



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



REVISIÓN

Tratamiento de la hiperglucemia en pacientes con ictus agudo



L. Castilla-Guerra^{a,*}, M.C. Fernández-Moreno^b y J. Hewitt^c

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital de la Merced, Osuna, Sevilla, España

^b Servicio de Neurología, Hospital de Valme, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

^c Institute of Primary Care & Public Health, Cardiff University School of Medicine, WCAT Lead - Geriatric & Stroke Medicine, Cardiff, Reino Unido

Recibido el 6 de mayo de 2015; aceptado el 14 de junio de 2015

Disponible en Internet el 16 de julio de 2015

PALABRAS CLAVE

Hiperglucemia;
Diabetes;
Ictus agudo;
Insulina;
Diagnóstico;
Tratamiento

Resumen La proporción de pacientes diabéticos hospitalizados por ictus ha ido aumentando en los últimos años, alcanzando en la actualidad casi un tercio de todos los ictus. Además, prácticamente la mitad de los enfermos con ictus agudo pueden presentar hiperglucemia en las primeras horas del evento.

A pesar de que la hiperglucemia en la fase aguda del ictus se asocia a un peor pronóstico, su tratamiento es en la actualidad motivo de controversia. No existen evidencias de que la administración de insulina por vía intravenosa en estos pacientes proporcione beneficios en la evolución del ictus. Nuevos estudios en desarrollo, como el estudio Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort (SHINE), posiblemente contribuyan a aclarar el papel del control intensivo de la glucemia durante la fase aguda del ictus.

Finalmente, los pacientes que han presentado un ictus deberían ser sometidos a un cribado de diabetes.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Hyperglycaemia;
Diabetes;
Acute Stroke;
Insulin;
Diagnosis;
Treatment

Treatment of hyperglycaemia in patients with acute stroke

Abstract The proportion of diabetic patients who are hospitalised for stroke has been increasing in recent years, currently reaching almost a third of all cases of stroke. In addition, about half of patients with acute stroke present hyperglycaemia in the first hours of the stroke.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: castillafernandez@hotmail.com (L. Castilla-Guerra).

Although hyperglycaemia in the acute phase of stroke is associated with a poor prognosis, its treatment is currently a topic of debate. There is no evidence that the administration of intravenous insulin to these patients offers benefits in terms of the evolution of the stroke. New studies in development, such as the SHINE study (Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort), may contribute to clarifying the role of intensive control of glycaemia during the acute phase of the stroke.

Ultimately, patients who have presented with stroke should be screened for diabetes

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

Un varón de 70 años, con antecedentes personales de colecistectomía e hipertensión arterial desde 10 años antes, en tratamiento con enalapril 20 mg diarios, y sin diabetes mellitus conocida, es llevado al hospital porque al despertarlo, su esposa le nota un habla incoherente y pérdida de fuerza en el hemicuerpo derecho. En urgencias se realiza una tomografía computarizada craneal que muestra un infarto extenso en el territorio de la arteria cerebral media izquierda. En la analítica del ingreso destaca una glucemia de 172 mg/dl.

¿Cuál es la mejor estrategia para el tratamiento de la hiperglucemia en este paciente y qué evidencias existen al respecto?

El problema clínico

El ictus supone un problema de salud de gran trascendencia, cuya incidencia está creciendo rápidamente en el mundo. En nuestro país, el ictus es la primera causa de muerte entre las mujeres y la segunda, después de la cardiopatía isquémica, entre los hombres¹. Según los datos más recientes de la Encuesta de Morbilidad Hospitalaria del Instituto Nacional de Estadística, en el año 2013 se registraron 118.308 altas por enfermedad cerebrovascular², lo que supone que en los últimos 15 años el número de pacientes atendidos en hospitales del Sistema Nacional de Salud por enfermedades cerebrovasculares ha aumentado más de un 40%³.

Por otra parte, la diabetes es una enfermedad muy prevalente, cada vez más, en la población adulta. Solo en España afecta a más de 5 millones de personas (un 13,8% de la población), de las cuales casi la mitad desconoce que la padecen⁴.

