

# Impacto de políticas de control de alcohol en las tasas de mortalidad por ictus hemorrágico e isquémico en Lituania: Análisis de series temporales interrumpidas

## *Impact of alcohol control policy on hemorrhagic and ischemic stroke mortality rates in Lithuania: An interrupted time series analysis*

KAWON VICTORIA KIM \*\*, JÜRGEN REHM \*, \*\*, \*\*\*, \*\*\*\*, \*\*\*\*\*, \*\*\*\*\*, \*\*\*\*\*, \*\*\*\*\*, \*\*\*\*\*, XINYANG FENG \*, \*\*, HUAN JIANG \*, \*\*, JAKOB MANTHEY \*\*\*\*\*, \*\*\*\*\*, RICHARDAS RADIŠAUSKAS \*\*\*\*\*, \*\*\*\*\*, MINDAUGAS ŠTELEMĖKAS \*\*\*\*\*, \*\*\*\*\*, ALEXANDER TRAN \*, ANUSH ZAFAR \*, SHANNON LANGE \*, \*\*\*, \*\*\*\*\*.

\* Institute for Mental Health Policy Research, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto ON, Canadá.

\*\* Dalla Lana School of Public Health, University of Toronto, Toronto ON, Canadá.

\*\*\* Campbell Family Mental Health Research Institute, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto ON, Canadá.

\*\*\*\* Institute of Clinical Psychology and Psychotherapy, Technische Universität Dresden, Dresden, Alemania.

\*\*\*\*\* Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto ON, Canadá.

\*\*\*\*\* Institute of Medical Science, University of Toronto, Toronto ON, Canadá.

\*\*\*\*\* Center for Interdisciplinary Addiction Research, Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburgo, Alemania.

\*\*\*\*\* Department of International Health Projects, Institute for Leadership and Health Management, L.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscú, Federación Rusa.

\*\*\*\*\* Department of Psychiatry, Medical Faculty, University of Leipzig, Leipzig, Alemania.

\*\*\*\*\* Department of Environmental and Occupational Medicine, Faculty of Public Health, Lithuanian University of Health Sciences, 47181 Kaunas, Lituania.

\*\*\*\*\* Institute of Cardiology, Lithuanian University of Health Sciences, 50162 Kaunas, Lituania.

\*\*\*\*\* Health Research Institute, Faculty of Public Health, Lithuanian University of Health Sciences, 47181 Kaunas, Lituania.

\*\*\*\*\* Department of Preventive Medicine, Faculty of Public Health, Lithuanian University of Health Sciences, 47181 Kaunas, Lituania.

## Resumen

Dado el impacto del alcohol en los ictus, las políticas de control de alcohol deberían reducir las tasas de mortalidad. Nuestro objetivo fue demostrar el impacto de tres importantes políticas lituanas implementadas en 2008, 2017 y 2018 en las tasas de mortalidad específicas por subtipo de ictus y sexo, en mayores de 15 años. Se realizaron análisis de regresión «joinpoint» para identificar los cambios de tendencia. Para estimar el impacto, se realizaron análisis de series temporales interrumpidas utilizando un modelo mixto aditivo generalizado en las tasas mensuales estandarizadas por edad, desde enero 2001 hasta diciembre 2018. Se encontraron disminuciones porcentuales anuales promedio significativas en ambos subtipos de ictus y por sexo. Las políticas tuvieron un mayor impacto en las tasas

## Abstract

Given the causal impact of alcohol use on stroke, alcohol control policies should presumably reduce stroke mortality rates. This study aimed to test the impact of three major Lithuanian alcohol control policies implemented in 2008, 2017 and 2018 on sex- and stroke subtype-specific mortality rates, among individuals 15+ years-old. Joinpoint regression analyses were performed for each sex- and stroke subtype-specific group to identify timepoints corresponding with significant changes in mortality rate trends. To estimate the impact of each policy, interrupted time series analyses using a generalized additive mixed model were performed on monthly sex- and stroke subtype-specific age-standardized mortality rates from January 2001-December 2018. Significant average annual percent decreases

Recibido: Mayo 2022; Aceptado: Octubre 2022.

### Enviar correspondencia a:

Shannon Lange, MPH, PhD. Institute for Mental Health Policy Research, Centre for Addiction and Mental Health. 33 Ursula Franklin St., Room T521, Toronto, Ontario, M5S 2S1. Tel: 416-535-8501 ext. 34512; E-mail: shannon.lange@camh.ca

de mortalidad por ictus isquémico en mujeres. Posterior a la política del 2008, ocurrió un cambio positivo de 4,498 muertes por ictus isquémico por 100 000 mujeres y un cambio de pendiente mensual negativo de -0,048 muertes por ictus isquémico por 100 000 mujeres. Posterior a las políticas de 2017 y 2018, hubo un cambio de tendencia negativo significativo para la mortalidad por ictus isquémico en mujeres, de -0.901 muertes y -1.431 muertes por 100 000 habitantes, respectivamente. La mortalidad por ictus hemorrágico en hombres no se vio afectada, y la mortalidad por ictus hemorrágico en mujeres y por ictus isquémico en hombres solo se vio afectada por la política del 2008. Nuestros hallazgos sugieren que el impacto de las políticas en la mortalidad por ictus puede variar según sexo y subtipo.

*Palabras clave:* Alcohol; ictus; mortalidad; política sanitaria; Lituania.

Los ictus hemorrágicos e isquémicos son enfermedades cardiovasculares causadas por la reducción del suministro de sangre al cerebro y se encuentran entre las categorías de enfermedades más importantes afectadas causalmente por el alcohol (Rehm et al., 2017). Las tasas de mortalidad por ictus estandarizadas por edad por cada 100 000 habitantes han disminuido a nivel mundial entre 1990 y 2019, pero los ictus siguen siendo la segunda causa específica de muerte en todo el mundo (GBD 2019 Stroke Collaborators, 2021). Específicamente, las tasas de mortalidad por ictus estandarizadas por edad en Europa Central, Europa del Este y Asia Central han fluctuado alrededor de 200 muertes por 100 000 habitantes entre 1990 y 2002, seguidas de una disminución de aproximadamente 205 muertes por 100 000 habitantes a 120 muertes por 100 000 habitantes entre 2002 y 2017, y se han estancado en alrededor de 120 muertes por cada 100 000 habitantes entre 2017 y 2019 (GBD 2019 Stroke Collaborators, 2021). Si bien la relación entre el consumo de alcohol y el riesgo de mortalidad específico del subtipo de ictus es compleja, el consumo excesivo de alcohol se asocia con un mayor riesgo de mortalidad para ambos subtipos de ictus (O'Donnell et al., 2016; Patra et al., 2010). Un metaanálisis realizado por Patra et al. (2010) encontró que el riesgo de ictus hemorrágico para hombres y mujeres que bebían más de 12 g de alcohol puro por día era 1,3 y 1,5 veces mayor, respectivamente, que el de los abstemios de por vida, y que el riesgo de ictus isquémico entre hombres y mujeres que bebían más de 36 g de alcohol puro por día era 1,2 y 1,4 veces mayor, respectivamente.

A pesar de ser la única región de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que informó una disminución en el consumo total de alcohol per cápita en el Informe sobre la situación mundial más reciente (de 12,1 litros en 2000 a 9,8 litros en 2016), la región europea se ha clasificado constantemente como la más alta a nivel mundial en nive-

were found for all sex- and stroke subtype-specific mortality rate trends. The alcohol control policies were most impactful on ischemic stroke mortality rates among women. The 2008 policy was followed by a positive level change of 4,498 ischemic stroke deaths per 100,000 women and a negative monthly slope change of -0.048 ischemic stroke deaths per 100,000 women. Both the 2017 and 2018 policy enactment timepoints coincided with a significant negative level change for ischemic stroke mortality rates among women, at -0.901 deaths and -1.431 deaths per 100,000 population, respectively. Hemorrhagic stroke mortality among men was not affected by any of the policies, and hemorrhagic stroke mortality among women and ischemic stroke mortality among men were only associated with the 2008 policy. Our study findings suggest that the impact of alcohol control policies on stroke mortality may vary by sex and subtype.

