492. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000558>
  46. FEIGIN VL, FOROUZANFAR MH, KRISHNAMURTHI R, MENSAH GA, CONNOR M, BENNETT DA et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2014; 383: 245-254. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61953-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61953-4)
  47. FEIGIN VL, NORRVING B, MENSAH GA. Global burden of stroke. *Circ Res* 2017; 120: 439-448. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308413>
  48. KOTON S, SCHNEIDER AL, ROSAMOND WD, SHAHAR E, SANG Y, GOTTESMAN RF et al. Stroke incidence and mortality trends in US communities, 1987 to 2011. *JAMA* 2014; 312: 259-268. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.7692>
  49. WILLIAMS GR. Incidence and characteristics of total stroke in the United States. *BMC Neurol* 2001; 1: 2. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-1-2>
  50. PATERSON KE, MYINT PK, JENNINGS A, BAIN LKM, LENTJES MAH, KHAW K et al. Mediterranean diet reduces risk of incident stroke in a population with varying cardiovascular disease risk profiles. *Stroke* 2018; 49: 2415-2420. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.020258>
  51. TAKASHIMA N, ARIMA H, KITA Y, FUJII T, MIYAMATSU N, KOMORI M et al. Incidence, management and short-term outcome of stroke in a general population of 1.4 million Japanese: Shiga stroke registry. *Circ J* 2017; 81: 1636-1646. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-17-0177>
  52. IGUCHI Y, KIMURA K, SONE K, MIURA H, ENDO H, YAMAGATA D et al. stroke incidence and usage rate of thrombolysis in a Japanese urban city: the Kurashiki stroke registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22: 349-357. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.09.015>
  53. MARUYAMA K, ISO H, DATE C, KIKUCHI S, WATANABE Y, WADA Y et al. Dietary patterns and risk of cardiovascular deaths among middle-aged Japanese: JACC Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23: 519-527. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2011.10.007>
  54. O'DONNELL MJ, XAVIER D, LIU L, ZHANG H, CHIN SL, RAO-MELACINI P et al. INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; 376: 112-123. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60834-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60834-3)
  55. FEIGIN VL, KRISHNAMURTHI R, BHATTACHARJEE R, PARMAR P, THEADOM A, HUSSEIN T et al. RIBURST Study Collaboration Writing Group. New strategy to reduce the global burden of stroke. *Stroke* 2015; 46: 1740-1747. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.008222>
  56. LIM SS, VOS T, FLAXMAN AD, DANAIEI G, SHIBUYA K, ADAIR-ROHANI H et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2224-2260. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61766-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61766-8)
  57. SUDLOW CLM, WARLOW CP. Comparing stroke incidence worldwide: what makes studies comparable? *Stroke* 1996; 27: 550-558. <https://doi.org/10.1161/01.str.27.3.550>
  58. FEIGIN VL, LAWES CM, BENNETT DA, ANDERSON CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol* 2003; 2: 43-53. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(03\)00266-7](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(03)00266-7)

**ANEXO 1. Evaluación de la calidad de los estudios de prevalencia**

Estudio Año	Validez externa				Validez interna					Total
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	
Liebetrau <sup>17</sup> 2003	0	1	0	1	1	1	1	1	1	7
Orlandi <sup>18</sup> 2003	0	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Jungehülsing <sup>19</sup> 2008	1	1	0	1	1	1	1	1	1	8
Díaz-Guzmán <sup>20</sup> 2008	0	1	0	0	1	1	1	1	1	6
Fernández de Bobadilla <sup>21</sup> 2008	0	1	0	0	0	1	1	1	1	5
D'Alessandro <sup>22</sup> 2010	1	1	0	1	1	1	1	1	1	8
Hornsten <sup>23</sup> 2012	0	1	0	1	1	1	1	1	1	7
Andersson <sup>24</sup> 2012	0	1	0	1	1	1	1	1	1	7
Busch <sup>25</sup> 2013	0	1	0	1	1	1	1	1	1	7
Schnitzler <sup>26</sup> 2014	1	1	0	0	1	1	1	1	1	7

A: Representatividad nacional de la población del estudio. B: Representatividad de la muestra para la población objetivo. C: Selección de la muestra. D: Probabilidad de no respuesta. E: Recolección de datos (sujetos vs representantes). F: Definición del problema de salud. G: Medición del problema de salud. H: Modo de recolección de datos usado para todos los sujetos. I: Numerador y denominador apropiados.

**ANEXO 2. Evaluación de la calidad de los estudios de incidencia**

Estudio Año	Selección				Comparabilidad	Desenlace			Total
	A	B	C	D	E	F	G	H	
Manobianca <sup>27</sup> 2010	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Palm <sup>28</sup> 2010	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Pikija <sup>29</sup> 2012	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Díaz-Guzmán <sup>30</sup> 2012	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Groppo <sup>31</sup> 2012	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Kelly <sup>32</sup> 2012	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Bjorn-Mortensen <sup>33</sup> 2013	1	1	0	1	2	1	1	1	8
Palm <sup>34</sup> 2013	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Corso <sup>35</sup> 2013	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Janes <sup>36</sup> 2013	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Stranjalis <sup>37</sup> 2014	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Kadojić <sup>38</sup> 2015	1	1	0	1	2	1	1	1	8
Satue <sup>39</sup> 2015	1	1	0	1	2	1	1	1	8
Ramadan <sup>40</sup> 2017	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Nzwalo <sup>41</sup> 2017	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Tsivgoulis <sup>42</sup> 2018	1	1	1	1	2	1	1	1	9

A: representatividad de la cohorte de expuestos: alta o moderadamente representativa (1 punto); sin descripción (0 punto). B: selección de cohorte de no expuestos: los pacientes provienen de la misma comunidad de la cohorte de los expuestos (1 punto); los pacientes provienen de una fuente o sin descripción (0 punto). C: verificación de la exposición: la información proviene de registros seguros o entrevistas estructuradas (1 punto); auto-reporte escrito o sin descripción (0 punto). D: evidencia que el desenlace de interés no estaba presente al inicio del estudio; sí (1 punto) no (0 punto). E: comparabilidad de las cohortes basada en el diseño o análisis: el estudio controló los factores importantes (1 punto por cada uno). F: medición del desenlace: medición enmascarada independiente o registro del desenlace (1 punto); auto-reporte o sin descripción (0 punto). G: seguimiento suficientemente prolongado como para que ocurriera el desenlace: sí (1 punto); no (0 punto). H: seguimiento adecuado de las cohortes: completo o bajo número de pérdidas/baja probabilidad de introducir sesgo (1 punto); inadecuado o no declarado (0 punto).



# Trends in Mortality from Stroke in Latin America and the Caribbean, 1979–2015

ÁLVARO SOTO

FRANCISCO GUILLÉN-GRIMA

GLADYS MORALES

SERGIO MUÑOZ

INÉS AGUINAGA-ONTOSO

JAIRO VANEGAS

*\*Author affiliations can be found in the back matter of this article*

ORIGINAL RESEARCH

][ubiquity press

## ABSTRACT

**Background:** Stroke is the second largest single cause of death and disability in Latin America and the Caribbean (LAC). There have been large overall declines in stroke mortality rates in most LAC countries in recent decades.

**Objective:** To analyze trends in mortality caused by stroke in LAC countries in the period 1979–2015.

**Methods:** We extracted data for age-standardized stroke mortality rates per 100,000 in LAC for the period 1979–2015 from the World Health Organization Mortality Database. Joinpoint regression was used to analyze the trends and compute the annual percent change (APC) in LAC as a whole and by country. Analyses were conducted by gender, region and World Bank income classification.

**Results:** Mortality from stroke has decreased in LAC over the study period by an average APC of –1.9%. Most countries showed significant downward trends, with the sharpest decreases in Chile, Colombia and Uruguay. We recorded statistically significant decreases of –1.4% and –2.4% in mortality rates in men and women, respectively, in the whole LAC. Southern and high-income countries showed the steepest decreases.

**Conclusions:** Stroke mortality has decreased in LAC, in both sexes, especially in southern and high-income countries. Our results could serve as a reference for the development of primary prevention and acute management of stroke policies focused on countries with higher mortality.

CORRESPONDING AUTHOR:

**Álvaro Soto**

Departamento de Especialidades Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Francisco Salazar # 01145, Postal Code 4811230, Temuco-Chile, CL

[alvaro.soto@ufrontera.cl](mailto:alvaro.soto@ufrontera.cl)

KEYWORDS:

stroke; Latin America; Caribbean; joinpoint regression analysis; mortality; trends

TO CITE THIS ARTICLE:

Soto Á, Guillén-Grima F, Morales G, Muñoz S, Aguinaga-Ontoso I, Vanegas J. Trends in Mortality from Stroke in Latin America and the Caribbean, 1979–2015. *Global Heart*. 2022; 17(1): 26. DOI: <https://doi.org/10.5334/gh.1114>

## INTRODUCTION

Stroke is the second leading cause of death and disability in Latin American and Caribbean (LAC), with variable incidence and prevalence throughout the continent reflecting regional socioeconomic differences [1, 2]. There are also differences in the prevalence of the main cerebrovascular risk factors such as hypertension, age structure and diabetes among LAC countries [3].

LAC was a region known for a relatively low proportion of ischemic stroke (57%) compared to high-income countries (80–85%), but with a high proportion of intracerebral hemorrhage (27%) and subarachnoid hemorrhage (15%) [4]. However, recent population-based studies by Cabral et al. in Brazil and Lavados et al. in Chile have shown an increased proportion of ischemic stroke and a lower frequency of intracerebral hemorrhage in the last few decades [5, 6].

Stroke incidence varies from 90 to 120/100,000 people in Central Latin America to 121 to 150/100,000 people in Andean Latin America [1]. Despite similarities in language and socioeconomic characteristics, the region differs in cultural, genetic and ethnic characteristics [7, 8]. On the other hand, according to the INTERSTROKE Study, South America has a higher prevalence of hypertension (63.4%), waist-to-hip ratio (40.8%) and apolipoproteins B/A1 (45.3%) as well as a lower prevalence of regular physical activity (12.9%) in comparison with North America, Europe and Australasia [9].

