

Influencia de la dependencia del consumo de tabaco en el control de la presión arterial en personas con tratamiento farmacológico antihipertensivo

Óscar Penín Álvarez¹ , J. C. Rojo Fernández², Alejandro Penín Rodríguez³, Benigna Villasuso Cores⁴

1. Farmacéutico comunitario. Farmacia Penín. Celanova (Ourense). 2. Médico de atención primaria. Centro de Salud Celanova (Ourense). 3. Licenciado en Químicas. 4. Farmacéutica comunitaria. Farmacia Mugardos. Mugardos (A Coruña).

PALABRAS CLAVE

Monitorización ambulatoria de la presión arterial, tabaquismo, farmacia comunitaria

ABREVIATURAS

ESC: Sociedad Europea de Cardiología
ESH: Sociedad Europea de Hipertensión
FC: farmacia comunitaria
HTA: hipertensión arterial
MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial
PA: presión arterial
PAD: presión arterial diastólica
PAS: presión arterial sistólica
PAact: presión arterial en periodo de actividad
PAnoct: presión arterial en periodo de descanso

RESUMEN

Tabaquismo e hipertensión son importantes factores de riesgo cardiovascular cuya relación sigue sin estar clara.

Objetivo: comprobar si hay diferencias entre fumadores y no fumadores en los valores de presión arterial (PA) obtenida mediante medida en clínica, periodo de actividad, periodo nocturno, hipertensión de bata blanca, hipertensión enmascarada y perfil circadiano.

Pacientes y métodos: muestreo oportunista consecutivo de personas con tratamiento farmacológico antihipertensivo que acudieron a dos farmacias comunitarias entre enero de 2013 y agosto de 2019.

A todas ellas se les realizó medida aislada y monitorización ambulatoria de su presión arterial (MAPA) durante 24 horas.

Resultados: la muestra estuvo constituida por 91 fumadores y 573 no fumadores de edad media 55,9 y 66,1 respectivamente, y porcentaje de hombres 64,8% y 50,6% también respectivamente.

Los valores con diferencias significativas en paciente fumadores y no fumadores fueron los siguientes: presión arterial en periodo de actividad (PAS/PAD): 132/80 mmHg fumadores, 129/75 mmHg no fumadores. Hipertensos no controlados enmascarados: 13,2% fumadores, 12,0% no fumadores. Perfil no *dipper*: 34,0% fumadores, 44,2% no fumadores.

Conclusiones: los fumadores tuvieron la presión arterial más alta en el periodo de actividad, más prevalencia de hipertensión no controlada enmascarada y de perfil *dipper* que los no fumadores, de forma estadísticamente significativa.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte y se prevé que lo sigan siendo en el futuro. En el año 2015 fallecieron por esta patología 17,7 millones de personas en el mundo (1) y 120.000 en España (2), lo que supone respectivamente el 30% y el 28% de todas las defunciones.

Hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes, hipercolesterolemia, obesidad, sedentarismo y frecuencia cardíaca son circunstancias que aumentan el riesgo de sufrir una enfermedad de este tipo. De todos estos factores de riesgo vascular, la hipertensión arterial y el tabaquismo son los más relevantes (3).

Hipertensión arterial es una presión arterial sistólica de al menos 140 mmHg o una diastólica de al menos 90 mmHg medida en consulta (4). Afecta al 40% de la población (5) y es la causa directa de al menos el 51% de las muertes por causa cerebrovascular y del 45% de origen cardíaco (6).

El tabaquismo es el responsable de la muerte de 8 millones de personas cada año en el mundo (7). En España el tabaco ocasiona cada año al menos 69.000 muertes prematuras. No solo aumenta el riesgo de patologías cardiovasculares sino también de enfermedades respiratorias y diversos tipos de cáncer.

Recibido: 04/05/2021

Aceptado: 04/08/2021

Disponible *online*: 06/10/2021

Financiación: ninguna

Conflicto de intereses: ninguno.

