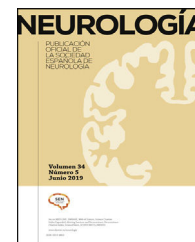




NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



DOCUMENTO DE CONSENSO

Recomendaciones de la Sociedad Española de Neurología para la prevención del ictus. Actuación sobre los hábitos de vida y la contaminación atmosférica

A. García Pastor^{a,b,*}, E. López-Cancio Martínez^{a,b}, M. Rodríguez-Yáñez^c, M. Alonso de Leciana^d, S. Amaro^e, J.F. Arenillas^f, O. Ayo-Martín^g, M. Castellanos^h, B. Fuentes^d, M.M. Freijoⁱ, M. Gomis^j, M. Gómez Choco^k, P. Martínez Sánchez^l, A. Morales^m, E.J. Palacio-Portillaⁿ, T. Segura^g, J. Serena^o, J. Vivancos-Mora^p, J. Roquer^q y Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología

^a Servicio de Neurología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^b Servicio de Neurología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

^c Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña, España

^d Servicio de Neurología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^e Servicio de Neurología, Hospital Clinic i Universitari, Barcelona, España

^f Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

^g Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

^h Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, España

ⁱ Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Cruces, Baracaldo, España

^j Servicio de Neurología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Barcelona, España

^k Servicio de Neurología, Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi, Barcelona, España

^l Servicio de Neurología, Hospital de Torrecárdenas, Almería, España

^m Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

ⁿ Servicio de Neurología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

^o Servicio de Neurología, Biomedical Research Institute of Girona, Girona, España

^p Servicio de Neurología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

^q Servicio de Neurología, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona, España

Recibido el 28 de abril de 2020; aceptado el 5 de mayo de 2020

PALABRAS CLAVE

Ictus;
Prevención;

Resumen

Objetivo: Actualizar las recomendaciones de la Sociedad Española de Neurología relativas a la actuación sobre los hábitos de vida para la prevención del ictus.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: agpastor@salud.madrid.org (A. García Pastor).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.05.018>

0213-4853/© 2020 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: García Pastor A, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Neurología para la prevención del ictus. Actuación sobre los hábitos de vida y la contaminación atmosférica. Neurología. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.05.018>

Hábitos de vida;
Contaminación
atmosférica

Desarrollo: Se ha realizado una revisión de los estudios más recientes relacionados con los hábitos de vida y el riesgo de ictus, incluyendo ensayos clínicos aleatorizados, estudios poblacionales y metaanálisis. Se ha analizado el riesgo de ictus asociado con determinados hábitos de vida como el tabaquismo, el consumo de alcohol, el estrés, la dieta, la obesidad y el sedentarismo, también se ha revisado el potencial beneficio que la modificación de esos hábitos de vida puede aportar en la prevención del ictus. Asimismo, se ha revisado el riesgo de ictus asociado a la exposición a la contaminación atmosférica. A partir de los resultados obtenidos se han redactado unas recomendaciones sobre cada uno de los hábitos de vida analizados.

Conclusiones: La actuación sobre los hábitos de vida constituye una piedra angular en la prevención primaria y secundaria del ictus. La abstinencia o cese del hábito tabáquico, el cese del consumo excesivo de alcohol, evitar la exposición a estrés crónico, evitar el sobrepeso o la obesidad, seguir una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva y frutos secos, así como la práctica regular de actividad física son medidas fundamentales para reducir el riesgo de sufrir un ictus. Además, se aconseja desarrollar políticas encaminadas a disminuir la contaminación atmosférica.

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Stroke;
Prevention;
Lifestyle;
Air pollution

Recommendations of the Spanish Society of Neurology for the prevention of stroke. Interventions on lifestyle and air pollution

Abstract

Objective: To update the recommendations of the Spanish Society of Neurology regarding lifestyle interventions for stroke prevention.

Development: We reviewed the most recent studies related to lifestyle and stroke risk, including randomised clinical trials, population studies, and meta-analyses. The risk of stroke associated with such lifestyle habits as smoking, alcohol consumption, stress, diet, obesity, and sedentary lifestyles was analysed, and the potential benefits for stroke prevention of modifying these habits were reviewed. We also reviewed stroke risk associated with exposure to air pollution. Based on the results obtained, we drafted recommendations addressing each of the lifestyle habits analysed.

Conclusions: Lifestyle modification constitutes a cornerstone in the primary and secondary prevention of stroke. Abstinence or cessation of smoking, cessation of excessive alcohol consumption, avoidance of exposure to chronic stress, avoidance of overweight or obesity, a Mediterranean diet supplemented with olive oil and nuts, and regular exercise are essential measures in reducing the risk of stroke. We also recommend implementing policies to reduce air pollution.

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La promoción de hábitos de vida saludables constituye una piedra angular en la prevención primaria y secundaria del ictus, puesto que repercutirá además en la optimización del control de otros factores de riesgo vascular establecidos. En este trabajo resumiremos las principales recomendaciones respecto al consumo de tabaco y alcohol, el estrés, la obesidad, hábitos dietéticos y la práctica de actividad física. Además revisaremos el riesgo de ictus asociado a la exposición a la contaminación atmosférica.

Para la actualización de recomendaciones, entre agosto y noviembre de 2019 se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed con los términos: *lifestyle habits AND stroke*, *smoking AND stroke*, *alcohol AND stroke*, *stress AND stroke*,

obesity AND stroke, *diet AND stroke*, *physical activity AND stroke* y *air pollution AND stroke*. Se seleccionaron los artículos más relevantes referentes a la prevención primaria y secundaria del ictus, dando prioridad a los metaanálisis, revisiones sistemáticas y estudios poblacionales, y priorizando los publicados en los últimos 10 años. Los niveles de evidencia se clasificaron según las recomendaciones de 2016 de la *American College of Cardiology (ACC)* y del *American Heart Association (AHA) Task Force* como: nivel de evidencia A (evidencia de alta calidad procedente de más de un ensayo clínico aleatorizado, metaanálisis de alta calidad, o uno o más ensayos clínicos aleatorizados corroborados por estudios de registro de alta calidad); nivel de evidencia B (evidencia de calidad moderada procedente de uno o más ensayos clínicos aleatorizados, o de uno o más

estudios no aleatorizados, observacionales o registros de alta calidad, metaanálisis de ensayos clínicos de moderada calidad, o metaanálisis de estudios no aleatorizados), Nivel de evidencia c (datos limitados cuando los datos proceden de estudios observacionales o registros con limitaciones metodológicas en su diseño o ejecución). Se consideraron los siguientes grados de recomendación: Clase I-fuerte recomendación (beneficio muy superior al riesgo), Clase IIa-recomendación moderada (beneficio superior al riesgo), clase IIb-recomendación débil y clase III-no beneficio cuando el beneficio es equivalente al riesgo.