*Keywords:* Alcohol; stroke; mortality; health policy; Lithuania.

les de consumo de alcohol (World Health Organization, 2018). Además, las tasas más altas de mortalidad atribuible al alcohol se registraron en determinados países de Europa del Este, incluido Lituania, donde se encontraron 163,7 muertes por cada 100 000 habitantes en 2016 (Shield et al., 2020). En un intento por reducir los daños relacionados con el alcohol, Lituania ha introducido varias políticas de control del alcohol desde el 2008 (Miščikienė et al., 2020), incluidas las «mejores compras» de la OMS, es decir, políticas de control del alcohol basadas en evidencia y altamente rentables (Chisholm et al., 2018; World Health Organization, 2017). Entre las diversas políticas implementadas, las políticas promulgadas en enero de 2008, marzo de 2017 y enero de 2018 abarcaron un aumento de precios, una menor disponibilidad de alcohol o ambos (Miščikienė et al., 2020). Se cree que estas políticas han tenido un efecto inmediato en el consumo de alcohol, reduciendo así de inmediato los daños atribuibles (Rehm et al., 2021). De hecho, Lhachimi et al. (2012) analizaron los datos de consumo de alcohol de 11 Estados miembros de la Unión Europea para modelar los efectos del aumento de los precios del alcohol en la mortalidad por ictus y estimaron que aproximadamente 65 800 hombres menos y 23 500 mujeres menos experimentarían un ictus en un período de diez años si los 11 países aumentasen el precio del alcohol al de Finlandia, donde, en el momento del estudio, el índice de nivel de precios del alcohol era el más alto de la Unión Europea. Sin embargo, hasta donde sabemos, actualmente no hay ningún estudio que haya examinado empíricamente el impacto de las políticas de control de alcohol en las tasas de mortalidad por ictus por subtipo (es decir, ictus hemorrágico e isquémico).

Es razonable la hipótesis de que el impacto de las políticas de control de alcohol puede diferir según subtipo de ictus y sexo, ya que la forma de las curvas de dosis-respuesta para consumo de alcohol y los riesgos relativos de mortalidad por ictus hemorrágicos e isquémicos parecen

ser específicos según el sexo. Específicamente, existe una relación dosis-respuesta linealmente creciente entre los hombres que beben alcohol, independientemente de la cantidad de ingesta, por lo que tienen un mayor riesgo relativo de mortalidad por ictus hemorrágico, en comparación con los abstemios de por vida (Patra et al., 2010). Por otro lado, la mortalidad por ictus hemorrágico entre mujeres y la mortalidad por ictus isquémico tanto en hombres como en mujeres presentan una curva dosis-respuesta en forma de J, lo que significa que unos niveles de consumo de alcohol entre bajo y moderado se han asociado con un efecto protector frente al riesgo de mortalidad, mientras que unos niveles de consumo altos pueden ser dañinos (Patra et al., 2010). Si las políticas de control del alcohol reducen los niveles de consumo en la población y especialmente entre los bebedores en exceso (Chisholm et al., 2018), disminuiría la proporción de bebedores en exceso en la población mientras que aumentaría la proporción de bebedores de nivel entre bajo y moderado. Este aumento en la proporción de la población de bebedores de nivel entre bajo y moderado puede reducir la mortalidad por ictus de manera diferente entre las relaciones dosis-respuesta en forma de J y lineales. Es decir, el consiguiente aumento en la proporción de bebedores de nivel entre bajo y moderado dentro de una relación dosis-respuesta en forma de J puede aumentar la proporción de la población con menor riesgo de mortalidad por ictus y, por tanto, disminuir las tasas de mortalidad por ictus, mientras que en el contexto de una relación dosis-respuesta lineal, la mayor proporción de bebedores de nivel entre bajo y moderado aún tendría un mayor riesgo relativo de mortalidad en comparación con los abstemios de por vida, lo que resultaría en un cambio menor. Por tanto, el objetivo de nuestro estudio fue investigar el impacto de las políticas de control de alcohol de 2008, 2017 y 2018 implementadas en Lituania en las tasas de mortalidad por ictus hemorrágicos e isquémicos específicas por sexo. Probamos la hipótesis de que las respectivas promulgaciones de políticas de control de alcohol resultaron en una reducción en las tasas de mortalidad por ictus hemorrágicos e isquémicos, pero que se encontrarían reducciones relativamente mayores para las relaciones dosis-respuesta en forma de J, en comparación con las relaciones dosis-respuesta lineales.

## Método

### Medidas

Los diagnósticos de mortalidad incluidos en este análisis fueron ictus hemorrágico (Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª revisión [ICD-10] códigos: I60-I62.9, I67.0-I67.1, I69.0-I69.298) e ictus isquémico (códigos ICD-10: G45-G46.8, I63-I63.9, I65-I66.9, I67.2-I67.848, I69.3), según las definiciones del Estudio 2019 de la carga global de enfermedades del Institute for Health Metrics and Eva-

luation (IHME, 2020). Las variables de respuesta en este estudio fueron tasas de mortalidad específicas por sexo y subtipo de ictus estandarizadas por edad por cada 100 000 habitantes. El número mensual de muertes por subtipo de ictus y los datos de población anual de 2001 a 2018 se obtuvieron del Departamento de Estadística de Lituania (Lithuanian Department of Statistics, n.d.) y la Universidad de Ciencias de la Salud de Lituania para calcular las tasas brutas mensuales de mortalidad específicas por sexo y subtipo de ictus por 100 000 habitantes entre enero de 2001 y diciembre de 2018, para un total de 216 puntos de datos mensuales. Los datos de población anual se interpolaron linealmente para obtener los datos mensuales. Las tasas brutas de mortalidad se determinaron dividiendo el número total de muertes entre personas mayores de 15 años por el tamaño de la población respectiva. Luego, este valor se multiplicó por 100 000 para obtener la tasa bruta de mortalidad por 100 000 habitantes. Por último, las tasas brutas de mortalidad específicas por sexo y subtipo de ictus se estandarizaron directamente a la población estándar europea entre 2011 y 2030 (Eurostat, 2013).

Como se especificó anteriormente, las tres políticas probadas se implementaron el 1 de enero de 2008 (Política 1), el 1 de marzo de 2017 (Política 2) y el 1 de enero de 2018 (Política 3), descritas anteriormente como políticas que probablemente tendrían un impacto inmediato en el consumo de alcohol y, por tanto, en daños atribuibles al alcohol (Rehm et al., 2021). Para obtener detalles específicos sobre las políticas, consulte el artículo de Mišćikienė et al. (2020). Las promulgaciones de políticas se codificaron como variables ficticias con valores que oscilan entre 0 y 1, de acuerdo con la estructura de rezagos descrita en el siguiente párrafo.