Cite este artículo como: Penín Ó, Rojo JC, Penín A, Villasuso B. Influencia de la dependencia del consumo de tabaco en el control de la presión arterial en personas con tratamiento farmacológico antihipertensivo. Farmacéuticos Comunitarios. 2021 Oct 06; 13 (4): 5-11. doi:10.33620/FC.2173-9218.(2021/Vol13).004.02

Correspondencia: Óscar Penín Álvarez (oscarpenin@redfarma.org).

ISSN 1885-8619 ©SEFAC (Sociedad Española de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria). Todos los derechos reservados.

La relación entre tabaquismo e hipertensión no está clara, aunque se sabe que aquel provoca un aumento agudo de la presión arterial (8,9) y que ambos actúan de forma sinérgica disminuyendo la función ventricular izquierda (10). Hay estudios que sugieren que los fumadores tienen, a medio y largo plazo, una presión arterial más baja que los no fumadores (11,12), mientras otras publicaciones (13,14) apuntan a lo contrario.

La mayoría de los estudios publicados que analizan esta asociación usan la medida clínica (15,16) como método de determinación de la presión arterial. Pocos han usado la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) aunque es el *gold standard* (17) para el diagnóstico de la enfermedad porque permite conocer sus valores durante las 24 horas del día, distinguir períodos de actividad (PAact) y descanso (PAnoct) e identificar fenotipos de la hipertensión como la de bata blanca y la enmascarada.

Las dos farmacias utilizan la MAPA en su práctica clínica diaria. Si a esto sumamos que el farmacéutico comunitario juega un papel importante como profesional activo en cesación tabáquica hace de este un estudio importante en la obtención de datos que relacionen ambos procesos permitiéndonos clasificar el fenotipo de los pacientes estudiados.

OBJETIVOS

- Comprobar si existen diferencias en la presión arterial obtenida mediante medida clínica entre pacientes fumadores y no fumadores con hipertensión tratados farmacológicamente.
- Analizar si existen diferencias en las medias de presión arterial (PA) medida mediante MAPA durante los períodos de actividad (PAact), período nocturno (PAnoct) y de 24 horas (PA24h) en ambos grupos de pacientes.
- Estudiar la prevalencia de pacientes con hipertensión no controlados de bata blanca y no controlados enmascarados en sujetos tratados en los dos grupos de pacientes citados.
- Examinar el perfil circadiano de los pacientes fumadores y no fumadores con hipertensión tratados farmacológicamente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Desde el mes de enero de 2013 al mes de agosto de 2019 se realizó un muestreo oportunista consecutivo de personas con tratamiento antihipertensivo y una cifra de presión arterial sistólica inferior a 180 y diastólica inferior a 110 mmHg atendidas en dos farmacias comunitarias rurales gallegas situadas en Celanova (Ourense) y Monfero (A Coruña). Se excluyó del estudio a cualquiera que tuviese un perímetro del brazo mayor de 42 cm,

fibrilación auricular, arritmias, intolerancia al monitor de presión arterial, limitaciones para la comprensión y las personas que no quisieron participar en el estudio o con cooperación insuficiente.

A cada participante se le realizaron, además del registro de la edad, sexo e índice de masa corporal, en el brazo dominante (identificado el primer día mediante realización de una medida en ambos brazos), tres medidas aisladas de presión arterial en 4 visitas sucesivas, usando un tensiómetro OMRON M10-IT, calibrado, con el manguito adecuado al perímetro de su brazo y siguiendo las recomendaciones de la guía de la Sociedad Europea de Cardiología y la European Society of Hypertension (ESC/ESH) sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial (4) que incluyen un reposo de 5 minutos y la abstinencia de consumo de tabaco, alcohol, cafeína y realización de ejercicio en los 30 minutos que precedieron a la medida de la presión arterial. Cada una de estas cuatro medidas fue la media de tres determinaciones separadas un minuto entre sí.

