



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin De Grado

Hiperaldosteronismo primario como causa de hipertensión arterial secundaria: screening, prevalencia y cuadro clínico. Análisis descriptivo de una cohorte.

Primary Hyperaldosteronism as a cause of secondary hypertension: screening, prevalence and clinical presentation. Descriptive analysis of a cohort.

Autora:

Alba Arjona García

Directora:

Dra. Estíbaliz Jarauta Simón

Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza

Mayo 2022

ÍNDICE

1.	<u>ABREVIATURAS</u>	<u>2</u>
2.	<u>RESUMEN/ABSTRACT</u>	<u>3</u>
3.	<u>INTRODUCCIÓN</u>	<u>5</u>
3.1.	<u>HTA: Definición, prevalencia e impacto en la salud</u>	<u>5</u>
3.2.	<u>Clasificación: HTA primaria y HTA secundaria</u>	<u>7</u>
3.3.	<u>Hiperaldosteronismo primario</u>	<u>10</u>
3.3.1	<u>Definición, etiología y prevalencia</u>	<u>10</u>
3.3.2	<u>Screening y diagnóstico</u>	<u>12</u>
3.3.3	<u>Tratamiento</u>	<u>15</u>
4.	<u>OBJETIVOS</u>	<u>16</u>
5.	<u>MATERIALES Y MÉTODOS</u>	<u>17</u>
5.1	<u>Búsqueda bibliográfica</u>	<u>17</u>
5.2	<u>Diseño del estudio</u>	<u>17</u>
5.3	<u>Variables a estudio.....</u>	<u>17</u>
5.4	<u>Análisis estadístico.....</u>	<u>18</u>
5.5	<u>Aspectos éticos</u>	<u>20</u>
6.	<u>RESULTADOS</u>	<u>21</u>
6.1	<u>Análisis descriptivo de la muestra</u>	<u>21</u>
6.2	<u>Criterios HAP vs screening.....</u>	<u>22</u>
6.3	<u>Criterios HAP vs diagnóstico.....</u>	<u>23</u>
6.4	<u>Análisis descriptivo</u>	<u>24</u>
7.	<u>DISCUSIÓN</u>	<u>26</u>
8.	<u>CONCLUSIONES</u>	<u>29</u>
9.	<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	<u>30</u>

1. ABREVIATURAS

PA: Presión arterial

PAS: Presión arterial sistólica

PAD: Presión arterial diastólica

MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial

HTA: Hipertensión arterial

ECV: Enfermedad cardiovascular

FRCV: Factor de riesgo cardiovascular

IMC: Índice masa corporal

SAHS: Síndrome de apnea-hipopnea del sueño

DM: Diabetes mellitus

HAP: Hiperalдостеронismo primario

ARP: Actividad de renina plasmática

DRC: Concentración directa de renina

ARM: Antagonistas del receptor mineralocorticoide

2. RESUMEN

Introducción y objetivos: La hipertensión arterial (HTA) es el factor de riesgo cardiovascular más prevalente, y está asociada con una elevada morbimortalidad global. El 90% de los pacientes son hipertensos esenciales, mientras que en un 10% la hipertensión es secundaria a una causa subyacente. La causa endocrinológica más frecuente de HTA secundaria es el hiperaldosteronismo primario (HAP), infradiagnosticado en nuestro medio. Conocer sus características y formas de presentación clínica es esencial para iniciar el proceso diagnóstico y terapéutico. En los últimos años se han desarrollado criterios clínicos y analíticos a partir de los cuales plantear la realización de screening. El objetivo de este estudio es definir las características clínicas del HAP, estimar la prevalencia de los criterios clínicos y determinar si el screening se ha realizado de forma correcta en los pacientes hipertensos en seguimiento en una consulta especializada de hipertensión arterial.

Materiales y métodos: Estudio observacional, retrospectivo sobre los pacientes de la consulta de HTA del Hospital Universitario Miguel Servet que acudieron a estudio entre los años 2019-2021. Se analizó la muestra descriptivamente y, posteriormente, se realizó un contraste de hipótesis mediante el programa de estadística SPSS v 21.00.

Resultados: Del total de pacientes que acudieron por primera vez durante el período 2019-2021 para ser evaluados por HTA (N=303), 82 presentaban criterios clínicos para realizar screening de HAP. Se llevó a cabo en 22 (28,8%) vs 30 (13,6%) en sujetos sin criterios clínicos ($p=0,023$). Entre los 38 pacientes con screening positivo de HAP (12,5%), un 44,6% presentaron criterios clínicos, frente a un 55,3% que no los presentó ($p=0,225$). No se observaron diferencias entre los sujetos con y sin HAP en ninguna otra variable clínica más allá de las que sirvieron como screening.

Conclusiones: El HAP es la principal causa endocrinológica de HTA secundaria. Los criterios clínicos clásicos resultan sensibles pero poco específicos, por lo que el screening debería realizarse a todos los pacientes hipertensos, dada su elevada prevalencia y repercusión clínica.

Palabras clave: Hipertensión arterial secundaria, hiperaldosteronismo primario, criterios clínicos, screening.

ABSTRACT

Introduction and objectives: Hypertension (HBP) is the most prevalent cardiovascular risk factor associated with high overall morbidity and mortality. 90% of patients are essential hypertensives, while in 10%, the hypertension is secondary to an underlying cause. The most frequent endocrinological cause of secondary hypertension is primary hyperaldosteronism, which is underdiagnosed and undertreated. Knowing its characteristics and forms of clinical presentation is essential to start the diagnostic and therapeutic process. In recent years, clinical and analytical criteria have been developed from which to propose screening. The objective of this study was to define the clinical characteristics of PAH, estimate the prevalence of clinical standards and determine if it has been performed correctly in hypertensive patients under follow-up in a specialized arterial hypertension clinic.

Materials and methods: An observational and retrospective study has been carried out on the patients of the HT consultation of the Miguel Servet University Hospital who attended for study along 2019-2021. The sample was analyzed descriptively and, subsequently, a contrast of hypotheses using the statistics program SPSS v 21.00.

Results: Of the total number of patients who attended for the first time during the 2019-2021 period to be evaluated for HT (n=303), 82 presented clinical criteria to perform PAH screening, of which only 22 were carried out (26.8%) vs 30 (13.6%) subjects without clinical criteria ($p = 0.023$). Among the 38 patients diagnosed with PAH (12.5%), only 44.6% presented clinical criteria, compared to 55.3% who did not. ($p=0.225$). It was no differences between subjects with and without PAH, nor in any other clinical variable beyond those that served as screening.

Conclusions: PAH is the leading endocrinological cause of secondary hypertension. Classic clinical criteria are sensitive but not specific, so screening should be performed on all hypertensive patients, given its high prevalence and clinical impact.

