

Prescripción facilitada de drogas antihipertensivas y disminución de la muerte prematura por accidente cerebrovascular

Facilitated Prescription of Antihypertensive Drugs and Decreased Premature Death from Stroke

JAVIER MARIANI^{MTSAC, 1}, MARINA RIDAO², GABRIEL GONZÁLEZ^{MTSAC, 2}, MAURICIO MONSALVO³, ALEJANDRO MACCHIA¹

RESUMEN

Introducción: Desde 2003, el programa Remediar (+Redes) distribuye gratuitamente medicación antihipertensiva. Durante este período, la mortalidad por accidente cerebrovascular disminuyó, aunque con inequidades entre grupos socioeconómicos.

Objetivos: Evaluar la asociación entre la mortalidad por accidente cerebrovascular y la provisión de fármacos antihipertensivos. Estudiar la posible interacción entre los efectos de los antihipertensivos sobre la mortalidad y el nivel socioeconómico.

Material y métodos: Se realizó un estudio ecológico para datos de panel. La mortalidad se expresa como tasas estandarizadas. Los fármacos antihipertensivos están ajustados a la población entre la que se distribuyeron y se expresan en cuartiles de dispensación. El nivel socioeconómico se midió por las necesidades básicas insatisfechas.

Resultados: Desde el inicio del programa en 2003, la distribución de antihipertensivos aumentó significativamente, sobre todo en los grupos menos afluentes ($p < 0,001$). No hubo una asociación estadísticamente significativa entre la tasa de dispensación de antihipertensivos y la mortalidad por accidente cerebrovascular globalmente. Sin embargo, en los análisis de interacción se observó que en los quintiles 3 a 5 de necesidades básicas insatisfechas (menos afluentes), los cuartiles en los que se distribuyeron más antihipertensivos tuvieron significativamente menor mortalidad por accidente cerebrovascular ($p = 0,004$, $p = 0,015$ y $p = 0,017$, para los quintiles 3 a 5 de nivel socioeconómico).

Conclusiones: Los resultados del presente análisis sugieren la ausencia de efectos globales de la provisión de antihipertensivos sobre la mortalidad por accidente cerebrovascular. Sin embargo, los datos muestran que, entre los grupos más desfavorecidos, la distribución de antihipertensivos estuvo asociada con una reducción de la mortalidad por esta causa.

Palabras clave: Accidente cerebrovascular/mortalidad - Hipertensión/tratamiento farmacológico - Epidemiología - Argentina

ABSTRACT

Background: Since 2003, the Remediar (+Redes) program supplies free antihypertensive medication. During this period, mortality from stroke has decreased, albeit with inequalities between socioeconomic groups.

Objective: The aim of this study was to assess the association between stroke mortality and the provision of antihypertensive drugs and to study the possible interaction between antihypertensive drug effects on mortality and socioeconomic status.

Methods: An ecological panel data study was performed. Mortality was expressed as standardized rates. Antihypertensive drugs were adjusted to the population among which they were provided and expressed in dispensing quartiles. Socioeconomic status was measured by unmet basic needs.

Results: Since the program initiation in 2003, the distribution of antihypertensive drugs increased significantly, especially in the less affluent groups ($p < 0.001$). There was no statistically significant association between the dispensing rate of antihypertensive drugs and overall stroke mortality. However, the interaction analyses showed that quintiles 3 to 5 of unmet basic needs (less affluent), the quartiles in which more antihypertensive drugs were distributed, had significantly lower mortality from stroke ($p = 0.004$, $p = 0.015$ and $p = 0.017$, for socioeconomic status quartiles 3 to 5).

Conclusions: The results of this analysis indicate no antihypertensive drug dispensing overall effect on stroke mortality. However, the data suggest that among the most deprived groups, the distribution of antihypertensive drugs was associated with reduced mortality from this cause.