Dado que el capítulo trata de hábitos de vida y contaminación atmosférica, la mayor parte de los estudios revisados son observacionales, escaseando los ensayos clínicos de intervención aleatorizados, por lo que la mayor parte de las recomendaciones tienen como máximo el nivel de evidencia B. El resumen de los estudios más relevantes incluidos para cada hábito de vida y su asociación con el riesgo de ictus se muestra en la [tabla 1](#).

Tabaquismo

El tabaquismo representa un problema sociosanitario a escala global. En España se estima que el 23,3% de la población es fumadora y que casi la mitad de los fumadores tienen menos de 30 años de edad¹. La asociación entre tabaquismo e ictus ha sido ampliamente demostrada en la práctica totalidad de estudios poblacionales realizados en las últimas décadas²⁻⁵. Las personas fumadoras tienen el doble de riesgo de sufrir un ictus isquémico y entre dos y cuatro veces más de padecer una hemorragia subaracnoidea⁶.

Los posibles mecanismos por los cuales la exposición al humo del tabaco puede aumentar el riesgo de ictus isquémico y de otras enfermedades vasculares son numerosos e incluyen el aumento de la agregación plaquetaria, el aumento de los niveles de fibrinógeno, la reducción del colesterol HDL, los efectos tóxicos directos de compuestos como el 1,3-butadieno y el efecto de la carboxihemoglobinemia^{7,8}. El humo del tabaco también se ha relacionado con la progresión de la aterosclerosis y el daño arterial temprano⁹. Además, también se ha observado que fumar predispone a sufrir fibrilación auricular¹⁰. El riesgo de hemorragia subaracnoidea se relaciona con el aumento de la incidencia de aneurismas intracerebrales en fumadores. El tabaco además puede dañar las paredes de arterias cerebrales de pequeño calibre, favoreciendo las hemorragias intraparenquimatosas⁷.

El estudio INTERSTROKE, un estudio casos-controles desarrollado a escala mundial en 32 países de los cinco continentes y que incluyó a casi 30.000 participantes, mostró que el tabaquismo se asocia con un mayor riesgo de sufrir cualquier tipo de ictus con una *Odds Ratio* (OR) de 1,67 (intervalo de confianza [IC] al 95% 1,49-1,87), y alcanza hasta el 1,93 (IC 95% 1,69-2,21) para el ictus isquémico. Este efecto del tabaco se observa en todas las poblaciones estudiadas, pero su efecto es más evidente en la población de Europa occidental, Norteamérica y Australia, con una OR de 2,97. Además, en este estudio se observó que el riesgo del tabaco es «dosis dependiente», alcanzando una OR cercana a cuatro en el grupo de personas que fuman más de

20 cigarrillos diarios⁵. Un reciente metaanálisis que incluyó más de 300.000 participantes muestra una OR de ictus del 1,92 (IC 95% 1,49-2,48) en el grupo de fumadores activos, y confirma la relación lineal que existe entre el número de cigarrillos fumados diariamente y el riesgo, de tal forma que se calcula un incremento de 12% por cada aumento de cinco cigarrillos diarios¹¹. Esta relación dosis-dependiente no es tan evidente para el ictus hemorrágico pero también podría existir⁵.

La exposición al humo del tabaco en personas no fumadoras («fumadores pasivos»), también se ha asociado con un incremento del riesgo de ictus en numerosos estudios, con una OR de 1,45 comparada con la de personas no expuestas al humo del tabaco¹¹. El efecto del tabaco en los fumadores pasivos es también dosis-dependiente, alcanzando OR de 1,56 en el grupo de personas con los niveles de exposición más altos¹².

El riesgo de ictus se reduce al abandonar el tabaco. Los fumadores activos tienen más riesgo de ictus que los exfumadores (OR 1,54) y esta diferencia es mayor en las mujeres, con una OR que alcanza el 1,88¹¹. Se ha calculado que al cabo de un año de abandonar el tabaco el riesgo de ictus se reduce a la mitad y que a los cinco años el riesgo se iguala al de los no fumadores¹³. El abandono del tabaco como medida de prevención secundaria tras un ictus o un evento vascular también ha demostrado ser beneficioso. Un estudio que incluyó casi 4.000 pacientes que habían sufrido un ictus o AIT mostró que el grupo de pacientes fumadores que habían abandonado el tabaco tras el evento índice presentaban menor incidencia de ictus, infarto de miocardio o muerte comparado con los pacientes que seguían fumando (15,7 frente a 22,6%, *Hazard Ratio* [HR] ajustado de 0,66)¹⁴. Asimismo, en un reciente estudio holandés se observó que las personas que dejaban de fumar tras sufrir un primer evento vascular, además de presentar menor riesgo de sufrir nuevos eventos y de fallecer (HR ajustada 0,66 y 0,63, respectivamente), vivían de media cinco años más y retrasaban una media de 10 años la aparición de un nuevo evento vascular¹⁵.

El tratamiento conductual, asesoramiento psicológico y el empleo de fármacos como los parches de nicotina, el bupropion, la vareniclina y la citisina pueden resultar útiles para el abandono del tabaco¹⁶. La vareniclina y citisina parecen ser los fármacos más eficaces para este cometido. Desde enero de 2020, en España, el tratamiento con vareniclina (agonista parcial, y antagonista en presencia de nicotina, de los receptores neuronales para acetilcolina de tipo nicotínico alfa-4, β-2) y bupropion (inhibidor selectivo de la recaptación neuronal de catecolaminas y análogo simpaticomimético) está financiado por el Sistema Nacional de Salud en fumadores con alta dependencia y deseos expresos de abandonar el hábito. El tratamiento tiene una duración entre 9-12 semanas y se podrá financiar como máximo una vez al año. Si bien no existe una expresa contraindicación en la ficha técnica para pacientes que han sufrido un ictus, el bupropion no está aconsejado si hay historia de crisis comiciales.

