



Original

La hipertensión arterial en el paciente herniado: ¿patología concomitante o relación causal?☆

Vicente Martí Martí*

Unidad de Pared Abdominal, Servicio de Cirugía General, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

INFORMACIÓN DE ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de febrero de 2013

Aceptado el 5 de marzo de 2013

Palabras clave:

Hernia

Hipertensión arterial

Pared abdominal

Factores predisponentes

RESUMEN

Hoy se considera a la hernia como una perturbación de la homeostasis de los constituyentes celulares o de la matriz extracelular de fascias y músculos. Toda agresión a la matriz extracelular facilitará la hernia. La hiperfunción del sistema renina-angiotensina provoca fibrosis. Muchos fármacos consumidos por los hipertensos alteran la homeostasis de la matriz extracelular.

Nuestros objetivos fueron valorar si hay relación entre la hernia y la hipertensión, analizar los fármacos que consumen los hipertensos y comparar la prevalencia de hipertensión arterial con otros factores de riesgo para la hernia.

La muestra es de 1818 pacientes de un promedio de 64 años de edad y operados entre 1998 y 2012. Comparamos la prevalencia de hipertensión arterial entre los herniados y la población general, verificamos el consumo de fármacos antifibróticos por parte de todos los pacientes de la muestra y calculamos la prevalencia de varios factores de riesgo para la hernia.

La prevalencia de hipertensión arterial en la muestra es del 55.1%, superior a la de la población general. También es superior en todos los grupos de edad. Los hipertensos consumen 3.3 medicamentos antifibróticos de media; los no hipertensos, 1.1. La prevalencia de hipertensión es similar o superior a la herniosis, tabaquismo, historia familiar, obesidad, diabetes y cáncer.

La hipertensión arterial, como consecuencia de sus medios de tratamiento, debe ser considerada como un factor adquirido en la génesis de la hernia, riesgo que es similar al de otros factores reconocidos como causantes de hernia.

© 2013 Sociedad Hispanoamericana de Hernia. Publicado por Elsevier España, S.L.

Todos los derechos reservados.

☆Parte del original ha sido presentado a congresos: Congreso Nacional de cirugía de la Pared Abdominal. Santiago de Compostela, 2005. Comunicación oral: *Hipertensión arterial y fármacos antihipertensivos en pacientes operados de hernia incisional*; Congreso Nacional de Cirugía de la Pared Abdominal. Santiago de Compostela, 2005. Comunicación oral: *Incidencia de la hipertensión arterial comparada con la de otros antecedentes en una serie de 308 pacientes operados de eventración*; Congreso Nacional de Cirugía de la Pared Abdominal. Valencia, 2007. Ponencia en mesa redonda: *Otros factores de riesgo en el origen de la hernia*; Congreso Internacional de la Sociedad Europea de la Hernia. Sevilla, 2008. Comunicación oral: *Antihypertensive drugs as cause of primary and incisional hernia*; Congreso Nacional de Cirugía. Madrid, 2010. Comunicación oral: *Indagaciones sobre un cisne negro*; Congreso Nacional de Cirugía de la Pared Abdominal. Bilbao, 2011. Ponencia en mesa redonda: *Descolagenización y medicamentos*; Congreso Internacional de Cirugía de la Pared Abdominal. Nueva York, 2012. Presentación en póster: *A black swan*.

*Autor para correspondencia: C/ Salamanca, 52, pta. 24, 46005 Valencia, España. Tel.: 626 833 447.

Correo electrónico: vimartimarti@gmail.com (V. Martí Martí).

Arterial hypertension in patients with abdominal wall hernia: Comorbidity or causality?

ABSTRACT

Keywords:

Hernia
Arterial hypertension
Abdominal wall,
Causality

Nowadays, hernia is considered as a disturbance of homeostasis of cellular or matrix extracellular components in fascias and muscles. Any damage to the extracellular matrix facilitates the hernia. Hyperfunction of renin-angiotensin system will result in fibrosis; many drugs consumed by people with hypertension disrupt homeostasis of the extracellular matrix.

Our objectives were to assess whether there is association between hernia and hypertension, to analyze drugs consumed by hypertensive patients and to compare the prevalence of hypertension to that of other risk factors for hernia.