Key words: Stroke/Mortality - Hypertension/Drug therapy - Epidemiology - Argentina

Abreviaturas

ACV	Accidente cerebrovascular	NBI	Necesidades básicas insatisfechas
HTA	Hipertensión arterial	RTI	Razón de tasas de incidencia

REV ARGENT CARDIOL 2016;84:126-131. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v84.i2.8022>

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO: Rev Argent Cardiol 2016;84:111. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v84.i2.8053>

Recibido: 18/01/2016 - Aceptado: 17/02/2016

Dirección para separatas: Javier Mariani - Fundación GESICA - Av. Rivadavia 2358 - (C1034ACP) CABA, Argentina - Tel. 54 (11) 4953-9604 - e-mail: ja_mariani@hotmail.com / javier.mariani@fundaciongesica.org

MTSAC Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

¹ Fundación GESICA, Buenos Aires, Argentina

² Programa REDES, Ministerio de Salud de la Nación, Argentina

³ Programa Remediar, Ministerio de Salud de la Nación, Argentina

INTRODUCCIÓN

En un artículo acompañante en este número de la *Revista* se describe la evolución temporal de la mortalidad por accidente cerebrovascular (ACV) entre los años 2000 y 2011 y su relación con el nivel socioeconómico.

(1) En él se reporta una reducción progresiva de la mortalidad y una brecha persistente entre los grupos definidos por los quintiles de niveles socioeconómicos.

La hipertensión arterial (HTA) es el principal factor de riesgo para ACV, (2) y el control farmacológico de la presión arterial constituye una de las estrategias fundamentales de prevención primaria del ACV. (3, 4) Además, diversos estudios muestran una relación inversa entre la prevalencia de los factores de riesgo de mayor relevancia y el nivel socioeconómico. (5-7) En la Argentina, la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo reportó una prevalencia estable de HTA (34%) desde 2005 y una relación inversa con el nivel socioeconómico medido por el nivel de educación y el ingreso. (8) Estas inequidades en la distribución de factores de riesgo podría contribuir a las diferencias observadas en la mortalidad por ACV. (1, 2, 5)

En 2002, el Ministerio de Salud de la Nación lanzó el programa Remediar (+ Redes), destinado a asegurar medicamentos esenciales a pacientes sin cobertura médica específica (cobertura pública exclusiva), entre los cuales se incluyen cinco drogas antihipertensivas. (9) Dado que la HTA es el principal factor de riesgo, la provisión de este tipo de fármacos a los grupos más vulnerables de la población podría contribuir a reducir la inequidad en la mortalidad por ACV.

El presente trabajo se realizó con el objetivo de evaluar la asociación entre la mortalidad por ACV y la provisión de fármacos antihipertensivos en la Argentina entre 2003 y 2011. La hipótesis del estudio fue que podría existir una interacción entre el nivel socioeconómico y los efectos de la provisión de medicamentos antihipertensivos sobre la mortalidad por ACV.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de datos de paneles longitudinales, los cuales combinan un diseño ecológico con un análisis de series temporales, en el que se evaluó la asociación entre la provisión de drogas antihipertensivas en el plan Remediar (+ Redes), el nivel socioeconómico y la mortalidad estandarizada por ACV en la Argentina entre 2000 y 2011. La unidad de análisis fueron los departamentos.

Mortalidad

Como se describe en el artículo acompañante, (1) los datos acerca del número de muertes de cada grupo de edad y sexo, en cada departamento y durante cada año del período de estudio, se obtuvieron de la Dirección de Estadísticas Vitales e Información de Salud (DEIS) del Ministerio de Salud Pública de la Nación. Los datos provienen del procesamiento de certificados de defunción codificados de acuerdo con la versión 10 de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10). (10) Las muertes por ACV se identificaron como las correspondientes a los códigos I60-I69, que incluyen tanto los ACV isquémicos como los hemorrágicos. (10)

Los denominadores para el cálculo de las tasas anuales de muerte de cada departamento se obtuvieron de los censos de los años 2000 y 2010; para los años del período intercensal, la población se estimó con el método de los componentes de la cohorte. (11)

Nivel socioeconómico

El nivel socioeconómico se caracterizó mediante el porcentaje de hogares, dentro de cada departamento, con necesidades básicas insatisfechas (NBI) medido en el año 2003. Este indicador incluye los siguientes dominios: ingresos, nivel de escolaridad alcanzado, condiciones habitacionales, grado de hacinamiento y condiciones sanitarias. (12) Los departamentos fueron luego divididos en quintiles de NBI, de manera que el primer quintil indica el mejor nivel socioeconómico y el quinto, el peor (mayor nivel de NBI).