El uso de cigarrillos electrónicos, debido a su contenido en nicotina, también se asocia con mayor riesgo de sufrir eventos vasculares, aunque probablemente el riesgo sea menor que con el consumo de cigarrillos convencionales. Por otro lado, no está todavía plenamente

Tabla 1 Tabla resumen de los principales estudios que analizan la relación de determinados estilos de vida y la contaminación atmosférica y el riesgo de ictus

Tipo de estudio, año	Número de sujetos	Grupo de riesgo/exposición	Grupo control	Evento/resultado	OR/RR/HR [intervalo confianza]
<i>Tabaquismo</i>					
INTERSTROKE, caso-control, 2016 ⁵	26.919	Tabaquismo activo	Nunca fumadores	Ictus global	1,67 [1,49-1,87]
Metaanálisis 2019 ¹¹	303.134	Tabaquismo activo	Nunca fumadores	Ictus isquémico	1,93 [1,69-2,21]
				Ictus global	1,92 [1,49-2,48]
Metaanálisis 2017 ¹²	27 artículos (no especifican n° de sujetos)	Exposición al humo del tabaco (tabaquismo pasivo)	Sin exposición a tabaco	Ictus global	1,45 [1,00-2,11]
		Exposición al humo del tabaco (tabaquismo pasivo)	Sin exposición a tabaco	Ictus global	1,23 [1,16-1,31]
<i>Alcohol</i>					
INTERSTROKE, caso-control, 2016 ⁵	26.919	Consumo excesivo alcohol (> 21/14 bebidas/semana en hombres/mujeres)	Abstemios	Ictus isquémico	2,14 [1,62-2,82]
Metaanálisis, 2014 ²⁰	1.425.513	> 30 g alcohol/día	Abstemios	Ictus hemorrágico	2,44 [1,64-3,63]
				Ictus global	1,20 [1,01-1,43]
<i>Estrés</i>					
INTERSTROKE, caso-control, 2016 ⁵	26.919	Estrés psicosocial	Sin estrés	Ictus global	2,20 [1,78-2,72]
Metaanálisis, 2015 ²⁶	154.938	Estrés psicosocial (autopercebido)	Sin estrés	Ictus isquémico	1,98 [1,56- 2,52]
				Ictus hemorrágico	2,84 [1,98-4,08]
				Ictus global	1,33 [1,17-1,50]
Metaanálisis cohortes, 2015 ²⁷	138.782	Estrés laboral	Sin estrés laboral	Ictus isquémico	1,40 [1,00-1,97]
				Ictus hemorrágico	1,73 [1,33-2,25]
Ictus global	1,22 [1,01-1,47]				
<i>Obesidad</i>					
INTERSTROKE, caso-control, 2016 ⁵	26.919	Índice cintura-cadera > 0,97 en hombres y > 0,93 en mujeres	Índice cintura-cadera < 0,91 en hombres y < 0,86 en mujeres	Ictus global	1,44 [1,27-1,64]
Metaanálisis, 2010 ³⁰	2.274.961	Sobrepeso (IMC 25-30)	Normopeso	Ictus isquémico	1,22 [1,05-1,41]
		Obesidad (IMC > 30)	Normopeso	Ictus isquémico	1,64 [1,36-1,99]
<i>Dieta</i>					
Estudio PREDIMED, ensayo clínico aleatorizado, 2018 ⁴⁴	7.447	Dieta mediterránea enriquecida con aceite de oliva o nueces	Dieta baja en grasas	Ictus global	0,58 [0,42-0,82]
Metaanálisis 2019 ⁴²	150.191	Alta adherencia a dieta DASH (<i>dietary approaches to stop hypertension</i>)	Baja adherencia a dieta DASH	Ictus global	0,81 [0,72-0,92]

Tabla 1 (continuación)

Tipo de estudio, año	Número de sujetos	Grupo de riesgo/exposición	Grupo control	Evento/resultado	OR/RR/HR [intervalo confianza]
Metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados 2019 ⁴⁷	46.094	Ácido fólico	Placebo	Ictus	0,85 [0,77-0,94]
<i>Sedentarismo</i> INTERSTROKE, caso-control, 2016 ⁵	26.919	Actividad física al menos 4 h/semana	Actividad física < 4 h/semana	Ictus global	0,60 [0,52-0,70]
<i>Contaminación atmosférica</i> Metaanálisis, 2013 ⁵⁶	> 20 millones	Exposición permanente a PM 2,5 (por cada aumento de 10 µg/m ³ en el aire)	-	Muerte de cualquier causa	1,06 (1,04-1,08)
				Muerte de causa vascular	1,11 (1,05-1,16)
Metaanálisis, 2015 ⁵⁷	> 10 millones	Exposición permanente a PM 2,5 (por cada aumento de 5 µg/m ³ en el aire)	-	Ictus	1,06 (1,02-1,11)
				Ictus mortal	1,12 (1,01-1,26)
Cohorte, 2015 ⁵⁸	307.444	Exposición permanente a PM 2,5 (por cada aumento de 10 µg/m ³ en el aire)	-	Estenosis carotídea	1,90 (1,35-2,66)
Metaanálisis, 2015 ⁵⁹	6,2 millones	Exposición aguda a diversos contaminantes atmosféricos			
		PM 2,5 (por cada aumento de 10 µg/m ³ en el aire)	-	Ingreso por ictus o ictus mortal	1,01 (1,01-1,01)
		SO ₂ (por cada aumento de 10 partes por billón en el aire)	-		1,02 (1,01-1,03)
		NO ₂ (por cada aumento de 10 partes por billón en el aire)	-		1,01 (1,01-1,02)
		CO (por cada aumento de 1 parte por millón en el aire)	-		1,01 (1,00-1,03)

establecido el efecto que puede tener sobre la salud la exposición prolongada a determinados componentes químicos potencialmente tóxicos (como el propilenglicol, aldehídos, aromas y partículas)^{17,18}.