Keywords: Secondary hypertension, primary hyperaldosteronism, clinical criteria, screening

3. INTRODUCCIÓN

3.1 HTA: DEFINICIÓN, PREVALENCIA E IMPACTO EN LA SALUD.

La hipertensión arterial (HTA) es el factor de riesgo cardiovascular (FRCV) más prevalente y con el que se asocia mayor morbimortalidad, pérdida potencial de calidad, años de vida y muerte prematura evitable. Según los datos de la Organización Mundial de la Salud, en el año 2010, el 31,1% de la población adulta (1.39 billones de personas) padecía hipertensión (1). En nuestro país, el estudio Di@bet realizado en el año 2016, afirmaba que el 42,6 % de la población adulta española padecía hipertensión, con ligera inclinación de los varones (49,9%), sobre las mujeres (37,1%). Además de una alta prevalencia, es significativo que cerca de un 20% de los pacientes que padecen HTA lo desconocen, retrasando así la intervención mediante medidas higiénico-dietéticas y/o terapéuticas, capaces de evitar la no desestimable comorbilidad asociada a la HTA. (2)

Una de las dificultades propias de esta entidad es el diagnóstico mismo de HTA. Aun siendo un valor fácil de obtener, la presión arterial (PA) está influenciada por circunstancias ambientales y puede presentar oscilaciones a lo largo del día, por lo que una única medición puede no corresponder con los valores de PA habituales de un determinado individuo.

En consecuencia, las cifras de referencia para el diagnóstico de HTA son diferentes según el método de medición, tal y como queda definido en la guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología, que define la HTA como: Presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg y/o presión arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg medida en la

consulta, $\geq 135/85$ mmHg en domicilio o cifras medias $\geq 130/80$ obtenidas mediante medición ambulatoria de la presión arterial (MAPA/ABPM) con un registro de 24 horas.

Siempre que sea posible, el diagnóstico no debe basarse en una única medición, siendo necesarias 2-3 consultas médicas en el intervalo de 4 semanas para confirmar el diagnóstico. Éste podrá realizarse en una única visita en caso de que el paciente presente cifras $\geq 180/110$ mmHg y/o exista evidencia de daño cardiovascular. (3,4)

	SBP/DBP, mm Hg
Office BP	≥ 140 and/or ≥ 90
ABPM	
24-h average	≥ 130 and/or ≥ 80
Day time (or awake) average	≥ 135 and/or ≥ 85
Night time (or asleep) average	≥ 120 and/or ≥ 70
HBPM	≥ 135 and/or ≥ 85

***Tabla 1.** Valores para el diagnóstico de HTA según diferentes métodos de medida. Tomado de Unger et al. Hypertension 2020. (4)

Numerosos estudios prospectivos han demostrado de forma reiterada una relación positiva, fuerte y continua entre los valores de PA y la enfermedad cardiovascular (ECV). Esta relación se produce con valores elevados de PAD como de PAS, siendo las alteraciones de esta última más evidentes en pacientes adultos, con independencia del sexo.

Del mismo modo, también es mayor la incidencia de enfermedad clínica en la edad adulta, tras años de evolución de cifras elevadas de PA. Las principales manifestaciones cardiovasculares son la enfermedad aterosclerótica en forma de enfermedad cerebrovascular (tanto isquémica como hemorrágica), cardiopatía isquémica y enfermedad vascular periférica.

Se calcula que aproximadamente el 60% de los adultos con HTA o medicación para reducir la PA presentan un riesgo un 40% superior de padecer ECV que aquellos de su misma edad y sexo con unas cifras de PA dentro del rango de la normalidad. Además, este tipo de eventos tienden a producirse hasta con 5 años de antelación en comparación a los pacientes no hipertensos. Otros daños vasculares secundarios a HTA son el daño vascular renal, la disfunción miocárdica en forma de insuficiencia cardíaca y/o fibrilación auricular. (5)

Si bien la relación es independiente, más del 50% de pacientes hipertensos tienen asociados otros FRCV tales como obesidad (40%), síndrome metabólico, alteraciones lipídicas (30%), hiperuricemia (25%), diabetes (20%), tabaquismo, alcohol o consumo de alimentos ricos en grasas saturadas.

La presencia de uno o más de estos factores incrementa de forma sustancial el riesgo cardiovascular global, por lo que en el proceso diagnóstico del paciente hipertenso es fundamental establecer aquellos FRCV asociados presentes, especialmente en aquellos con antecedentes familiares, con el objetivo de prevenir las complicaciones asociadas mediante cambios en su estilo de vida y/o tratamiento farmacológico en caso de ser necesario. (4,5)

3.2 CLASIFICACIÓN: HTA PRIMARIA Y SECUNDARIA

La HTA puede ser clasificada en función de la ausencia (HTA primaria) o presencia (HTA secundaria) de una enfermedad o situación que condicione el aumento de la PA. La HTA primaria, en la práctica clínica denominada HTA esencial, es la forma que afecta a la inmensa mayoría de los pacientes, alcanzando hasta el 90% de todos los casos registrados.

La HTA secundaria por otra parte, suele detectarse en un 5-10 % de los pacientes hipertensos, si bien la prevalencia oscila en función de la edad y el contexto clínico.

Pese a ser menos frecuente, la HTA secundaria adquiere gran relevancia desde el punto de vista clínico. La existencia de una causa subyacente hace que con su corrección se pueda revertir no sólo el cuadro de hipertensión, sino también el desarrollo de riesgo cardiovascular citado en el apartado anterior.

El protocolo básico de estudio del paciente con HTA (anamnesis, exploración física y estudios complementarios básicos) constituye la base para descartar o sospechar una HTA secundaria. Establecer una sistemática de trabajo acerca de cuándo sospecharla y cómo investigarla son determinantes para llevar a cabo una práctica clínica segura y eficiente. Las situaciones clínicas que deban hacernos sospechar HTA secundaria quedan recogidas en la siguiente tabla (6,7).

Edad de comienzo de la HTA antes de la pubertad
Edad de comienzo <30 años en pacientes sin obesidad, sin historia familiar de HTA ni otros factores de riesgo cardiovascular asociados
Edad de comienzo <40 años con HTA grado 2-3 (PAS \geq 160 mmHg o PAD \geq 100 mmHg)
Edad de comienzo >65 años
Crisis hipertensivas en pacientes con PA previa normal o con HTA bien controlada
HTA resistente (HTA no controlada con 3 fármacos de acción sinérgica en dosis adecuadas, uno de ellos un diurético), especialmente después de descartar pseudo-resistencia por fenómeno de bata blanca con MAPA y de descartar pseudo-resistencia por incumplimiento del tratamiento no farmacológico o farmacológico
HTA acelerada o maligna (retinopatía hipertensiva grado III o IV de Keith-Wagener, respectivamente)
Lesión de órgano diana desproporcionada al grado de HTA
Sospecha clínica de SAHS
Presencia de síntomas o signos que orienten hacia una enfermedad subyacente
Toma de fármacos o sustancias capaces de inducir HTA (con frecuencia un fármaco de este tipo desenmascara una HTA esencial no conocida, ocasiona un empeoramiento en el control de una HTA o induce resistencia al tratamiento)

***Tabla 2.** Circunstancias clínicas asociadas a una mayor probabilidad de HTA secundaria. Tomado de Santamaria R et al. <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-hipertension-arterial-secundaria-409>.