Medicación antihipertensiva

A finales de 2002, el Ministerio de Salud de la Nación implementó el programa Remediar, que provee de manera gratuita fármacos esenciales a través de los Centros de Atención Primaria de la Salud (CAPS). Con el objetivo de fortalecer proyectos provinciales y locales participativos, en 2009 se amplió el programa (Remediar + Redes). Actualmente, se estima que el programa cubre con provisión de medicamentos a aproximadamente 15 millones de personas con atención pública exclusiva. (9) Si bien en la actualidad se proveen cinco fármacos antihipertensivos (atenolol, hidroclorotiazida, enalapril, amlodipina y losartán), durante el período de análisis el programa no incluía amlodipina ni losartán, por lo que los análisis están limitados a los tres primeros fármacos. La furosemida, fármaco dispensado por el programa, se consideró como antihipertensivo a los fines del estudio, y debido a que en el análisis de sensibilidad su exclusión no afectó significativamente los resultados, se reportan los datos que la incluyen. Para los análisis se tomó como unidad al equivalente a un tratamiento mensual con cada fármaco (p. ej., en el caso de la hidroclorotiazida, una caja de 30 comprimidos fue una unidad). Se sumaron todas las unidades dispensadas dentro de cada departamento desde 2003 (si bien el programa se inició en 2002, debido a que comenzó en octubre se tomó el año siguiente en el cálculo de las dosis entregadas). Luego se estimaron las tasas anuales de dosis dispensadas (expresadas como dosis por cada 1.000 habitantes por año); de esta manera, se ajustó el número de prescripciones al tamaño de la población del departamento. Finalmente, los departamentos se dividieron, cada año, en cuartiles de acuerdo con la tasa anual de tratamientos antihipertensivos dispensados; de esta manera, el primer cuartil corresponde a los departamentos con menor tasa de dispensación y el cuarto, a los de mayor tasa.

Análisis estadístico

La mortalidad está expresada en tasas estandarizadas por edad y sexo por cada 100.000 personas, para lo cual se utilizó la distribución poblacional de la Argentina de 2010 como población estándar. (13)

La dispensación de fármacos antihipertensivos se describe como tasas anuales (por cada 1000 personas) para cada departamento y se resume con medias con sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Para analizar la evolución temporal de la dispensación de fármacos en cada uno de los quintiles de NBI, se ajustó un modelo de regresión condicional multivariada de Poisson para datos de panel. (14) Los datos de panel surgen de la observación de las mismas unidades experimentales a lo largo del tiempo. (15) En caso de que las unidades observadas

sean siempre las mismas, se trata de paneles balanceados (es el caso de los datos presentados) y pueden estar medidos a intervalos regulares o irregulares (en este caso se trata de intervalos regulares –anuales–). La regresión de Poisson se utiliza en modelos de regresión, en los cuales la variable dependiente es una cuenta (número de tratamientos mensuales dispensados en un año o su tasa). (14) La especificación del modelo incluyó una intercepción (ordenada al origen) aleatoria (modelo de efectos aleatorios) debido a que los efectos no medidos dentro de las unidades experimentales no tuvieron un efecto significativo, lo que se evaluó con la prueba de Hausman ($p = 0,287$). (16) En estos casos, el modelo de efectos aleatorios es más eficiente. (16)

Para evaluar los efectos de la dispensación gratuita de fármacos antihipertensivos sobre la mortalidad por ACV, se ajustó un modelo de regresión multivariada de Poisson utilizando los cuartiles (de las tasas) de antihipertensivos como variable independiente, la cual fue modelada como una variable variante en el tiempo (ya que los cuartiles se calcularon para cada año). Además, se evaluó el efecto la exposición con un año de retraso (*lag* 1), es decir que los efectos de pertenecer a un determinado cuartil de antihipertensivos sobre la tasa estandarizada de muerte por ACV se evaluaron sobre la tasa del año siguiente. De esta manera se permitió que el retraso que pudiera existir entre el comienzo de la exposición y su influencia sobre el resultado fuera contemplado por el modelo, lo que evitaría parte de causalidad inversa (mayor dispensación en departamentos con mayor mortalidad por ACV).