Pasados unos días, cada participante fue, durante 24 horas, portador de una MAPA con monitor Watchbp03, que realizó medidas cada 20 minutos durante el período de actividad y cada 30 minutos durante el reposo. Todas las personas recogieron en un diario la hora de acostarse y la de levantarse, los tiempos de actividad física y la hora de la medicación. Se consideraron válidas las pruebas MAPA que cumplieron los siguientes criterios (18):

- Registros válidos durante las 24 horas >70%.
- 20 medidas válidas en el período de actividad.
- 7 medidas válidas en el período de sueño.
- ≥ 2 medidas válidas/h durante el período de actividad y 1 válida/h durante el sueño.

Los valores umbrales (4) para la medida clínica y los períodos de MAPA están definidos en la **tabla 1**.

Tabla 1 Definiciones de hipertensión según cifras de presión arterial en consulta y ambulatoria

Categoría	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
PA en consulta	≥ 140	≥ 90
PA ambulatoria		
Diurna	≥ 135	≥ 85
Nocturna	≥ 120	≥ 70
Promedio de 24 h	≥ 130	≥ 80

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PA: presión arterial.

Adaptada de: Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104.

La obtención de resultados de presión arterial mediante MAPA nos permitió obtener información del fenotipo de los pacientes estudiados y clasificar a los sujetos (19) participantes.

Definimos como paciente con hipertensión no controlada a cualquier participante que cumpliera las siguientes condiciones: presión arterial en reposo $\geq 140/90$ mmHg para la medida clínica y presión arterial media en periodo de actividad $\geq 135/85$ mmHg o presión arterial media nocturna $\geq 120/70$ mmHg o presión arterial media en 24 horas $\geq 130/80$ mmHg para MAPA (tabla 2).

Se consideró como paciente controlado a cualquier participante que tuviera todas sus medidas, clínica y todos los periodos de MAPA, por debajo de los valores citados anteriormente (tabla 2).

Se definió como paciente con hipertensión no controlada de bata blanca a cualquier participante que cumpliera todas las condiciones siguientes: presión arterial $\geq 140/90$ mmHg en medida clínica y presión arterial media en periodo de actividad $< 135/85$ mmHg y presión arterial media nocturna $< 120/70$ mmHg y presión arterial media en 24 horas $< 130/80$ mmHg para MAPA (tabla 2).

Se definió como paciente con hipertensión enmascarada no controlada en sujetos tratados a cualquier participante con presión arterial $< 140/90$ mmHg en medida clínica y presión arterial media en periodo de actividad $\geq 135/85$ mmHg o presión arterial media nocturna $\geq 120/70$ mmHg o presión arterial media en 24 horas $\geq 130/80$ mmHg para MAPA (tabla 2).

Tabla 2 Fenotipo de hipertensión según determinación valores de PA en consulta y ambulatoria en personas tratadas

Personas con tratamiento	PA en consulta normal $< 140/90$	PA en consulta patológica $\geq 140/90$
MAPA normal $< 130/80$ 24 h y $< 135/85$ diurna y $< 120/70$ nocturna	HTA controlada	HTA no controlada de bata blanca
MAPA patológica $\geq 130/80$ 24 h y/o $\geq 135/85$ diurna y/o $\geq 120/70$ nocturna	HTA no controlada enmascarada	HTA no controlada

PA: presión arterial; HTA: hipertensión arterial; MAPA: monitorización ambulatoria de presión arterial.

Tabla adaptada de: T. Gijón-Conde, M. Gorostidi, J.R. Banegas, A. de la Sierra, J. Segura et al. Documento de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA) sobre monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) 2019. Hiperten Riesgo Vasc. 2019; 36(4):100-212.