Los diabéticos tienen un riesgo aumentado de ictus, en particular isquémico⁵. Se estima que la diabetes aumenta el riesgo de ictus de 2-3 veces en los hombres y de 2-5 veces en las mujeres⁵. Un reciente metaanálisis sobre más de 775.385 personas ha confirmado que el exceso de riesgo de ictus asociado con la diabetes es significativamente mayor en las mujeres que en los hombres (un 27% más), independientemente de las diferencias de género en otros factores de riesgo cardiovascular⁶. Además, el riesgo de ictus isquémico se incrementa un 3% por cada año que el paciente es diabético⁷.

Por todo ello, la proporción de pacientes diabéticos hospitalizados por ictus ha ido aumentando en los últimos años, representando en la actualidad casi un tercio de los ingresos por ictus⁸. El pronóstico del ictus en los pacientes con diabetes es también peor. Tanto la mortalidad hospitalaria, como a largo plazo, el riesgo de recurrencia de ictus, la estancia hospitalaria, y la discapacidad neurológica y funcional al alta son mayores en los diabéticos^{9,10}. Por lo tanto, un mayor conocimiento sobre el abordaje de la hiperglucemia en los pacientes con ictus agudo es esencial para un mejor tratamiento de estos enfermos.

La hiperglucemia en la fase aguda del ictus

La hiperglucemia es común en los pacientes con ictus agudo. Hasta el 40 o 50% de los pacientes la presentan, con frecuencia incluso aquellos sin antecedentes de diabetes mellitus^{9,11}. Según estudios de monitorización continua de la glucemia, existirían 2 fases de hiperglucemia postictus: una precoz, durante las primeras 8 horas, que se produce en el 100% de los diabéticos y en el 50% de los no diabéticos; y una segunda fase más tardía, pasadas 48 horas tras el ictus, que ocurriría en el 78% de los diabéticos y el 27% de los no diabéticos¹². Por lo tanto, una concentración elevada de glucosa durante la fase aguda de un ictus no permite distinguir entre una «hiperglucemia de estrés» y la elevación de la glucemia en pacientes con prediabetes o diabetes establecida, sean o no previamente conocidas.

La reacción de estrés que induce la hiperglucemia se produce tanto por la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, que conduce a la secreción de cantidades elevadas de glucocorticoides (cortisol), como por la activación del sistema nervioso autónomo simpático. El incremento en las concentraciones de hormonas de estrés estimula la producción de glucosa por la glucogenólisis, gluconeogénesis, proteólisis y lipólisis. El aumento de la adrenalina contribuye además a la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia^{13,14}. Por otra parte, el daño de determinadas áreas cerebrales, como las zonas insulares y operculares del hemisferio derecho, promueven la hiperglucemia, posiblemente por desinhibición del flujo simpático¹⁵.

El incremento reactivo de las concentraciones de glucosa no es intrascendente, sino que, como se demuestra en múltiples estudios, existe una asociación entre la hiperglucemia

al ingreso de un ictus isquémico y un peor pronóstico, condicionado por una peor respuesta al tratamiento fibrinolítico y un mayor volumen del área de infarto medido por resonancia magnética, entre otras razones^{10,11,14,16}.

En el estudio *GLyemia in Acute Stroke* (GLIAS) realizado en España, que incluyó a 476 pacientes con infarto cerebral de menos de 24 horas de evolución, se identificó que el umbral de glucemia capilar que condicionaba una evolución peor era 155 mg/dl. Los pacientes que alcanzaban esta concentración en algún momento dentro de las primeras 48 horas del infarto cerebral, tenían 2,7 veces más riesgo de muerte o dependencia a los 3 meses, independientemente de la edad, la existencia de diabetes previa, el volumen del infarto y la gravedad del ictus¹⁷. El valor pronóstico de la hiperglucemia pasadas las primeras 48 horas y su relación de causalidad con el desenlace es menos clara¹⁸.