Stroke mortality decreased between 1970 and 2017 [10, 11]; however, the absolute number of people with incident strokes has significantly increased by 81% from 1990 to 2017, the number of people who survived by 95%, and the number of those who died from stroke by 40% [11].

There are considerable differences in stroke mortality among LAC countries. In 2017, the highest age-standardized mortality rates were reported in Paraguay (67 cases per 100,000 population), whereas the lowest levels were reported in Colombia and Peru (25–29 cases per 100,000 population) [11]. In Latin American countries, from 1990 to 2017, stroke age-adjusted mortality decreased from 89.7 to 47.2 (–47% change). However, the absolute number of people who suffered a stroke increased from 184,400 to 258,900 (+40% change) [11].

The aim of this study was to analyze trends in mortality caused by stroke in LAC in the period 1979–2015.

## METHODS

Age-standardized death rate (ASDR) data for men and women, without age limits, from LAC countries in the period 1979–2015 were extracted from the WHO Mortality Database (<https://apps.who.int/healthinfo/statistics/mortality/whodpms/>) [12]. The database was updated in May 2018. Due to the study design, no approval by an institutional review board was needed.

LAC countries and their available data included: Antigua and Barbuda (1985–2015), Argentina (1979–2015), Bahamas (1980–2013), Barbados (1979–2013), Belize (1980–2015), Brazil (1979–2015), Chile (1980–2015), Colombia (1984–2015), Costa Rica (1980–2014), Cuba (1979–2015), Ecuador (1979–2015), El Salvador (1981–2014), Grenada (1985–2015), Guatemala (1979–2015), Guyana (1979–2013), Jamaica (1980–1983, 2000–2011), Mexico (1979–2015), Nicaragua (2010–2015), Panama (1979–2015), Paraguay (1979–2014), Saint Lucia (1979–2014), St. Vincent and the Grenadines (1982–2015), Suriname (1979–2014), Trinidad and Tobago (1979–2011), Uruguay (1980–2015) and Venezuela (1979–2013).

The database did not have mortality rates from Bolivia, Dominica, Dominican Republic, Haiti, Honduras, Peru and St. Kitts and Nevis. Unfortunately, data for one or more calendar years were missing from a few countries. No extrapolation was made for missing data. We assumed that trends would not vary notably in those countries with few missing data. Conversely, in those countries with more missing data (Jamaica, Nicaragua), results could have been affected to a certain extent and should be interpreted carefully.

We also conducted an analysis to assess regional mortality trends, distinguishing three LAC regions: Caribbean (Antigua and Barbuda, Bahamas, Barbados, Cuba, Grenada, Jamaica, St Lucia, St Vincent, Trinidad and Tobago); Central America (Belize, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Mexico, Nicaragua and Panama); and South America (Argentina, Brazil, Chile, Colombia, Ecuador, Guyana, Paraguay, Suriname, Uruguay and Venezuela). According to the World Bank income classification, LAC countries were classified in two regions: high-income (Antigua and Barbuda, Bahamas, Barbados, Chile, Panama, Trinidad and Tobago and Uruguay), and middle-income (Argentina, Belize, Brazil, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Grenada, Guatemala, Guyana, Jamaica, Mexico, Nicaragua, Paraguay, Saint Lucia, St Vincent, Suriname and Venezuela).

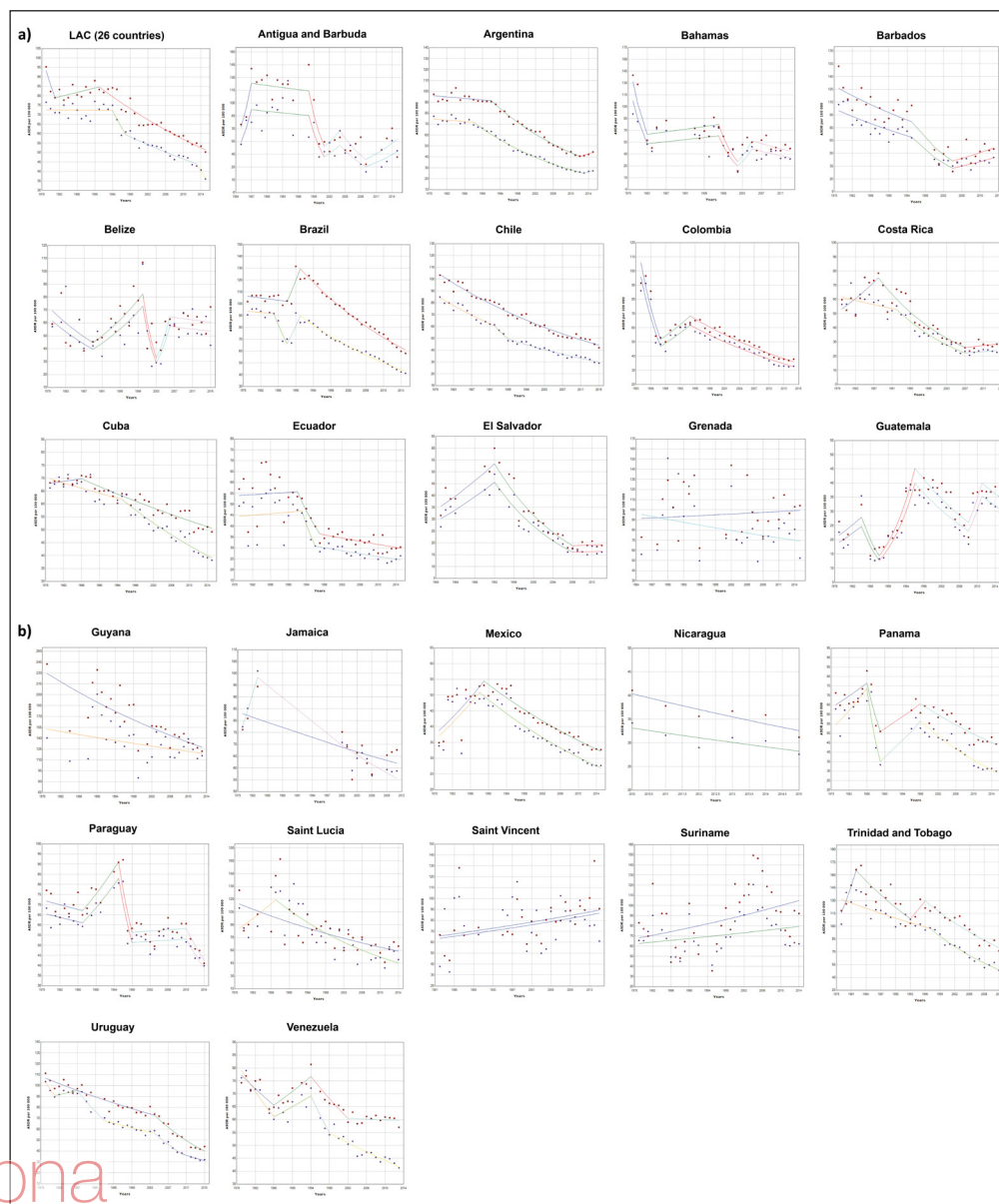
We used the Joinpoint regression software (version 4.8.0.1; Surveillance Research Program, USA National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA) to analyze significant changes in mortality trends. This analysis identified inflection points (called ‘joinpoints’), where there was a significant change in the linear slope of the trend. The number and location of significant joinpoints for each country and region were determined by the software using a log-linear model [13].

We computed the estimated annual percent change (APC) and corresponding 95% confidence intervals to describe the magnitude of change for each of the trends identified. In this model, age-standardized mortality rates were used as the dependent variable and year of death as the independent variable, with an annual interval type and assuming a constant variance (homoscedasticity). In all analyses,  $P < 0.05$  was regarded as statistically significant. We also calculated the average annual percent change (AAPC) for the overall period (1979–2015) in LAC as a whole and by country. Analyses were conducted by gender and by LAC region. The Joinpoint regression analysis has been used extensively in previous research on trends in cerebrovascular diseases [10, 14, 15].

## RESULTS

Between 1979 and 2015, the number of recorded deaths from stroke in 26 LAC countries increased steadily from 110,873 (56,024 men and 54,849 women) to 203,653 (99,252 men and 104,401 women).

In 1979, the highest stroke mortality rate was found in Guyana (165.2 per 100,000) and the lowest in Guatemala (24.5 per 100,000). In 2015, Grenada had the highest mortality rate (75.3 per 100,000), whereas the lowest rate was observed in Ecuador (28.4 per 100,000) (**Figure 1**). The overall ASDR decreased from 75.1 to 36.8 per 100,000.



**Figure 1** Trends in mortality from stroke in America and the Caribbean, 1979–2015. ■, men (age-standardized mortality rated); ●, women (age-standardized mortality rated).

During the period 1979–2015 the entire LAC region showed a statistically significant decrease of –1.9% in the AAPC in mortality rates, with two joinpoints, 1992 and 2010 (**Table 1**). Mortality rates decreased significantly in 16 LAC countries. Chile, Colombia, and Uruguay had the largest decreases (AAPC, –2.8%, –3.4% and –3.0%, respectively). Only St Vincent showed a significant increase of 0.9%.

## TRENDS OF MORTALITY FROM STROKE BY GENDER

Stroke mortality trends for men are presented in **Table 2**. In 1979, the highest rates were observed in Guyana (242.3 per 100,000), and the lowest in Guatemala (26.4 per 100,000). In 2015, Grenada had the highest rates among men (104.1 per 100,000), whereas the lowest were found in Ecuador (30.4 per 100,000). The overall ASDR decreased from 80 to 44.2 per 100,000.

Throughout the LAC, men showed a statistically significant decrease in mortality (AAPC, –1.4%), with one joinpoint observed in 1994. Mortality rates between 1979 and 2015 decreased in 14 LAC countries. Chile, Colombia, and Uruguay had the largest decreases, whereas we observed a significant increase in St Vincent. The overall ASDR decreased from 80 to 44.2 per 100,000.