Dependiendo de la reducción (4) entre la media de los valores de PA media nocturna en relación con la PA media diurna se clasificaron los participantes como:

- *Dipper*: cualquier participante que sufría un descenso nocturno de la presión arterial sistólica superior al 10% de la media de su presión arterial diurna.
- *Dipper extremo*: cualquier participante que sufría un descenso nocturno de la presión arterial superior al 20% de la media de su presión arterial diurna.
- *No dipper*: cualquier participante cuyo descenso nocturno de la presión arterial era inferior al 10% de la media de su presión arterial diurna.
- *Riser*: cualquier participante cuya presión arterial media nocturna no fuese inferior a la diurna.

La presencia de tratamiento farmacológico antidiabético o el diagnóstico de la enfermedad nos sirvió para valorar si nos encontrábamos ante un paciente con diabetes.

A efectos de este estudio se consideró fumador a todo sujeto que fuma en la actualidad y que ha fumado en los últimos 6 meses tabaco u otras formas. A todos los pacientes se les realizó como mínimo una intervención breve.

Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para participar en el estudio cumpliendo la LOPD (Ley de Protección de Datos).

Las comparaciones entre variables cuantitativas se realizaron usando la prueba t de Student. Las comparaciones entre variables cualitativas se realizaron usando la prueba chi-cuadrado de Pearson. Se consideraron estadísticamente significativas las diferencias con una probabilidad de error alfa $p < 0,05$. Los datos se expresan como media \pm desviación estándar.

El análisis estadístico se realizó con el programa informático SPSS® 24.

RESULTADOS

Durante el período citado pasaron por las farmacias en las que se realizó el estudio aproximadamente 4.000 personas con tratamiento antihipertensivo, de las cuales 794 aceptaron participar en el estudio. De todas ellas, 73 fueron excluidas por cumplir alguno de los criterios previamente citados. De los 721 participantes restantes se eliminó a nueve por retirada del aparato de medida de presión arterial antes de las 24 horas y a cuarenta y ocho por no haber obtenido el porcentaje de registros válidos suficientes durante las 24 horas.

La muestra final estuvo formada, por tanto, por 664 personas (52% varones), con edad 64 ± 10 años e índice de masa corporal 30 ± 4 kg/m².

Tabla 3 Tabla resumen comparativa entre pacientes fumadores y no fumadores

	Fumadores N=91	No fumadores N=573	p valor
	%	%	
Varones (%)	64,8	50,6	
Diabetes (%)	13,2	24,8	0.001
	Media \pm desviación estándar	Media \pm desviación estándar	
Edad (años)	55,9 (10,4)	66,1 (10,3)	
IMC (kg/m ²)	28,4 (5,2)	30,7 (4,5)	
Nº de principios activos utilizados para PA	1,6 (0,9)	1,9 (1)	
PAS aislada (mmHg)	144 (19)	145 (20)	0.47
PAD aislada (mmHg)	88 (11)	85 (11)	0.02
FC (lpm) medida aislada	77 (12)	71 (11)	0.05
PAS MAPA 24 h (mmHg)	128 (15)	126 (13)	0.04
PAS MAPA act (mmHg)	132 (15)	129 (13)	0.03
PAS MAPA desc (mmHg)	118 (17)	118 (15)	0.8
PAD MAPA 24 h (mmHg)	77 (8)	72 (9)	0.003
PAD MAPA act (mmHg)	80 (9)	75 (9)	0.01
PAD MAPA desc (mmHg)	68 (9)	66 (9)	0.01

Valores promedio y desviación estándar de los parámetros medidos desglosados por grupos de pacientes.

IMC: índice masa corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; FC: farmacia comunitaria; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; DE: desviación estándar.

Tabla 4 Comparación de fenotipos y perfil circadiano entre ambos grupos de pacientes

	Fumadores	No fumadores	p valor
Grado control con medida clínica y MAPA (%)	17,6	24,3	0.00
Hipertensos no controlados de bata blanca en sujetos tratados (%)	18,7	21,4	0.00
Hipertensos no controlados enmascarados en sujetos tratados (%)	13,2	12	0.00
<i>Dipper</i> (%)	51,6	36,5	0.00
No <i>dipper</i> (%)	34,1	44,2	0.00
<i>Dipper</i> extremo (%)	6,6	5,3	0.00
<i>Riser</i> (%)	7,7	14	0.00

MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial.