Tratamiento de la hiperglucemia en la fase aguda del ictus

La relación observada entre la hiperglucemia y el peor pronóstico en pacientes con ictus conlleva a preguntarse si su corrección mediante el tratamiento hipoglucemiante puede mejorar el pronóstico. Los principales ensayos clínicos que han explorado la eficacia del tratamiento de la hiperglucemia en el ictus agudo se han centrado en el tratamiento intensivo con insulina (TII), más que en el convencional con insulina. La preferencia por el TII de la hiperglucemia en los pacientes con ictus agudo se basa en los primeros estudios realizados en pacientes atendidos en unidades de cuidados intensivos (UCI), que inicialmente parecían favorecer su uso al conseguir una disminución de la mortalidad y las complicaciones^{11,14}. Sin embargo, algunos estudios posteriores no han podido corroborar estas conclusiones; incluso se ha demostrado que el TII, frente a la terapia insulínica convencional, aumentaba la mortalidad en pacientes críticos¹⁹. Una revisión sistemática de 21 ensayos de TII en pacientes hospitalizados, que incluyó situaciones como ingreso en UCI, atención perioperatoria, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular y otras lesiones cerebrales, concluyó que no había evidencia consistente que demostrara que un control estricto de la glucemia, en comparación con un control menos estricto, mejorase el pronóstico. Por el contrario, el TII se asociaba a un aumento, 6 veces mayor, del riesgo de hipoglucemia grave²⁰.

Son numerosos los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que han evaluado la eficacia de la corrección de la hiperglucemia en el ictus agudo (tabla 1). Muchos de ellos incluyeron solo un pequeño número de pacientes, por lo que las conclusiones sobre la eficacia clínica del TII no fueron definitivas²¹⁻²⁶.

El ECA más grande realizado, en el que se incluyeron 933 pacientes, denominado *Glucose Insulin in Stroke Trial* UK (GIST-UK)²², no fue capaz de demostrar ningún beneficio clínico con el TII. Sin embargo, este estudio ha sido criticado por problemas metodológicos que limitan el valor de sus resultados. Por ejemplo, la mayoría de los pacientes incluidos en el ensayo no presentaban hiperglucemia y la reducción de la glucemia en el grupo de tratamiento intensivo fue de tan solo 0,6 mmol/l menor que la del tratamiento convencional¹⁴.

En varios metaanálisis se ha comparado el efecto del TII respecto a la terapia con insulina convencional. El primer metaanálisis de 7 ECA²⁷ que incluyó 1.296 pacientes con ictus agudo no observó ningún beneficio de la TII (odds ratio [OR] 1,0; intervalo de confianza [IC] del 95% 0,8-1,3). El riesgo de hipoglucemia sintomática fue significativamente mayor con el TII (OR 25,9; IC 95% 9,2 a 72,7). Es importante destacar que los resultados de este metaanálisis estaban muy influidos por los 933 participantes procedentes del GIST-UK.

El segundo metaanálisis²⁸ que incluyó 9 estudios con 1.491 pacientes tampoco encontró diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad (OR 1,16; IC 95% 0,89-1,49) o el pronóstico funcional (OR 1,01; IC 95% 0,81-1,26). Del mismo modo, la tasa de hipoglucemia (OR 8,19; IC 95% 5,60-11,98) y la de hipoglucemia sintomática (OR: 6,15, IC 95%: 1,88 a 20,15) fueron mayores entre los pacientes tratados con TII.

Una reciente actualización²⁹ del primer metaanálisis en la que se incluyeron 11 ECA con 1.583 participantes (791 participantes en el grupo de intervención y 792 en el grupo control), tampoco encontró diferencias entre los grupos de tratamiento y de control en los resultados de muerte o dependencia (OR 0,99; IC 95% 0,79-1,23) o de déficit neurológico final (OR 0,09; IC 95%: -0,19-0,01). La tasa de hipoglucemia sintomática, por el contrario, fue mayor en el grupo de intervención (OR 14,6; IC 95% 6,6-32,2).