Una vez establecida la sospecha clínica, debemos realizar una correcta aproximación etiológica, indicando las exploraciones complementarias específicas adecuadas y evitando la realización indiscriminada de estudios con frecuencia costosos y no exentos de riesgos para el paciente. Las causas más frecuentes de HTA secundaria, distribuidas según su frecuencia, se muestran en la tabla 3. De todas ellas, por su creciente prevalencia, estudio y repercusión en nuestra sociedad, nos centraremos en el hiperaldosteronismo primario (HAP).

Causas más frecuentes
De origen renal
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad renal parenquimatosa • HTA renovascular
De origen endocrinológico
<ul style="list-style-type: none"> • Hiperaldosteronismo primario
HTA inducida por fármacos y tóxicos
Síndrome de apnea-hipopnea del sueño
<ul style="list-style-type: none"> • Hiperaldosteronismo primario
Causas menos frecuentes
De origen endocrinológico
<ul style="list-style-type: none"> • Feocromocitoma • Hiperkortisolismo o síndrome de Cushing • Otras alteraciones adrenales poco frecuentes • Hipertiroidismo • Hipotiroidismo • Hiperparatiroidismo • Acromegalia
Miscelánea
<ul style="list-style-type: none"> • Coartación de aorta • Causas monogénicas

***Tabla 3.** Causas más frecuentes de HAP, distribuidas según su frecuencia. Tomado de Santamaria R et al. <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-hipertension-arterial-secundaria-409>.

3.3 HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

3.3.1 Definición, etiología y prevalencia

El HAP, descrito por primera vez en 1955 por J. W. Conn, es la causa endocrina más frecuente de HTA secundaria. Bajo este epígrafe quedan recogidas una variedad de alteraciones caracterizadas por una producción elevada y autónoma (no suprimible) de aldosterona, principal y más potente hormona mineralocorticoide en el ser humano, sintetizada en la corteza de la glándula adrenal y responsable fisiológica del balance electrolítico renal.

Sin extendernos más en su fisiopatología es importante comprender que la aldosterona ejerce su papel en el túbulo colector, reabsorbiendo agua y sodio a nivel de la nefrona distal, por lo que un exceso en su producción conlleva HTA, retención de sodio y pérdida urinaria de potasio, que mantenida en el tiempo puede conducir a estados de hipopotasemia (si bien es cierto que más de la mitad de los pacientes pueden cursar sin ella) y alcalosis metabólica.

Entre las causas más frecuentes de HAP primario se encuentran fundamentalmente la hiperplasia suprarrenal bilateral (60-70%) y el adenoma unilateral productor de aldosterona (30-40%), así como otras con menor prevalencia como la hiperplasia suprarrenal unilateral, hiperaldosteronismo familiar o carcinoma suprarrenal productor de aldosterona (8,9).

Del mismo modo que ocurría con la HTA secundaria, es fundamental conocer las características clínicas ante las que debemos sospechar un HAP, ya que tan sólo así podremos establecer una sistemática de trabajo que nos permita llegar a su diagnóstico (10).

Situaciones en las que está indicada la determinación del cociente aldosterona / renina (ARR) para descartar hiperaldosteronismo primario (HAP)
HTA grados 2 o 3 (PA \geq 160/100 mmHg) en pacientes de edad <40 años
Pacientes con HTA e hipopotasemia espontánea o inducida por diuréticos
Pacientes con HTA resistente (PA no controlada en tratamiento con 3 o más antihipertensivos incluido un diurético)
Pacientes con HTA e incidentaloma suprarrenal
Pacientes con HTA y SAHS
Pacientes con HTA e historia familiar de HAP, pacientes jóvenes con ictus
Familiares de primer grado de pacientes con HAP

***Tabla 4.** Tomada de Ares J et al. <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-hiperaldosteronismo-primario-406>.

El HAP es una causa sistemáticamente infradiagnosticada de HTA secundaria. Los estudios más antiguos sugieren una prevalencia de HAP menor del 1% de los pacientes hipertensos, en probable relación con la indicación del cribado únicamente en pacientes que presentaban la triada clásica de HTA, hipopotasemia y alcalosis. Este perfil ha cambiado sustancialmente a raíz de los trabajos publicados en los últimos años tales como el estudio PAPY (Primary Aldosteronism Prevalence in Hypertensives) (11) o el estudio PATO (Primary Aldosteronism in Torino) (12) que indican prevalencias de HAP del 11,2% y 5,9%, respectivamente. La prevalencia que se ha comunicado en España oscila entre el 5,1 y el 6% en las unidades de medicina interna y cardiología, poniendo en evidencia que la prevalencia actual de hiperaldosteronismo primario es mucho más elevada que lo previamente aceptado (6).

En respuesta a estos hallazgos, las publicaciones más recientes postulan que es necesario realizar estudio de cribado a todos los pacientes hipertensos, incluso en el contexto de HTA leve, sin hipopotasemia ni antecedentes familiares, debido a la variedad de presentaciones clínicas y a que el retraso en el diagnóstico aumenta la posibilidad de sufrir daño orgánico irreversible (13).

Esto se debe a que, además del cuadro clínico de hipertensión, la exposición prolongada a elevadas concentraciones plasmáticas de aldosterona se asocia también con mayor estrés oxidativo, remodelado cardiovascular, hipertrofia y fibrosis, en un proceso independiente de su efecto en la presión arterial. Todo lo anterior se traduce en una probabilidad aumentada de padecer daño renal, accidentes cardiovasculares, infarto, fibrilación auricular e hipertrofia ventricular izquierda en comparación con pacientes hipertensos esenciales apareados por edad, sexo y valores de presión arterial. (14).