Para evaluar la hipótesis de una interacción entre el quintil de NBI y el cuartil de antihipertensivos sobre la mortalidad, se ajustó otro modelo de regresión multivariada de Poisson, en el que se incluyeron como variables independientes los quintiles de NBI, los antihipertensivos dispensados y un término de interacción entre ambos. Los quintiles de NBI se modelaron como invariantes en el tiempo.

Los resultados están expresados como razón de tasas de incidencia (RTI), cuya interpretación es la de un riesgo relativo, con sus correspondientes intervalos de confianza del 95%. (14) Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Todos los intervalos de confianza se estimaron utilizando *bootstrap* con 100 muestras.

Todos los análisis se realizaron con el programa estadístico R versión 3.2.3 para OSx. (17) Para los modelos de regresión de utilizó el paquete “*pglm*”. (18)

Consideraciones éticas

Debido a que los datos analizados son anónimos y públicos, no fue necesaria la aprobación de un comité de ética para la realización del presente estudio.

RESULTADOS

Durante el período de estudio, la tasa estandarizada de muerte por ACV se redujo significativamente en la Argentina de 31,3 (IC 95% 29,5 a 33,1) a 20,6 (IC 95% 19,3 a 21,9) por cada 100.000 personas. La reducción significativa se registró en cada quintil de NBI, en los cuales se registraron reducciones de entre el 32,0% y el 34,5% en la mortalidad por esta causa. (1)

Desde el inicio del programa Remediar (+ Redes), el número de tratamientos mensuales de antihipertensivos en toda la Argentina aumentó significativamente, sobre todo a expensas de los primeros 4 años del programa (de 1.157.741 en 2003 a 3.140.165 en 2006) (Tabla 1). Sin embargo, el incremento fue más marcado y durante todo el período en los quintiles más desfavorecidos desde el punto de vista socioeconómico (véase Tabla 1; Figura 1 A). En la Tabla 2 puede verse que las tasas de antihipertensivos aumentaron en los dos primeros quintiles de NBI en la primera mitad del período, mientras que en los últimos tres el aumento fue constante y de mayor magnitud cuanto mayor era el quintil. El aumento dentro de cada grupo de NBI fue estadísticamente significativo, como también la comparación entre los quintiles (RTI de 1,25, 1,91, 2,21 y 2,70, para el segundo, tercero, cuarto y quinto quintil respecto del primero, respectivamente; $p < 0,001$ para las cuatro comparaciones) (véanse Tabla 2 y Figura 1 B).

La evaluación de la asociación entre la dispensación de fármacos antihipertensivos y la mortalidad estandarizada por ACV sugirió una asociación positiva y estadísticamente significativa entre ambas; sin embargo, la magnitud de la asociación fue atenuada y dejó de ser significativa al controlar por el nivel socioeconómico

Año	Todos	Quintiles de NBI				
		1	2	3	4	5
2003	1.157.741	188.380	377.385	374.612	140.696	76.668
2004	1.700.377	246.408	498.984	535.540	243.056	176.389
2005	2.082.904	284.526	591.427	666.794	318.411	221.747
2006	3.140.165	445.410	901.811	969.950	493.546	329.450
2007	2.778.185	366.832	742.068	874.662	451.613	343.011
2008	2.663.589	344.085	697.751	845.227	439.181	337.346
2009	3.149.532	394.155	844.073	845.226	529.405	395.085
2010	3.226.532	386.284	874.084	996.242	559.678	410.245
2011	2.979.647	355.682	809.873	924.410	522.246	367.437
Valor de p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

* Los fármacos incluyen enalapril, atenolol, hidroclorotiazida y furosemida.