Se puede concluir que no existe evidencia de que la TII por vía intravenosa, con el objetivo de mantener la glucemia dentro de un rango específico en las primeras horas del ictus isquémico agudo, proporcione beneficios en términos de mortalidad, o déficit neurológico, mientras que aumenta significativamente el número de episodios hipoglucémicos.

Actualmente está en marcha un nuevo ECA controlado, el estudio *Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort* (SHINE)³⁰, que pretende incluir a 1.400 pacientes con ictus agudo de menos de 12 horas de evolución con hiperglucemia. Comparará la terapia estándar con insulina subcutánea (con objetivo de glucosa en sangre de 80-179 mg/dl), frente a la infusión intravenosa continua de insulina (con objetivo de glucemia entre 80-130 mg/dl) durante un máximo de 72 horas. Es posible que sus resultados contribuyan a aclarar definitivamente los beneficios y riesgos del control intensivo de la glucemia durante la fase aguda del ictus.

Tampoco está claro que el tratamiento convencional de la diabetes consiga reducir adecuadamente los niveles de glucemia, un objetivo que puede ser difícil en los primeros días del ictus¹⁴. De hecho, el estudio GLIAS mostró que solo el 25% de los pacientes con infarto cerebral agudo desarrollan hiperglucemia persistente en las primeras 48 horas y que el tratamiento convencional no consigue controlarla en el 40% de los casos¹⁷. No obstante, a pesar de la falta de evidencia, las diferentes guías para el manejo del paciente con ictus recomiendan el tratamiento de la hiperglucemia en los pacientes con ictus agudo, en particular en los sujetos diabéticos (tabla 2).

Por otra parte, se especula con un posible efecto neuroprotector de los antidiabéticos orales (ADO) en el ictus agudo. Algunos estudios observacionales sugieren que los pacientes que han estado recibiendo estos agentes y han presentado un ictus, tienen mejor evolución neurológica y funcional al alta³¹. Por ello, el posible papel neuroprotector

Tabla 1 Principales estudios con insulina para el control de la glucemia en el ictus isquémico agudo

Estudio	Año	Población	Intervención	Valoración	Resultado
Vinychuk	2005	Ictus isquémico < 12 h; n = 128 (61 intervención, 67 controles)	Infusión intravenosa continua de insulina (objetivo glucosa < 7 mmol/l); controles cada 4 h	Reducción de la concentración plasmática de glucosa	Mejora significativa en estado neurológico en el grupo de intervención (p = 0,05). No recogidas las hipoglucemias
GIST-UK	2007	Todo tipo de ictus; n = 933 (464 intervención, 469 controles)	Infusión intravenosa continua de glucosa-insulina-potasio (objetivo glucosa 4,6-8 mmol/l); controles cada 8 h	<i>European Stroke Scale</i> y Escala de Rankin modificada a los 90 días	Sin reducción significativa de la mortalidad en 90 días (OR 1,14, IC 95% CI 0,86-1,51, p = 0,37)
THIS	2008	Ictus isquémico < 12 h, todos con diabetes mellitus; n = 46 (31 intervención, 15 controles)	Infusión continua de insulina intravenosa (objetivo 5-7,2 mmol/l); controles cada 1 h	Diferencia de la glucosa media entre los 2 grupos	Las concentraciones de glucosa significativamente inferiores en grupo de intervención (p = 0,001); 35% de hipoglucemia
GRASP	2009	Ictus isquémico < 24 h; n = 74 (24 intervención, 50 controles)	Infusión de insulina intravenosa e insulina subcutánea (objetivo 3,9-11,1 mmol/l, control no estricto) o infusión de insulina intravenosa continua (objetivo 3,9-6,1 mmol/l, control estricto); control cada 1-4 h	Glucemias dentro de objetivo 24 h; hipoglucemia	Glucemias en objetivo en el 90% del control no estricto, en el 44% del grupo de control estricto; 4% de hipoglucemia en el grupo control no estricto, y 30% en grupo de control estricto
Staszewski	2011	Ictus isquémico < 12 h; n = 50 (26 intervención, 24 controles)	Infusión continua de insulina intravenosa (objetivo 4,5-7 mmol/l); control cada 1 h, después cada 4 h	El tiempo dentro del rango objetivo	6,0 vs. 6,8 mmol/l (p = 0,03); 8% fr hipoglucemias en el grupo de intervención, y 0% en controles
INSULINFARC	2012	Ictus isquémicos < 6 h n = 180; 90 en cada rama	Infusión continua intravenosa de insulina actrapid con control horario vs. insulina subcutánea; control de glucosa cada 4 h	Principal: proporción de pacientes con una media de prueba de glucosa capilar < 7 mmol/l durante 24 h Secundario: volumen del infarto por resonancia magnética a los 90 días, Rankin, y mortalidad	El régimen de TII mejoró el control de la glucosa (95,4 vs. 67,4% p < 0,0001) pero se asoció con mayor crecimiento del infarto