3.3.2 Screening y diagnóstico

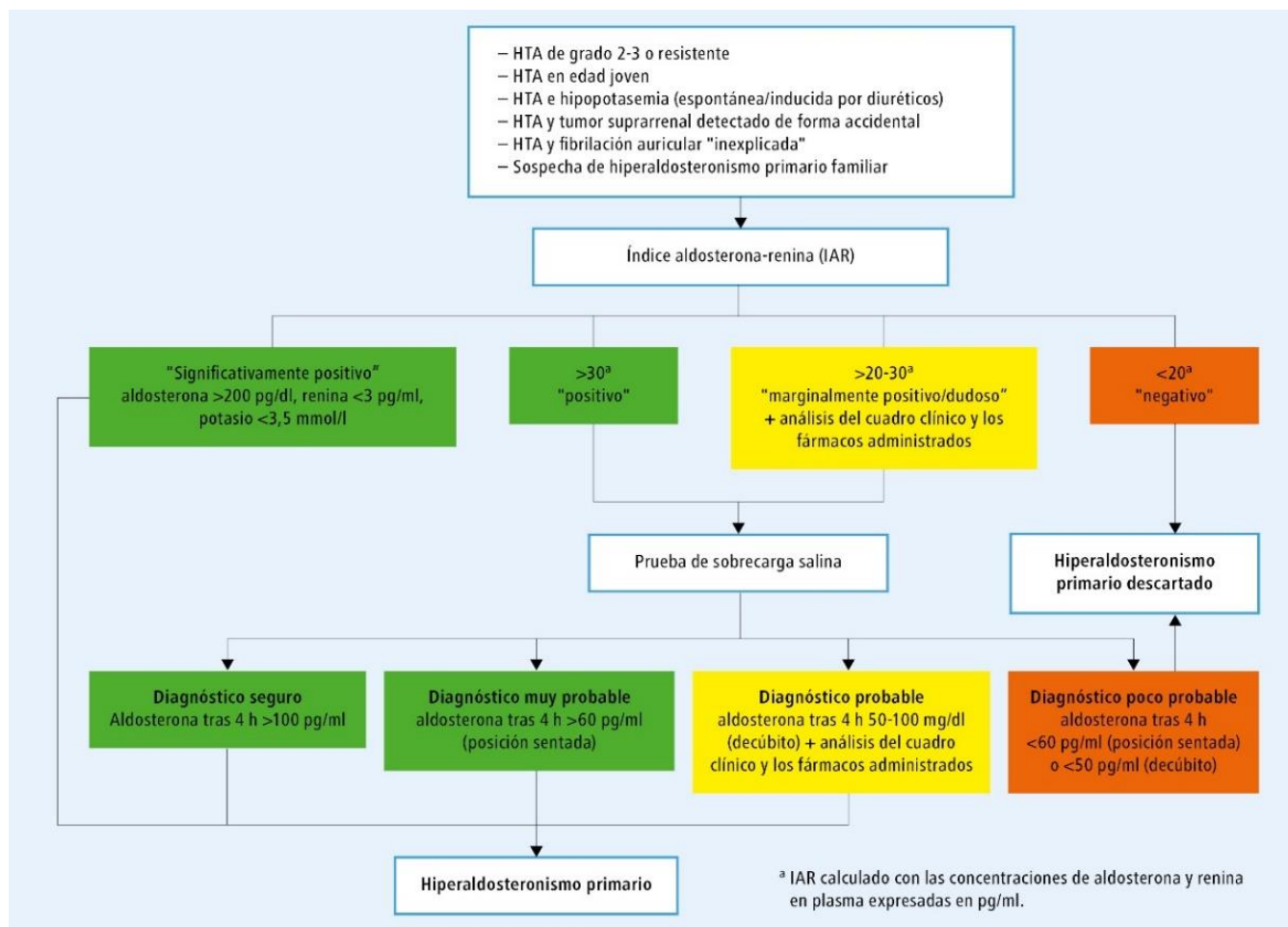
El proceso diagnóstico comienza con pruebas de cribado o tamizaje, entre las que destaca, por su desarrollo y aplicación en los últimos años, la determinación del cociente o índice aldosterona/ ARP.

Dadas las diferencias entre los métodos de determinación de la concentración de renina directa (DRC), la actividad de renina plasmática (ARP) y la concentración de aldosterona, no es posible fijar un punto de corte inequívoco del cociente aldosterona/ARP para el diagnóstico de HAP. En caso de expresar la concentración de aldosterona en ng/dl y la ARP en ng/ml/h, el punto de corte se suele fijar en 30, aunque a partir de 20 puede considerarse un cociente patológico.

Clásicamente estos ratios han sido difíciles de interpretar, especialmente los resultados en el límite de la normalidad. El aumento del diagnóstico de screening ha facilitado un mejor conocimiento de la influencia de distintos fármacos y el manejo de cada una de estas situaciones.

Para una correcta interpretación de la prueba se recomienda determinar las concentraciones de aldosterona y renina en plasma tras haber retirado los fármacos que influyan en ellas (β -bloqueantes, calcio antagonistas, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de angiotensina [ARA-II]). Si no pudiesen retirarse, se debe evaluar e interpretar el cociente aldosterona/ARP considerando la influencia de dichos fármacos.

Si el cociente es >20 indica un resultado positivo, por lo que se aconseja repetir la determinación y/o llevar a cabo una de las pruebas de confirmación del HAP. Sin embargo, las últimas publicaciones de la sociedad europea de hipertensión sugieren que en caso de que los pacientes con hipopotasemia espontánea presenten una concentración de renina plasmática por debajo del umbral de detección o muy baja y una concentración de aldosterona en reposo >200 pg/ml (20 ng/dl), se puede diagnosticar el HAP sin necesidad de realizar ninguna prueba de confirmación. (15)



***Tabla 5.** Proceso de screening de hiperaldosteronismo primario, tomado de Mulatero P et al. J. Hypertens. 2020

3.3.3 Tratamiento

En lo referente al tratamiento es importante hacer una distinción entre aquellos pacientes con afección unilateral o bilateral, ya que la causa del HAP es quien determina si el tratamiento es médico o quirúrgico. En los pacientes con enfermedad unilateral se suele recomendar la adrenalectomía, mientras que en los pacientes con enfermedad bilateral se debe iniciar tratamiento farmacológico con un antagonista de los receptores mineralocorticoides (ARM).

Tratables quirúrgicamente	No tratables quirúrgicamente
<ul style="list-style-type: none">• Adenoma productor de aldosterona unilateral o bilateral• Hiperplasia adrenocortical primaria multinodular unilateral• Carcinoma productor de aldosterona• Adenoma productor de aldosterona o hiperplasia adrenal bilateral con feocromocitoma concomitante• Tumor ovárico secretor de aldosterona	<ul style="list-style-type: none">• Hiperplasia adrenal bilateral• Adenoma productor de aldosterona con hiperplasia renal bilateral• Hiperaldosteronismo familiar tipo I (sensible a corticoides)• Hiperaldosteronismos familiares tipo II a V

***Tabla 6.** Tomada de Funder J et al. Journal of Endocrinology and Metabolism. 2016

En la actualidad, la cirugía laparoscópica es de elección. Resulta curativa en aproximadamente el 30% de los pacientes, ocasiona una mejora significativa en el control farmacológico de la HTA en el 30-40%, si bien en otro 30-40 % no presenta beneficio clínico. Esta persistencia postquirúrgica de la HTA parece relacionarse con la gravedad o cronicidad de la enfermedad hipertensiva, la duración de la HTA mayor a 5 años, el cociente Aldosterona/ARP muy elevado en el preoperatorio o la coexistencia de HTA esencial, por lo que la opción de tratamiento quirúrgico debe ser individualizada considerando los riesgos y los beneficios potenciales de la intervención.

En cuanto al tratamiento farmacológico, la espironolactona, el ARM clásico, constituye el fármaco de primera elección, con dosis entre 25 y 200 mg/día. Sin embargo, su uso prolongado puede producir efectos adversos como ginecomastia, mastodinia, disfunción eréctil, disminución de la libido, síntomas gastrointestinales e irregularidades menstruales.