### ***Efecto retardado de la política de control de alcohol en la mortalidad por ictus***

Al establecer modelos de series temporales para enfermedades crónicas, siempre existe la cuestión de si se debe modelar un lapso de tiempo entre, en este caso, el cambio en el consumo de alcohol y el cambio potencial en la enfermedad crónica. Si bien las enfermedades crónicas a menudo se desarrollan con el tiempo, los cambios en el consumo de alcohol a nivel poblacional pueden tener efectos inmediatos. Tomemos como ejemplo la cirrosis hepática, donde los cambios abruptos en la disponibilidad de alcohol tuvieron efectos casi inmediatos en la mortalidad por cirrosis hepática (p. ej., la reforma de Gorbachov, la prohibición o la invasión alemana de París; ver [Zatoński et al., 2010]). Para ictus, el tiempo de retraso en los análisis de series temporales se ha manejado de manera similar, y la mayoría o todos los efectos se modelaron inmediatamente tras un cambio en el consumo (Lee, Liao, Peng y Lin, 2019; Pun et al., 2013; Razvodovsky, 2014). Aunque Pun et al. (2013) no probaron explícitamente ninguna estructura

de rezago, Lee et al. 2019) y Razvodovsky (2014) probaron diferentes estructuras de rezago.

Dado que ambos tipos de ictus son enfermedades crónicas con algunos efectos de retardo exceptuados (Holmes, Meier, Booth, Guo y Brennan, 2012) y que los datos de mortalidad por ictus reflejan observaciones a nivel de población, incorporamos una estructura de rezagos en los análisis de series temporales para asegurar la captura del efecto completo. Específicamente, la estructura de distribución geométrica acumulada de la estructura de rezagos fue igual a

$$F(X = k) = 1 - (1 - p)^{k+1}$$

donde  $p = 20\%$  es la probabilidad de que la política fuese efectiva durante cada mes, y  $F(X = k)$  es la probabilidad de que la política fuese efectiva después de  $k$  meses (Devroye, 1986). Esto resultó en una estructura de rezagos que tenía un 20% de probabilidad de un efecto inmediato, 36% después de 1 mes, 49% después de 2 meses y aproximadamente 100% a los 24 meses. La forma de la distribución geométrica acumulativa se tomó de Holmes y colegas (Holmes et al., 2012), y el tiempo de retraso general de 24 meses se basó en una integración general de la literatura (Holmes et al., 2012; Lee et al., 2019; Pun et al., 2013; Razvodovsky, 2014), que tendía a indicar tiempos de retraso relativamente cortos (ver Razvodovsky, 2014 para una prueba de diferentes tiempos de retraso).

### Covariables

Los mecanismos subyacentes de los daños atribuibles al alcohol son complejos y se cree que están impulsados en parte por factores económicos que reflejan el precio y la asequibilidad del alcohol (Schmidt, Mäkelä, Rehm y Room, 2010; Stuckler, Meissner y King, 2008). Por tanto, se consideraron para su inclusión en el modelo final covariables adicionales, incluido el producto interno bruto per cápita (PIB), el índice de precios de consumo (IPC) de bebidas alcohólicas en comparación con diciembre del año anterior y las tasas de desempleo específicas por sexo. Los datos del PIB trimestral, el IPC mensual y la tasa de desempleo mensual se obtuvieron del Departamento de Estadística de Lituania (Lithuanian Department of Statistics, 2020a, 2020b, 2021). Los valores trimestrales se interpolaron linealmente para obtener datos mensuales.

### Análisis estadístico

#### *Análisis de regresión Joinpoint*

La regresión joinpoint es una técnica de regresión segmentada que identifica puntos de inflexión en los datos, ajusta segmentos lineales entre los puntos de inflexión identificados y hace una estimación de los cambios en la pendiente a lo largo de una serie temporal (es decir, cambio porcentual anual [CPA] y CPA promedio [CPAP]). Utilizando el método de búsqueda en cuadrícula y un procedi-

miento de prueba de permutación, se selecciona el menor número de segmentos lineales de modo que un joinpoint adicional no agregue una tendencia lineal estadísticamente significativa. El número máximo de joinpoints se fijó en cinco, que es el estándar para el análisis de joinpoints de 30 o más puntos de datos (Kim, Fay, Feuer y Midthune, 2000). Los análisis de regresión joinpoint se realizaron con el Joinpoint Regression Program versión 4.8.0.1 (Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program, 2020).

#### *Análisis de series temporales interrumpidas utilizando modelos aditivos generalizados mixtos (GAMM)*

Para probar la hipótesis de que las tres promulgaciones de políticas tuvieron un impacto relativamente mayor en la reducción de la mortalidad por ictus hemorrágico específico por sexo que en la mortalidad por ictus isquémico, se realizó un análisis de series temporales interrumpidas utilizando un modelo aditivo generalizado mixto (GAMM) (Beard et al., 2019) para cada política, en RStudio versión 1.3.1073 (RStudio Team, 2020). La estacionalidad de las tasas de mortalidad específicas por sexo y subtipo de ictus se tuvo en cuenta en los GAMM mediante la inclusión de un spline de suavizado con 12 nudos, para reflejar cada mes. Se evaluaron las matrices de correlación y las funciones de correlación cruzada entre las tasas de mortalidad específicas por sexo y subtipo de ictus y cada covariable (es decir, PIB, IPC y tasas de desempleo específicas por sexo) para identificar cualquier relación rezagada significativa. Se realizaron pruebas de análisis de varianza (ANOVA) a un nivel alfa de ,05 para determinar la inclusión de un término de interacción entre la variable de tiempo lineal (es decir, la variable de meses) y el efecto de política retardado, así como para determinar la inclusión de un efecto cuadrático de la variable meses. El número de términos autorregresivos (AR) y promedio móvil (MA) de cada GAMM específico por sexo y subtipo de ictus se determinó utilizando la función `auto.arima` del paquete de pronóstico en R y se confirmó mediante el examen de sus respectivos gráficos de función de autocorrelación (ACF) y función de autocorrelación parcial (PACF). Los términos AR y MA se incluyeron en el modelo final cuando resultó en un mejor ajuste del modelo, como lo indica un  $R^2$  mayor y valores AIC o BIC menores. Por último, se usaron la prueba de Shapiro-Wilk (Shapiro y Wilk, 1965) y gráficos Q-Q para evaluar la normalidad residual, y se evaluaron gráficos residuales frente a valores predichos lineales para determinar la estacionariedad.

Un valor de  $p$  inferior a ,05 se consideró estadísticamente significativo para todos los análisis. El protocolo para este estudio se registró en el prerregistro de Open Science Framework (DOI: 10.17605/OSF.IO/4MXCZ, presentado el 28 de mayo de 2021).

## Resultados

### Análisis de regresión joinpoint

En general, las tasas de mortalidad por ictus isquémico estandarizadas por edad tanto para hombres como para mujeres fueron mayores que las de ictus hemorrágico, y las tasas de mortalidad específicas por subtipo de ictus entre las mujeres fueron más bajas que las de los hombres (Fig. 1). Los análisis de regresión joinpoint revelaron que las tasas de mortalidad estandarizadas por edad tanto para ictus hemorrágico como isquémico disminuyeron significativamente entre enero de 2001 y diciembre de 2018 entre ambos sexos, observándose una mayor tasa de disminución entre las mujeres en comparación con los hombres (Tabla 1). El CPAP para la tasa de mortalidad por ictus hemorrágico e isquémico entre los hombres fue  $-0,09\%$  (intervalo de confianza (IC) del 95%:  $-0,14\%$ ,  $-0,05\%$ ;  $p < ,001$ ) y  $-0,10\%$  (IC del 95%:  $-0,18\%$ ,  $-0,01\%$ ,  $p = ,02$ ), respectivamente. Por otro lado, el CPAP para la tasa de mortalidad por ictus