TTI: terapia intensiva con insulina.

de los ADO es motivo de estudio en la actualidad, principalmente en modelos animales, donde estos fármacos parecen tener una acción neuroprotectora independiente de su acción hipoglucemiante. Así, la administración de sulfonilureas después de un accidente cerebrovascular reduce

el tamaño del infarto y la mortalidad, fundamentalmente mediante la prevención del edema cerebral³².

Otros antidiabéticos, los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4, como la linagliptina, parecen disminuir el tamaño del infarto cerebral agudo, tanto en ratones

Tabla 2 Recomendaciones actuales para el manejo de la hiperglucemia en el ictus isquémico agudo

Recomendación	Evidencia
SEN	
Evitar la administración de suero glucosado salvo en el tratamiento de hipoglucemia	Nivel de evidencia IIa; recomendación de grado B
Se recomienda evitar glucemias > 155 mg/dl	Nivel de evidencia IIa; recomendación de grado B
AHA/ASA	
La evidencia indica que la hiperglucemia persistente en el hospital durante las primeras 24 h después de un ictus se asocia con un peor pronóstico que la normoglucemia. Por lo tanto, es razonable el tratamiento de la hiperglucemia para lograr los niveles de glucosa en sangre en un intervalo de 140-180 mg/dl y vigilar estrechamente para prevenir la hipoglucemia en pacientes con ictus isquémico agudo	Nivel de evidencia IIa; recomendación de grado C
Después de un AIT o ictus isquémico, todos los pacientes deben someterse probablemente a un cribado de diabetes midiendo los niveles de glucosa plasmática en ayunas, HbA1c, o un test de tolerancia oral a la glucosa. La elección de la prueba y cuándo realizarla debe estar guiada por el juicio clínico y sabiendo que la enfermedad aguda puede alterar temporalmente los niveles de glucosa en plasma. En general, la HbA1c puede ser más precisa que otras pruebas de detección en el periodo inmediatamente posterior al evento	Nivel de evidencia IIa; recomendación de grado C
AHA/ASA: American Heart Association/American Stroke Association; AIT: accidente isquémico transitorio; SEN: Sociedad Española de Neurología.	

diabéticos como no diabéticos, por una vía glucosa-independiente, que probablemente implica la acción del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1)³³. En el caso de la metformina, se sugiere un efecto facilitador de la recuperación postictus mediante la mejora de la angiogénesis, efecto que estaría mediado por la expresión de la proteína quinasa activada por AMP³⁴. A pesar de estos interesantes hallazgos preclínicos que sugieren efectos neuroprotectores de los ADO en el ictus agudo, aún está por demostrar su validez clínica en pacientes con ictus agudo.

Diagnóstico de la hiperglucemia en la fase aguda del ictus

Como ya se ha expuesto, la hiperglucemia es frecuente en la fase aguda del ictus. En una parte de estos pacientes, la hiperglucemia refleja una prediabetes o una diabetes preexistente, con frecuencia no conocida; pero en el resto se debe a una respuesta aguda de estrés, comúnmente conocida como «hiperglucemia de estrés».