For women, the highest rates in 1979 were recorded in Guyana (140.4 per 100,000), and the lowest in Guatemala (22.7 per 100,000). In 2015, we observed the highest female rate in St. Vincent (61 per 100,000) and the lowest in Ecuador (26.4 per 100,000) (**Table 3**). The overall ASDR decreased from 72.3 to 32.1 per 100,000.

Among LAC women, we recorded a steady and statistically significant decrease of –2.4% in the AAPC, with two joinpoints, 1993 and 2010. Mortality from stroke decreased in 12 LAC countries. The most pronounced decreases were observed in Colombia, Trinidad and Tobago and Uruguay. There was no significant increase for LAC women.

## TRENDS OF MORTALITY FROM STROKE BY REGION AND INCOME CLASSIFICATION

In Caribbean countries the overall ASDR decreased from 113.6 to 59.2 per 100,000. We recorded a non-statistically significant decrease of –1.4% in the AAPC, with two joinpoint, 1998 and 2002. In Central America, the overall ASDR decreased from 34.4 to 32.3 per 100,000. We recorded a non-statistically significant decrease of –0.7% in the AAPC, with one joinpoint in 1981. In South America, the overall ASDR decreased from 75.7 to 34.8 per 100,000. We recorded a statistically significant decrease of –2.1% in the AAPC, with two joinpoints, 1982 and 2011 (**Table 4**).

In high-income countries, the overall ASDR decreased from 110 to 36.9 per 100,000. We recorded a statistically significant decrease of –2.7% in the AAPC, with two joinpoints, 1992 and 2001. In middle-income countries, the overall ASDR decreased from 74.4 to 35.2 per 100,000. We recorded a non-statistically significant decrease of –1.9% in the AAPC, with one joinpoint in 2010 (**Table 4**).

## DISCUSSION

This analysis of trends in mortality from stroke in LAC showed overall downward trends in both sexes between 1979 and 2015. According to the regional analysis, southern and high-income countries showed the steepest decreases. The largest decreases were found in Chile, Colombia, and Uruguay.

In general, mortality is linked to incidence and case-fatality. The decrease in stroke mortality has been attributed to reduced stroke incidence due to improvements in primary prevention and risk factor management, combined with enhancement in the acute management of stroke, leading to reduced case-fatality [14]. Likewise, the reduction in the incidence of intracerebral hemorrhage (ICH) in LAC in recent decades could have a great impact on reducing stroke mortality, considering the higher case fatality associated with this subtype of stroke (about 50%).

Two Brazilian studies have reported a significant reduction in the stroke incidence and mortality. In Matão, the age-adjusted incidence decreased by 39% (incidence rate ratio [IRR]

**Table 1** Joinpoint analysis for stroke mortality trends in Latin America and the Caribbean, 1979–2015. APC, annual percent change; CI, confidence interval. \* P < 0.05 for change in trend.

	TOTAL STUDY PERIOD			PERIOD 1			PERIOD 2			PERIOD 3		
	YEARS	APC (95% CI)	YEARS	APC (95% CI)	YEARS	APC (95% CI)	YEARS	APC (95% CI)	YEARS	APC (95% CI)	YEARS	APC (95% CI)
LAC	1979–2015	-1.9* (-2.4, -1.5)	1979–1992	-0.5 (-1.1, 0.1)	1992–2010	-2.3* (-2.7, -1.9)	2010–2015	-4.3* (-6.8, -1.7)				
Antigua and Barbuda	1985–2015	-1.5 (-5.5, 2.8)	1985–1992	6.6 (-1.7, 15.6)	1992–2009	-7.3* (-9.6, -5.0)	2009–2015	7.0 (-11.7, 29.6)				
Argentina	1979–2015	-2.5* (-3.0, -2.1)	1979–1990	-0.5 (-1.1, 0.1)	1990–2012	-4.1* (-4.3, -3.9)	2012–2015	2.0 (-2.8, 7.0)				
Bahamas	1980–2013	-2.2* (-3.3, -1.1)										
Barbados	1979–2013	-2.3 (-5.0, 0.4)	1979–1995	-2.4* (-3.7, -1.2)	1995–2004	-7.7 (-16.9, 2.6)	2004–2013	3.5* (0.4, 6.7)				
Belize	1980–2015	0.8 (-3.7, 5.6)	1980–2000	1.3 (-0.4, 2.9)	2000–2003	-12.7 (-49.2, 49.9)	2003–2015	3.8* (0.6, 7.2)				
Brazil	1979–2015	-2.0* (-2.8, -1.1)	1979–1988	-2.1* (-3.0, -1.1)	1988–1991	7.0 (-3.4, 18.6)	1991–2015	-3.0* (-3.2, -2.8)				
Chile	1980–2015	-2.8* (-3.5, -2.1)	1980–2008	-2.9* (-3.1, -2.7)	2008–2012	-0.1 (-5.1, 5.2)	2012–2015	-6.0* (-10.7, -1.0)				
Colombia	1984–2015	-3.4* (-4.5, -2.3)	1984–1988	-16.3* (-21.4, -10.9)	1988–1994	4.7* (0.2, 9.4)	1994–2015	-3.0* (-3.5, -2.5)				
Costa Rica	1980–2014	-2.2* (-3.2, -1.1)	1980–1988	2.2 (-0.8, 5.2)	1988–2008	-5.1* (-5.8, -4.3)	2008–2014	2.0 (-2.5, 6.8)				
Cuba	1979–2015	-1.2* (-1.4, -0.9)	1979–1988	-0.0 (-1.0, 1.0)	1988–2015	-1.5* (-1.7, -1.4)						
Ecuador	1979–2015	-1.7 (-5.0, 1.8)	1979–1993	0.2 (-1.7, 2.2)	1993–1996	-12.5 (-42.3, 32.7)	1996–2015	-1.2 (-2.4, 0.0)				
El Salvador	1981–2014	-1.9* (-3.0, -0.7)	1981–1992	3.7* (1.6, 5.9)	1992–2008	-6.3* (-7.4, -5.1)	2008–2014	0.3 (-4.3, 5.0)				
Grenada	1985–2015	-0.4 (-1.5, 0.7)										
Guatemala	1979–2015	0.6 (-1.9, 3.2)	1979–1988	-5.0 (-10.3, 0.7)	1988–1995	13.1* (2.1, 25.2)	1995–2015	-0.9 (-2.5, 0.8)				
Guyana	1979–2013	-1.1* (-1.8, -0.5)										
Jamaica	1980–2011	-1.1* (-1.7, -0.6)										
Mexico	1979–2015	-0.7* (-1.4, -0.1)	1979–1989	3.2* (1.1, 5.2)	1989–2015	-2.2* (-2.7, -1.7)						
Nicaragua	2010–2015	-3.7* (-6.5, -0.7)										
Panama	1979–2015	-1.5 (-3.3, 0.3)	1979–2005	-0.8* (-1.5, -0.1)	2005–2011	-5.2 (-12.5, 2.8)	2011–2015	-0.7 (-1.4, 1.1)				
Paraguay	1979–2014	-0.8 (-2.7, 1.3)	1979–1995	1.4* (0.4, 2.5)	1995–1998	-10.2 (-29.1, 13.8)	1998–2014	-1.1* (-2.0, -0.2)				
Saint Lucia	1979–2014	-2.2* (-2.9, -1.5)										
St. Vincent	1982–2015	0.9* (0.0, 1.8)										
Suriname	1979–2014	-0.6 (-2.6, 1.5)	1979–1995	-2.5* (-4.9, -0.1)	1995–2004	10.4* (4.4, 16.8)	2004–2014	-6.7* (-10.3, -2.9)				
Trinidad and Tobago	1979–2011	-2.0* (-3.0, -0.9)	1979–1981	12.8 (-3.8, 32.3)	1981–1999	-2.0* (-2.6, -1.5)	1999–2011	-4.2* (-5.1, -3.3)				
Uruguay	1980–2015	-3.0* (-3.8, -2.2)	1980–2005	-2.2* (-2.4, -1.9)	2005–2012	-6.5* (-9.2, -3.7)	2012–2015	-1.5 (-7.8, 5.3)				
Venezuela	1979–2013	-1.5* (-2.3, -0.6)	1979–1986	-3.0* (-5.0, -1.0)	1986–1992	1.6 (-2.8, 6.2)	1992–2013	-1.8* (-2.2, -1.4)				



**Table 2** Joinpoint analysis for stroke mortality trends in men in Latin America and the Caribbean, 1979–2015. APC, annual percent change; CI, confidence interval. \* P < 0.05 for change in trend.