Es razonable evitar la exposición pasiva al tabaco como prevención del ictus. *Recomendación IIa, nivel de evidencia B.*

Recomendaciones

Se recomienda la abstinencia del tabaco como prevención primaria y secundaria del ictus. *Recomendación clase I, nivel de evidencia B.*

Se recomienda aconsejar el abandono del tabaco a todos los fumadores que han sufrido un ictus o AIT. *Recomendación clase I, nivel de evidencia B.*

Alcohol

Existe una clara relación entre el consumo excesivo de alcohol y el riesgo de ictus. En este caso la relación entre la cantidad de alcohol consumida y el riesgo de ictus no es lineal, como ocurre con el tabaco. Varios estudios confirman que la relación entre alcohol y riesgo de ictus se podría representar gráficamente como una curva en forma de «J», observándose en algunos estudios menor riesgo de ictus para

las personas que beben cantidades bajas o moderadas de alcohol en comparación con personas abstemias, mientras que el riesgo aumenta de forma significativa con el consumo excesivo de alcohol¹⁹. El efecto «protector» asociado al consumo de cantidades bajas o moderadas de alcohol podría estar relacionado con el aumento de los niveles de colesterol HDL, reducción de la agregación plaquetaria y reducción de los niveles de fibrinógeno en plasma²⁰. Además, el consumo de cantidades moderadas de vino tinto parece mejorar la resistencia a la insulina, el perfil lipídico y la función endotelial en comparación con otras bebidas alcohólicas²¹.

El consumo excesivo de alcohol se asocia sobre todo con un aumento del riesgo de hemorragia intracerebral. Esta asociación puede estar relacionada con el aumento de cifras de presión arterial, reducción de la agregación plaquetaria y aumento de la secreción por las células endoteliales de activadores del plasminógeno observada en los individuos consumidores de grandes cantidades de alcohol²⁰. Por otro lado, el consumo de grandes cantidades de alcohol en cortos periodos de tiempo se asocia con la aparición de arritmias cardiacas, entre ellas la fibrilación auricular que puede ser responsable de ictus isquémicos cardioembólicos²².

En un metaanálisis que incluyó 27 estudios con casi un millón y medio de individuos, se observó que las personas que bebían cantidades bajas de alcohol (<15 g diarios) tenían menor riesgo relativo (RR) de sufrir un ictus (RR 0,85 para cualquier tipo de ictus, y 0,81 para el ictus isquémico), y un riesgo 33% menor de fallecer por un ictus comparado con individuos abstemios. El consumo moderado de alcohol (15-30 g diarios) se asoció con cifras de RR similares a las observadas en personas abstemias, mientras que el consumo excesivo (> 30 g/día, y sobre todo a partir de 45 g/día) se asoció a un mayor riesgo de ictus (isquémico y hemorrágico, con un RR de 1,20). El efecto de la dosis de alcohol fue mayor en las mujeres que en los varones²⁰.

El estudio INTERSTROKE confirmó estos resultados, observando un aumento del riesgo de ictus global, ictus isquémico y hemorrágico con unas OR de 2,09; 2,14 y 2,44, respectivamente en el grupo de individuos que consumían cantidades excesivas de alcohol (definido consumo excesivo como > 14 bebidas/semana en mujeres y > 21 bebidas/semana en hombres o bien consumo de > 5 bebidas en un día al menos una vez al mes) respecto a los abstemios. Por otro lado, también se observó que el efecto «protector» del consumo de cantidades bajas o moderadas de alcohol ocurría únicamente en población de raza caucásica⁵.

Recomendaciones

Se recomienda abandonar el consumo excesivo de alcohol (> 30 g diarios) como prevención del ictus. *Grado de recomendación I, nivel de evidencia B.*

Estrés e ictus

El estrés es un sentimiento de tensión física o emocional producido por situaciones o pensamientos que generan frustración en el individuo. El estrés crónico está muy presente en el modo de vida occidental. La exposición a estrés crónico

se ha relacionado con un mayor riesgo de padecer enfermedades vasculares²³⁻²⁵.

El mecanismo por el cual el estrés aumenta el riesgo de ictus y otras enfermedades vasculares no es todavía bien conocido, aunque se cree que podría relacionarse con la activación del sistema nervioso simpático y del eje hipotálamo-hipofisario. La activación del sistema nervioso simpático que se produce ante estímulos estresantes externos da lugar a la liberación de catecolaminas en sangre, este hecho produce un aumento de la resistencia a la insulina, aumento de la presión arterial y frecuencia cardiaca y mayor respuesta inflamatoria. La activación del eje hipotálamo-hipofisario por su parte da lugar a un aumento del cortisol circulante que también favorece la resistencia a la insulina, aumenta las cifras de presión arterial y altera la respuesta inmunitaria. Todos estos fenómenos conducirían a una disfunción endotelial implicada en la enfermedad aterosclerótica²³.

En un metaanálisis que incluyó 14 estudios y más de 150.000 participantes se observó que las personas expuestas a estrés psicosocial asociaron mayor riesgo de ictus con un HR de 1,33 (similar al efecto de la diabetes sobre el riesgo de ictus). El efecto del estrés fue mayor sobre el riesgo de ictus hemorrágico que sobre el isquémico (HR de 1,73 y 1,40 respectivamente). Asimismo, el riesgo de ictus asociado al estrés fue mayor para las mujeres comparado con los hombres (HR de 1,90 y 1,24, respectivamente)²⁶.

El estrés psicosocial también fue identificado en el estudio INTERSTROKE como un factor asociado de forma independiente con mayor riesgo de ictus, tanto al considerar el ictus de forma global (OR 2,20), como al diferenciar entre ictus isquémico (OR 1,98) o hemorrágico (OR 2,84). La asociación entre estrés e ictus fue especialmente evidente en la población asiática⁵.

El estrés laboral también se ha relacionado con un aumento en el riesgo de sufrir ictus. Las personas sometidas a alta presión en su trabajo (alta demanda con bajo control de sus funciones laborales) presentan mayor riesgo de ictus comparado con personas que desempeñan trabajos no estresantes (RR 1,22). El efecto del estrés laboral es mayor en las mujeres (RR 1,33) y se relaciona sobre todo con el riesgo de ictus isquémico (RR 1,58) mientras que no se observa una relación estadísticamente significativa entre el estrés laboral y el ictus hemorrágico²⁷.