En la **tabla 3** se indican los valores promedio y desviación estándar de los parámetros medidos desglosados por grupo de pacientes y en la **tabla 4** se indica la interpretación de esos valores.

La edad y el índice de masa corporal del grupo de personas no fumadoras fueron significativamente mayores que el del grupo de fumadores. El porcentaje de pacientes con diabetes fue superior en no fumadores. El número de fármacos antihipertensivos de ambos grupos no fue significativamente distinto.

DISCUSIÓN

La nicotina contenida en los cigarrillos estimula la médula suprarrenal al producir liberación de catecolaminas, las cuales provocan aumento de frecuencia cardíaca, gasto cardíaco y presión arterial entre otros pero, según nuestros resultados, parece que este efecto es de corta duración.

Hay estudios epidemiológicos que evaluaron la medida casual de presión arterial en la consulta de pacientes fumadores y observaron que los resultados eran iguales, o incluso inferiores que los no fumadores (20,21). Estos

resultados coinciden con los obtenidos en nuestro estudio. Los valores de presión arterial sistólica en medida clínica son ligeramente inferiores en el caso de fumadores (144 mmHg) al compararlos con los no fumadores (145 mmHg) $p=0.047$. Esto puede ser debido a que en la realización de la toma de valores de PA de forma clínica el paciente no debe haber fumado, tomar bebidas con cafeína, realizar ejercicio... 30 minutos antes de realizar la medición, según consta en las directrices de las guías ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial (4).

Sin embargo, en los valores obtenidos mediante la MAPA hemos observado que los valores de PAS/PAD en el periodo de actividad fueron mayores en el grupo de los fumadores (132 vs. 129 mmHg) ($p=0.03$). Estos resultados concuerdan con las obtenidos en otras publicaciones (22,23) previas, si bien en estas se estudiaron poblaciones de edades similares. En este caso el paciente puede haber registrado el efecto hipertensor del tabaco, ya que se pudieron haber realizado medidas de PA sin que pasasen 30 minutos desde que el paciente fumase el último cigarro, lo cual puede sugerir que el consumo de tabaco podría reducir las probabilidades de control farmacológico de la hipertensión. Los valores medios de la presión arterial sistólica durante el periodo de descanso son prácticamente iguales (118 vs.118) ($p=0.8$). Apreciamos coincidencia con los mismos estudios (22,23). La causa más probable pueda ser que durante el periodo de descanso los pacientes no suelen fumar.

Hemos encontrado otros estudios (24,25) en los que los resultados coinciden con el nuestro, pero en estos casos los sujetos participantes eran normotensos.

En relación con el fenotipo estudiado: en pacientes fumadores hemos observado mayor porcentaje de hipertensos no controlados enmascarados en sujetos tratados igual que otros estudios (26,27) anteriores. Tabaquismo, consumo de alcohol, actividad física y factores psicosociales (ansiedad, conflicto interpersonal y estrés laboral) pueden contribuir a aumentar los valores de la monitorización ambulatoria de la presión arterial (28). Pacientes con hipertensión enmascarada tienen un mal control de la presión arterial fuera de la consulta y este tipo de condiciones clínicas conduce a un mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares (29,30), mayor mortalidad cardiovascular y accidente cerebrovascular (31). Esto es debido a que el paciente en realidad no tiene los valores de presión arterial controlados (solo tiene buen control en la medida clínica). Estos pacientes necesitan un incremento del tratamiento antihipertensivo y cesación tabáquica para mejorar el control y con ello disminuir la mortalidad cardiovascular y los accidentes cerebrovasculares.