	TOTAL STUDY PERIOD			PERIOD 1			PERIOD 2			PERIOD 3		
	YEARS	APC (95% CI)	YEARS	APC (95% CI)	YEARS	APC (95% CI)	YEARS	APC (95% CI)	YEARS	APC (95% CI)	YEARS	APC (95% CI)
LAC	1979–2015	-1.4* (-1.7, -1.1)	1979–1994	-0.1 (-0.7, 0.5)	1994–2015	-2.3* (-2.6, -1.9)	1994–2015	-2.3* (-2.6, -1.9)	2001–2015	0.0 (-3.2, 3.4)	2001–2015	0.0 (-3.2, 3.4)
Antigua and Barbuda	1985–2015	-2.4 (-8.9, 4.6)	1985–1988	2.4 (-2.2, 7.3)	1988–2015	-29.3 (-64.6, 41.0)	1988–2001	-29.3 (-64.6, 41.0)	2001–2015	2.9 (-2.3, 8.3)	2001–2015	2.9 (-2.3, 8.3)
Argentina	1979–2015	-2.1* (-2.6, -1.7)	1979–1992	-0.4 (-0.9, 0.2)	1992–2015	-4.0* (-4.3, -3.7)	1992–2012	-4.0* (-4.3, -3.7)	2012–2015	2.9 (-2.3, 8.3)	2012–2015	2.9 (-2.3, 8.3)
Bahamas	1980–2013	-2.2* (-3.4, -0.9)										
Barbados	1979–2013	-2.1 (-5.6, 1.4)	1979–1995	-1.9* (-3.5, -0.3)	1995–2004	-9.2 (-20.7, 4.0)	1995–2004	-9.2 (-20.7, 4.0)	2004–2013	5.1* (1.0, 9.2)	2004–2013	5.1* (1.0, 9.2)
Belize	1980–2015	0.4 (-0.4, 1.3)										
Brazil	1979–2015	-1.5* (-2.2, -0.9)	1979–1988	-0.5 (-1.2, 0.3)	1988–1991	8.3 (-0.0, 17.4)	1988–1991	8.3 (-0.0, 17.4)	1991–2015	8.3 (-0.0, 17.4)	1991–2015	8.3 (-0.0, 17.4)
Chile	1980–2015	-2.4* (-2.5, -2.3)										
Colombia	1984–2015	-3.3* (-4.3, -2.3)	1984–1988	-15.5* (-20.5, -10.2)	1988–1995	3.5* (0.2, 6.9)	1988–1995	3.5* (0.2, 6.9)	1995–2015	-3.0* (-3.5, -2.5)	1995–2015	-3.0* (-3.5, -2.5)
Costa Rica	1980–2014	-1.8* (-3.1, -0.5)	1980–1988	4.4* (0.8, 8.2)	1988–2007	-5.4* (-6.4, -4.4)	1988–2007	-5.4* (-6.4, -4.4)	2007–2014	1.3 (-3.0, 5.8)	2007–2014	1.3 (-3.0, 5.8)
Cuba	1979–2015	-0.8* (-1.1, -0.5)	1979–1986	0.4 (-1.0, 1.7)	1986–2015	-1.1* (-1.3, -0.9)	1986–2015	-1.1* (-1.3, -0.9)				
Ecuador	1979–2015	-1.6 (-3.5, 0.3)	1979–1992	0.2 (-1.9, 2.4)	1992–1997	-8.2 (-19.2, 4.4)	1992–1997	-8.2 (-19.2, 4.4)	1997–2015	-1.1 (-2.4, 0.2)	1997–2015	-1.1 (-2.4, 0.2)
El Salvador	1981–2014	-1.8* (-3.0, -0.5)	1981–1992	4.2* (1.9, 6.5)	1992–2008	-6.8* (-8.1, -5.5)	1992–2008	-6.8* (-8.1, -5.5)	2008–2014	1.4 (-3.6, 6.7)	2008–2014	1.4 (-3.6, 6.7)
Grenada	1985–2015	0.3 (-0.9, 1.4)										
Guatemala	1979–2015	0.8 (-1.7, 3.2)	1979–1989	-3.9 (-8.1, 0.5)	1989–1995	14.5* (1.2, 29.6)	1989–1995	14.5* (1.2, 29.6)	1995–2015	-0.7 (-2.2, 0.8)	1995–2015	-0.7 (-2.2, 0.8)
Guyana	1979–2013	-1.7* (-2.3, -1.1)										
Jamaica	1980–2011	-0.9* (-1.5, -0.3)										
Mexico	1979–2015	-0.5 (-1.1, 0.0)	1979–1989	3.5* (1.7, 5.3)	1989–2015	-2.0* (-2.4, -1.6)	1989–2015	-2.0* (-2.4, -1.6)				
Nicaragua	2010–2015	-4.2* (-7.1, -1.2)										
Panama	1979–2015	-1.2 (-2.6, 0.3)	1979–2005	-0.6* (-1.1, -0.1)	2005–2010	-4.9 (-13.0, 4.1)	2005–2010	-4.9 (-13.0, 4.1)	2010–2015	-0.4 (-6.5, 6.2)	2010–2015	-0.4 (-6.5, 6.2)
Paraguay	1979–2014	-0.8 (-3.1, 1.6)	1979–1995	1.5* (0.3, 2.7)	1995–1998	-10.4 (-31.9, 17.8)	1995–1998	-10.4 (-31.9, 17.8)	1998–2014	-1.1* (-2.2, -0.1)	1998–2014	-1.1* (-2.2, -0.1)
Saint Lucia	1979–2014	-1.9* (-2.6, -1.2)										
St. Vincent	1982–2015	1.4* (0.5, 2.2)										
Suriname	1979–2014	-0.5 (-3.0, 2.1)	1979–1995	-3.0 (-5.9, 0.1)	1995–2004	11.8* (4.2, 20.0)	1995–2004	11.8* (4.2, 20.0)	2004–2014	-6.6* (-11.2, -1.8)	2004–2014	-6.6* (-11.2, -1.8)
Trinidad and Tobago	1979–2011	-1.5* (-2.9, -0.2)	1979–1982	8.6 (-4.2, 23.1)	1982–2003	-1.8* (-2.5, -1.1)	1982–2003	-1.8* (-2.5, -1.1)	2003–2011	-4.4* (-7.0, -1.8)	2003–2011	-4.4* (-7.0, -1.8)
Uruguay	1980–2015	-2.8* (-3.1, -2.4)	1980–2004	-1.6* (-1.9, -1.3)	2004–2015	-5.3* (-6.2, -4.4)	2004–2015	-5.3* (-6.2, -4.4)				
Venezuela	1979–2013	-0.9 (-1.8, 0.0)	1979–1986	-2.3* (-4.4, -0.1)	1986–1992	1.8 (-2.8, 6.7)	1986–1992	1.8 (-2.8, 6.7)	1992–2013	-1.2* (-1.6, -0.8)	1992–2013	-1.2* (-1.6, -0.8)

**Table 3** Joinpoint analysis for stroke mortality trends in women in Latin America and the Caribbean, 1979–2015. APC, annual percent change; CI, confidence interval. \* P < 0.05 for change in trend.

	TOTAL STUDY PERIOD			PERIOD 1			PERIOD 2			PERIOD 3		
	YEARS	APC (95% CI)	YEARS	YEARS	APC (95% CI)	YEARS	YEARS	APC (95% CI)	YEARS	YEARS	APC (95% CI)	
LAC	1979–2015	-2.4* (-2.8, -2.0)	1979–1993	1993–2010	2010–2015	1979–1993	1993–2010	2010–2015	1993–2010	2010–2015	-5.9* (-8.2, -3.4)	
Antigua and Barbuda	1985–2015	-0.6 (-5.1, 4.2)	1985–1992	1992–2012	2012–2015	1985–1992	1992–2012	2012–2015	1992–2012	2012–2015	31.4 (-11.1, 94.3)	
Argentina	1979–2015	-2.7* (-3.3, -2.2)	1979–1988	1988–2013	2013–2015	1979–1988	1988–2013	2013–2015	1988–2013	2013–2015	5.2 (-4.2, 15.6)	
Bahamas	1980–2013	-2.4* (-3.6, -1.3)										
Barbados	1979–2013	-2.6* (-4.1, -1.2)	1979–1994	1994–2001	2001–2013	1979–1994	1994–2001	2001–2013	1994–2001	2001–2013	0.5 (-1.4, 2.5)	
Belize	1980–2015	0.7 (-5.1, 6.8)	1980–2000	2000–2003	2003–2015	1980–2000	2000–2003	2003–2015	2000–2003	2003–2015	4.7* (0.5, 9.1)	
Brazil	1979–2015	-2.3* (-3.5, -1.2)	1979–1989	1989–1992	1992–2015	1979–1989	1989–1992	1992–2015	1989–1992	1992–2015	-3.1* (-3.4, -2.8)	
Chile	1980–2015	-2.9* (-3.8, -2.0)	1980–1992	1992–1995	1995–2015	1980–1992	1992–1995	1995–2015	1992–1995	1995–2015	-2.5* (-2.8, -2.2)	
Colombia	1984–2015	-3.5* (-4.8, -2.3)	1984–1988	1988–1993	1993–2015	1984–1988	1988–1993	1993–2015	1988–1993	1993–2015	-3.0* (-3.5, -2.5)	
Costa Rica	1980–2014	-2.7* (-3.7, -1.7)	1980–1992	1992–2007	2007–2014	1980–1992	1992–2007	2007–2014	1992–2007	2007–2014	1.1 (-2.4, 4.8)	
Cuba	1979–2015	-1.6* (-1.9, -1.3)	1979–1995	1995–2015		1979–1995	1995–2015		1995–2015			
Ecuador	1979–2015	-1.6 (-5.1, 2.0)	1979–1993	1993–1996	1996–2015	1979–1993	1993–1996	1996–2015	1993–1996	1996–2015	-1.2 (-2.4, 0.1)	
El Salvador	1981–2014	-2.3 (-5.0, 0.5)	1981–1990	1990–2014		1981–1990	1990–2014		1990–2014			
Grenada	1985–2015	-1.1 (-2.4, 0.3)										
Guatemala	1979–2015	0.6 (-2.2, 3.4)	1979–1988	1988–1995	1995–2015	1979–1988	1988–1995	1995–2015	1988–1995	1995–2015	-1.1 (-2.9, 0.8)	
Guyana	1979–2013	-0.7 (-1.5, 0.1)										
Jamaica	1980–2011	-1.1 (-2.8, 0.7)	1980–1983	1983–2011		1980–1983	1983–2011		1983–2011			
Mexico	1979–2015	-0.9* (-1.6, -0.2)	1979–1988	1988–2015		1979–1988	1988–2015		1988–2015			
Nicaragua	2010–2015	-3.1 (-6.2, 0.0)										
Panama	1979–2015	-2.2 (-4.8, 0.4)	1979–1989	1989–2001	2001–2015	1979–1989	1989–2001	2001–2015	1989–2001	2001–2015	-4.1* (-5.7, -2.5)	
Paraguay	1979–2014	-0.7 (-2.7, 1.3)	1979–1995	1995–1998	1998–2014	1979–1995	1995–1998	1998–2014	1995–1998	1998–2014	-1.1* (-2.0, -0.2)	
Saint Lucia	1979–2014	-1.8 (-3.6, 0.0)	1979–1987	1987–2014		1979–1987	1987–2014		1987–2014			
St. Vincent	1982–2015	0.5 (-0.7, 1.7)										
Suriname	1979–2014	-0.8 (-2.6, 1.0)	1979–1995	1995–2014	2014–2015	1979–1995	1995–2014	2014–2015	1995–2014	2014–2015	-6.7* (-10.0, -3.4)	
Trinidad and Tobago	1979–2011	-3.0* (-3.6, -2.5)	1979–1997	1997–2011		1979–1997	1997–2011		1997–2011			
Uruguay	1980–2015	-3.3* (-3.9, -2.7)	1980–1986	1986–2005	2005–2015	1980–1986	1986–2005	2005–2015	1986–2005	2005–2015	-5.2* (-6.3, -4.1)	
Venezuela	1979–2013	-1.9* (-2.8, -1.1)	1979–1986	1986–1992	1992–2013	1979–1986	1986–1992	1992–2013	1986–1992	1992–2013	-2.3* (-2.7, -1.9)	

**Table 4** Jointpoint analysis for stroke mortality trends by Latin America and the Caribbean regions, 1979-2015. APC, annual percent change; CI, confidence interval. \* P < 0.05 for change in trend.