Recomendaciones

Es razonable evitar la exposición a estrés crónico tanto a nivel personal, familiar como laboral. *Grado de recomendación IIa, nivel de evidencia B.*

Obesidad

La obesidad, definida como un índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m², es un factor de riesgo establecido para enfermedad cardiovascular e ictus²⁸⁻³⁰. La obesidad es un problema de salud a escala mundial, especialmente en países desarrollados. Según la Encuesta Nacional de Salud de 2017, la prevalencia de obesidad en España es del 16,7% en

mujeres adultas y del 18,2% en hombres, y la de sobrepeso (IMC 25-30 kg/m²) es del 30% en mujeres y 44% en hombres. En un metaanálisis incluyendo más de dos millones de individuos, tanto el sobrepeso como la obesidad se asociaron a un mayor riesgo de ictus isquémico, esta asociación no fue estadísticamente significativa con el ictus hemorrágico³. La obesidad está directamente relacionada con otros factores de riesgo como el sedentarismo, la hipertensión arterial, la dislipemia, la resistencia insulínica y la diabetes. La obesidad central, medida mediante la cintura abdominal (> 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres) está más relacionada con el riesgo vascular que la obesidad global medida mediante el IMC³¹, y es la que suele incluirse en la definición de síndrome metabólico. En el estudio INTERSTROKE⁵ un mayor índice cintura-cadera se asoció significativamente con el riesgo de ictus, tanto isquémico como hemorrágico.

En cuanto a la prevención secundaria tras un primer ictus, algunos estudios en la última década revelaron un posible efecto paradójico de la obesidad y el sobrepeso, actuando como protectores de la mortalidad en los supervivientes de un ictus³²⁻³⁴. En una reciente revisión sistemática se concluye que existen diferencias metodológicas entre los estudios publicados que dificultan la extracción de conclusiones al respecto, por lo que son necesarios más estudios y con diseños más robustos para confirmar dicha asociación³⁵.

La pérdida de peso puede conseguirse con: 1) cambios en los hábitos de vida (dieta y ejercicio); 2) fármacos, como los inhibidores de las lipasas gastrointestinales (orlistat), el combinado de bupropion-naltrexona o la liraglutida subcutánea; 3) cirugía bariátrica en casos de obesidad mórbida (IMC > 40)³⁶.

El estudio look AHEAD evaluó los efectos de la reducción de peso mediante un programa intensivo de modificación de estilos de vida (comparado con un grupo control) sobre la disminución del riesgo vascular en más de 5.000 sujetos diabéticos con sobrepeso/obesidad. El brazo de intervención consiguió al cabo de ocho años una reducción significativa en el peso ($\geq 5\%$) en el 50% de participantes³⁷. Aquellos participantes que consiguieron una disminución de al menos un 10% de su peso original presentaron una reducción del 21% del riesgo de sufrir un evento vascular combinado (muerte de origen vascular, ictus, angina y/o cardiopatía isquémica no fatal)³⁸. En este estudio no se analizó por separado el riesgo de sufrir un nuevo ictus.

El tratamiento con liraglutida subcutánea (un análogo de las incretinas, agonista del receptor GLP-1 y utilizado en la diabetes) contribuyó a la reducción de peso comparado con orlistat y con placebo en sujetos no diabéticos³⁹. Además, la liraglutida ha demostrado ser protector frente a eventos vasculares incidentes (muerte de origen vascular, ictus no fatal y/o evento coronario no fatal) en pacientes diabéticos, si bien no se demostró la protección frente al ictus por separado⁴⁰.

Recomendaciones

Se recomienda evitar el sobrepeso y la obesidad para reducir el riesgo de sufrir un ictus. *Grado de recomendación I, nivel de evidencia B.*

Dieta y nutrición

Diferentes hábitos nutricionales han sido estudiados en el ámbito de la prevención primaria de la cardiopatía isquémica y el ictus. Una dieta baja en sal (menos de 1,5 g/día) y en grasas saturadas y rica en frutas y vegetales, en inglés conocida por el acrónimo DASH (*dietary approaches to stop hypertension*) se considera efectiva en el control de la hipertensión arterial⁴¹. Además, en una revisión sistemática y metaanálisis reciente, la dieta DASH se asoció no sólo con mejoría en el control tensional, del peso corporal, de las cifras de colesterol y de la diabetes, sino también a reducción de eventos vasculares, siendo el riesgo relativo de ictus de 0,81 (0,72-0,92)⁴². El patrón de dieta mediterránea es un enfoque dietético similar que consiste en el consumo abundante de alimentos como frutas, verduras, legumbres, frutos secos, aceite de oliva como fuente principal de grasa, cantidades moderadas/altas de pescado, reducción del consumo de carne roja y de bebidas azucaradas. En una revisión actual sobre la dieta mediterránea y la prevención del ictus, incluyendo nueve revisiones sistemáticas y seis revisiones con metaanálisis, se concluye que una alta adherencia a la dieta mediterránea se asocia inversamente con el riesgo de ictus⁴³. En España, cabe destacar el ensayo clínico aleatorizado PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea), que incluyó 7.447 participantes con alto riesgo vascular; los sujetos que recibieron dieta mediterránea suplementada con nueces, aceite de oliva (o ambos) presentaron un riesgo significativamente menor de eventos vasculares (muerte vascular, evento coronario y/o ictus) que los sujetos control, los cuales recibieron una dieta baja en grasas, tras cinco años de seguimiento. Específicamente, el riesgo de ictus fue evaluado como resultado secundario con una HR de 0,58 [0,42-0,82] en el grupo asignado a dieta mediterránea⁴⁴. En un estudio de caso y controles desarrollado en Barcelona, incluyendo 300 pacientes con ictus isquémico y 300 controles sanos, se detectaron diferencias significativas en los patrones alimentarios entre los pacientes que habían sufrido un ictus y los controles sanos. En concreto, la dieta de los pacientes con ictus contenía más proteínas, más colesterol, más alimentos empanados y menos probióticos⁴⁵.

Respecto a los suplementos vitamínicos del grupo B (vitaminas B₆, B₁₂ y ácido fólico-B₉), que producirían como efecto intermedio una disminución en las concentraciones de homocisteína, en las últimas dos décadas se han publicado diferentes ensayos clínicos, revisados en 2017 por la librería Cochrane, sin demostrarse un beneficio neto en la prevención de eventos vasculares ni muerte vascular⁴⁶. En referencia a la prevención del ictus, se realizó un metaanálisis de 10 ensayos clínicos (más de 44.000 pacientes con antecedente de enfermedad vascular y sin insuficiencia renal), con seguimiento medio de siete años, y se observó un pequeño beneficio neto de dichos suplementos (solos o en combinación) frente al placebo, con un RR 0,90 [0,82-0,99]⁴⁶. Sin embargo, existen diferencias metodológicas importantes en cuanto a las dosis y combinaciones de suplementos usadas en los diferentes estudios y los autores comunicaron estos resultados con cautela, sin poder dar recomendaciones explícitas. En 2019 se publicó un metaanálisis de nueve ensayos clínicos centrado en los suplementos de ácido fólico, incluyendo 46.094 pacientes con enfermedad cardio- o cerebrovascular previa, y se concluyó que la

suplementación con ácido fólico reduce el riesgo de ictus con un RR 0,85 [0,77-0,94], pero no el de eventos coronarios o muerte de origen vascular⁴⁷. En este metaanálisis solo se observó beneficio frente al ictus tras la administración aislada de ácido fólico, y no en combinación con otros suplementos del grupo B. En cuanto a la dosis, se observó que este beneficio solo se producía con suplementación < 2 mg/día y no en los que recibieron > 2 mg/día. Asimismo, el beneficio solo se observó en seguimientos mayores de 40 meses.