La hipertensión no controlada de bata blanca en sujetos tratados suele estar más relacionada con la edad y el sexo. En nuestro estudio se corresponde más con el grupo de no fumadores, igual que en los estudios de Stanley S y

col (32) y de Green y cols (33). En estos estudios se pone de manifiesto la relación de la edad y la diabetes, como factor fundamental en la hipertensión de bata blanca. En nuestro estudio los pacientes no fumadores, con mayor porcentaje de bata blanca, son de edad superior al grupo de fumadores.

Se ha demostrado que la exposición al tabaco de los cigarrillos provoca alteraciones específicas de los parámetros de variabilidad de la frecuencia cardíaca debido al predominio de parámetros simpáticos en el tono del sistema nervioso autónomo cardíaco. En nuestro estudio, al igual que en otros (34,35), la frecuencia cardíaca resultó superior en el grupo de pacientes fumadores, en comparación con el de no fumadores ($p=0.05$).

En relación con el perfil circadiano encontramos mayor porcentaje de pacientes con perfil *dipper* (52 vs. 36; $p<0.05$; **tabla 4**) en los pacientes fumadores, debido a la mayor diferencia entre valores de periodo de actividad y descanso. En los pacientes no fumadores el tener menor valor de PAS en periodo de actividad e igual valor de PA nocturna hacen que el porcentaje de pacientes no *dipper* sea el perfil predominante.

Hay numerosos estudios (36,37) que ponen de manifiesto que aquellos pacientes que tienen patrón *dipper* tienen mejor pronóstico, ya que tienen menos eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, así como menor mortalidad.

Una limitación importante es que nuestra muestra probablemente no es representativa de la población general, y probablemente tampoco de la población hipertensa, ya que se trata de pacientes con hipertensión tratados que van a dos farmacias y la forma de seleccionarla es una fuente de sesgo que limita las conclusiones (38).

Existen otras circunstancias de nuestro estudio que podrían sesgar los resultados. Creemos que la diferencia de tamaño entre grupos (38) (la muestra de fumadores es un sexto de la de no fumadores), la diferencia significativa en cuanto al índice de masa corporal, de sexo o de pacientes con diabetes en ambos grupos puede suponer un sesgo al comparar resultados.

Los fumadores 10 años más jóvenes, podríamos deducir que están más "sanos" en general. En los no fumadores hay un 24% de pacientes con diabetes; eso también puede afectar el patrón circadiano debido a que este grupo de pacientes tienen habitualmente un perfil circadiano no *dipper* (39).

Aunque un punto importante es que la muestra de nuestro estudio se refiere a una población general de edades dispares (28 a 92 años) a través de un abordaje proactivo por parte de un farmacéutico comunitario ofreciendo la realización de monitorización ambulatoria de la presión arterial a todos los pacientes del estudio. Aunque probablemente un muestreo aleatorio hubiese tenido ventajas, el consecutivo nos ha permitido obtener una muestra de tamaño considerable.