En respuesta se han desarrollado otros ARM tales como eplerenona, amiloride o triamterene, que, si bien presentan una potencia antialdosterónica menor y un mayor coste, no producen los efectos progestágenos ni anti-androgénicos de la espironolactona (16-18).

4. OBJETIVOS

Tras profundizar teóricamente en el tema y ser conscientes de la importancia del HAP dentro de la HTA, su elevada prevalencia y su relativo desconocimiento nos propusimos:

- Definir los rasgos clínicos de los pacientes con screening positivo para HAP diagnosticados en la consulta de HTA del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Miguel Servet entre los años 2019-2021, con el objetivo de facilitar su sospecha diagnóstica, en especial, en ámbitos externos a la consulta especializada de HTA.
- Analizar los criterios clínicos de HAP en el mismo grupo de pacientes y estudiar si, basándose en los mismos, se ha realizado correctamente el proceso de screening.
- Estimar la prevalencia de los criterios clínicos de HAP dentro del subgrupo de pacientes diagnosticados, con el objetivo de discriminar si son lo suficientemente sensibles y/o específicos.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 Búsqueda bibliográfica

Para la documentación bibliográfica de este trabajo se ha llevado a cabo una búsqueda sistemática en las principales bases de datos disponibles: Pubmed, Cochrane, Alcorze y Google Scholar. Se han seleccionado artículos tanto en inglés como en español, filtrando la mayoría de ellos según su fecha de publicación en los últimos 10 años.

Los artículos consultados incluyen revisiones sistemáticas, estudios de cohortes, estudios de casos y controles y casos clínicos. Se han consultado también revistas online como la Revista Española de Cardiología o la Revista Española de Nefrología, y las principales guías de práctica clínica en relación con el tema a estudio. La citación bibliográfica se ha realizado siguiendo las normas Vancouver.

5.2 Diseño del estudio

Estudio epidemiológico, observacional, retrospectivo y no intervencionista, en el que se incluyeron 350 pacientes pertenecientes a la consulta especializada de HTA del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, en los que se había llevado a cabo un estudio de monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) entre los años 2019-2021.

Se excluyó a aquellos pacientes de los que no se disponía de ninguno de los datos utilizados para realizar el screening de HAP, siendo la muestra final de un total de 303 sujetos.

5.3 Variables a estudio

Se recogieron de la historia clínica los datos biográficos, antropométricos y analíticos, así como antecedentes personales, de enfermedad cardiovascular y otros FRCV. Del mismo modo se recogieron las mediciones de PA tanto en consulta como durante el estudio MAPA. La determinación de la PA se realizó con aparatos validados y por personal entrenado siguiendo las normas propuestas por la Sociedad Europea de Hipertensión (4). Todas las variables recogidas quedan descritas a continuación.

Variables cualitativas dicotómicas según o no se presentase la condición referida:

- Diabetes mellitus (DM)
- Antecedente personal de enfermedad cardiovascular
- Síndrome de Apnea Hipopnea del sueño (SAHS)
- Tabaquismo (actual-exfumador-nunca fumador)
- Sexo (Varón/Mujer)
- Presión arterial mal controlada ($\geq 160/110$ mmHg) en la PA registrada en consulta

Variables cuantitativas:

- Edad (años)
- IMC (Kg/m²)
- Colesterol total (mg/dl)
- K(mEq/L)
- Glucosa (mg/dl)
- Triglicéridos (mg/d)
- Creatinina (g/dl)
- PCR (mg/L)
- Microalbumina/Creatinina (mg/g)
- TAS y TAD en consulta (mmHg)
- TAS y TAD media en MAPA (mmHg)
- TAS y TAD media en período activo MAPA (mmHg)
- TAS y TAD período pasivo de MAPA. (mmHg)

5.4 Análisis estadístico

Los datos recogidos fueron recopilados por la médico que atiende la consulta referida en Microsoft Excel y, tras ser anonimizados, volcados en la base de datos SPSS (versión 21.00). Tras la codificación de las variables, se llevó a cabo el análisis descriptivo y estadístico de la muestra. Para estudiar la normalidad de las variables cuantitativas se empleó la prueba de Kolmogorov-Smirnov, al tener todas ellas $n > 30$, considerando con distribución normales variables con valores de $p > 0,05$.

En primer lugar se llevó a cabo un análisis descriptivo de la muestra, en el que las variables cuantitativas paramétricas fueron expresadas según la media \pm desviación típica y las no paramétricas según la mediana \pm rango intercuartílico.

Las variables cualitativas fueron comparadas mediante el estadístico Chi cuadrado y posteriormente expresadas en forma de frecuencia, porcentaje, porcentaje válido y porcentaje acumulado.

Posteriormente, se llevó a cabo un contraste de hipótesis con el objetivo de cuantificar en cuántos pacientes con criterios de HAP se había llevado a cabo screening. Se realizó una tabla de contingencia con las variables Criterios HAP si/no y Screening si/no.

La variable **criterios de screening de HAP** queda definida por:

- Paciente con PAS \geq 160 y/o PAD \geq 100 mmHg
- Uso \geq 3 fármacos antihipertensivos
- Valores de K \leq 3,5 mEq

La presencia de al menos uno de estos criterios codifica la variable como positiva: (1). Si ninguno de ellos está presente la variable se califica como negativa (0)

La variable **screening** queda definida como:

- Paciente a quien se le han solicitado los valores de Aldosterona y ARP.

Si se habían solicitado y obtenido estos valores la variable queda codificada como positiva (1), en caso contrario como negativa (0).

El segundo análisis inferencial se realizó con el objetivo de determinar si aquellos pacientes con screening positivo de HAP, cumplían o no criterios para el mismo. Se realizó una tabla de contingencia con las variables Criterios screening HAP si/no y Screening diagnóstico positivo de HAP si/no.

La variable **criterios de screening de HAP** queda definida como:

- Paciente con PAS \geq 160 y/o PAD \geq 100 mmHg
- Uso \geq 3 fármacos antihipertensivos
- Valores de K \leq 3,5 mEq

La presencia de al menos uno de estos criterios codifica la variable como positiva: (1). Si ninguno de ellos está presente la variable se califica como negativa (0)

La variable **screening diagnóstico positivo de HAP** queda definida como:

- Pacientes con valor de ARP $<0,1$ o Aldosterona >200 $\mu\text{g/ml}$ o cociente de Aldosterona/ARP >20 .

Para ambos contrastes de hipótesis el estadístico utilizado fue Chi cuadrado, estableciendo como significación estadística el valor $p < 0,05$.

Por último, se llevó a cabo el mismo análisis descriptivo realizado inicialmente, pero aplicado a la muestra de los pacientes en los que se había realizado screening ($n=56$). Dentro de ella se comparó su distribución entre los pacientes con screening positivo de HAP frente a los no diagnosticados.