La hiperglucemia de estrés se define por una glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl o una concentración superior a 200 mg/dl medida en cualquier momento, que aparece en un paciente hospitalizado sin antecedentes previos de diabetes y que vuelve espontáneamente al rango normal después del alta³⁵. Por lo tanto, las concentraciones de glucosa al ingreso no permiten distinguir entre la hiperglucemia de estrés y la que se produce en pacientes con diabetes o prediabetes preexistente. No obstante, es importante identificar a los pacientes con prediabetes o diabetes para poder iniciar las medidas de prevención secundaria y evitar la aparición de nuevos ictus y las complicaciones asociadas a las alteraciones del metabolismo de la glucosa.

Existen varios métodos para identificar a las personas con prediabetes o diabetes, como la repetición de la determinación de la concentración de glucosa plasmática en ayunas, el test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) y las concentraciones de hemoglobina glicosilada (HbA1c). No obstante, no existe una correlación al 100% entre ellos.

En el contexto del paciente con ictus agudo, una concentración elevada de HbA1c ayuda a identificar a los pacientes con prediabetes (HbA1c entre el 5,7 al 6,4%) o diabetes (HbA1c $\geq 6,5\%$) no diagnosticados previamente^{11,14}. En un estudio de seguimiento de la «*National Health and Nutrition Examination Surveys 1999-2010*», que incluyó 1.070 adultos que habían sufrido un ictus, la determinación de la HbA1c permitió estimar una prevalencia de diabetes del 3,7% y de prediabetes del 32,3%, previamente desconocidas³⁶.

La combinación de varios de estos métodos, como el TTOG y la concentración de HbA1c, aumenta la sensibilidad para detectar pacientes con un metabolismo alterado de la glucosa. En un estudio sobre 269 pacientes con accidente isquémico transitorio (AIT), 374 con ictus isquémico y 57 con hemorragia intracerebral, todos ellos sin antecedentes de diabetes, el análisis combinado de la glucosa plasmática en ayunas, un TTOG y las concentraciones de HbA1c, permitió identificar a 365 pacientes (52%) como prediabéticos y a otros 188 (27%) como diabéticos³⁷.

Algunos autores recomiendan repetir el TTOG a los 3 meses del ictus para investigar la persistencia de las alteraciones en el metabolismo glucídico^{38,39}, ya que se ha comprobado que entre el 26 y el 71% de los pacientes tienen una tolerancia a la glucosa alterada, persistente a los 3 meses, y entre un 4 y un 42% progresarán a diabetes³⁹. Además, se ha sugerido que un TTOG patológico se correlaciona con un mayor riesgo cardiovascular, dada la mayor contribución de la glucosa posprandial a la inflamación subclínica y

a la resistencia a la insulina, considerada el factor de riesgo patogénico más importante en la diabetes tipo 2⁴⁰.

Aunque no existe unanimidad acerca de la técnica a utilizar, ni del momento de realizarla, las Guías de Práctica Clínica actuales recomiendan que después de un AIT o ictus isquémico todos los pacientes deberían someterse a un cribado para descartar diabetes^{41,42}. Las recomendaciones actuales para el estudio de las alteraciones del metabolismo glucídico en pacientes con ictus isquémico están resumidas en la [tabla 2](#).

Conclusiones

El paciente fue tratado inicialmente con 6 UI de insulina rápida en el área de urgencias y con una pauta de insulina regular administrada cada 6 horas durante las primeras 24 horas. Los controles de glucemia se mantuvieron dentro de los límites de la normalidad pasadas las primeras 24 horas. La HbA1c fue de 5,5%. A los 3 meses se repitió la analítica y un TTOG con resultados dentro de la normalidad, clasificándose la hiperglucemia previa como «hiperglucemia de estrés».