Recomendaciones

Se recomienda seguir una dieta mediterránea con suplementos de frutos secos y aceite de oliva virgen para reducir el riesgo de ictus. *Grado de recomendación I, nivel de evidencia A.*

La suplementación con bajas dosis de ácido fólico podría ser beneficiosa para reducir el riesgo de ictus en pacientes con enfermedad vascular previa. *Grado de recomendación IIa, nivel de evidencia B.*

Sedentarismo

El sedentarismo es altamente prevalente en las sociedades occidentales y está asociado, además, con otros factores de riesgo como la obesidad, dislipidemia, hipertensión arterial o el síndrome metabólico. Según la Encuesta Nacional de Salud 2017, un 40,0% de mujeres españolas se declaran sedentarias frente a un 31,9% de hombres. En el estudio INTERSTROKE, la práctica regular de actividad física moderada o intensa (al menos 4 h a la semana) se asoció con menor riesgo de ictus global con una OR 0,60 [0,52-0,70], siendo similar en la prevención de ictus isquémicos y hemorrágicos⁵. Múltiples revisiones y metaanálisis han demostrado que la práctica regular de ejercicio está asociada con una menor incidencia de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, así como con menor mortalidad vascular y de cualquier causa⁴⁸. La actividad física se puede medir en equivalentes metabólicos o MET. Un MET es la energía consumida mientras se permanece sentado en estado de reposo. El valor MET de una actividad o un ejercicio se calcula en relación al reposo y se suele multiplicar por los minutos que se realiza dicha actividad en la semana. Se considera actividad física moderada la que equivale a 3-6 MET-minuto y nos lleva a sudar o a aumentar el ritmo cardiaco (p.ej caminar rápido) y actividad física vigorosa cuando equivale a > 6 MET-minuto (p.ej correr o hacer aeróbic). En un metaanálisis, la actividad física de más de 8.000 MET/semana se asoció a un menor riesgo de ictus incidente, con un RR 0,74 [0,66-0,81], comparada con la actividad física < 600 MET/semana⁴⁸. Cualquier actividad es mejor que nada y, en la población general, se recomienda realizar al menos 150 minutos/semana de actividad moderada (que se conseguirían p. ej. caminando 30 minutos cinco días a la semana), 75 minutos/semana de actividad vigorosa o una combinación equivalente; tanto las actividades aeróbicas como las de resistencia muscular son beneficiosas⁴⁹. Además de sus efectos en la prevención del ictus, la práctica de ejercicio

previo al ictus podría actuar como un factor protector en la isquemia cerebral, mejorando el pronóstico del mismo⁵⁰.

Existen menos datos en cuanto al impacto del ejercicio en la prevención secundaria del ictus, más allá de su efecto beneficioso sobre el control de los factores de riesgo vascular y sobre la capacidad cardiorrespiratoria de los pacientes. En un subanálisis del estudio SAMMPRIS (donde se incluyeron pacientes con ictus isquémico debido a aterosclerosis intracraneal asignados al brazo de tratamiento médico, en el cual se realizaba una intervención telefónica sobre los factores de riesgo modificables, incluyendo la actividad física), solo aquellos pacientes que realizaron más de 30 minutos de actividad física moderada al menos tres días por semana consiguieron una mayor reducción de eventos vasculares recurrentes (coronarios, cerebrales y/o muerte de origen vascular) a los tres años⁵¹.

En la relación con las posibles medidas de intervención para incentivar la realización de ejercicio físico (más allá del consejo médico), en prevención primaria el estudio PREDIMED-plus ha demostrado la eficacia de un programa educacional consiguiendo aumentar los niveles de actividad física diaria tras un año de seguimiento⁵²; de forma similar, el estudio ICARUSS, que pretendía un control multidisciplinar de los factores de riesgo modificables tras un ictus, demostró beneficio en el control de muchos de ellos, incluida la promoción de actividad física⁵³.

Recomendaciones

Se recomienda la práctica de actividad física moderada 150 min/semana o actividad física vigorosa 75 min/semana para reducir el riesgo de ictus. *Grado de recomendación I, nivel de evidencia B.*

Contaminación atmosférica e ictus

La exposición a la contaminación del aire constituye un problema de salud pública de primer orden. En 2015 la contaminación atmosférica fue una de las principales causas mundiales de morbilidad, provocando 6,5 millones de muertes y 167,3 millones de años de vida perdidos ajustados por discapacidad. Multitud de estudios epidemiológicos han demostrado la existencia de una relación directa entre la contaminación del aire y la incidencia de enfermedades vasculares ateroscleróticas. Se atribuye a la contaminación atmosférica el 19% de la mortalidad vascular y el 21% de las muertes por ictus^{54,55}.

Los principales agentes contaminantes que representan un riesgo para la salud son las partículas en suspensión en el aire (*particulate matter*, PM) y los contaminantes gaseosos como el ozono (O₃), dióxido de azufre (SO₂), monóxido de carbono (CO) y dióxido de nitrógeno (NO₂). Las partículas en suspensión se clasifican en función de su tamaño en partículas gruesas o PM₁₀ (diámetro menor o igual a 10 μm), partículas finas o PM_{2,5} (diámetro menor o igual a 2,5 μm) y partículas ultrafinas o nanopartículas (diámetro menor de 0,1 μm). Las nanopartículas y partículas finas (PM 2,5 μm) son las más frecuentemente implicadas en la aparición de enfermedades vasculares. Se han propuesto

diferentes mecanismos para explicar la relación entre estos contaminantes y las enfermedades vasculares, incluyendo fenómenos inflamatorios, alteración de la función endotelial, cambios en la viscosidad de la sangre, alteración de la homeostasis vascular y mecanismos epigenéticos⁵⁵.

Podemos distinguir dos tipos de exposición al aire contaminado: la exposición crónica y la exposición aguda («picos» de contaminación).