CONCLUSIONES

- No hallamos diferencias significativas entre ambos grupos de nuestra muestra en cuanto a presión arterial sistólica en medida clínica.
- Existieron diferencias significativas en cuanto a la presión arterial durante el período de actividad obtenida mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial.
- Pacientes fumadores con HTA tratados farmacológicamente presentaron significativamente más hipertensión enmascarada no controlada.
- El perfil no *dipper* fue predominante en el grupo de pacientes no fumadores tratados por hipertensión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Informe OMS sobre enfermedades cardiovasculares [Internet]. Organización Mundial de la Salud. Ginebra; 2015 [citado 17/05/2017]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>
- Defunciones según la causa de muerte [Internet]. Instituto Nacional de Estadística. Madrid; 2018. [citado 19/12/2019]. Disponible en: https://www.ine.es/prensa/edcm_2018.pdf
- Findings from the global burden of disease study 2017 [Internet]. Institute for Health Metrics and Evaluation. Seattle; 2018. Disponible en: http://www.healthdata.org/sites/default/files/files/policy_report/2019/GBD_2017_Booklet.pdf
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy439
- Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low- income countries. *JAMA*: 2013;310(9):959-968. doi:10.1001/jama.2013.184182
- A Global Brief on Hypertension: Silent Killer, Global Public Health Crisis; World Health Day 2013. World Health Organization. Geneva; 2013.
- Informe OMS sobre tabaco [Internet]. Organización Mundial de la Salud. Ginebra; 2015. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
- Bowman TS, Gaziano JM, Buring JE, Sesso HD. A prospective study of cigarette smoking and risk of incident hypertension in women. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:2085-2092. doi:10.1016/j.jacc.2007.08.017
- McNagny SE, Ahluwalia JS, Clark WS, Resnicow KA. Cigarette smoking and severe uncontrolled hypertension in innercity African Americans. *Am J Med* 1997; 103:121-127. doi:10.1016/S0002-9343(97)00131-9
- Rosen BD, Saad MF, Shea S, Nasir K, Edvardsen T et al. Hypertension and smoking are associated with reduced regional left ventricular function in asymptomatic individuals the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1150-1158. doi:10.1016/j.jacc.2005.08.078
- Green MS, Jucha E, Luz Y. Blood pressure in smokers and nonsmokers: epidemiologic findings. *Am Heart J* 1986; 111:932-940. doi:10.1016/0002-8703(86)90645-9
- Mikkelsen KL, Wiinberg N, Høegholm A, Christensen HR, Bang LE et al. Smoking related to 24-h ambulatory blood pressure and heart rate: a study in 352 normotensive Danish subjects. *Am J Hypertens* 1997; 10:483-491. doi:10.1016/S0895-7061(96)00487-6
- Bang LE, Buttenschon L, Kristensen KS, Svendsen TL. Do we undertreat hypertensive smokers? A Comparison between smoking and non-smoking hypertensives. *Blood Press Monit* 2000; 5(5-6):271-4. doi:10.1097/00126097-200010000-00004
- Verdecchia P, Schillacci G, Borgioni C, Ciucci A, Zampi I et al. Cigarette smoking ambulatory, blood pressure and cardiac hypertrophy in essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13(10):1209-15. doi:10.1097/00004872-199510000-00016
- Linneberg A, Jacobsen RK, Skaaby T, Taylor AE, FluhartyME et al (2015). Effect of Smoking on Blood Pressure and Resting Heart Rate: A Mendelian Randomization Meta-Analysis in the CARTA Consortium. *Circ Cardiovasc Genet* 2015; 8(6):832-841. doi:10.1161/CIRCGENETICS.115.001225
- Skotsimara G, Antonopoulos AS, Oikonomou E, et al. Cardiovascular effects of electronic cigarettes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2019; 26(11):1219-1228. doi:10.1177/2047487319832975
- O'Brien E, White WB, Parati G, Dolan E. Ambulatory blood pressure monitoring in the 21st century. *J Clin Hypertens*. 2018; 20:1108-1111. doi:10.1111/jch.13275
- O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2013; 31:1731-1768. doi:10.1097/HJH.0b013e328328363e964
- T. Gijón-Conde, M. Gorostidi, J.R. Banegas, A. de la Sierra, J. Segura et al. Documento de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA) sobre monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA). *Hiperten Riesgo Vasc*.2019; 36(4):100-212. doi:10.1016/j.hipert.2019.05.002
- Green MS, Jucha E, Luz Y. Blood pressure in smokers and non-smokers: epidemiologic findings. *Am Heart J* 1986; 111:932-40. doi:10.1016/0002-8703(86)90645-9
- Okubo Y, Suwazono Y, Kobayashi E, Nogawa K. An association between smoking habits and blood pressure in normotensive Japanese men: a 5-year follow-up study. *Drug Alcohol Depend*. 2004; 73(2):167-74. doi:10.1016/j.drugalcdep.2003.10.005
- Mann SJ, James GD, Wang RS, Pickering TG. Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertension smokers. A case-control study. *JAMA* 1991; 265(17):2226-8. doi:10.1001/jama.1991.03460170080037
- Verdecchia P, Schilacci G, Borgioni C, Ciucci A, Zampi I et al. Cigarette smoking ambulatory, blood pressure and cardiac hypertrophy in essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13(10):1209-15. doi:10.1097/00004872-199510000-00016
- Kawasaki T, Cujini P, Uezono K, Itoh K, Matsuoka M et al. Evidence from a chronobiometric approach that chronic smokers, although normotensive, show an increase in diurnal blood pressure. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3(3):313-7. doi:10.1097/00043798-199606000-00009
- Gerhardt U, Hans U, Hohage H. Influence of smoking on baroreceptor function: 24 h measurement. *J Hypertens* 1999; 17(7):941-6. doi:10.1097/00004872-199917070-00010
- Youssef G, Nagy S, El-gengehe A, Abdel Aal A, Abdel Hamid M. Masked uncontrolled hypertension: Prevalence and predictors. *Egypt Heart J*. 2018 Dec; 70(4):369-373. doi:10.1016/j.ehj.2018.10.001
- Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, de la Cruz JJ, Gorostidi M et al.. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension. *Eur Heart J*. 2014; 35:3304-3312. doi:10.1093/eurheartj/ehu016
- Ogedegbe G. Causal mechanisms of masked hypertension: socio-psychological aspects. *Blood Press Monit*. 2010; 15:90-92. doi:10.1097/MBP.0b013e328328380df5
- Muntner P, Booth JN 3rd, Shimbo D, Schwartz JE. Is white-coat hypertension associated with increased cardiovascular and mortality risk? *J Hypertens*. 2016; 34:1655-1658. doi:10.1097/HJH.0000000000000983