Aunque se sabe que la hiperglucemia en la fase aguda del ictus se asocia a un peor pronóstico, existen todavía múltiples cuestiones pendientes de resolver que son materia de controversia, relativas a aspectos diagnósticos y terapéuticos. Entre ellas, se desconoce cuánto tiempo debe mantenerse el control estricto de glucemias tras un ictus; qué régimen de insulina debe utilizarse; qué concentración de glucosa plasmática debe conseguirse o qué importancia tiene el subtipo de ictus para decidir el tratamiento de la hiperglucemia. Posiblemente nuevos estudios en desarrollo, como el estudio SHINE, contribuyan a aclarar cómo tratar la hiperglucemia en estos pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. [consultado May 2015]. Disponible en: <http://www.ine.es/>
2. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Nacional de Morbilidad Hospitalaria. 2013 [consultado May 2015]. Disponible en: <http://www.ine.es/>
3. Carga de morbilidad y proceso de atención a las enfermedades cerebrovasculares en los hospitales del SNS. Año 2010. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2013.
4. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88–93.
5. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, di Angelantonio E, et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375:2215–22.
6. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: A systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet*. 2014;383:1973–80.
7. Banerjee C, Moon YP, Paik MC, Rundek T, Mora-McLaughlin C, Vieira JR, et al. Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: The Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2012;43:1212–7.
8. Khoury PR, Khoury JC. Increase in the rate of comorbid diabetes in stroke hospitalizations from 1998 to 2011: The National Inpatient Sample. International Stroke Conference. Abstract W P154. *Stroke*. 2014; 45: AWP154.
9. Idris I, Thomson GA, Sharma JC. Diabetes mellitus and stroke. *Int J Clin Pract*. 2006;60:48–56.
10. Palacio S, McClure LA, Benavente OR, Bazan C 3rd, Pergola P, Hart RG. Lacunar strokes in patients with diabetes mellitus: Risk factors, infarct location, and prognosis: The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Study. *Stroke*. 2014;45:2689–94.
11. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870–947.
12. Allport L, Baird T, Butcher K, Macgregor L, Prosser J, Colman P, et al. Frequency and temporal profile of poststroke hyperglycemia using continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2006;29:1839–44.
13. Krzyt ND, Biessels GJ, Devries JH, Roos YB. Hyperglycemia in acute ischemic stroke: Pathophysiology and clinical management. *Nat Rev Neurol*. 2010;6:145–55.
14. Luitse MJ, Biessels GJ, Rutten GE, Kappelle JL. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2012;11:261–71.
15. Winder K, Seifert F, Ohnemus T, Sauer EM, Kloska S, Dörfler A, et al. Neuroanatomic correlates of poststroke hyperglycemia. *Ann Neurol*. 2015;77:262–8.
16. Yoo DS, Chang J, Kim JT, Choi MJ, Choi J, Choi KH, et al. Various blood glucose parameters that indicate hyperglycemia after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke could predict worse outcome. *PLoS One*. 2014;9:e94364.
17. Fuentes B, Castillo J, San José B, Leira R, Serena J, Vivancos J, et al. The prognostic value of capillary glucose levels in acute stroke: The Glycemia in Acute Stroke (GLIAS) study. *Stroke*. 2009;40:562–8.
18. Ntaios G, Abatzis C, Alexandrou M, Lambrou D, Chatzopoulos S, Egli M, et al. Persistent hyperglycemia at 24–48 h in acute hyperglycemic stroke patients is not associated with a worse functional outcome. *Cerebrovasc Dis*. 2011;32:561–6.
19. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al., NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;26:1283–97.
20. Kansagara D, Fu R, Freeman M, Wolf F, Helfand M. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: A systematic review. *Ann Intern Med*. 2011;154:268–82.
21. Vinychuk SM, Melnyk VS, Margitich VM. Hyperglycemia after acute ischemic stroke: Prediction, significance and immediate control with insulin-potassium-saline-magnesium infusions. *Heart Drug*. 2005;5:197–204.
22. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connell JE, Johnston DE, Cartledge NE, et al. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: The UK glucose insulin in stroke trial (GIST-UK). *Lancet Neurol*. 2007;6:397–406.
23. Bruno A, Kent TA, Coull BM, Shankar RR, Saha C, Becker KJ, et al. Treatment of hyperglycemia in ischemic stroke (THIS): A randomized pilot trial. *Stroke*. 2008;39:384–910.
24. Johnston KC, Hall CE, Kissela BM, Bleck TP, Conaway MR. Glucose regulation in acute stroke patients (GRASP) trial: A randomized pilot trial. *Stroke*. 2009;40:3804–910.