hemorrágico e isquémico entre las mujeres fue  $-0,22\%$  (IC 95%:  $-0,26\%$ ,  $-0,18\%$ ;  $p < ,001$ ) y  $-0,13\%$  (IC 95%:  $-0,21\%$ ,  $-0,05\%$ ;  $p < ,001$ ), respectivamente. No se identificaron joinpoints significativos para las tasas de mortalidad por ictus hemorrágico para ninguno de ambos sexos. Sin embargo, se identificó un joinpoint significativo para las tasas de mortalidad por ictus isquémico tanto para hombres como para mujeres, en marzo de 2007 y noviembre de 2006, respectivamente (Fig. 1). La tasa de mortalidad por ictus isquémico CPA entre los hombres fue  $0,17\%$  (IC del 95%:  $-0,03\%$ ,  $0,37\%$ ;  $p = ,10$ ) hasta marzo de 2007, después de lo cual la tasa de mortalidad disminuyó significativamente cada año en  $-0,24\%$  (IC del 95%:  $-0,31\%$ ,  $-0,16\%$ ,  $p < ,001$ ). Del mismo modo, la tasa de mortalidad por ictus isquémico CPA entre las mujeres fue  $0,22\%$  (IC del 95%:  $0,03\%$ ,  $0,42\%$ ;  $p = ,02$ ) hasta noviembre de 2006, después de lo cual la tasa de mortalidad disminuyó significativamente cada año en  $-0,30\%$  (IC del 95%:  $-0,36\%$ ,  $-0,23\%$ ,  $p < ,001$ ).

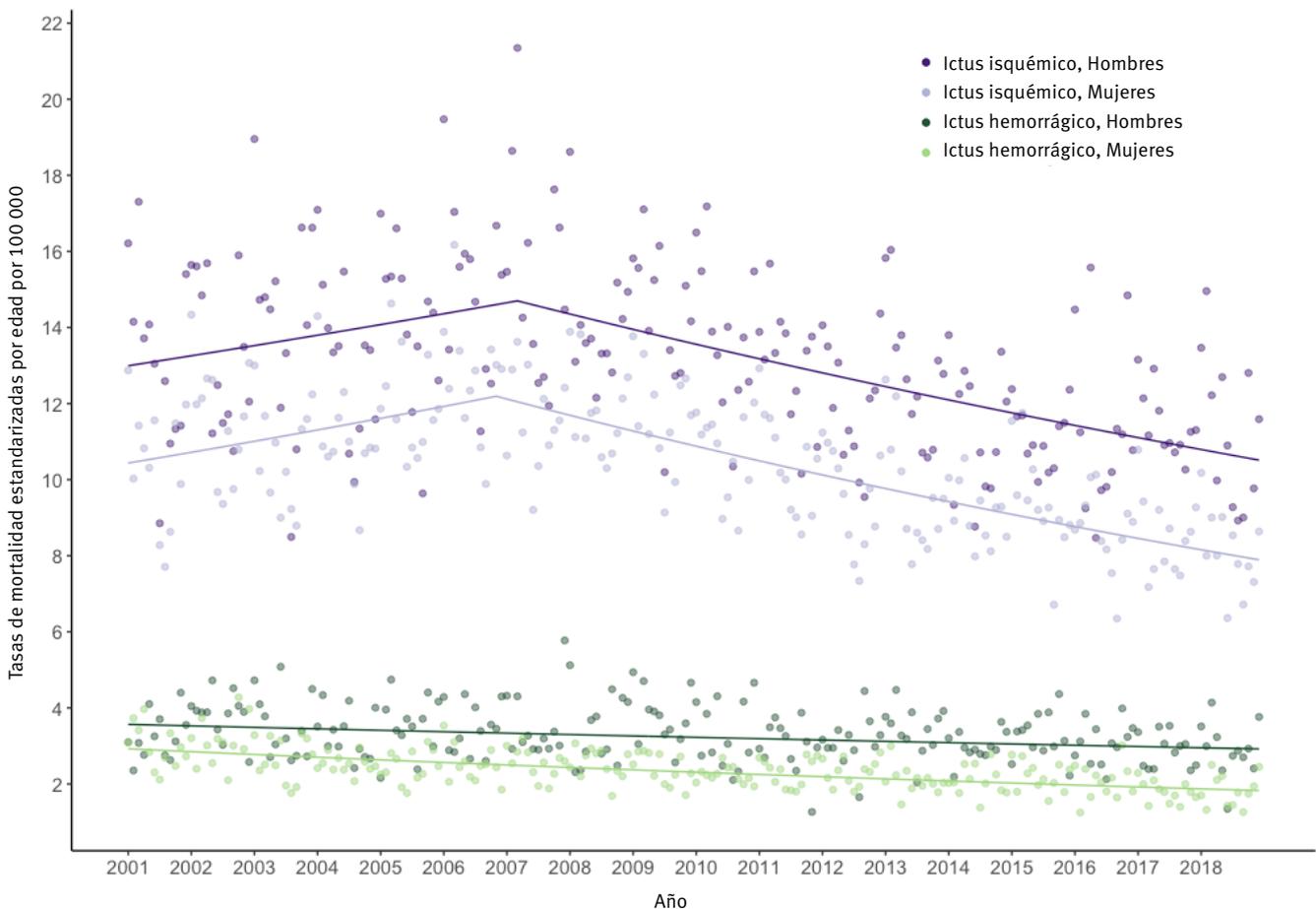


Figura 1. Tasas de mortalidad específicas para ictus hemorrágico (verde) e ictus isquémico (morado) por sexo y estandarizadas por edad y tendencias de joinpoint en Lituania entre personas mayores de 15 años, desde enero de 2001 hasta diciembre de 2018.

Impacto de políticas de control de alcohol en las tasas de mortalidad por ictus hemorrágico e isquémico en Lituania:  
Análisis de series temporales interrumpidas

Tabla 1. Análisis joinpoint de las tasas de mortalidad por ictus hemorrágicos e isquémicos estandarizadas por edad<sup>a</sup> (por 100 000 habitantes) entre 2001 y 2018, por sexo.

	Tasa de mortalidad por 100 000 (Fecha) <sup>a</sup>		CPAP IC 95%	p	Período 1			Período 2		
	Min.	Máx.			Fecha	CPA IC 95%	p	Fecha	CPA IC 95%	p
Ictus hemorrágico										
Hombres	1,27 (nov. 2011)	5,77 (dic. 2007)	-0,09* (-0,14, -0,05)	<,001	ene. 2001 – dic. 2018	-0,09* (-0,14, -0,05)	<,001	n/a	n/a	n/a
Mujeres	1,25 (feb. 2016)	4,28 (oct. 2002)	-0,22* (-0,26, -0,18)	<,001	ene. 2001 – dic. 2018	-0,22* (-0,26, -0,18)	<,001	n/a	n/a	n/a
Ictus isquémico										
Hombres	8,47 (mayo 2016)	21,35 (mar. 2007)	-0,10* (-0,18, -0,01)	,02	ene. 2001 – mar. 2007	0,17 (-0,03, 0,37)	,10	mar. 2007 – dic. 2018	-,24* (-,31, -0,16)	<,001
Mujeres	6,35 (sep. 2016)	16,17 (mar. 2006)	-0,13* (-0,21, -0,05)	<,001	ene. 2001 – nov. 2006	0,22* (0,03, 0,42)	,02	nov. 2006 – dic. 2018	-,30* (-,36, -,23)	<,001

Nota. CPAP, cambio porcentual anual promedio; CPA, cambio porcentual promedio; intervalo de confianza del 95%; n/a, no aplicable.

\*p <,05.

<sup>a</sup>Tasa de mortalidad estandarizada por edad de la población estándar europea 2011-2030 por 100 000 habitantes.

Tabla 2. Coeficientes finales de regresión del modelo GAMM de ictus hemorrágico específico por sexo (IC del 95%) y valor de p (a = 0,05).