Múltiples estudios han mostrado que las personas que residen en zonas expuestas a altos niveles de contaminación atmosférica de forma permanente presentan mayor riesgo de sufrir eventos vasculares. En un metaanálisis se observó que por cada aumento de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de PM 2,5 μm en el aire, se aumentaba en un 6% el riesgo acumulado de mortalidad de cualquier causa, y en un 11% el riesgo de muerte vascular⁵⁶. Otro metaanálisis también demostró que cada aumento de 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de PM 2,5 μm en el aire se asociaba a un aumento del riesgo de ictus (HR 1,064) y de ictus mortal (HR 1,125)⁵⁷. Además, un reciente estudio ha demostrado que la exposición crónica a PM2,5 se asocia de forma independiente con la enfermedad ateromatosa carotídea⁵⁸.

En los grandes núcleos urbanos se producen ocasionalmente y durante cortos periodos de tiempos «picos» de contaminación durante los cuales se registra un aumento muy importante de los niveles de partículas y gases contaminantes en la atmósfera. Esta exposición aguda a agentes contaminantes se ha asociado con un aumento de la incidencia de eventos vasculares y en especial de ictus. En un metaanálisis en el que se revisaron más de seis millones de ictus en 28 países del mundo se observó que la tasa de ingresos hospitalarios y la mortalidad por ictus aumentaba en los días en los que se registraba un aumento de los niveles de contaminación atmosférica. La asociación fue especialmente evidente para los aumentos de niveles de PM 2,5 μm , SO₂, NO₂ y CO⁵⁹.

Además de la contaminación atmosférica, se ha observado que otros aspectos de la contaminación ambiental como la exposición a contaminación acústica, el escaso acceso a espacios verdes o el calentamiento global pueden asociarse a mayor riesgo de ictus y/o mayor gravedad de los mismos^{60,61}.

Recomendaciones

Se recomienda aplicar políticas de salud pública que permitan disminuir la contaminación atmosférica por su potencial efecto en la prevención del ictus. *Grado de recomendación I, nivel de evidencia B.*

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Resultados de la Encuesta de la XX Semana Sin Humo 2019. Disponible en: <https://www.semefyc.es/prensa/resultados-de-la-encuesta-de-la-xx-semana-sin-humo/>.

2. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke The Framingham Study. *JAMA*. 1988;259:1025–9.
3. Manolio TA, Kronmal RA, Burke GL, O'Leary DH, Price TR. Short-term Predictors of Incident Stroke in Older Adults. *Stroke*. 1996;27:1479–86.
4. Rodriguez BL, D'Agostino R, Abbott RD, Kagan A, Burchfiel CM, Yano K, et al. Risk of hospitalized stroke in men enrolled in the Honolulu Heart Program and the Framingham Study: A comparison of incidence and risk factor effects. *Stroke*. 2002;33:230–6.
5. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016;388:761–75.
6. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, et al. 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.
7. Shah RS, Cole JW. Smoking and stroke: The more you smoke the more you stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8:917–32.
8. Penn A, Snyder CA. 1,3 Butadiene, a vapor phase component of environmental tobacco smoke, accelerates arteriosclerotic plaque development. *Circulation*. 1996;93:552–7.
9. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, Diez-Roux A, Evans GW, McGovern P, et al. Cigarette Smoking and Progression of Atherosclerosis. *JAMA*. 1998;279:119–24.
10. Heeringa J, Kors JA, Hofman A, van Rooij FJA, Witteman JCM. Cigarette smoking and risk of atrial fibrillation: The Rotterdam Study. *Am Heart J*. 2008;156:1163–9.
11. Pan B, Jin X, Jun L, Qiu S, Zheng Q, Pan M. The relationship between smoking and stroke: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e14872.
12. Lee PN, Thornton AJ, Forey BA, Hamling JS. Environmental Tobacco Smoke Exposure and Risk of Stroke in Never Smokers: An Updated Review with Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26:204–16.
13. Kaplan RC, Tirschwell DL, Longstreth WT, Manolio TA, Heckbert SR, Lefkowitz D, et al. Vascular events, mortality, and preventive therapy following ischemic stroke in the elderly. *Neurology*. 2005;65:835–42.
14. Epstein KA, Viscoli CM, Spence JD, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, et al. Smoking cessation and outcome after ischemic stroke or TIA. *Neurology*. 2017;89:1723–9.
15. van den Berg MJ, van der Graaf Y, Deckers JW, de Kanter W, Algra A, Kappelle LJ, et al. Smoking cessation and risk of recurrent cardiovascular events and mortality after a first manifestation of arterial disease. *Am Heart J*. 2019;213:112–22.
16. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;CD009329.
17. Bhatnagar A, Whitsel LP, Ribisl KM, Bullen C, Chaloupka F, Piano MR, et al. Electronic cigarettes: A policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;130:1418–36.
18. Benowitz NL, Fraiman JB. Cardiovascular effects of electronic cigarettes. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14:447–56.
19. Niewada M, Michel P. Lifestyle modification for stroke prevention: Facts and fiction. *Curr Opin Neurol*. 2016;29:9–13.
20. Zhang C, Qin Y-Y, Chen Q, Jiang H, Chen X-Z, Xu C-L, et al. Alcohol intake and risk of stroke: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Cardiol*. 2014;174:669–77.
21. Li H, Förstermann U. Red wine and cardiovascular health. *Circ Res*. 2012;111:959–61.
22. O'Keefe EL, DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, Lavie CJ. Alcohol and CV Health: Jekyll and Hyde J-Curves. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61:68–75.