	TOTAL STUDY PERIOD			PERIOD 1			PERIOD 2			PERIOD 3		
	YEARS	APC (95% CI)		YEARS	APC (95% CI)		YEARS	APC (95% CI)		YEARS	APC (95% CI)	
Caribbean	1979-2015	-1.4 (-3.5, 0.8)		1979-1998	-0.3 (-1.4, 0.8)		1998-2002	-9.4 (-24.9, 9.2)		2002-2015	-0.4 (-2.4, 1.5)	
Central	1979-2015	-0.7 (-2.4, 1.0)		1979-1981	22.3 (-10.8, 67.6)		1981-2015	-1.9* (-2.3, -1.5)				
South	1979-2015	-2.1* (-2.9, -1.4)		1979-1982	3.5 (-3.3, 10.8)		1982-2011	-1.9* (-2.1, -1.7)		2011-2015	-7.8* (-11.6, -3.7)	
High income	1979-2015	-2.7* (-3.4, -2.0)		1979-1992	-1.1* (-2.1, -0.1)		1992-2001	-5.0* (-7.1, -3.0)		2001-2015	-2.5* (-3.5, -1.6)	
Middle income	1979-2015	-1.9* (-2.3, -1.5)		1979-2010	-1.1* (-1.2, -0.9)		2010-2015	-6.8* (-9.2, -4.2)				

0.61; 95% CI 0.46–0.79) and mortality by 50% (IRR 0.50; 95% CI 0.31–0.94), whereas 30-day case-fatality did not significantly change between 2003–2004 and 2015–2016 (18.5 vs. 17.3%) [16]. Likewise, in Joinville, Brazil in the period 1995–2006, the incidence decreased by 27%, mortality decreased by 37% and the 30-day case-fatality decreased by 28% [5]. Conversely, stroke incidence in Chile increased from 140.1 to 163.4 per 100,000 inhabitants between 2005 and 2021, although the 30-day case-fatality decreased from 24.6% to 23.3% for the same period [6, 17]. Based in these data, we can assume that the decrease in stroke mortality in LAC is due to a significant reduction in incidence and case-fatality of stroke in the last decade. In addition, we note the reduction of the incidence of ICH in the region. In particular, in Chile the incidence of ICH decreased from 27.6 per 100,000 inhabitants in 2005 to 17.9 per 100,000 inhabitants in 2021 [6, 17].

Although most studies have demonstrated a decrease in early case-fatality after stroke, variations in the level of acute care may account for differences in the magnitude of improvement [18]. In this sense, the countries in LAC took longer than high-income countries to develop acute stroke care [11]. Likewise, the most cost-effective intervention to reduce mortality and disability is the admission of stroke patients to stroke units (SU) [19]; however, there are significant differences between LAC countries in the number of SU [11]. Although SU are available in all LAC countries, their number varied substantially from only one unit in Ecuador and Guatemala to 156 units in Brazil [11]. On the other hand, the access to reperfusion therapies, intravenous thrombolysis (IVT) and endovascular treatment (EVT) in LAC was very limited [11]. IVT for patients with acute ischemic stroke was available in all LAC countries, but only for a relatively small proportion of patients (usually <1%). An even smaller proportion of eligible patients received EVT [11]. In comparison, 7.3% of all stroke patients received IVT and 1.9% EVT in Europe [20]. A recent study reported that the number of stroke centers increased from 322 to 448 between 2000 and 2018 in Latin America, with a significant increase in the number of SU [8].

Our results also showed a higher reduction of stroke mortality in high-income LAC countries than in middle-income countries. In this sense, the Global Burden of Disease (GBD) study 2019 found that the age-standardized stroke-related mortality rate was 3.6 times higher in the World Bank low-income than in the high-income group [21]. Likewise, the PURE study reported that the rates of major cardiovascular events (including death from stroke) were lower in high-income countries than in middle-income countries (3.99 vs. 5.38 events per 1,000 person-years) in spite of a higher burden of cardiovascular risk factors. Case-fatality rates were also lowest in high-income countries in comparison with middle-income countries (6.5% vs. 15.9%) [22]. High-income countries have a greater use of preventive drugs and reperfusion therapies, better control of hypertension, and lower current smoking rates (all markers of better health care systems), which may mitigate this higher risk factor burden [22].

A reduction in the stroke mortality rate has also been reported in high-income countries. In the United States, for the period 2005–2015, the age-adjusted stroke death rate decreased 21.7% (from 48.0 to 37.6 per 100,000). The decline in men and women was similar (–21.9% and –21.5%, respectively) [23]. Additionally, in a recent study we reported a significant decrease in stroke mortality in the European Union, with an AAPC –4.2% in the period 1996–2015 [15].

Our general results are less pronounced than those reported by Shah et al., who analyzed trends in stroke mortality in Europe between 1980 and 2016. They found an AAPC of –2.7% for men and –2.7% for women, and a recent plateauing associated with hemorrhagic stroke and increases in ischemic stroke mortality in some countries [14]. However, the AAPC of –2.7% detected in high-income LAC countries is comparable to the reduction in stroke mortality rate reported in Europe and other high-income countries.

Our results also coincide with a systematic analysis of the GBD 2016 study that found a percentage change in age-standardized stroke mortality rates for the period 1990–2016 of –53.2% in Southern Latin America, –42.6% in Central Latin America, –54.9 in Andean Latin America, –28.3% in the Caribbean, and –55.5% in Tropical Latin America [1]. This study also found a reduction of –51.9% in high socio-demographic index (SDI) countries, and –38.2% in middle SDI countries [1]. These results are consistent with those of our study in relation to the higher decrease of stroke mortality in high-income LAC countries compared to middle-income countries. In this sense, it is remarkable that the joinpoint in 2012, in Chile and Uruguay, coincides

with the year when these two countries entered the group of high-income countries according to the World Bank classification. Therefore, our results confirm the influence of country income level on stroke mortality. High-income countries have lower stroke mortality rates than middle-income and low-income countries despite a higher cerebrovascular risk factor burden.

This study has several strengths. To our knowledge, it is the most recent study analyzing stroke mortality trends in LAC. On the other hand, mortality data were extracted directly from an official database with no need to calculate mortality from death count and population data. Likewise, the Joinpoint regression software has been widely used to analyze mortality trends in cardiovascular and cerebrovascular disease [14, 15, 24, 25]. In addition, this analysis method achieves a better fit compared to linear models, which reduce the trend to a single regression [26]. Our work also has limitations. The main limitation is the lack of data from some countries, where data were not provided for some years. For this reason, we decided not to extrapolate or impute, but to analyze only official data. Second, our study does not include within-country mortality rates given that regional variations in stroke mortality have been reported in some LAC countries [27]. Another limitation is that the data are not stratified according to major stroke pathological subtype (ischemic and hemorrhagic). Finally, we recognize that mortality trend studies only describe trends and do not seek to explain them [14]. This analysis needs further work to investigate the association between trends in stroke mortality and sociodemographic characteristics, such as measures of income and health care expenditure [14].

According to the United Nations, 7.8% of the LAC population was 65+ years old in 2015. For 2050 it is expected that this subgroup of people, who have the highest stroke risk, will increase to 19% [28]. Therefore, despite the decline in stroke mortality rates in LAC, the absolute number of deaths from stroke will not substantially decline and may even increase in the shorter and longer term due to the aging of national populations.

The GBD 2019 study found that the five leading risk factors for stroke are high blood pressure, high body mass index, high fasting plasma glucose, ambient particulate matter pollution and smoking [21]. On the other hand, the contribution of high systolic blood pressure, high body mass index, alcohol use, and air pollution to disability adjusted life years (DALYs) in Latin American countries were greater than those in high-income countries [11]. This could be one of the reasons for the lower decrease in stroke mortality (-1.9% AAPC) in LAC countries compared to high-income countries.

The INTERSTROKE Study found that ten potentially risk factors were collectively associated with about 90% of the population attributable risk (PAR) of stroke worldwide (93.2% of PAR in South America). However, there are important regional variations in the relative importance of most individual risk factors for stroke, which could contribute to worldwide differences in frequency and case-mix of stroke [9]. In the case of South America, hypertension, regular physical activity, and diet respectively account for 46.3%, 40.0% and 37.3% of the PAR. Therefore, global and region-specific programs are required to prevent stroke [9].

The Gramado Declaration signed in 2018 set priorities for stroke prevention, treatment, and research in Latin America countries [11]. Until 2020, only three Latin American countries had established a national plan for stroke: Brazil, Chile and Costa Rica. Uruguay, Paraguay, Colombia and Mexico are working with their governments to establish a program for stroke [8]. On the other hand, the HEARTS in the Americas, a PAHO program to reduce cardiovascular events through the control of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and lifestyle modifications, is being implemented in several LAC countries [29].

## CONCLUSIONS

Stroke mortality has decreased in LAC, in both sexes, especially in southern and high-income countries. Our results could serve as a reference for the development of primary prevention and acute management of stroke policies focused on countries with higher mortality.

## DATA ACCESSIBILITY STATEMENTS

The data that support the findings of this study are openly available from the World Health Organization Mortality Database at <https://apps.who.int/healthinfo/statistics/mortality/whodpms/>, reference number [12].