	Política 1 (1 de enero de 2008)		Política 2 (1 de marzo de 2017)		Política 3 (1 de enero de 2018)	
	Estimación (IC 95%)	p	Estimación (IC 95%)	p	Estimación (IC 95%)	p
<b>Hombres</b>						
R <sup>2</sup> ajustado	,110		,098		,102	
Intercepto	4,035 (3,072, 4,998)	<,001*	3,652 (3,178, 4,125)	<,001*	3,638 (3,179, 4,096)	<,001*
Meses	0,001 (-0,011, 0,014)	,852	-0,003 (-0,008, 0,001)	,165	-0,004 (-0,008, 0,001)	,093
Efecto de la política	0,918 (-0,012, 1,848)	,054	2,358 (-14,327, 19,043)	,782	-0,278 (-0,896, 0,340)	,379
IPC	-0,001 (-0,027, 0,026)	,967	0,002 (-0,029, 0,034)	,886	0,0003 (-0,025, 0,026)	,983
Tasa de desempleo	-0,023 (-0,066, 0,020)	,303	-0,006 (-0,026, 0,014)	,551	-0,006 (-0,025, 0,014)	,579
PIB	-0,0002 (-0,0005, 0,0001)	,253	0,00003 (-0,0002, 0,0003)	,809	0,00005 (-0,0002, 0,0003)	,709
Período de interacción <sup>a</sup>	-0,006 (-0,015, 0,003)	,214	-0,012 (-0,0921, 0,068)	,763	n/a	n/a
<b>Mujeres</b>						
R <sup>2</sup> ajustado	,434		,415		,412	
Intercepto	3,819 (3,094, 4,544)	<,001*	2,971 (2,626, 3,316)	<,001*	2,918 (2,579, 3,257)	<,001*
Meses	-0,016 (-0,024, -0,008)	<,001*	-0,004 (-0,007, -0,001)	<,004*	-0,005 (-0,008, -0,003)	<,001*
Efecto de la política	0,099 (-0,400, 0,598)	,697	-6,513 (-16,446, 3,420)	,200	0,017 (-0,351, 0,385)	,928
IPC	-0,015 (-0,033, 0,003)	,106	0,008 (-0,011, 0,027)	,423	-0,0003 (-0,016, 0,016)	,975
Tasa de desempleo	-0,052 (-0,094, -0,010)	,017*	-0,001 (-0,021, 0,019)	,911	0,0003 (-0,020, 0,020)	,980
PIB	0,00004 (-0,0002, 0,0002)	,723	-0,00005 (-0,0002, 0,0001)	,566	0,00003 (-0,0001, 0,0002)	,966
Período de interacción <sup>a</sup>	0,007 (0,001, 0,013)	,020*	0,031 (-0,017, 0,078)	,208	n/a	n/a

Nota. GAMM, modelo aditivo generalizado mixto; IPC, índice de precios de consumo; PIB, producto interno bruto per cápita; intervalo de confianza del 95%; n/a, período de interacción no incluido en el modelo final.

\*p <,05.

<sup>a</sup>Entre meses y efecto de la política (variable ficticia).

### **Resultados del análisis de series temporales interrumpidas para las tasas de mortalidad por ictus hemorrágico específicas por sexo**

Los valores de  $R^2$  para todos los GAMM de mortalidad por ictus hemorrágico específicos por sexo fueron bajos, lo que indica un ajuste deficiente del modelo (Tabla 2) y la probabilidad de que otros factores desconocidos estén afectando la tasa de mortalidad por ictus hemorrágico específica por sexo. Se encontró que ninguna de las políticas probadas tuvo un efecto significativo en las tasas de mortalidad por ictus hemorrágico entre los hombres, mientras que la Política 1 fue la única política que tuvo un efecto significativo entre las mujeres. En concreto, el efecto completo de la Política 1 se asoció con un cambio de pendiente en las tasas de mortalidad por ictus hemorrágico entre las mujeres. El término «meses» ( $\beta = -0,016$ ; IC 95%:  $-0,024, -0,008$ ;  $p < ,001$ ) y el término de interacción (meses\*efecto de política;  $\beta = 0,007$ ; IC 95%:  $0,001, 0,013$ ;  $p = ,020$ ) eran significativos, y los coeficientes de ambas variables se pueden sumar para calcular la pendiente de la mortalidad por ictus hemorrágico 24 meses después de la promulgación de la Política 1 (es decir, el momento en el que se supone que la política tiene pleno efecto); esto equivalía a una disminución mensual de  $-0,009$  muertes por ictus hemorrágicos por cada 100 000 habitantes entre mujeres una vez que tuvo pleno efecto la Política 1. Por tanto, dentro de las limitaciones de un valor  $R^2$  bajo para este modelo ( $R^2 = ,434$ ), se puede inferir que, en comparación con una disminución mensual de  $-0,016$  muertes por 100 000 habitantes antes de la promulgación de la política, el efecto completo de la Política 1 coincidió con una tasa reducida de disminución de la mortalidad por ictus hemorrágico entre las mujeres.

### **Resultados del análisis de series temporales interrumpidas para tasas de mortalidad por ictus isquémico específicas por sexo**

La Política 1 fue la única política que tuvo un efecto significativo en las tasas de mortalidad por ictus isquémico entre los hombres, mientras que las tres políticas tuvieron un efecto significativo entre las mujeres (Tabla 3). En el modelo de Política 1 para hombres, el término «meses» ( $\beta = 0,031$ ; IC 95%:  $0,003, 0,060$ ;  $p < ,033$ ) y el término de interacción (meses\*efecto de la política;  $\beta = -0,054$ ; IC 95%:  $-0,075, -0,033$ ;  $p < ,001$ ) resultaron ser significativas. Esto indicó que la tasa de mortalidad por ictus isquémico aumentó hasta la promulgación de la Política 1 y que la tasa de aumento comenzó a disminuir tras la promulgación de la Política 1.

En el modelo de la Política 1 para mujeres, las tasas de mortalidad por ictus isquémicos se mantuvieron estables antes de la promulgación de la Política 1, seguidas de un cambio de nivel positivo en el momento de la promulgación de la Política 1 y un cambio de pendiente negativo

después de que la política alcanzó su pleno efecto. El efecto de política ( $\beta = 4,498$ ; IC 95%:  $3,163, 5,833$ ;  $p < ,001$ ) y el término de interacción (meses\*efecto política;  $\beta = -0,048$ ; IC 95%:  $-0,063, -0,032$ ;  $p < ,001$ ) fueron significativos, lo que representa un cambio de nivel positivo (es decir, un aumento inmediato en la tasa de mortalidad por ictus isquémico después del punto de tiempo de promulgación de la Política 1) seguido de una tendencia decreciente significativa para las tasas de mortalidad por ictus isquémico entre las mujeres. Los coeficientes para el efecto de la política y el término de interacción se pueden sumar para calcular la tasa de mortalidad por ictus isquémico cuando la política alcanzó su pleno efecto (es decir, 24 meses tras su promulgación). Esto daría como resultado una tasa de mortalidad por ictus isquémico igual a  $3,35 (4,498 - 0,048*24)$  muertes por 100 000 habitantes el 1 de enero de 2010, seguido de una disminución de la tasa mensual de  $-0,048$  para cada mes a partir de entonces.