23. Dar T, Radfar A, Abohashem S, Pitman RK, Tawakol A, Osborne MT. Psychosocial Stress and Cardiovascular Disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2019;21:23.
24. Stewart RAH, Colquhoun DM, Marschner SL, Kirby AC, Simes J, Nestel PJ, et al. Persistent psychological distress and mortality in patients with stable coronary artery disease. *Heart.* 2017;103:1860–6.
25. Hagström E, Norlund F, Stebbins A, Armstrong PW, Chiswell K, Granger CB, et al. Psychosocial stress and major cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease. *J Intern Med.* 2018;283:83–92.
26. Booth J, Connelly L, Lawrence M, Chalmers C, Joice S, Becker C, et al. Evidence of perceived psychosocial stress as a risk factor for stroke in adults: A meta-analysis. *BMC Neurol.* 2015;15:233.
27. Huang Y, Xu S, Hua J, Zhu D, Liu C, Hu Y, et al. Association between job strain and risk of incident stroke: A meta-analysis. *Neurology.* 2015;85:1648–54.
28. Kernan WN, Inzucchi SE, Sawan C, Macko RF, Furie KL. Obesity: a stubbornly obvious target for stroke prevention. *Stroke.* 2013;44:278–86.
29. Yatsuya H, Yamagishi K, North KE, Brancati FL, Stevens J, Folsom AR. Associations of obesity measures with subtypes of ischemic stroke in the ARIC Study. *J Epidemiol.* 2010;20:347–54.
30. Strazzullo P, D'Elia L, Cairella G, Garbagnati F, Cappuccio FP, Scalfi L. Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. *Stroke.* 2010;41:e418–26.
31. Suk S-H, Sacco RL, Boden-Albala B, Cheun JF, Pittman JG, Elkind MS, et al. Abdominal obesity and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke.* 2003;34:1586–92.
32. Vemmos K, Ntaios G, Spengos K, Savvari P, Vemmou A, Pappa T, et al. Association between obesity and mortality after acute first-ever stroke: the obesity-stroke paradox. *Stroke.* 2011;42:30–6.
33. Doehner W, Schenkel J, Anker SD, Springer J, Audebert HJ. Overweight and obesity are associated with improved survival, functional outcome, and stroke recurrence after acute stroke or transient ischaemic attack: observations from the TEMPIS trial. *Eur Heart J.* 2013;34:268–77.
34. Aparicio HJ, Himali JJ, Beiser AS, Davis-Plourde KL, Vasan RS, Kase CS, et al. Overweight Obesity, and Survival After Stroke in the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e004721.
35. Oesch L, Tatlisumak T, Arnold M, Sarikaya H. Obesity paradox in stroke-Myth or reality? A systematic review. *PLoS One.* 2017;12:e0171334.
36. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial: a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med.* 2013;273:219–34.
37. Look AHEAD Research Group. Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: the look AHEAD study. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22:5–13.
38. Look AHEAD Research Group, Gregg E, Jakicic JM, Blackburn G, Bloomquist P, Bray G. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:913–21.
39. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 2009;374:1606–16.
40. Verma S, Bain SC, Buse JB, Idorn T, Rasmussen S, Ørsted DD, et al. Occurrence of First and Recurrent Major Adverse Cardiovascular Events With Liraglutide Treatment Among Patients With Type 2 Diabetes and High Risk of Cardiovascular Events: A Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2019;4:1214–20.
41. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 2001;344:3–10.
42. Chiavaroli L, Vigiouk E, Nishi SK, Blanco Mejia S, Rahelić D, Kahleová H, et al. DASH Dietary Pattern and Cardiometabolic Outcomes: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Nutrients.* 2019;11:338.
43. Saule R, Lia L, De Giusti M, La Torre G. A systematic overview of the scientific literature on the association between Mediterranean Diet and the Stroke prevention. *Clin Ter.* 2019;170:e396–408.
44. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med.* 2018;378:e34.
45. Rodríguez-Campello A, Jiménez-Conde J, Ois Á, Cuadrado-Godia E, Giralt-Steinhauer E, Schroeder H, et al. Dietary habits in patients with ischemic stroke: a case-control study. *PLoS One.* 2014;9:e114716.
46. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Dayer M. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8:CD006612.
47. Wang Y, Jin Y, Wang Y, Li L, Liao Y, Zhang Y, et al. The effect of folic acid in patients with cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98:e17095.
48. Kraus WE, Powell KE, Haskell WL, Janz KF, Campbell WW, Jakicic JM, et al. Physical Activity All-Cause and Cardiovascular Mortality, and Cardiovascular Disease. *Med Sci Sports Exerc.* 2019;51:1270–81.
49. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, Carlson SA, Fulton JE, Galuska DA, et al. The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA.* 2018;320:2020–8.
50. Kramer SF, Hung SH, Brodtmann A. The Impact of Physical Activity Before and After Stroke on Stroke Risk and Recovery: a Narrative Review. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19:28.
51. Turan TN, Nizam A, Lynn MJ, Egan BM, Le N-A, Lopes-Virella MF, et al. Relationship between risk factor control and vascular events in the SAMMPRIS trial. *Neurology.* 2017;88:379–85.
52. Schröder H, Cárdenas-Fuentes G, Martínez-González MA, Corella D, Vioque J, Romaguera D, et al. Effectiveness of the physical activity intervention program in the PREDIMED-Plus study: a randomized controlled trial. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2018;15:110.
53. Joubert J, Davis SM, Donnan GA, Levi C, Gonzales G, Joubert L, et al. ICARUSS: An effective model for risk factor management in stroke survivors. *Int J Stroke.* 2020;15:438–53.
54. Forouzanfar MH, Afshin A, Alexander LT, Biryukov S, Brauer M, Cercy K, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388(10053):1659–724.
55. Lee KK, Miller MR, Shah ASV. Air pollution and stroke. *J Stroke.* 2018;20:2–11.
56. Hoek G, Krishnan RM, Beelen R, Peters A, Ostro B, Brunekreef B, et al. Long-term air pollution exposure and cardio-respiratory mortality: A review. *Environ Health.* 2013;12:43.
57. Scheers H, Jacobs L, Casas L, Nemery B, Nawrot TS. Long-Term Exposure to Particulate Matter Air Pollution Is a Risk Factor for Stroke: Meta-Analytical Evidence. *Stroke.* 2015;46:3058–66.

58. Newman JD, Thurston GD, Cromar K, Guo Y, Rockman CB, Fisher EA, et al. Particulate air pollution and carotid artery stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1150–1.
59. Shah ASV, Lee KK, McAllister DA, Hunter A, Nair H, Whiteley W, et al. Short term exposure to air pollution stroke: systematic review meta-analysis. *BMJ*. 2015;350:h1295.
60. Vivanco-Hidalgo RM, Avellaneda-Gómez C, Dadvand P, Cirach M, Ois Á, Gómez González A, et al. Association of residential air pollution, noise, and greenspace with initial ischemic stroke severity. *Environ Res*. 2019;179:108725.
61. Li G, Guo Q, Liu Y, Li Y, Pan X. Projected temperature-related years of life lost from stroke due to global warming in a temperate climate city Asia disease burden caused by future climate change. *Stroke*. 2018;49:828–34.