The sample had 1818 patients, with an average age 64 years, underwent surgery between 1998 and 2012. We compared the prevalence of hypertension between herniated people and general population. We verified the use of antifibrotic drugs by all patients in the sample. We estimated the prevalence of several risk factors for hernia.

The prevalence of hypertension in the sample is 55.1%, higher than in the general population. It is also higher in all age groups. Hypertensive and herniated patients consumed 3.3 antifibrotic drugs on average; herniated non-hypertensive patients consumed on average 1.1 drugs. The prevalence of hypertension is similar to or higher than the herniosis, smoking, family history, obesity, diabetes or cancer.

Hypertension, due of their means of treatment, should be considered as a acquired agent in the genesis of hernia. The risk have the same strength that other factors known to cause hernia.

© 2013 Sociedad Hispanoamericana de Hernia. Published by Elsevier España, S.L.

All rights reserved.

Introducción y objetivos

Los dos tipos de dehiscencia de la pared abdominal son la hernia y la evisceración. Las hernias primarias e incisionales son las que afrontamos de forma habitual, mientras que las paralíticas y traumáticas son más raras.

La hernia primaria puede originarse por causas congénitas, tal como sucede en los niños o jóvenes¹. A otros individuos, la iatrogenia quirúrgica de vecindad les destruye los mecanismos de cierre y protección de los orificios naturales del abdomen, generando los diversos tipos de hernia primaria². Pero hoy en día se considera que la hernia se debe a la perturbación de la homeostasis de los constituyentes celulares y de la matriz extracelular de fascias y músculos³; la consecuencia local de dicha perturbación, cuando afecta a las estructuras de protección de los orificios herniarios, sería la hernia⁴.

La hernia incisional puede tener un origen iatrogénico, causada por un cierre incorrecto de la incisión laparotómica⁵, o puede causarse también por el deterioro del proceso cicatricial, por causas tanto temporales (tales como la infección⁶) como permanentes (por ejemplo, las ya citadas alteraciones de la matriz extracelular⁷).

Por ello, las circunstancias que afecten al metabolismo de la matriz extracelular, dependiendo de su grado de afectación y de su asociación a otros factores, facilitarán la apari-

ción tanto de la hernia primaria como de la hernia incisional. Estos factores pueden ser intrínsecos (como los genéticos hereditarios) o extrínsecos (habitualmente, tóxicos). Conocida es la toxicidad que la nicotina provoca sobre la matriz extracelular, debida al desbalance entre proteasas y sus inhibidores (tanto séricas como metaloproteasas⁸). Sin embargo, es mucho menos conocido entre los cirujanos el papel tóxico que ejercen sobre la matriz extracelular numerosos fármacos (que son utilizados masivamente por la población hoy en día⁹).

En la regulación de la presión arterial participan diversos sistemas. El más importante es el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Estas hormonas no solo participan en el ajuste de la tensión, sino también en otras funciones orgánicas. Una de las principales es la de remodelación tisular. La angiotensina-II es el más importante factor de crecimiento de los tejidos mesenquimales, incluido el muscular y el conectivo¹⁰. El fibroblasto contiene receptores específicos para la angiotensina-II, cuya activación genera crecimiento celular y aumento de la síntesis de colágeno (acción independiente de la vasopresora). La hiperfunción del sistema renina-angiotensina, además de hipertensión arterial, también provoca fibrosis¹¹.

El paciente hipertenso suele consumir simultáneamente varios fármacos, bien para rebajar las cifras tensionales, bien para tratar alguna de sus patologías concomitantes.

Muchos de estos fármacos presentan un efecto antifibrótico, de origen diverso, efecto que es considerado como terapéutico ya que palía o mejora una de las complicaciones más frecuentes de la hipertensión arterial: la miocardiopatía hipertrófica¹².

Fármacos hipotensores

Antiangiotensinas

Fármacos muy consumidos por los pacientes hipertensos son aquellos que impiden la acción de la angiotensina-II: inhibidores de la ECA y ARA-II. Estos medicamentos son pautados no solo con el objetivo de tratar la hipertensión, sino también por su manifiesta acción antifibrótica, ya que reducen la fabricación del colágeno y alteran el equilibrio entre la síntesis de colágeno tipo I (forma madura) y colágeno tipo III (forma inmadura). Dado que dicho efecto es sistémico, ocurre en todo el organismo¹³.