NBI: Necesidades básicas insatisfechas.

Tabla 1. Número de tratamientos mensuales de fármacos antihipertensivos dispensados desde el inicio del programa Remediar (+Redes)*

(Tabla 3). A pesar de la ausencia global de asociación en el análisis ajustado, dentro de cada quintil de NBI, los efectos de la cantidad de antihipertensivos dispensados no fueron homogéneos, sino que dependieron del nivel socioeconómico de la población considerada (interacción). De esta manera, se observó una asociación inversa entre la mortalidad estandarizada por ACV y los cuartiles de antihipertensivos dispensados a partir del tercer quintil de NBI, y esta asociación fue estadísticamente significativa solo para el cuartil de mayor dispensación de antihipertensivos. El gráfico de la Figura 2 muestra las curvas de mortalidad por ACV estimada por el modelo de regresión; en ellas es evidente que las pendientes de las curvas para los

quintiles 3 a 5 de NBI (véase Figura 2 C a E) son más pronunciadas para el cuarto cuartil de antihipertensivos (líneas sólidas), mientras que en los dos primeros quintiles de NBI no hay asociación entre la cantidad de antihipertensivos dispensados y la tasa estimada de mortalidad por ACV (véase Figura 2 A y B).

DISCUSIÓN

Los datos del presente estudio muestran que, desde su inicio, el programa Remediar (+Redes) incrementó progresivamente las dosis dispensadas de fármacos antihipertensivos y, consistentemente con los objetivos del programa (orientado a personas con atención

Fig. 1. Número de antihipertensivos dispensados (A) y tasa anual por cada quintil de necesidades básicas insatisfechas (NBI) (en tratamientos mensuales) (B).