Due to the study design, no approval by an institutional review board was needed.

## ACKNOWLEDGEMENTS

AS and JV acknowledge the second edition of the mentoring program of the Sociedad Española de Epidemiología (SEE) 2019–2020.

## FUNDING INFORMATION

This study was funded by Office of Research at Universidad de La Frontera, Temuco, Chile DI21–0108.

## COMPETING INTERESTS

The authors have no competing interests to declare.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

AS analyzed the data, prepared the first draft of the manuscript, and reviewed all draft. JV made substantial contributions to the first draft of the manuscript. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

## AUTHOR AFFILIATIONS

**Álvaro Soto**  [orcid.org/0000-0003-2583-7854](https://orcid.org/0000-0003-2583-7854)

Departamento de Especialidades Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, CL; Unidad de Neurología. Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena, Temuco, CL; Centro de Excelencia en Capacitación, Investigación y Gestión para la Salud Basada en Evidencia (CIGES), Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, CL; Centro de Investigación en Epidemiología Cardiovascular y Nutricional (EPICYN), Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, CL

**Francisco Guillén-Grima**  [orcid.org/0000-0001-9749-8076](https://orcid.org/0000-0001-9749-8076)

Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Pública de Navarra, Pamplona, Navarra, ES; Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IDISNA), Pamplona, Navarra, ES; Medicina Preventiva, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, ES

**Gladys Morales**  [orcid.org/0000-0001-7194-8833](https://orcid.org/0000-0001-7194-8833)

Centro de Investigación en Epidemiología Cardiovascular y Nutricional (EPICYN), Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, CL; Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, CL

**Sergio Muñoz**  [orcid.org/0000-0001-8383-6599](https://orcid.org/0000-0001-8383-6599)

Centro de Excelencia en Capacitación, Investigación y Gestión para la Salud Basada en Evidencia (CIGES), Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, CL; Centro de Investigación en Epidemiología Cardiovascular y Nutricional (EPICYN), Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, CL; Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, CL

**Inés Aguinaga-Ontoso**  [orcid.org/0000-0002-2882-930X](https://orcid.org/0000-0002-2882-930X)

Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Pública de Navarra, Pamplona, Navarra, ES; Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IDISNA), Pamplona, Navarra, ES

**Jairo Vanegas**  [orcid.org/0000-0001-5281-483X](https://orcid.org/0000-0001-5281-483X)

Facultad de Ciencias Médicas, Departamento de Salud Pública. Universidad de Santiago de Chile, CL

## REFERENCES

1. **GBD 2016 Stroke Collaborators.** Global, regional and national burden of stroke, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019; 18: 439–58. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30034-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30034-1)
2. **Camargo ECS, Bacheschi LA, Massaro AR.** Stroke in Latin America. *Neuroimag Clin N Am.* 2005; 15: 283–96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nic.2005.07.002>
3. **Avezum Á, Costa-Filho FF, Pieri A, Martins SO, Marin-Neto JA.** Stroke in Latin America: Burden of Disease and Opportunities for Prevention. *Glob Heart.* 2015 Dec; 10(4): 323–31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2014.01.006>

4. **Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P**, et al. Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990–2013: The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiology*. 2015; 45: 161–76. DOI: <https://doi.org/10.1159/000441085>
5. **Cabral NL, Gonçalves ARR, Longo AL**, et al. Trends in stroke incidence, mortality and case fatality rates in Joinville, Brazil: 1995–2006. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009; 80: 749–54. DOI: <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.164475>
6. **Lavados PM, Hoffmeister L, Moraga AM**, et al. Incidence, risk factors, prognosis, and health-related quality of life after stroke in a low-resource community in Chile (ÑANDU): A prospective population-based study. *Lancet Glob Health*. 2021; 9: e340–51. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30470-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30470-8)
7. **Arauz A, Serrano F, Ameriso SF**, et al. Sex Differences Among Participants in the Latin American Stroke Registry. *J Am Heart Assoc*. 2020 Feb 18; 9(4): e013903. Published online 2020 Feb 17. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013903>
8. **Martins SCO, Lavados P, Secchi TL**, et al. Fighting Against Stroke in Latin America: A Joint Effort of Medical Professional Societies and Governments. *Front Neurol*. 2021 Oct 1; 12: 743732. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.743732>
9. **O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S**, et al. INTERSTROKE investigators. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): A case-control study. *Lancet*. 2016; 388(10046): 761–75. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30506-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30506-2)
10. **Rodríguez T, Malvezzi M, Chatenoud L**, et al. Trends in mortality from coronary and cerebrovascular diseases in the Americas: 1970–2000. *Heart*. 2006; 92: 453–60. DOI: <https://doi.org/10.1136/hrt.2004.059295>
11. **Martins SCO, Sacks C, Hacke W**, et al. Priorities to reduce the burden of stroke in Latin American countries. *Lancet Neurol*. 2019 Jul; 18(7): 674–83. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30068-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30068-7)
12. **World Health Organization**. Mortality Database. <https://apps.who.int/healthinfo/statistics/mortality/whodpms/> (accessed 17 August 2020).
13. **Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ**, et al. Permutation tests for Joinpoint regression with application to cancer rates. *Stat Med*. 2000; 19: 335–51. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0258\(20000215\)19:3<335::AID-SIM336>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0258(20000215)19:3<335::AID-SIM336>3.0.CO;2-Z)
14. **Shah R, Wilkins E, Nichols M**, et al. Epidemiology report: Trends in sex-specific cerebrovascular disease mortality in Europe based on WHO mortality data. *Eur Heart J*. 2019; 40: 755–64. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy378>
15. **Soto Á, Guillén-Grima F, Morales G**, et al. Trends in mortality from stroke in the European Union, 1996–2015. *Eur J Neurol*. 2021 Jan; 28(1): 182–91. DOI: <https://doi.org/10.1111/ene.14517>
16. **Minelli C, Cabral NL, Ujikawa LT**, et al. Trends in the incidence and mortality of stroke in Matão, Brazil: The Matão Preventing Stroke (MAPS) study. *Neuroepidemiology*. 2020; 54: 75–82. DOI: <https://doi.org/10.1159/000503005>
17. **Lavados PM, Sacks C, Prina L**, et al. Incidence, 30-day case-fatality rate, and prognosis of stroke in Iquique, Chile: A 2-year community-based prospective study (PISCIS project). *Lancet*. 2005; 365(9478): 2206–15. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66779-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66779-7)
18. **Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA**, et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: A systematic review. *Lancet Neurol*. 2009; 8: 355–69. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70025-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70025-0)
19. **Stroke Unit Trialists' Collaboration**. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007. 2009; (4): CD000197. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000197.pub2>
20. **Aguiar de Sousa D, von Martial R, Abilleira S**, et al. on behalf of the ESO ESMINT EAN SAFE Survey on Stroke Care collaborators. Access to and delivery of acute ischaemic stroke treatments: A survey of national scientific societies and stroke experts in 44 European countries. *Eur Stroke J*. 2019; 4(1): 13–28. DOI: <https://doi.org/10.1177/2396987318786023>
21. **GBD 2019 Stroke Collaborators**. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021 Oct; 20(10): 795–820. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0)
22. **Yusuf S, Rangarajan S, Teo K**, et al. For the PURE Investigators. Cardiovascular Risk and Events in 17 Low-, Middle-, and High-Income Countries. *N Engl J Med*. 2014; 371: 818–27. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311890>
23. **Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW**, et al. On behalf of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018; 137: e67–e492. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000558>

24. **Wang H, Sun W, Ji Y**, et al. Trends in age specific cerebrovascular disease in the European Union. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7: 4165–173.
25. **Levi F, Lucchini F, Negri E**, et al. Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world. *Heart*. 2002; 88: 119–24. DOI: <https://doi.org/10.1136/heart.88.2.119>
26. **Puig X, Ginebra J, Gispert R**. Analysis of mortality time trend using generalized linear models. *Gac Sanit*. 2005; 19(6): 481–5. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0213-9111\(05\)71401-1](https://doi.org/10.1016/s0213-9111(05)71401-1)
27. **Lavados PM, Díaz V, Jadue L**, et al. Socioeconomic and cardiovascular variables explaining regional variations in stroke mortality in Chile: An ecological study. *Neuroepidemiology*. 2011; 37; 45–51. DOI: <https://doi.org/10.1159/000328872>
28. **United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division**. World Population Prospects 2019, custom data acquired via website. <https://population.un.org/wpp/DataQuery/> (accessed 3 April 2021).
29. **Pan American Health Organization**. HEARTS in the Americas. <https://www.paho.org/en/heart-americas> (accessed 11 October 2021).

Soto et al.  
*Global Heart*  
DOI: 10.5334/gh.1114

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Soto Á, Guillén-Grima F, Morales G, Muñoz S, Aguinaga-Ontoso I, Vanegas J. Trends in Mortality from Stroke in Latin America and the Caribbean, 1979–2015. *Global Heart*. 2022; 17(1): 26. DOI: <https://doi.org/10.5334/gh.1114>

Submitted: 12 November 2021

Accepted: 14 March 2022

Published: 07 April 2022

**COPYRIGHT:**

© 2022 The Author(s). This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited. See <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

*Global Heart* is a peer-reviewed open access journal published by Ubiquity Press.



# Tendencia de la mortalidad por enfermedades cerebrovasculares en Chile entre 1980 y 2015

ÁLVARO SOTO V.<sup>1,2,3,4</sup>, JAIRO VANEGAS L.<sup>5</sup>

## Trend in stroke mortality in Chile from 1980 to 2015

**Background:** Stroke is the third largest single cause of death in Chile, responsible for 7.3% of all deaths in 2019. Large declines in stroke mortality rates in most Latin American countries in recent decades have been reported. **Aim:** To analyze the trend in stroke mortality in Chile between 1980 and 2015. **Material and Methods:** We extracted data for age-standardized death rate (ASDR) stroke mortality per 100,000 inhabitants in Chile for the period 1980–2015 from the WHO Mortality Database. Joinpoint regression analysis was used to analyze the trend and compute the average annual percent change (AAPC) by gender in Chile. **Results:** The ASDR from stroke decreased from 92.8 per 100,000 in 1980 to 34.4 per 100,000 in 2015. The AAPC was -2.8% (-3.5, -2.1), with two jointpoints, 2008 and 2012. By gender, the AAPC was -2.4% and -2.9% in men and women, respectively. **Conclusions:** Stroke mortality rate decreased significantly between 1980 and 2015 in Chile, mainly in women.