Bloqueantes adrenérgicos

Los hipertensos consumen otros medicamentos que pueden alterar la síntesis de los tejidos. Las hormonas con efecto adrenérgico también presentan cierta función en la regulación del tejido conectivo, y los fármacos que bloquean sus receptores frenarían dicho efecto¹⁴.

Calcioantagonistas

El mediador intracelular de las hormonas cardiovasculares, así como del efecto estimulante de los factores de crecimiento, es el ión calcio¹⁵. Además, se reconoce que los calcioantagonistas aceleran la degradación de la elastina¹⁶, por lo que se les reconoce cierto papel en la etiología del aneurisma de aorta abdominal¹⁷.

Diuréticos

Otros fármacos empleados por los hipertensos son los diuréticos. El mecanismo de acción de los antialdosterónicos está relacionado con la angiotensina-II, y se prescriben por su alto efecto antifibrótico¹⁸; también lo está otro tipo de diuréticos, como los tiazídicos o los de asa provocan alteraciones de la síntesis del colágeno¹⁹.

Fármacos para enfermedades concomitantes

Las enfermedades concomitantes que sufren los hipertensos les obligan a consumir otros fármacos relacionados con la fibrosis.

Estatinas

Las dislipemias son tratadas con estatinas, a las que se les reconoce efecto antifibrótico, tanto por su actuación sobre los fibroblastos como sobre la degradación del colágeno²⁰.

Hematológicos

La enfermedad coronaria o vascular periférica obliga a muchos hipertensos a consumir antiagregantes plaquetarios, algunos con efectos antiinflamatorios y que alterarán la función de algunos de los factores de crecimiento liberados por las plaquetas²¹, o los antivitaminas K, que perturban la homeostasis del calcio en la matriz extracelular²².

Antiácidos

Para proteger la mucosa gástrica de la agresión de los fármacos tomados por estos enfermos, también consumen diversos tipos de antiácidos. El co-encima de las hidroxilasas que participan en la síntesis del colágeno y de la elastina es la vitamina C; el pH gástrico alto disminuye la absorción y el nivel plasmático de dicha vitamina²³. Ello puede provocar un escorbuto clínico o subclínico que «descolagenizará» los tejidos.

Otros fármacos

Corticoides, inmunosupresores, citostáticos, varios.

Tres son los objetivos de esta revisión:

- El primero, valorar si existe en nuestros pacientes alguna relación entre la presencia de los diferentes tipos de hernia de la pared abdominal y el consumo de fármacos antihipertensivos.
- El segundo, analizar el consumo total de fármacos considerados como antifibróticos (antihipertensivos u otros) por los pacientes hipertensos y herniados.
- Y por último, el tercer objetivo fue comparar la prevalencia de la hipertensión arterial (en tratamiento) con la de varios reconocidos factores de riesgo para la hernia.

Material y métodos

Analizamos una muestra constituida por 1818 pacientes (1043 varones y 775 mujeres), operados de diversos tipos de hernias de la pared abdominal (tabla 1), con un promedio de edad de 64.6 años (rango: 20-97).

Verificamos la cantidad de individuos que en el momento de ser operados de su hernia sufrían hipertensión arterial. Consideramos como hipertenso (tomador de medicamentos antihipertensivos) a aquel paciente diagnosticado de hipertensión por su especialista correspondiente y al que se le ha pautado tratamiento apropiado (farmacológico, dietético o ambos). No registramos las cifras tensionales del enfermo ni la duración del tratamiento.

Verificamos todos los fármacos que utilizan cada uno de los pacientes de la muestra, registrando aquellos a los que se les reconoce algún tipo de efecto perturbador de la homeostasis de la matriz extracelular.

Los pacientes fueron operados entre 1998 y 2012 por un mismo equipo quirúrgico que pertenecía a un servicio de

Tabla 1 – Tipos de hernia padecidos por los pacientes de la muestra

Hernia incisional	921
Hernia inguinal lateral	403
Hernia inguinal medial	202
Hernia umbilical	168
Hernia femoral	53
Hernia epigástrica	40
Hernia de Spiegel	26
Hernia obturatriz	4
Hernia de Grynfelt	1

Cirugía General de un hospital terciario. Los casos habían sido seleccionados como cirugía compleja (bien por el tipo de hernia, bien por patología acompañante). Los casos de cirugía no compleja (no incluidos) son remitidos a un hospital satélite en el que la hipertensión arterial no es causa de exclusión.