30. Siven SS, Niiranen TJ, Kantola IM, Jula AM. White-coat and masked hypertension as risk factors for progression to sustained hypertension: the Finn-home study. *J Hypertens.* 2016; 34:54-60. doi:10.1097/HJH.0000000000000750
31. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T et al. Prognosis of "masked" hypertension and "white-coat" hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46:508-515. doi:10.1016/j.jacc.2005.03.070
32. Stanley F, Lutgarde T, Kei A, Yan L, Tine W, et al. The cardiovascular risk of white-coat hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2016; Nov 8;68(19):2033-2043.
33. Green MS, Harari G, Schwartz K. Cigarette smoking related to ambulatory blood pressure and heart rate. *Am Heart J* 1991; 121:1569-70. doi:10.1016/0002-8703(91)90177-J
34. Fernández J, Sanz V, Garrido P, López E. Riesgo cardiovascular: evaluación del tabaquismo y revisión en atención primaria del tratamiento y orientación sanitaria. Estudio RETRATOS. *Aten Primaria.* 2011; 43(11):595-603. doi:10.1016/j.aprim.2010.10.005
35. Sumartiningsih S, Lin HF, Lin JC. Cigarette smoking Blunts exercise-induced heart rate response among Young adult male smokers. *Int J Environ Public Health.* 2019; 16(6):1032. doi:10.3390/ijerph16061032
36. Hristanto A, Adiwinata R, Suminto S, Kurniawan BN, Christianity F et al. Nocturnal Hypertension: Neglected issue in comprehensive hypertension management. *Acta Med Indones.* 2016; 48(1):76-82.
37. Hermida RC, Ayala DE, Fernandez JR, Mojón A, Crespo JJ et al. Bedtime blood pressure chronotherapy significantly improves hypertension management. *Heart Fail Clin.* 2017; 13(4):759-773. doi:10.1016/j.hfc.2017.05.010
38. Manterola C, Otzen T. Los sesgos en investigación clínica. *Int. J. Morphol.* 2015; 33(3):1156-1164. doi:10.4067/S0717-95022015000300056
39. Manea V, Pop P, Pop L. High prevalence of non dippers hypertensive diabetic patients: The role of ambulatory blood pressure monitoring in effective treatment." *Atherosclerosis.* 2016; 252:142. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.706