25. Staszewski J, Brodacki B, Kotowicz J, Stepien A. Intravenous insulin therapy in the maintenance of strict glycemic control in nondiabetic acute stroke patients with mild hyperglycemia. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2011;20:150–410.
26. Rosso C, Corvol JC, Pires C, Crozier S, Attal Y, Jacqueminet S, et al. Intensive versus subcutaneous insulin in patients with hyperacute stroke: Results from the randomized INSULINFARCT trial. *Stroke.* 2012;43:2343–910.
27. Bellolio MF, Gilmore RM, Stead LG. Insulin for glycaemic control in acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;9:CD005346.
28. Ntaios G, Papavasileiou V, Bargiota A, Makaritsis K, Michel P. Intravenous insulin treatment in acute stroke: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Stroke.* 2014;9:489–93.
29. Bellolio MF, Gilmore RM, Ganti L. Insulin for glycaemic control in acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1:CD005346.
30. Bruno A, Durkalski VL, Hall CE, Juneja R, Barsan WG, Janis S, et al., SHINE investigators. The Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort (SHINE) trial protocol: A randomized, blinded, efficacy trial of standard vs. intensive hyperglycemia management in acute stroke. *Int J Stroke.* 2014;9:246–51.
31. Magkou D, Tziomalos K. Antidiabetic treatment, stroke severity and outcome. *World J Diabetes.* 2014;15:84–8.
32. Simard JM, Yurovsky V, Tsybalyuk N, Melnichenko L, Ivanova S, Gerzanich V. Protective effect of delayed treatment with low-dose glibenclamide in three models of ischemic stroke. *Stroke.* 2009;40:604–9.
33. Darsalia V, Ortsäter H, Olverling A, Darlöv E, Wolbert P, Nystrom T, et al. The DPP-4 inhibitor linagliptin counteracts stroke in the normal and diabetic mouse brain: A comparison with glimepiride. *Diabetes.* 2013;62:1289–96.
34. Venna VR, Li J, Hammond MD, Mancini NS, McCullough LD. Chronic metformin treatment improves post-stroke angiogenesis and recovery after experimental stroke. *Eur J Neurosci.* 2014;39:2129–38.
35. Manzanares W, Aramendi I. Hiperglucemia de estrés y su control con insulina en el paciente crítico: Evidencia actual. *Med Intensiva.* 2010;34:273–81.
36. Towfighi A, Markovic D, Ovbiagele B. Undiagnosed diabetes and pre-diabetes among stroke survivors in the United States. *Stroke.* 2013, 44:ATMP45.
37. Fonville S, Zandbergen AA, Vermeer SE, Dippel DW, Koudstaal PJ, den Hertog HM. Prevalence of prediabetes and newly diagnosed diabetes in patients with a transient ischemic attack or stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2013;36:283–9.
38. Lindsberg PJ, Tuomi T, Kaste M. Oral glucose tolerance test should be performed after stroke and transient ischemic attack. *Int J Stroke.* 2011;6:317–20.
39. Fonville S, den Hertog HM, Zandbergen AA, Koudstaal PJ, Lingsma HF. Occurrence and predictors of persistent impaired glucose tolerance after acute ischemic stroke or transient ischemic attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23:1669–75.
40. Marini MA, Succurro E, Castaldo E, Cufone S, Arturi F, Sciacqua A, et al. Cardiometabolic risk profiles and carotid atherosclerosis in individuals with prediabetes identified by fasting glucose, postchallenge glucose, and hemoglobin A1c criteria. *Diabetes Care.* 2012;35:1144–9.
41. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45:2160–236.
42. Alonso de Leciñana M, Egido JA, Casado I, Ribó M, Dávalos A, Masjuan J, et al. Guía para el tratamiento del infarto cerebral agudo. *Neurologia.* 2014;29:102–22.