Para la comparación de variables cuantitativas paramétricas el estadístico empleado fue T de Student para datos independientes. Para las variables cuantitativas no paramétricas, el estadístico empleado fue U de Mann-Whitney, y para las variables cualitativas Chi cuadrado, salvo en el caso de aquellas variables con $n < 5$ (DM, antecedentes CV, Tabaco), donde se empleó el estadístico de Fisher.

En todos los casos la significación estadística se estableció en un valor de $p < 0,05$.

5.5 Aspectos éticos

Siguiendo la normativa vigente de la Ley 41/2002 publicado en el Boletín Oficial del Estado (BOE) sobre el acceso a la historia clínica, la normativa de la Universidad de Zaragoza y del código de deontología médica, todos los datos obtenidos a lo largo del estudio han respetado la confidencialidad y el manejo anónimo de datos. Todos los resultados obtenidos han sido validados estadísticamente y sin modificaciones de los datos recopilados de la base de datos original.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA) y se siguieron las normas de buena práctica clínica.

6. RESULTADOS

6.1 Análisis descriptivo de la muestra

La muestra finalmente analizada, (n=303) presentó una edad media de $62,5 \pm 15,2$ años, con un 52,1% de hombres y un 47,9% de mujeres. La mayoría de los sujetos incluidos presentaba sobrepeso u obesidad ($IMC = 28,2 \pm 5,49 \text{ Kg/m}^2$), con un 16,5% de diabéticos, un 21,1% con antecedentes de ECV, y un 11,2 % con SAHS. La TAS media de la consulta fue de 139 mmHg (129,25-149,75), y la TAD de 80 mmHg (72-90), mientras que la TAS media del MAPA fue de 136 mmHg (124-150,25) y la TAD 75,50 mmHg (67-84). El valor medio de glucosa en la muestra es de 97 mg/dL (89-107), y de K 4,3 mEq/L (3-4,5).

Tabla 7. Características descriptivas de la muestra

Variables	n=303
Edad (años)	$62,5 \pm 15,2$
IMC (kg/m ²)	$28,2 \pm 5,49$
Colesterol total	$198,73 \pm 45,63$
Sexo, varón (n, %)	Hombre: 145 (47,9%)
DM (n, %)	50 (16,5%)
Antecedentes CV (n, %)	64 (21,1%)
SAHS (n, %)	34 (11,2%)
Fumadores (n, %)	90 (29,7%)
TAS consulta (mmHg)	139 (129,5-149,75)
TAD consulta (mmHg)	80 (72-90)
PAS media MAPA (mmHg)	136 (124-150,25)
PAD media MAPA (mmHg)	75,5 (67-84)
PAS período activo MAPA (mmHg)	138,5 (126,75-154,25)
PAD período activo MAPA (mmHg)	79 (69-88)
PAS período pasivo MAPA (mmHg)	127 (116-144)
PAD período pasivo MAPA (mmHg)	69,5 (60-77)
K (mEq/L)	4,3 (3-4,5)
Glucosa (mg/dl)	97 (89-107)
Creatinina (mg/dl)	0,84 (0,71-1,01)

6.2 Criterios HAP vs Screening

Dentro de los 303 pacientes de nuestra muestra, un total de 82 (27%) presentan criterios clínicos de HAP, frente a 221 que no los presentan (Tabla 8).

De estos 82 casos se realizó screening con valores de Aldosterona y ARP en 22 casos (26,8% dentro de criterios HAP), quedando 60 pacientes sin realización de screening.

De los 221 casos restantes se realizó screening en 34 pacientes (15,4% dentro de no criterios HAP), y no se llevó a cabo en 187, observándose una mayor proporción de sujetos con criterios de posible HAP a los que se realizó screening ($p=0,023$)

Tabla 8. Proporción de sujetos con/sin criterios de HAP en los que se realizó screening

	Criterios HAP (n=82)	No criterios HAP (n=221)	Total (n=303)
Screening	22 (26,8%)	34 (15,4%)	56
No screening	60 (73,2%)	187 (84,6%)	247

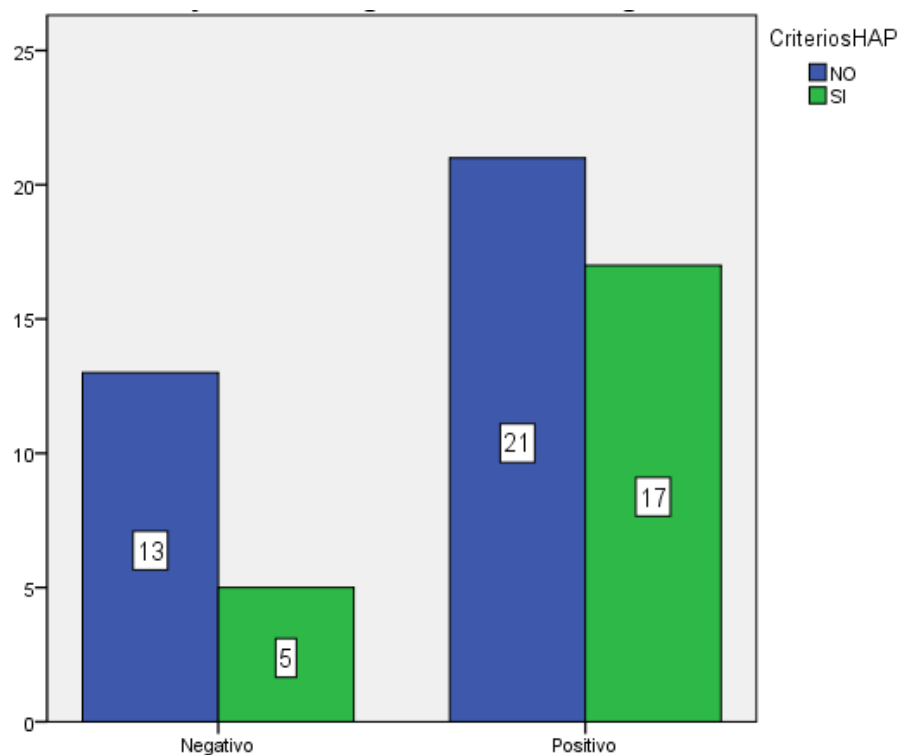
Dentro de las características clínicas de los sujetos a los que se realizó screening de HAP la edad media fue de $53,1 \pm 15,6$ años, con un 73,1% de hombres y un 26,9% de mujeres. El IMC fue de $27,5 \pm 5,1$, con un 13,5% de diabéticos, un 13,5% de pacientes con antecedentes de ECV y un 13,5% con SAHS.