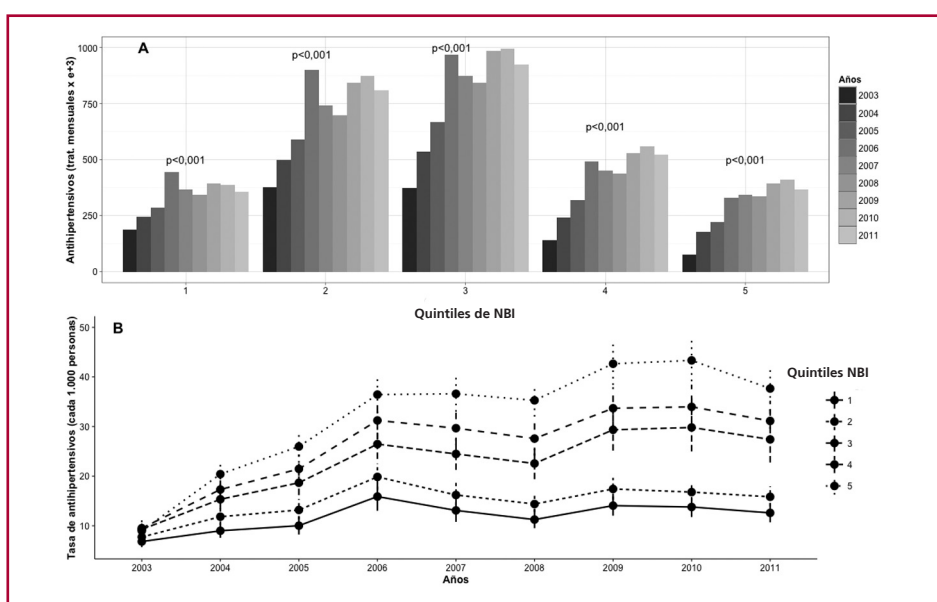


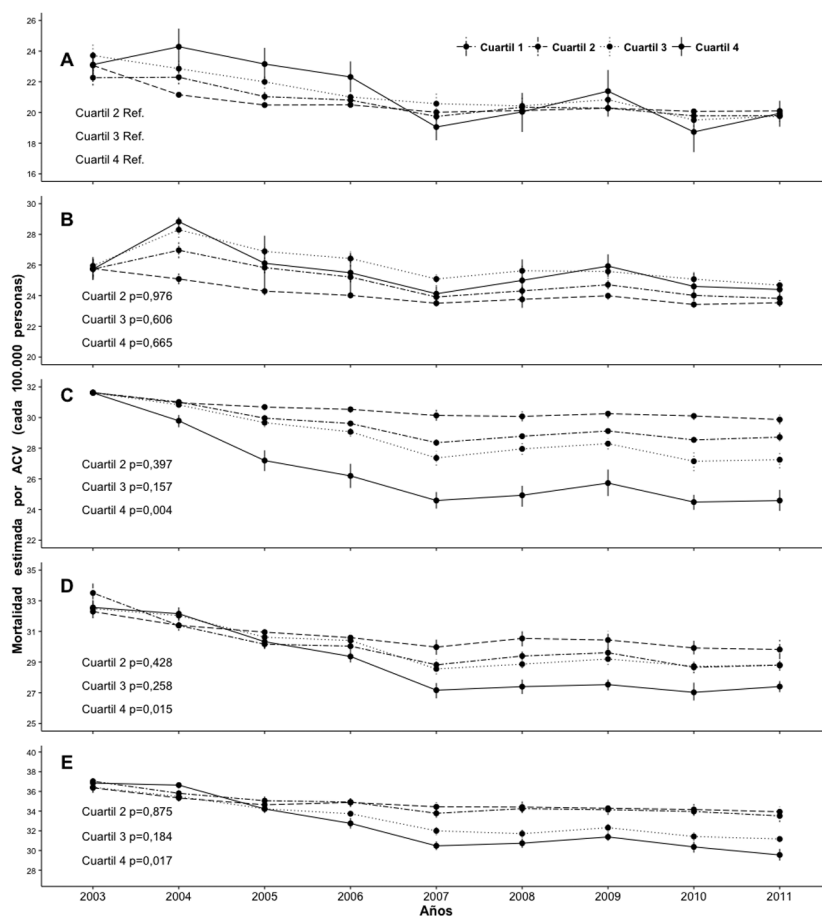
Tabla 2. Tasas de antihipertensivos dispensados por cada 1.000 personas

Quintiles	2003 Media (IC 95%)	Años 2007 Media (IC 95%)	2011 Media (IC 95%)	RTI (IC 95%)*	p*
1	6,8 (5,6 a 8,3)	13,1 (10,7 a 15,7)	12,6 (10,8 a 14,7)	—	
2	7,7 (6,3 a 8,7)	16,2 (14,2 a 18,4)	15,8 (13,9 a 18,1)	1,25 (1,22 a 1,28)	< 0,001
3	9,3 (8,2 a 10,5)	24,5 (21,3 a 27,9)	27,4 (22,4 a 33,4)	1,91 (1,87 a 1,95)	< 0,001
4	9,5 (8,1 a 11,1)	29,7 (26,1 a 33,3)	31,1 (27,2 a 35,3)	2,21 (2,16 a 2,26)	< 0,001
5	9,0 (7,8 a 10,2)	36,6 (33,2 a 40,2)	37,7 (33,3 a 41,9)	2,70 (2,64 a 2,76)	< 0,001

* La evaluación de la tendencia temporal dentro de cada quintil mostró un aumento de la tasa de antihipertensivos estadísticamente significativa ($p < 0,001$ cada uno de los cinco modelos correspondientes a los quintiles).
RTI: Razón de tasas de incidencia.

Tabla 3. Asociación no ajustada y ajustada por nivel socioeconómico entre antihipertensivos dispensados y mortalidad estandarizada por accidente cerebrovascular

Cuartiles de antihipertensivos	Razones de tasas de incidencia (IC 95%)			p
	No ajustada	p	Ajustada para NBI	
1	Ref.	—	Ref.	—
2	1,03 (0,97 a 1,08)	0,330	1,01 (0,96 a 1,07)	0,604
3	1,07 (1,01 a 1,13)	0,021	1,04 (0,99 a 1,10)	0,136
4	1,08 (1,02 a 1,14)	0,008	1,04 (0,98 a 1,10)	0,160



médica exclusiva), a expensas de los grupos de menor nivel socioeconómico. Además, los resultados sugieren una interacción significativa en los efectos de la dispensación de antihipertensivos sobre la mortalidad estandarizada por ACV, que depende del nivel socioeconómico del departamento. De esta manera, los efectos solo fueron significativos para los grupos con mayor dispensación de antihipertensivos en los tres quintiles de menor nivel socioeconómico.