(Rev Med Chile 2021; 149: 554-558)

**Key words:** Chile; Mortality; Regression Analysis; Stroke.

<sup>1</sup>Departamento de Especialidades Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera. Temuco, Chile.

<sup>2</sup>Unidad de Neurología. Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena. Temuco, Chile.

<sup>3</sup>Centro de Excelencia en Capacitación, Investigación y Gestión para la Salud Basada en Evidencia (CIGES), Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera. Temuco, Chile.

<sup>4</sup>Centro de Investigación en Epidemiología Cardiovascular y Nutricional (EPICYN), Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera. Temuco, Chile.

<sup>5</sup>Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Santiago. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 27 de septiembre de 2020, aceptado el 10 de mayo de 2021.

Correspondencia a:

Dr. Álvaro Soto Venegas  
Departamento de Especialidades Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera.  
Francisco Salazar # 01145. Temuco, Chile.  
alvaro.soto@ufrontera.cl

Las enfermedades cerebrovasculares (ECV) constituyen la tercera causa específica de muerte en Chile, dando cuenta de 7.991 (7,3%) fallecimientos el año 2019<sup>1</sup>.

Comparada con otros países, la tasa de mortalidad estandarizada por edad (TMEE) de ECV para el año 2015, en Chile se ubica en un nivel intermedio, similar a Colombia (42,1 por 100.000 habitantes) y Argentina (36,8 por 100.000 habitantes). Sin embargo, Chile tiene una tasa de mortalidad que duplica la de países desarrollados como Estados Unidos (21,9 por 100.000 habitantes) y Canadá (16,4 por 100.000 habitantes)<sup>2</sup>.

En las últimas décadas, se han comunicado reducciones significativas de las tasas de mortalidad por ECV, principalmente en países desarrollados<sup>3,4</sup>. Esto ha sido atribuido a la disminución de la incidencia de ECV debido a una mejor

prevención primaria y control de los factores de riesgo, así como a progresos en el manejo agudo de las ECV lo que ha conducido a una reducción de la letalidad<sup>3</sup>.

El objetivo de este estudio es analizar la tendencia de la mortalidad por ECV en Chile en el período 1980-2015.

### Material y Método

Se obtuvieron las TMEE por 100.000 habitantes en Chile entre los años 1980 y 2015, desde la Base de Datos de Mortalidad de la Organización Mundial de la Salud<sup>5</sup>. Las muertes por ECV fueron registradas mediante los códigos CIE-10 I60-I69 de la Clasificación Internacional de Enfermedades versión 10. Debido a que se

trabaja con datos públicos anonimizados, no fue necesaria la aprobación del estudio por un comité de ética.

Se utilizó el programa de regresión Joinpoint (versión 4.8.0.1; Surveillance Research Program, USA National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA) para analizar los cambios significativos en la tendencia de la mortalidad. Este análisis permite identificar puntos de inflexión denominados “puntos de unión” (joinpoints) en los cuales se registró un cambio significativo en la pendiente lineal de la tendencia<sup>6</sup>. El número y localización de los puntos de unión significativos fue calculado usando un modelo log-lineal. Calculamos el Cambio Porcentual Anual (CPA), con su intervalo de confianza de 95%, para describir la magnitud del cambio para cada tendencia identificada. En este modelo, la TMEE fue usada como la variable dependiente y el año de fallecimiento como la variable independiente. Se consideró un valor  $p < 0,05$  para determinar la significancia estadística. También, calculamos el Cambio Porcentual Anual Promedio (CPAP) en total y por sexo para el período 1980-2015. El Análisis de Regresión Joinpoint ha sido ampliamente utilizado en estudios de tendencias en ECV y Enfermedad de Alzheimer<sup>3,4,7</sup>.

## Resultados

Entre 1980 y 2015, el número de fallecimientos por ECV en Chile aumentó de 6.743 (3.165 hombres y 3.578 mujeres) a 8.480 (4.077 hombres y 4.403 mujeres). La TMEE por ECV descendió de 92,8 por 100.000 en 1980 a 34,4 por 100.000 en 2015 (Figura 1). Durante el período 1980-2015, el país mostró una disminución estadísticamente

significativa en la tasa de mortalidad por ECV con un CPAP de -2,8%, con dos puntos de unión: 2008 y 2012 (Tabla 1).

### Tendencia de mortalidad por sexo

La TMEE por ECV en hombres descendió de 103,4 por 100.000 en 1980 a 42 por 100.000 en 2015 (Figura 2). Durante el período estudiado la tasa de mortalidad por ECV en hombres mostró una disminución estadísticamente significativa con un CPAP de -2,4% sin puntos de unión (Tabla 1).

A su vez, la TMEE por ECV en mujeres descendió desde 84,9 por 100.000 en 1980, a 28,9 por 100.000 en 2015 (Figura 2). La tasa de mortalidad por ECV en mujeres mostró una disminución estadísticamente significativa con un CPAP de -2,9% mostrando dos puntos de unión: 1992 y 1995 (Tabla 1).

## Discusión

En nuestro estudio encontramos una disminución estadísticamente significativa de la tasa de mortalidad por ECV en Chile, entre 1980 y 2015, en ambos sexos, más marcada en mujeres.

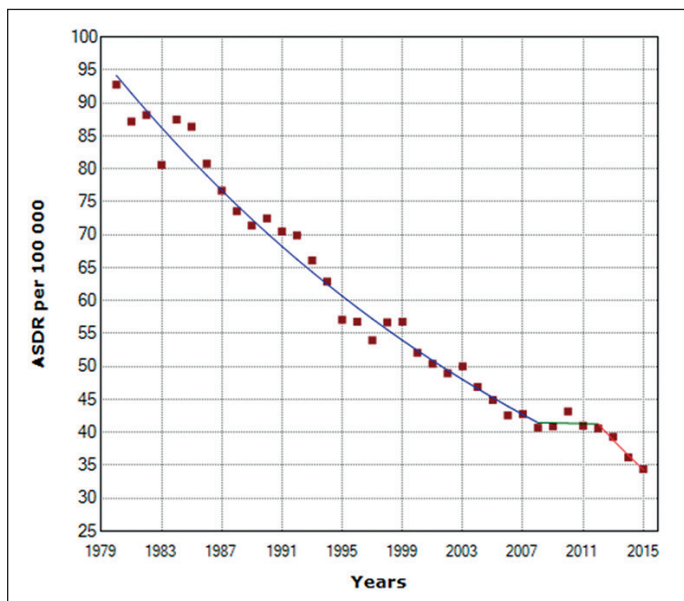
La mortalidad por ECV depende principalmente de la incidencia y la letalidad. En un estudio realizado en la ciudad de Iquique (2005), la incidencia de ECV ajustada por edad fue de 140,1 por 100.000 habitantes. La letalidad a 30 días fue de 23,3% y de 33% a los 6 meses<sup>8</sup>. Por otra parte, en un estudio ejecutado en la Región de Ñuble (2021) la incidencia de ECV ajustada por edad fue 163,4 por 100.000 habitantes. La letalidad a 30 días fue de 24,6% y de 30% a los 6 meses<sup>9</sup>.

Una de las principales estrategias implementa-

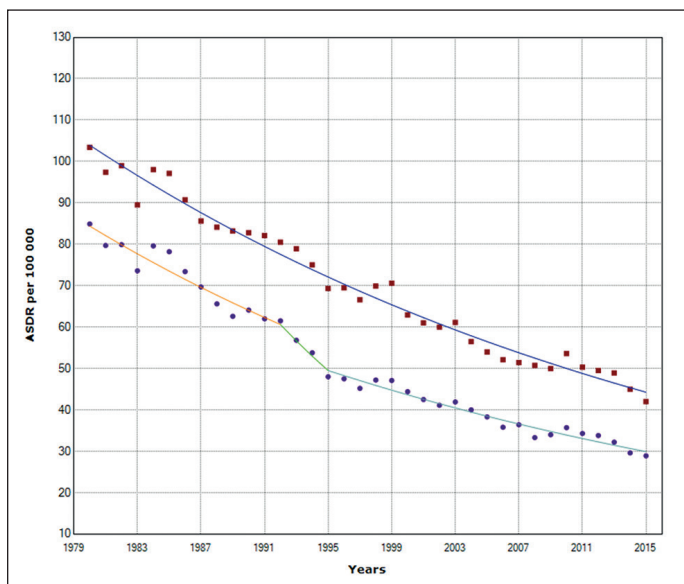
**Tabla 1. Análisis de regresión Joinpoint de la tendencia de mortalidad por Enfermedades Cerebrovasculares en Chile, 1980-2015**

	Período total		Período 1		Período 2		Período 3	
	CPAP (IC 95%)	Años	CPA (IC 95%)	Años	CPA (IC 95%)	Años	CPA (IC 95%)	
Total	-2,8* (-3,5; -2,1)	1980-2008	-2,9* (-3,1; -2,7)	2008-2012	-0,1 (-5,1; 5,2)	2012-2015	-6,0* (-10,7; -1,0)	
Hombres	-2,4* (-2,5; -2,3)							
Mujeres	-2,9* (-3,8; -2,0)	1980-1992	-2,7* (-3,3; -2,1)	1992-1995	-6,5 (-16,0; 4,0)	1995-2015	-2,5* (-2,8; -2,2)	

CPAP: cambio porcentual anual promedio; CPA: cambio porcentual anual; IC: intervalo de confianza. \* $P < 0,05$  para cambio en la tendencia.