6.3 Criterios HAP vs diagnóstico

Para el siguiente análisis la muestra queda reducida a $n=56$, siendo el total de individuos en los que se realizó screening. Los resultados quedan reflejados mediante gráfico de barras. (Figura 1)

De los 56 pacientes, 38 tienen screening diagnóstico positivo de HAP según los criterios enumerados previamente. Entre estos pacientes, la mayoría no presentaban ningún criterio de HAP frente a 17 (44,7%) que presentan criterios, aún sin alcanzar la significación estadística ($p=0,225$)

Figura 1. Sujetos con diagnóstico de HAP según cumplieran o no criterios para screening



6.4 Análisis descriptivo

Al comparar las características entre los sujetos con y sin HAP no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en ninguna de las variables, tampoco en aquellas que se fijaron como criterio para indicar el screening de HAP. (Tabla 9)

Dentro del grupo con diagnóstico de HAP la edad media es de $53,08 \pm 15,56$ años, con un 73,1% de hombres y un 26,9% de mujeres. El IMC es de $27,49 \pm 5,08$, con un 13,5% de diabéticos, un 13,5% de pacientes con antecedentes CV y un 13,5% con SAHS. La TAS media en consulta es de $145 \pm 22,41$ y la TAD de $85 \pm 14,17$, mientras que la TAS media en el MAPA es de $142,32 \pm 18,1$ y la TAD media del MAPA de $80,6 \pm 11,81$. El valor de K es de 4,05 y el de glucosa 96,5. El total de pacientes con valor de $K \leq 3,5$ mEq es 7 (18,42%).

Al comparar los sujetos según si fueron o no diagnosticados de HAP según los criterios definidos previamente, no se observaron diferencias en ninguna de las variables comparadas, si bien la edad y la frecuencia de DM, antecedentes de ECV y SAHS fue mayor en el grupo de HAP. Por el contrario, los valores de PA fueron casi idénticos en ambos grupos.

Tampoco se observaron diferencias en el número de fármacos antihipertensivos utilizados. Paradójicamente en los sujetos con screening positivo para HAP predominaba el uso de un fármaco mientras que, en aquellos con diagnóstico negativo, predominaba el uso de tres fármacos. (Figura 2).

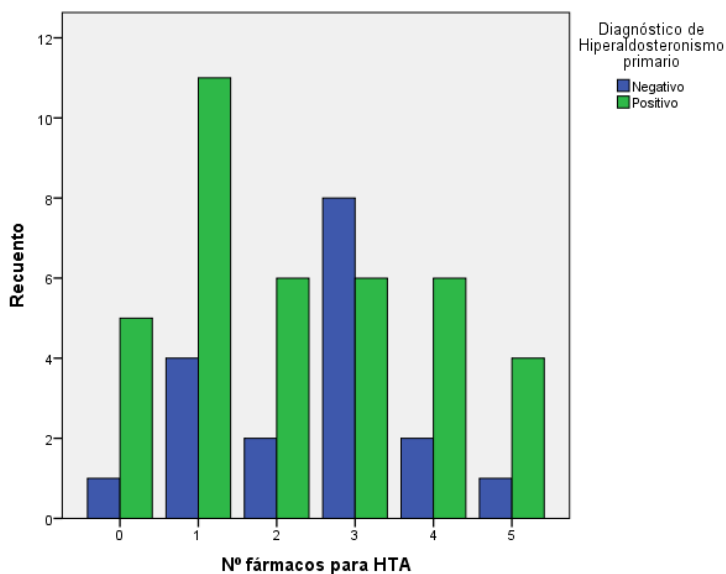


Figura 2, número de fármacos antihipertensivos utilizados según el resultado de screening para HAP.

Tabla 9. Distribución de variables entre los sujetos con y sin screening positivo de HAP

Variables	HAP (N= 38)	No HAP (n= 18)	p
Edad (años)	53,08 ± 15,53	49,56 ± 17,63	0,452
IMC (kg/m2)	27,49 ± 5,08	27,34 ± 5,74	0,924
Colesterol total	188,06 ± 28,7	206,24 ± 45,85	0,129
Sexo, varón (n, %)	11 (73,1%)	19 (63,3%)	0,436
DM, n (%)	5 (13,15%)	1 (5,5%)	0,390
Antecedentes CV	5 (13,15%)	1 (13,15%)	0,390
SAHS	5 (13,15%)	0 (0%)	0,107
Fumadores	12 (31,57%)	8 (44,4%)	0,348
TAS consulta (mmHg)	145 ± 22,41	142 ± 14,3	0,596
TAD consulta (mmHg)	84,92 ± 14,17	85,50 (13,73)	0, 886
PAS media MAPA (mmHg)	142,32 ± 18,1	140 ± 17,70	0,662
PAD media MAPA (mmHg)	80,59 ± 11,8	80,17 ± 10,45	0,897
PAS periodo activo MAPA (mmHg)	146,86 ± 19,04	145,72 ± 18,67	0,834
PAD periodo activo MAPA (mmHg)	84,70 ± 12,7	84, 06 ± 12,32	0,859
PAS periodo pasivo MAPA (mmHg)	132,68 ± 18,9	128,72 ± 20,4	0, 481
PAD periodo pasivo MAPA (mmHg)	72,41 ± 11,91	70,22 ± 12,57	0,543
K (mEq/L)	4 ± 0,5	4 ± 0,35	0,923
Glucosa (mg/dl)	96,5 (91-96,5)	93,5 (86,5-97,75)	0,64
Creatinina	0,89 (0,13-0,57)	0.85 (0,75-0,96)	0,233
PCR (g/dl)	0.27 (0,13-0,57)	0.26 (0,18-0,62)	0,89
Microalbumina/Creatinina (mg/g)	12,33 (5,8-23)	4,8 (3,7-6,5)	0.01
≥ 3 fcos antiHTA, n (%)	8 (21,1%)	5 (27,7%)	0,578

7. DISCUSIÓN

El HAP se considera actualmente la primera causa endocrinológica de HTA secundaria, con una mejora progresiva del diagnóstico en nuestro medio. Mientras que hace 10 años la prevalencia descrita era del 1%, actualmente se acepta que entre el 8-10% de la población con hipertensión secundaria padece HAP. Esta situación puede estar propiciada por varios factores entre los que se encuentran la ausencia de sospecha clínica del mismo, así como la realización de estudios de screening únicamente a aquellos pacientes que presenten la triada clásica de HTA y/o HTA resistente, hipopotasemia y alcalosis metabólica. (6)

Aunque los resultados obtenidos en nuestro estudio no son significativos, si que apuntan a una mayor prevalencia de otros rasgos clínicos ante los que debemos sospechar un HAP, como son: HTA grados 2 o 3 ($PA \geq 160/110$ mmHg) en pacientes jóvenes menores de 40 años, coexistencia de HTA y SAHS, DM o antecedentes personales de ECV.

Para mejorar la detección de HAP, estas circunstancias deben ser conocidas no sólo por los especialistas que trabajan en las consultas especializadas de HTA si no principalmente, por los médicos de atención primaria, al ser ellos quienes en su mayoría van a tener un primer contacto con estos pacientes. Solo si se tiene la sospecha clínica se podrá estudiar al paciente y en caso de confirmarse los hallazgos definidos como screening, podrán derivarse para completar estudio y tratamiento en un centro especializado.