Comparamos la prevalencia de hipertensión arterial (diagnosticada y tratada) en los operados de hernias con la prevalencia de hipertensión arterial en la población general adulta del área a la que pertenecen los operados, según datos publicados en encuesta de salud de población activa²⁴. La comparación la realizamos por grupos de edad.

Finalmente, analizamos la prevalencia de algunos factores reconocidos como de riesgo para la hernia que presentan los operados (como la herniosis, el tabaquismo, la historia familiar, la obesidad, la diabetes y el cáncer) y la comparamos con la de la hipertensión arterial.

Los datos se recogieron mediante protocolo diseñado por nosotros, que se cumplimentó en el momento de la interven-

ción. Fueron introducidos en una base de datos de Microsoft® Office Access, también diseñada por nosotros, y tratados mediante hoja de cálculo de Microsoft® Office Excel.

Se trata de un estudio descriptivo en el que se han calculado los porcentajes de prevalencia. Los resultados se analizan en función de variables independientes, como grupos de edad, sexo, tipo de hernia, cantidad de fármacos y factores de riesgo.

Resultados

En la muestra estudiada, del total de los 1818 pacientes operados de los diversos tipos de hernia, la prevalencia de hipertensión arterial (en tratamiento) fue de 1001 pacientes (el 55.1%). Los varones hipertensos fueron 531 (el 51%); y las mujeres, 470 (el 60.7%).

Los estudios acerca de la prevalencia de la hipertensión arterial en España informan de que afecta al 40% de la población total, aunque las cifras son variables y, según algunos estudios, puede variar entre el 40-60%, dependiendo de la edad²⁵. Al comparar por grupos de edad, comprobamos que la cantidad de hipertensos en la muestra de herniados es considerablemente superior a la de los hipertensos que hay entre los mismos grupos de edad de la población general (tabla 2).

La hipertensión arterial aparece de forma diferente en los diversos tipos de hernia estudiados (tabla 3). Vimos más hipertensos en los que padecían hernia umbilical o hernia epigástrica.

También comprobamos los fármacos consumidos por cada uno de los individuos de la muestra estudiada. En la tabla 4 reflejamos los medicamentos con cualquier efecto pertur-

Tabla 2 – Prevalencia de hipertensión arterial entre la población general y entre la muestra de pacientes herniados

Edad	Encuesta población activa (CV)					Muestra estudiada				
	Hipertenso		No hipertenso		Total	Hipertenso		No hipertenso		Total
16-24	0	0.0%	336	100%	336	1	10.0%	9	90.0%	10
25-44	24	2.1 %	1120	97.9%	1144	28	21.1%	105	78.9%	133
45-64	233	21.5 %	848	78.5 %	1082	294	44.3%	370	55.7 %	664
65-74	207	41.6%	291	58.4%	498	333	62.1%	203	37.9%	536
75-84	126	42.2%	173	57.8%	299	278	71.3%	112	28.7%	390
85 o más	53	44.2%	67	55.8%	120	53	62.4%	32	37.6%	85
					3479					1818

CV: Comunidad Valenciana.

Tabla 3 – Tipos de hernias entre hipertensos

Tipo de hernia	Hipertensos	Porcentaje
Hernia incisional	481	(de 921) 52.2%
Hernia inguinal lateral	214	(de 403) 51.3%
Hernia inguinal medial	118	(de 202) 58.4%
Hernia umbilical	111	(de 168) 66.1%
Hernia femoral	30	(de 53) 56.6%
Hernia epigástrica	26	(de 40) 65.0%
Hernia de Spiegel	17	(de 26) 65.4%
Hernia obturatriz	3	(de 4) 75.0%
Hernia de Grynfelt	1	(de 1) 100%

no son rechazados para la cirugía, sí que lo son aquellos que presentan las múltiples comorbilidades que la hipertensión conlleva. Por ello, no hemos aplicado otras variables estadísticas: solo expresamos porcentajes. Y creemos que los resultados obtenidos son capaces de absorber los citados sesgos.