Estos resultados son consistentes con la importancia de la HTA como factor de riesgo para el ACV y la evidencia de eficacia clínica del tratamiento antihipertensivo para reducir su incidencia y la mortalidad cardiovascular. (2, 3, 19)

Debido a que la mayor parte de la reducción temporal en la incidencia de eventos cardiovasculares no mortales y de la mortalidad cardiovascular observada en otros estudios se ha atribuido a los tratamientos de prevención disponibles, la interacción observada entre el nivel socioeconómico y los efectos de la dispensación de antihipertensivos podría indicar que la importancia relativa de la dispensación gratuita de fármacos antihipertensivos entre los departamentos más afluentes es menor (por menor dependencia de la atención médica exclusiva), mientras que, por el contrario, entre los

departamentos menos favorecidos su impacto es más marcado. (20) De esta manera, el control agresivo de los factores de riesgo podría atenuar las inequidades detectadas en la mortalidad por enfermedades cardiovasculares en general y por ACV en particular. (1, 5, 7, 21)

Nuestro estudio demuestra además la factibilidad de realizar en la Argentina análisis de intervenciones poblacionales vinculando datos de diversas fuentes, y la necesidad y la importancia de optimizar la calidad de los registros para obtener datos confiables. Este tipo de estudios podrían constituirse en un instrumento útil para evaluar intervenciones o programas a nivel poblacional, como se demostró en otras situaciones. (22)

El presente trabajo tiene limitaciones que deben tenerse en cuenta al interpretar sus resultados. Por tratarse de un estudio ecológico, las asociaciones que ocurren a nivel de departamentos no deben interpretarse como si ocurrieran a nivel de individuos (falacia ecológica). Se debe considerar también que, dado que no contamos con acceso a datos de factores de riesgo, no fue posible corregir los análisis por estos potenciales factores de confusión; sin embargo, la evolución temporal de las tres Encuestas Nacionales de Factores de Riesgo (2005, 2009 y 2013) sugiere una evolución adversa para la mayoría de los factores de riesgo aso-

ciados con el ACV. (8) Además, el nivel socioeconómico se evaluó en un punto del tiempo y se consideró para los análisis como una variable invariante, a pesar de que es posible que algunos departamentos hayan modificado su posición socioeconómica relativa a lo largo del tiempo. Al tratarse de la evaluación de una muerte por causa específica, la calidad de los registros de mortalidad podría haber afectado los resultados, tanto globalmente como sistemáticamente (sesgo de registro). (23) Por último, por la naturaleza de los datos, no fue posible contemplar la movilidad residencial de un departamento a otro, con diferente exposición a antihipertensivos o al nivel socioeconómico, lo que podría haber causado mala clasificación de la exposición; sin embargo, este fenómeno tiende generalmente a atenuar las asociaciones. (24)

CONCLUSIONES

Los resultados del estudio muestran la dispensación creciente de antihipertensivos por el programa Remediador (+Redes), con un aumento sostenido en los departamentos de menor nivel socioeconómico. Sugieren además que, en los departamentos menos favorecidos socioeconómicamente, la entrega gratuita de fármacos antihipertensivos se asoció con una reducción de la mortalidad por ACV.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/ Material suplementario).