Destaca la importancia del cociente Aldosterona/ARP, que relaciona la cantidad de aldosterona en plasma con la actividad de renina plasmática. Se trata de un método de screening relativamente sencillo, eficiente y no cruento para el paciente (sólo requiere la realización de una analítica).

Su aplicación y estudio durante los últimos años le confieren un alto valor predictivo positivo, hasta el punto de que aquellos pacientes que presenten una hipopotasemia espontánea con concentración de renina plasmática por debajo del umbral de detección y una concentración de aldosterona en reposo >200 pg/ml (20 ng/dl) pueden ser diagnosticados de HAP sin necesidad de realizar ninguna prueba de confirmación. (15)

Los resultados obtenidos tras el análisis estadístico refuerzan la hipótesis de infradiagnóstico basada en la utilización de los criterios clínicos clásicos, así como una prevalencia similar a la descrita en otras series. Sobre el total de la muestra (n=303), un 12,5% (38 pacientes) presentaron un screening positivo para HAP. Además, de los 82 pacientes que presentaban los criterios de HAP, sólo se llevó a cabo el screening en el 26,8% de los casos (22 pacientes), por lo que la prevalencia podría ser incluso mayor dentro de nuestra propia muestra, si bien esta no puede ser representativa de la obtenida en la población general, ya que nuestra cohorte corresponde con sujetos remitidos desde atención primaria a una consulta especializada de HTA.

Si bien consideramos que los criterios de screening de HAP deben ser más conocidos en la práctica clínica habitual, el análisis estadístico pone de manifiesto que pueden incluso no ser necesarios para la realización de screening de HAP, coincidiendo así con la literatura más reciente en la que se recomienda realizar screening a todos los pacientes con HTA, en independencia de la presencia de alcalosis, hipopotasemia y/o antecedentes familiares (13-15).

Los datos expuestos en este trabajo, aunque con importantes limitaciones, nos muestra que estos parámetros son sensibles pero poco específicos, y que su ausencia no debe en ningún caso descartar la posible presencia de un HAP.

De los 38 pacientes de nuestra muestra con diagnóstico de HAP, tan sólo 17 (44,7%) cumplían los criterios clínicos previamente citados, mientras que 21 (55,3%) no los presentaban. Esto nos indica que son parámetros sensibles pero poco específicos, y que su ausencia no debe en ningún caso hacernos descartar la posible presencia de un HAP.

El análisis descriptivo comparativo entre la muestra de pacientes con HAP y pacientes sin HAP refuerza también la realización de un screening de HAP a toda la población hipertensa. Entre ambos grupos no se han encontrado diferencias clínicas relevantes, poniendo de manifiesto que el paciente con HAP puede, en muchas ocasiones, pasar desapercibido dentro de un cupo o consulta de pacientes hipertensos. Aunque en la muestra no se observaron diferencias en otros marcadores de HTA secundaria (p.e SAHS) o daño renal, esta muestra no resulta significativa para poder obtener conclusiones sólidas al respecto.

8. CONCLUSIONES

- En nuestra muestra se obtuvo una prevalencia de HAP según criterios de screening del 12,5%. Si bien sólo una proporción de sujetos fue estudiada, los valores obtenidos respaldan la alta prevalencia de HAP en la población hipertensa.
- Según los datos obtenidos en nuestra muestra, los criterios diagnóstico para sospechar HAP puede sensibles pero no específicos, con una posible mayor prevalencia de otras morbilidades y de ECV en sujetos con posible HAP.
- A pesar de la limitación del número de sujetos estudiados, este hecho, junto con el acceso y la mejor interpretación de las pruebas de screening hacen indicada la determinación de ARP y aldosterona al menos en una ocasión en todos los pacientes con diagnóstico de HTA, preferentemente en el ámbito de la atención primaria.

9. BIBLIOGRAFÍA

- (1): Mills K, Stefanescu A, and He J. The global epidemiology of hypertension. *Nature Reviews Nephrology*. 2020; 16: 223-237.
- (2): Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, Prieto M, Bordiú E, Calle A, et al. Prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Di@bet.es. *Revista Española de Cardiología*. 2016; 69: 572-578.
- (3) Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. ESC Scientific Document Group, 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH), *European Heart Journal*. 2018;39: 3021–3104.
- (4): Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan N, Poulter N, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. 2020;75: 1334-1357.
- (5): Oparil S, Acelajado M, Bakris G, Berlowitz D, Cífková R, Dominiczak A., et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Mar 22;4:18014.
- (6): Santamaría Olomo R and Gorostidi M. 2021. Hipertensión arterial secundaria | Nefrología al día. [online] Nefrologiaaldia.org. Available at: <<https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-hipertension-arterial-secundaria-409>> [Accessed 4 May 2022].
- (7): Gorostidi M, Santamaría Olmo R, Oliveras A and Segura J. 2020. Hipertensión Arterial Esencial | Nefrología al día. [online] Nefrologiaaldia.org. Available at: <<https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-hipertension-arterial-esencial-302>> [Accessed 3 May 2022].
- (8): Parmar M, Singh S. Síndrome de Conn [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2021 [citado el 4 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459197/>

- (9): Abad-Cardiel M, Álvarez-Álvarez B, Luque-Fernandez L, Fernández C, Fernández-Cruz A and Martell-Claros N. Hipertensión por hiperaldosteronismo: más lesión cardíaca, mayor riesgo cardiovascular. *Revista Española de Cardiología*. 2013; 66: 47-52.
- (10): Ares, J., Goicoechea Diezandino, M. and Gorostidi, M., 2021. Hiperaldosteronismo primario | Nefrología al día. [online] *Nefrologiaaldia.org*. Available at: <<https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-hiperaldosteronismo-primario-406>> [Accessed 4 May 2022].
- (11): Rossi GP, Bernini G, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Giacchetti G, et al. PAPY Study Participants. Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPY Study. *Hypertension*. 2006;48:232-8.
- (12)- Mulatero P, Tizzani D, Viola A, Bertello C, Monticone S, Mengozzi G, et al. Prevalence and characteristics of familial hyperaldosteronism: the PATOGEN study (Primary Aldosteronism in TORino-GENetic forms). *Hypertension*. 2011; 58:797-803.
- (13): Reincke M, Mulatero P, Ute I, Stowasser M and Williams, T. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Lancet Diabetes Endocrinology*. 2021; 9: 876-892.
- (14): Rossi GP. Primary Aldosteronism: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2799-2811.
- (15): Mulatero P, Sechi LA, Williams TA, Lenders JWM, Reincke M, Satoh F, et al. Subtype diagnosis, treatment, complications and outcomes of primary aldosteronism and future direction of research: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2020;38:1929-1936.
- (16): Funder J, Carey R, Mantero F, Murad M, Reincke M, Shibata H et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101:1889-1916.
- (17): Funder J. Primary aldosteronism: Treatment of the disease, and new therapeutic approaches. *Best Pract Clin Endocrinol Metab*. 2019;34:101368

(18): Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, Wang M, Vaidya A. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6: 51-59