La relación causa-efecto de cualquier fenómeno biológico no suele ser lineal: es, más bien, caótica³⁰. Posiblemente, la acción de los fármacos antifibróticos citados no es determinante de la aparición de la hernia. Pero el cóctel medicamentoso que reciben los hipertensos, unido a otros factores pre-disponentes, sí favorece la aparición de todo tipo de hernias. No ha sido nuestra intención averiguar cuál de todos los fármacos tiene más efecto antifibrótico; dicho efecto no tiene por qué estar relacionado con la cantidad de individuos que lo toman. Sabemos que algunos fármacos de los analizados se consumían de forma permanente, y otros de forma temporal. También hemos de tener en cuenta que nuestra selección fue de pacientes operados, por lo que algunos consumidores de drogas con efecto antifibrótico potente, necesarias para el tratamiento de enfermedades graves (por ejemplo, las neoplásicas), decidieron no operarse de su hernia. Otra particularidad farmacológica es que los efectos de muchas drogas pueden ser opuestos, dependiendo de circunstancias tales como la dosis o el órgano sobre el que actúen³¹; y no debemos olvidar que el efecto vasodilatador de cualquier antihipertensivo mejorará la perfusión de tejidos y de las heridas³², facilitando su homeostasis.

La prevalencia de la hipertensión arterial es diferente según el sexo de los pacientes herniados, tal como también ocurre con las diversas complicaciones derivadas de la enfermedad cardiovascular hipertensiva³³, siendo mayor en mujeres. No sabemos a qué se debe esto, aunque posiblemente sea consecuencia de la potenciación de factores hormonales en mujeres posclimáticas.

Pensamos, pues, que la hipertensión arterial –como consecuencia de sus medios de tratamiento– debe ser considerada como un factor adquirido adicional en la génesis de cualquier tipo de hernia; riesgo que es de una intensidad similar o superior a la de otros factores reconocidos como causantes de hernia.

Esta circunstancia debe ser conocida por todo cirujano, y ha de tenerla en cuenta al reconstruir la pared tras la cirugía, adoptando (si es necesario) medidas especiales de cierre en los tomadores de estos fármacos. También ha de tenerse en cuenta por parte de los especialistas en pared abdominal a la hora de aplicar técnicas de corrección de hernias que eviten su recidiva.