Los meses y los términos del efecto de la política fueron significativos tanto en el modelo de la Política 2 como en el modelo de la Política 3 para las tasas de mortalidad por ictus isquémico entre las mujeres. Para la Política 2, el plazo de los meses ( $\beta = -0,030$ ; IC 95%:  $-0,039, -0,022$ ;  $p < ,001$ ) y el plazo del efecto de la política ( $\beta = -0,901$ ; IC 95%:  $-1,715, -0,088$ ;  $p = ,031$ ) fueron significativos, lo que indica que las tasas de mortalidad isquémica entre las mujeres disminuyeron en una tasa mensual de  $-0,030$  muertes por 100 000 habitantes entre 2001 y 2018, con un cambio de nivel negativo significativo de  $-0,901$  muertes por 100 000 habitantes una vez que la Política 2 alcanzó su pleno efecto. Para la Política 3, el plazo de los meses ( $\beta = -0,033$ ; IC 95%:  $-0,041, -0,025$ ;  $p < ,001$ ) y el plazo del efecto de la política ( $\beta = -1,431$ ; IC 95%:  $-2,609, -0,252$ ;  $p = ,018$ ) fueron significativos, lo que indica que las tasas de mortalidad isquémica entre las mujeres disminuyeron en una tasa mensual de  $-0,033$  muertes por 100 000 habitantes entre 2001 y 2018, con un cambio de nivel negativo significativo de  $-1,431$  muertes por 100 000 habitantes una vez que la Política 3 alcanzó su pleno efecto.

Tabla 3. Coeficientes finales de regresión del modelo GAMM de ictus isquémico específico por sexo (IC del 95%) y valor de  $p$  ( $\alpha = 0,05$ ).

	Política 1 (1 de enero de 2008)		Política 2 (1 de marzo de 2017)		Política 3 (1 de enero de 2018)	
	Estimación (IC 95%)	$p$	Estimación (IC 95%)	$p$	Estimación (IC 95%)	$p$
<b>Hombres</b>						
$R^2$ ajustado	,578		,527		,529	
Intercepto	11,126 (8,974, 13,278)	< ,001*	13,677 (12,595, 14,759)	< ,001*	13,625 (12,548, 14,702)	< ,001*
Meses	0,031 (0,003, 0,060)	,033*	-0,037 (-0,048, -0,027)	< ,001*	-0,038 (-0,047, -0,028)	< ,001*
Efecto de la política	1,964 (-0,113, 4,041)	,065	-0,231 (-1,238, 0,776)	,653	-0,725 (-2,177, 0,726)	,329
IPC	0,046 (-0,014, 0,106)	,132	0,012 (-0,047, 0,072)	,681	0,003 (-0,058, 0,063)	,932
Tasa de desempleo	0,089 (-0,008, 0,186)	,073	-0,022 (-0,069, 0,024)	,345	-0,024 (-0,070, 0,022)	,301
PIB	0,0004 (-0,0004, 0,0011)	,360	0,0012 (0,0006, 0,0018)	< ,001*	0,0013 (0,0007, 0,0019)	< ,001*
Período de interacción <sup>a</sup>	-0,054 (-0,075, -0,033)	< ,001*	n/a	n/a	n/a	n/a
<b>Mujeres</b>						
$R^2$ ajustado	,734		,653		,653	
Intercepto	12,591 (10,669, 14,514)	< ,001*	12,311 (11,211, 13,410)	< ,001*	12,176 (11,082, 13,269)	< ,001*
Meses	0,017 (-0,004, 0,039)	,120	-0,030 (-0,039, -0,022)	< ,001*	-0,033 (-0,041, -0,025)	< ,001*
Efecto de la política	4,498 (3,163, 5,833)	< ,001*	-0,901 (-1,715, -0,088)	,031*	-1,431 (-2,609, -0,252)	,018*
IPC	-0,006 (-0,054, 0,042)	,795	-0,0004 (-0,0493, 0,0485)	,987	-0,024 (-0,074, 0,027)	,359
Tasa de desempleo	-0,108 (-0,219, 0,004)	,059	-0,092 (-0,157, -0,028)	< ,01*	-0,092 (-0,156, -0,027)	< ,01*
PIB	-0,0005 (-0,0010, 0,0001)	,088	0,0008 (0,0003, 0,0013)	< ,01*	0,0009 (0,0004, 0,0014)	< ,001*
Período de interacción <sup>a</sup>	-0,048 (-0,063, -0,032)	< ,001*	n/a	n/a	n/a	n/a

Nota. GAMM, modelo aditivo generalizado mixto; IPC, índice de precios de consumo; PIB, producto interno bruto per cápita; intervalo de confianza del 95%; n/a, período de interacción no incluido en el modelo final.

\* $p < ,05$ .

<sup>a</sup>Entre meses y efecto de la política (variable ficticia).

## Discusión

En este estudio, encontramos que las tasas de mortalidad específicas por subtipo de ictus estandarizadas por edad por cada 100 000 habitantes disminuyeron significativamente en Lituania entre 2001 y 2018. Se observaron tasas anuales de disminución más altas entre las mujeres que entre los hombres, con intervalos de confianza superpuestos para ictus isquémico, pero no para ictus hemorrágico. Las tendencias identificadas en el estudio actual brindan tendencias más recientes de las tasas de mortalidad específicas por sexo y subtipo de ictus, que contradicen en gran medida las tendencias descritas por Shah y colegas (Shah et al., 2019), quienes realizaron análisis de regresión joinpoint para estimar el CPAP para tasas de mortalidad específicas por sexo y subtipo de ictus en Lituania utilizando datos de mortalidad global de la OMS de 1993 a 2016. Si bien todas las tendencias de las tasas de mortalidad específicas por sexo y subtipo de ictus disminuyeron entre 1993 y 2016, la disminución entre las mujeres fue la única tendencia significativa. Específicamente, aunque no se identificaron joinpoints significativos para las tasas de mortalidad por ic-

tus hemorrágico entre las mujeres, el CPAP fue igual a -2,5 % ( $p < ,05$ ) para el período de 1993 a 2016 (Shah et al., 2019). Es probable que los hallazgos divergentes se deban a los diferentes períodos observacionales, fuentes de datos y estándares de población utilizados. Los cambios significativos en el perfil de riesgo de enfermedades circulatorias entre la población lituana entre 2001 y 2018 también proporcionan una explicación adicional. En 2006, se lanzó en Lituania el Programa nacional para la prevención de enfermedades del sistema circulatorio en individuos de alto riesgo, y la prevalencia de determinados factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares (p. ej., hipertensión arterial, dislipidemia, síndrome metabólico y tabaquismo [Kutkiene et al., 2018; Laucevičius et al., 2020; Rinkūnienė et al., 2019]) ha disminuido desde entonces.

Los resultados de nuestros análisis de series temporales respaldan la hipótesis de que las políticas de control de alcohol de 2008, 2017 y 2018 pueden haber tenido un impacto relativamente mayor en la reducción de las tasas de mortalidad específicas por sexo y subtipo de ictus que demuestran una relación dosis-respuesta de riesgo relativo

en forma de J al aumento de los niveles de consumo de alcohol, en comparación con aquellas con una relación dosis-respuesta lineal. La mortalidad por ictus hemorrágico entre los hombres fue la única categoría específica de sexo y subtipo de ictus con una relación dosis-respuesta lineal (Patra et al., 2010) y nuestros análisis revelaron que era la única categoría que no tuvo una tendencia decreciente significativa en las tasas de mortalidad que coincidieran con la implementación de una política.