BIBLIOGRAFÍA

1. Mariani J, Monsalvo M, Fernández Prieto A, Macchia A. Muerte prematura por accidente cerebrovascular y condición socioeconómica en la Argentina. *Rev Argent Cardiol* 2016;84:XXX-XXX.
2. 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;376:112-23. <http://doi.org/d42p38>
3. Sundström J, Arima H, Jackson R, Turnbull F, Rahimi K, Chalmers J, et al; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;162:184-91. <http://doi.org/26v>
4. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Council on Hypertension. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:3754-832. <http://doi.org/bccd>
5. Honjo K, Iso H, Nakaya T, Hanibuchi T, Ikeda A, Inoue M, et al; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Impact of neighborhood socioeconomic conditions on the risk of stroke in Japan. *J Epidemiol* 2015;25:254-60. <http://doi.org/bccf>

6. Daviglius ML, Talavera GA, Avilés-Santa ML, Allison M, Cai J, Criqui MH, et al. Prevalence of major cardiovascular risk factors and cardiovascular diseases among Hispanic/Latino individuals of diverse backgrounds in the United States. *JAMA* 2012;308:1775-84. <http://doi.org/bccg>
7. Marshall LJ, Wang Y, Crichton S, McKevitt C, Rudd AG, Wolfe CD. The effects of socioeconomic status on stroke risk and outcomes. *Lancet Neurol* 2015;14:1206-18. <http://doi.org/bcch>
8. Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para Enfermedades no Transmisibles. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000544cent-2015_09_04_encuesta_nacional_factores_riesgo.pdf
9. Disponible en <http://remediar.gob.ar/index.php/backup-now/equipos-de-salud1/medicamentos/vademecum>
10. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1992.
11. Smith SK, Tayman J, Swanson DA. State and Local Population Projections: Methodology and Analysis. 1st ed. Netherlands: Springer; 2002.
12. Ferres JC, Mancero X. El método de las necesidades básicas insatisfechas (NBI) y sus aplicaciones en América Latina. Disponible en: http://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/4784/S0102117_es.pdf?sequence=1
13. Anderson RN, Rosenberg HM. Age standardization of death rates: implementation of the year 2000 standard. *Natl Vital Stat Rep* 1998;47:1-16.
14. Juarez-Colunga E, Dean CB, Balshaw R. Efficient panel designs for longitudinal recurrent event studies recording panel counts. *Biostatistics* 2014;15:234-50. <http://doi.org/bccj>
15. Frees EW. Longitudinal and Panel data: analysis and applications for the Social Sciences. Cambridge: University Press; 2004. <http://doi.org/dr7gwb>
16. Croissant Y, Milla G. Panel Data Econometrics in R: The plm Package. *Journal of Statistical Software* 2008;27(2). URL <http://www.jstatsoft.org/v27/i02/>
17. R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>
18. Yves Croissant (2013). pglm: panel generalized linear model. R package version 0.1-2. <https://CRAN.R-project.org/package=pglm>
19. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665. <http://doi.org/dp42gf>
20. Capewell S, Morrison CE, McMurray JJ. Contribution of modern cardiovascular treatment and risk factor changes to the decline in coronary heart disease mortality in Scotland between 1975 and 1994. *Heart* 1999;81:380-6. <http://doi.org/bccc>
21. Macchia A, Mariani J, Ferrante D, Nul D, Grancelli H, Doval HC. Muerte cardiovascular prematura y condición socioeconómica en la Argentina. Acerca de las oportunidades y desafíos de representar a poblaciones vulnerables. *Rev Argent Cardiol* 2015;83:516-21. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.v83.i6.7248>
22. Rasella D, Harhay MO, Pamponet ML, Aquino R, Barreto ML. Impact of primary health care on mortality from heart and cerebrovascular diseases in Brazil: a nationwide analysis of longitudinal data. *BMJ* 2014;349:g4014.
23. McCormick N, Bhole V, Lacaille D, Avina-Zubieta JA. Validity of Diagnostic Codes for Acute Stroke in Administrative Databases: A Systematic Review. *PLoS One* 2015;10:e0135834. <http://doi.org/bccn>
24. Bryere J, Pornet C, Dejardin O, Launay L, Guittet L, Launoy G. Correction of misclassification bias induced by the residential mobility in studies examining the link between socioeconomic environment and cancer incidence. *Cancer Epidemiol* 2015;39:256-64. <http://doi.org/bccp>