**Figura 1.** Tendencia de la mortalidad por Enfermedades Cerebrovasculares en Chile (total), 1980-2015.



**Figura 2.** Tendencia de la mortalidad por Enfermedades Cerebrovasculares en Chile, 1980-2015. Hombres ■, mujeres ●.

das en Chile para disminuir la morbi-mortalidad de las ECV ha sido la incorporación del ataque cerebrovascular (ACV) isquémico y la hemorragia subaranoidea aneurismática al Régimen de Garantías Explícitas en Salud (GES) en 2005<sup>10</sup>. Esto ha permitido un mayor acceso al diagnóstico con imágenes, tratamiento de las hemorragias aneurismáticas, hospitalización y prevención

secundaria, además de generar Guías de Práctica Clínica basadas en la mejor evidencia disponible<sup>10</sup>. Asimismo, desde el año 2005, otros factores de riesgo cerebrovascular como la hipertensión arterial y la diabetes, están incluidos en el GES, garantizando el acceso, oportunidad y protección financiera a los beneficiarios<sup>11</sup>. Por otra parte, la Estrategia Nacional de Salud para la década

2011-2020 tiene como una de metas aumentar en 10% la sobrevida al primer año de los pacientes egresados con el diagnóstico de ACV. La meta es aumentar la sobrevida de 81,5 a 89,7% para el año 2020<sup>12</sup>. Estas políticas públicas se han enfocado en el control de los factores de riesgo cerebrovascular para disminuir la incidencia de ECV y en mejorar el tratamiento agudo de los pacientes con ECV para disminuir la letalidad.

La principal intervención para reducir la mortalidad y discapacidad de los pacientes con ECV es el ingreso de los pacientes a Unidades de Tratamiento de ACV<sup>13</sup>. En Chile, existen diferencias significativas en el acceso de los pacientes con ACV a estas unidades entre usuarios de los sistemas público y privado de salud<sup>14</sup>. También debemos reconocer el rol de las terapias de reperfusión, trombólisis endovenosa y trombectomía mecánica en la reducción de la mortalidad por ECV. La trombólisis se inició en Chile en clínicas privadas en 1996, y en hospitales públicos en 2009<sup>15</sup>. El efecto de la trombectomía mecánica sobre la mortalidad por ECV en el período estudiado es marginal ya que el uso de este tratamiento se ha extendido a partir de 2015.

La disminución de la mortalidad por ECV ha sido comunicada en países desarrollados. En Estados Unidos, para el período 2005-2015 la TMEE disminuyó en 21,7% (de 48 a 37,6 por 100.000 habitantes)<sup>16</sup>. En un estudio reciente, se comunicó una disminución de la mortalidad por ECV en la Unión Europea entre 1996 y 2015 con un CPAP de -4,2%<sup>4</sup>. Nuestros resultados coinciden con un estudio realizado en Brasil que encontró una disminución de 14,99% en la mortalidad por ECV estandarizada por edad entre los años 2000 y 2009<sup>17</sup>.

Este trabajo tiene varias fortalezas. En primer lugar, según nuestro conocimiento, es el estudio más reciente que ha analizado la tendencia de la mortalidad por ECV en Chile. Por otra parte, las tasas de mortalidad fueron extraídas directamente desde una base de datos oficial. Finalmente, el análisis de regresión Jointpoint ha sido utilizado ampliamente en el estudio de tendencias de mortalidad por ECV<sup>3,4</sup>. Además, este método de análisis consigue un mejor ajuste comparado con modelos lineales, que reducen la tendencia a una sola regresión<sup>18</sup>.

Nuestro estudio también tiene algunas limitaciones. En primer lugar, la base de datos utilizada

no incluía las tasas de mortalidad por tipo de ECV. En segundo lugar, no contamos con datos a nivel regional. Lo que es significativo, ya que se han comunicado diferencias significativas en la mortalidad por ECV entre regiones de Chile. En base a datos del año 2003 se reportaron tasas de mortalidad ajustada dos veces mayores para las regiones de Valparaíso, Maule, Bío-Bío y la Araucanía. El 62% de la variabilidad de las tasas regionales ha sido atribuido a la prevalencia combinada de factores como pobreza (34%), diabetes (17%), sedentarismo (8%) y sobrepeso (3%)<sup>19</sup>.

Finalmente, reconocemos que los estudios de tendencias de mortalidad solo son capaces de describir tendencias y no pueden explicarlas<sup>3</sup>. Este análisis requiere ser complementado con estudios que permitan asociar la mortalidad por ECV con variables socioeconómicas como ingresos y tipo de seguro de salud entre otros determinantes sociales de la salud relevantes<sup>3</sup>.

Según el Censo 2017, la proporción de personas de 65 o más años, que es el grupo etario con mayor riesgo de ECV, alcanza 11,4%, lo que es significativamente mayor al 6,6% registrado en el Censo 1992<sup>20</sup>. Por lo tanto, a pesar de la declinación de la tasa de mortalidad por ECV, es esperable que el número absoluto de fallecimientos por ECV aumente en las próximas décadas en Chile debido al envejecimiento poblacional.

En conclusión, la tasa de mortalidad por ECV en Chile ha disminuido significativamente entre 1980 y 2015, en ambos sexos, principalmente en mujeres, lo que podría ser explicado por la reducción de la letalidad de las ECV en Chile en las últimas dos décadas.

## Referencias

1. Ministerio de Salud. Estadísticas de defunciones por causa básica de muerte. Departamento de Estadísticas e Información en Salud, DEIS. Chile (2021). Disponible en: [https://public.tableau.com/profile/deis4231#!/vizhome/DefuncionesSemanales1\\_0/DEF?publish=yes](https://public.tableau.com/profile/deis4231#!/vizhome/DefuncionesSemanales1_0/DEF?publish=yes) [Consultado el 23 de enero de 2021].
2. Organización Panamericana de la Salud. Plataforma de Información en Salud para las Américas (PLISA). Disponible en: <https://www.paho.org/data/index.php/en/indicators/visualization.html> [Consultado el 23 de enero de 2021].
3. Shah R, Wilkins E, Nichols M, Kelly P, El-Sadi F, Wright FL, et al. Epidemiology report: trends in sex-specific

- cerebrovascular disease mortality in Europe based on WHO mortality data. *Eur Heart J*. 2019; 40 (9): 755-64.
4. Soto Á, Guillén-Grima F, Morales G, Muñoz NS, Aguinaga-Ontoso I. Trends in mortality from stroke in the European Union, 1996-2015. *Eur J Neurol*. 2021; 28 (1): 182-91.
  5. World Health Organization Mortality Database. Disponible en: <https://apps.who.int/healthinfo/statistics/mortality/whodpms/> [Consultado el 30 de agosto de 2020].
  6. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for Joinpoint regression with application to cancer rates. *Stat Med*. 2000; 19: 335-51.
  7. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Al-Rahamneh MJ, Aguinaga-Ontoso I. Trends of mortality from Alzheimer's disease in the European Union, 1994-2013. *Eur J Neurol*. 2017; 24 (6): 858-66.
  8. Lavados PM, Sacks C, Prina L, Escobar A, Tossi C, Araya F, et al. Incidence, 30-day case-fatality rate, and prognosis of stroke in Iquique, Chile: A 2-year community-based prospective study (PISCIS project). *Lancet* 2005; 365 (9478): 2206-15.
  9. Lavados PM, Hoffmeister L, Moraga AM, Vejar A, Vidal C, Gajardo C, et al. Incidence, risk factors, prognosis, and health-related quality of life after stroke in a low-resource community in Chile (ÑANDU): a prospective population-based study. *Lancet Glob Health* 2021. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30470-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30470-8).
  10. Ministerio de Salud. Plan de Acción Ataque Cerebrovascular, 2a Edición. Chile (2014). Disponible en: <https://redcronicas.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/04/Plan-de-accion-acv.pdf> [Consultado el 27 de julio de 2020].
  11. Escobar MC. Prevención del riesgo cardiovascular: políticas chilenas. *Rev Med Clin Condes* 2012; 23 (6): 651-5.
  12. Ministerio de Salud. Estrategia Nacional de Salud: Para el cumplimiento de los Objetivos Sanitarios de la Década 2011-2020. Chile (2011). Disponible en: <https://www.minsal.cl/portal/url/item/c4034eddbbc96ca-6de0400101640159b8.pdf> [Consultado el 26 de julio de 2020].
  13. Langhorne P, Ramachandra S. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke: network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 4. Art. No.: CD000197. DOI: 10.1002/14651858.CD000197.pub4.
  14. Ouriques Martins SC, Sacks C, Hacke W, Brainin M, Figueiredo F, Pontes-Neto OM, et al. Priorities to reduce the burden of stroke in Latin American countries. *Lancet Neurol*. 2019; 18: 674-83.
  15. Figueroa-Reyes T, Sáez D, Mansilla E, Sánchez R, Nogaes-Gaete J, Delgado Y. Experiencia de trombolisis sistematizada en infarto cerebral agudo en un hospital público de Chile. *Rev Med Chile* 2011; 139: 1118-27.
  16. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. On behalf of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation* 2018; 137: e67-e492. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000558>.
  17. Garritano CR, Mendes Luz P, Lucía M, Pires E, Serrano Barbosa MT, Moreira Batista K. Analysis of the Mortality Trend due to Cerebrovascular Accident in Brazil in the XXI Century. *Arq Bras Cardiol*. 2012; 98 (6): 519-27.
  18. Puig X, Ginebra J, Gispert R. Analysis of mortality time trend using generalized linear models. *Gac Sanit*. 2005; 19 (6): 481-5.
  19. Lavados PM, Díaz V, Jadue L, Olavarría VV, Cárcamo DA, Delgado I. Socioeconomic and cardiovascular variables explaining regional variations in stroke mortality in Chile: An ecological study. *Neuroepidemiology* 2011; 37 (1): 45-51.
  20. Instituto Nacional de Estadísticas. Resultados definitivos Censo 2017. Chile (2017). Disponible en: [https://www.censo2017.cl/wp-content/uploads/2017/12/Presentacion\\_Resultados\\_Definitivos\\_Censo2017.pdf](https://www.censo2017.cl/wp-content/uploads/2017/12/Presentacion_Resultados_Definitivos_Censo2017.pdf) [Consultado el 21 de septiembre de 2020].