La política de control de alcohol de 2008 (Política 1), que implicó un aumento del 20% en los impuestos especiales para alcohol etílico, vino y productos intermedios, y un aumento del 10% para cerveza, tuvo un efecto significativo en todas las tasas de mortalidad específicas por sexo y subtipo de ictus con una relación dosis-respuesta en forma de J. Sin embargo, es importante reconocer que el efecto de la Política 1 (2008) en la mortalidad por sexo y subtipo de ictus probablemente se haya visto aumentado por la crisis económica mundial de 2008, en comparación con la Política 2 (2017) y la Política 3 (2018), que se implementaron durante un período tranquilo de crecimiento económico estable. En un estudio de análisis de series temporales interrumpidas realizado por Mackenbach et al. (2018), los autores combinaron datos de censos de países de Europa Occidental y Oriental, de 1990 a 2015, para describir tendencias específicas por sexo en las tasas de mortalidad por todas las causas y por causas específicas, y para describir las desigualdades de salud en las tendencias de mortalidad. Los autores encontraron que, entre hombres y mujeres en los países de Europa del Este, incluida Lituania, las tasas de mortalidad relacionadas con el alcohol aumentaron hasta el 2008 y disminuyeron después, aunque no de manera significativa.

Las tasas de mortalidad por ictus isquémico entre las mujeres fue la única categoría que tuvo tasas de mortalidad decrecientes que coincidieron con las tres fechas de implementación de política. Este hallazgo contrasta con el presentado por Štelemėkas et al. (2021) sobre el efecto de las políticas de control de alcohol de Lituania en la mortalidad por todas las causas en adultos. Los autores investigaron el impacto de las mismas tres promulgaciones de políticas investigadas en nuestro estudio y encontraron que, si bien las políticas de control de alcohol no tuvieron efectos significativos en la mortalidad por todas las causas entre las mujeres, las Política 1 y 2 redujeron significativamente la mortalidad por todas las causas entre los hombres. Los resultados de estos dos estudios sugieren que, si bien las políticas de control de alcohol investigadas pueden reducir las tasas de mortalidad entre los hombres en mayor medida que entre las mujeres por la mayoría de las causas de mortalidad, las tasas de mortalidad entre las mujeres se reducen en mayor medida en comparación con los hombres para la mortalidad específica por subtipo de ictus. Las diferencias de sexo en el comportamiento de consumo ex-

cesivo de alcohol pueden proporcionar alguna explicación de por qué las políticas de control de alcohol afectan las tasas de mortalidad específicas por subtipo de ictus entre las mujeres más que entre los hombres. En un estudio de análisis de conglomerados de datos de las Rondas 1 y 2 de la Encuesta epidemiológica nacional sobre alcohol y condiciones relacionadas, los hombres consumidores de alcohol informaron una mayor cantidad de consumo diario promedio de alcohol en comparación con las mujeres consumidoras de alcohol (Jiang, Lange, Tran, Imtiaz y Rehm, 2021). Es posible que las políticas de control de alcohol no tengan un efecto en la reducción del comportamiento de consumo excesivo de alcohol y, por tanto, tengan un mayor efecto en la reducción de la mortalidad específica por subtipo de ictus entre las mujeres que entre los hombres.

Debemos reconocer algunas limitaciones del estudio actual. Primero, la estructura de rezagos del consumo de alcohol en la mortalidad específica por subtipo de ictus aún no se ha establecido en la literatura y, como tal, la estructura de rezagos incluida en nuestro análisis fue informada por un número limitado de estudios que incorporaron o probaron varios tiempos de retraso para consumo de alcohol e ictus (Holmes et al., 2012; Lee et al., 2019; Pun et al., 2013; Razvodovsky, 2014; Zatoński et al., 2010). Por tanto, existe la necesidad de realizar pruebas formales de varios tiempos de retraso del consumo de alcohol en los subtipos específicos de ictus para mejorar los futuros análisis de series temporales. Segundo, los valores  $R^2$  ajustados entre bajo y moderado sugieren la presencia de uno o más factores desconocidos que impulsan la disminución de las tasas de mortalidad específicas por subtipo de ictus y, como tal, alentamos a los investigadores a explorar otras posibles explicaciones, como el comportamiento de consumo excesivo de alcohol y los cambios que no implican alcohol en políticas relacionadas con la salud cardiovascular, en el futuro. Tercero, nuestros modelos se habrían beneficiado de la inclusión de covariables importantes, como edad, para revelar en qué grupos de edad la reducción de la mortalidad fue más significativa y la comorbilidad, que es un factor de riesgo establecido para mortalidad por ictus. Por último, el número limitado de puntos temporales tras la promulgación de la política de 2018 podría explicar el hallazgo de que no hubo relación entre la reducción en la disponibilidad de alcohol y la mortalidad por ictus debido a su poder limitado, especialmente dado el tiempo de demora sospechado para esta enfermedad crónica. Los cambios significativos se observaron entre 2016 y 2018 durante un período estable de crecimiento económico mientras que el consumo de alcohol experimentó una disminución en el mismo período. Esto sugiere que el análisis futuro debería concentrarse en evaluar el impacto de las políticas de control de alcohol en el ictus cuando haya más puntos de datos disponibles.

Nuestros hallazgos sugieren que la efectividad de las políticas de control de alcohol, en particular las que tienen como objetivo el precio, pueden diferir según las categorías de sexo y subtipo de ictus. Además, tales políticas pueden ser más efectivas para reducir las tasas de mortalidad específicas por sexo y subtipo de ictus si se aplican junto con programas nacionales de promoción de la salud destinados a mejorar los perfiles de riesgo cardiovascular, pero pueden ser menos efectivas en presencia de un comportamiento de consumo excesivo de alcohol, como se ha observado en los hombres. Esto tiene implicaciones para los responsables de políticas y otras partes interesadas relevantes que están interesadas en reducir la mortalidad por ictus relacionada con el alcohol en un país desarrollado de altos ingresos.

## Reconocimientos

Este trabajo fue apoyado por el Instituto Nacional de Abuso de Alcohol y Alcoholismo de los Institutos Nacionales de Salud (NIAAA) bajo la subvención R01 AA028224, y se realizó como parte del proyecto «Evaluación del impacto de las políticas de control de alcohol en la morbilidad y mortalidad en Lituania y otros estados bálticos».

## Conflicto de intereses

Los autores declaran la inexistencia de conflicto de interés.

## Referencias

- Beard, E., Marsden, J., Brown, J., Tombor, I., Stapleton, J., Michie, S. y West, R. (2019). Understanding and using time series analyses in addiction research. *Addiction*, *114*, 1866–1884. doi:10.1111/add.14643.
- Chisholm, D., Moro, D., Bertram, M., Pretorius, C., Gmel, G., Shield, K. y Rehm, J. (2018). Are the “best buys” for alcohol control still valid? An update on the comparative cost-effectiveness of alcohol control strategies at the global level. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, *79*, 514–522. doi:10.15288/JSAD.2018.79.514.
- Devroye, L. (1986). General principles in random variate generation. En *Non-Uniform Random Variate Generation* (p. 87). New York: Springer-Verlag New York Inc.
- Eurostat. (2013). *2013 edition Revision of the European standard population report of Eurostat's task force*. doi:10.2785/11470.
- GBD 2019 Stroke Collaborators. (2021). Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*, *20*, 1–26. doi:10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
- Holmes, J., Meier, P. S., Booth, A., Guo, Y. y Brennan, A. (2012). The temporal relationship between per capita alcohol consumption and harm: A systematic review of time lag specifications in aggregate time series analyses. *Drug and Alcohol Dependence*, *123*, 7–14. doi:10.1016/j.drugalcdep.2011.12.005.
- IHME. (2020). Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Cause List Mapped to ICD Codes | GHDx. Recuperado de <http://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-cause-icd-code-mappings>.
- Jiang, H., Lange, S., Tran, A., Imtiaz, S. y Rehm, J. (2021). Determining the sex-specific distributions of average daily alcohol consumption using cluster analysis: Is there a separate distribution for people with alcohol dependence? *Population Health Metrics*, *19*, 1–11. doi:10.1186/s12963-021-00261-4.
- Kim, H. J., Fay, M. P., Feuer, E. J. y Midthune, D. N. (2000). Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Statistics in Medicine*, *19*, 335–351. doi:10.1002/(SICI)1097-0258(20000215)19:3<335::AID-SIM336>3.0.CO;2-Z.
- Kutkiene, S., Petrulioniene, Z., Laucevicius, A., Cerkauskienė, R., Staigyte, J., Saulyte, A.,... Rinkuniene, E. (2018). Lipid profile evaluation and severe hypercholesterolaemia screening in the middle-aged population according to nationwide primary prevention programme in Lithuania. *Atherosclerosis*, *277*, 267–272. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.008.
- Laucevičius, A., Rinkūnienė, E., Petrulionienė, Ž., Ryliškytė, L., Juzevičienė, A., Purnaitė, R.,... Kasiulevičius, V. (2020). Trends in cardiovascular risk factor prevalence among Lithuanian middle-aged adults between 2009 and 2018. *Atherosclerosis*, *299*, 9–14. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.02.025.
- Lee, C. B., Liao, C. M., Peng, L. H. y Lin, C. M. (2019). Economic fluctuations and cardiovascular diseases: A multiple-input time series analysis. *PLoS ONE*, *14*. doi:10.1371/journal.pone.0219358.
- Lhachimi, S. K., Cole, K. J., Nusselder, W. J., Smit, H. A., Baili, P., Bennett, K.,... Boshuizen, H. (2012). Health impacts of increasing alcohol prices in the European Union: A dynamic projection. *Preventive Medicine*, *55*, 237–243. doi:10.1016/j.ypmed.2012.06.006.
- Lithuanian Department of Statistics. (n.d.). Main Lithuanian indicators. Recuperado de <https://osp.stat.gov.lt/en/pagrindiniai-salies-rodikliai>.
- Lithuanian Department of Statistics. (2020a). GDP per capita, at current prices. Recuperado de [https://osp.stat.gov.lt/statistiniu-rodikliu-analize#](https://osp.stat.gov.lt/statistiniu-rodikliu-analize#/).
- Lithuanian Department of Statistics. (2020b). Unemployment rate in Lithuania. Recuperado de [https://osp.stat.gov.lt/statistiniu-rodikliu-analize#](https://osp.stat.gov.lt/statistiniu-rodikliu-analize#/).
- Lithuanian Department of Statistics. (2021). Consumer price indices (2015 – 100).
- Mackenbach, J. P., Valverde, J. R., Artnik, B., Bopp, M., Brønnum-Hansen, H., Deboosere, P.,... Nusselder, W.

- J. (2018). Trends in health inequalities in 27 European countries. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *115*, 6440–6445. doi:10.1073/pnas.1800028115.
- Miščikienė, L., Midttun, N. G., Galkus, L., Belian, G., Peškevičienė, J., Vaitkevičiūtė, J. y Štelemėkas, M. (2020). Review of the lithuanian alcohol control legislation in 1990–2020. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *17*. doi:10.3390/ijerph17103454.
- O'Donnell, M. J., Chin, S. L., Rangarajan, S., Xavier, D., Liu, L., Zhang, H.,... Yusuf, S. (2016). Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): A case-control study. *The Lancet*, *388*, 761–775. doi:10.1016/S0140-6736(16)30506-2.
- Patra, J., Taylor, B., Irving, H., Roerecke, M., Baliunas, D., Mohapatra, S. y Rehm, J. (2010). Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types - a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, *10*, 258. doi:10.1186/1471-2458-10-258.
- Pun, V. C., Lin, H., Kim, J. H., Yip, B. H. K., Chung, V. C. H., Wong, M. C. S.,... Tian, L. (2013). Impacts of alcohol duty reductions on cardiovascular mortality among elderly Chinese: A 10-year time series analysis. *Journal of Epidemiology and Community Health*, *67*, 514–518. doi:10.1136/jech-2012-201859.
- Razvodovsky, Y. E. (2014). Fraction of stroke mortality attributable to alcohol consumption in Russia. *Adicciones*, *26*, 126–133. doi:10.20882/ADICCIONES.14.
- Rehm, J., Gmel, G. E., Gmel, G., Hasan, O. S. M., Imtiaz, S., Popova, S.,... Shuper, P. A. (2017). The relationship between different dimensions of alcohol use and the burden of disease—an update. *Addiction*, *112*, 968–1001. doi:10.1111/add.13757.
- Rehm, J., Štelemėkas, M., Ferreira-Borges, C., Jiang, H., Lange, S., Neufeld, M.,... Manthey, J. (2021). Classifying alcohol control policies with respect to expected changes in consumption and alcohol-attributable harm: The example of Lithuania, 2000–2019. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *18*, 1–13. doi:10.3390/ijerph18052419.
- Rinkūnienė, E., Petrulionienė, Ž., Dženkevičiūtė, V., Gimžauskaitė, S., Mainelis, A., Purnaitė, R.,... Laucevičius, A. (2019). Trends in cigarette smoking among middle-aged lithuanian subjects participating in the primary prevention program between 2009 and 2016. *Medicina (Lithuania)*, *55*, 130. doi:10.3390/medicina55050130.
- RStudio Team. (2020). *RStudio: Integrated Development Environment for R*. Boston, MA: RStudio, PBC.
- Schmidt, L. A., Mäkelä, P., Rehm, J. y Room, R. (2010). Alcohol: Equity and social determinants. En E. Blas y A. S. Kurup (Eds.), *Equity, social determinants and public health programmes* (pp. 11–29). Geneva: World Health Organization.
- Shah, R., Wilkins, E., Nichols, M., Kelly, P., El-Sadi, F., Lucy Wright, F. y Townsend, N. (2019). Epidemiology report: Trends in sex-specific cerebrovascular disease mortality in Europe based on WHO mortality data. *European Heart Journal*, *40*, 755–764. doi:10.1093/eurheartj/ehy378.
- Shapiro, S. S. y Wilk, M. B. (1965). An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika*, *52*, 591–611. doi:10.1093/biomet/52.3-4.591.
- Shield, K., Manthey, J., Rylett, M., Probst, C., Wettlaufer, A., Parry, C. D. H. y Rehm, J. (2020). National, regional, and global burdens of disease from 2000 to 2016 attributable to alcohol use: A comparative risk assessment study. *The Lancet Public Health*, *5*, 51–61. doi:10.1016/S2468-2667(19)30231-2.
- Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program, N. C. I. (2020). *Joinpoint Regression Program*.
- Štelemėkas, M., Manthey, J., Badaras, R., Casswell, S., Ferreira-Borges, C., Kalėdienė, R.,... Rehm, J. (2021). Alcohol control policy measures and all-cause mortality in Lithuania: An interrupted time-series analysis. *Addiction*, *116*, 2673–2684. doi:10.1111/add.15470.
- Stuckler, D., Meissner, C. M. y King, L. P. (2008). Can a bank crisis break your heart? *Globalization and Health*, *4*, 1–4. doi:10.1186/1744-8603-4-1.
- World Health Organization. (2017). *'Best Buys' and Other Recommended Interventions for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases*. Geneva, Switzerland.
- World Health Organization. (2018). Global status report on alcohol and health 2018. Recuperado de <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274603>.
- Zatoński, W. A., Sulkowska, U., Mańczuk, M., Rehm, J., Boffetta, P., Lowenfels, A. B. y La Vecchia, C. (2010). Liver cirrhosis mortality in Europe, with special attention to Central and Eastern Europe. *European Addiction Research*, *16*, 193–201. doi:10.1159/000317248.