Estas observaciones, de base epidemiológica, deberán ser confirmadas mediante nuevos estudios de tipo biológico o bioquímico. Se deberán estudiar otros campos de la cirugía además de la pared abdominal, ya que el riesgo de dehiscencia podría ocurrir en cualquier tipo de sutura, y deben completarse estudiando el efecto de los fármacos desde el punto de vista cardiovascular, averiguando de manera prospectiva cuántos hipertensos se hernian tras iniciar el tratamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Grosfeld JL. Hernias inguinales en lactantes y niños. Nihus condom hernia. 3.ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 1991. p. 93-114.
- Tobin G, Clark S, Peacock E. A neuromuscular basis for development of indirect inguinal hernia. Arch Surg. 1976;111:464-6.
- Wirtschafter ZT, Bentley JP. Hernias as a collagen maturation defect. Ann Surg. 1964;160:852.
- Bendavid R. The unified theory of hernia formation. Hernia. 2004;8:171-6.
- Vidal-Sans J, Fernández Llamazares J. Eventraciones, procedimientos de reconstrucción de la pared abdominal. Barcelona: Jims; 1986. Capítulo 1. p. 1-33.
- Hartel W, Becker HP. Natural history and patient-related factors. Incisional hernia. Berlín-Heidelberg-Nueva York: Springer-Verlag; 1999. p. 110-6.
- Read RC. Metabolic aspects of hernia disease. Abdominal wall hernias, principles and management. Nueva York: Springer-Verlag; 2001. p. 138-42.
- Cannon DJ, Read RC. Metastatic emphysema: a mechanism for acquiring inguinal herniation. Ann Surg. 1981;194: 270-8.
- Hartel W, Becker HP. Natural history and patient-related factors. Incisional hernia. Berlín-Heidelberg-Nueva York: Springer-Verlag; 1999. p. 110-6.
- Weber KT. Angiotensin II and connective tissue: homeostasis and reciprocal regulation. Regul Pept. 1999;82:1-17.
- Laviades C, Varo N, Fernández J, Mayor G, Gil MJ, Monreal I, Díez J. Abnormalities of the extracellular degradation of collagen type I in essential hypertension. Circulation. 1998;98:535-40.
- López B, González A, Varo N, Laviades C, Quejereta R, Díez J. Biochemical assessment of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. Hypertension. 2001;38:1222.
- Varo N, Etayo JC, Zalba G, Beaumont J, Iraburu MJ, Montiel C, et al. Losartan inhibits the post-transcriptional synthesis of collagen type I and reverses left ventricular fibrosis in spontaneously hypertensive rats. J Hypertens. 1999;17:107-14.
- Weber KT. Angiotensin II and connective tissue: homeostasis and reciprocal regulation. Regul Pept. 1999;82:1-17.
- Katz AM. Angiotensin II: Hemodynamic regulator or growth factor. J Mol Cell Cardiol. 1990;22:739-47.
- Boile J, Loftus I, Goodall S. Amlodipine potentiates metalloproteinase activity and accelerates elastin degradation on a model of aneurysmal disease. Endovasc Surg. 1998;16:408-14.
- Wilmink A, Vardulaki KA, Hubbard CS, Day N, Ashton HA, Scott AP, et al. Are antihypertensive drugs associated with abdominal aortic aneurysms? J Vasc Surg. 2002;36:751-7.
- Nguyen Dinh Cat A, Jaisser F. Extrarenal effects of aldosterone. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2012;21:147-56.
- López B, González A, Hermida N, Laviades C, Díez J. Myocardial fibrosis in chronic kidney disease: potential benefits of torsemide. Kidney Int Suppl. 2008;111:19-23.
- Tziakas DN, Chalikias GK, Stakos DA, Papanas N, Chatzikiyiakou SV, Mitrousi K, et al. Effect of statins on collagen type I degradation in patients with coronary artery disease and atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2008;101:199-202.
- Heldin CH, Ronnstrand L. Characterization for the receptor for platelet-derived growth factor on human fibroblasts: demonstration on an intimate relationship with a 185,000-dalton substrate for the platelet-derived growth factor-stimulated kinase. J Biol Chem. 1983;258:10054-61.

22. Vermeer C. Vitamin K: the effect on health beyond coagulation, an overview. *Food Nutr Res.* 2012;56. doi:10.3402/fnr.v56i0.5329.
23. Henry EB, Carswell A, Wirz A, Fyffe V, McColl KE. Proton pump inhibitors reduce the bioavailability of dietary vitamin C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:539-45.
24. Encuesta de Salud de la Comunidad Valenciana. Conselleria de Sanitat. Direcció General de Ordenació, Evaluació e Investigació Sanitaria. 2010. p. 134. Disponible en: <http://www.san.gva.es>. [consultado 2010]
25. Banegas JR. Epidemiología de la hipertensión arterial en España. Situación y perspectivas. *Hipertensión.* 2005;22:353-62.
26. Popper KR. Conjeturas y refutaciones, el desarrollo del conocimiento científico. Barcelona: Paidós Ibérica; 2008.
27. Junge K, Klinge U, Klosterhalfen B, Rosch R, Stumpf M, Schumpelick V. Review of wound healing with to an unrepairable abdominal hernia. *Eur J Surg.* 2002;168:67-73.
28. Di Mario F, Leandro G, Battaglia G, Pilotto A, Del Santo P, Vianello F, et al. Do concomitant diseases and therapies affect the persistence of ulcer symptoms in the elderly? *Dig Dis Sci.* 1996;41:17-21.
29. Rodríguez JI, Codina A, Ruiz B, Roig J, Gironés J, Pujadas M, et al. Factores de riesgo de dehiscencia aguda de la pared abdominal tras laparotomía en adultos. *Cir Esp.* 2005;77:280-6.
30. Gleick J. *Caos: la creación de una ciencia.* Barcelona: Seix Barral; 1988.
31. Clarke RJ, Mayo G, Price P, Fitzgerald GA. Suppression of thromboxane A2 but not of systemic prostacyclin by controlled-release aspirin. *N Engl J Med.* 1991;325:1137-41.
32. İlhan YS, Bulbul N, Kirkil C, Ozercan R, Seckin D. The effect of an angiotensin converting enzyme inhibitor on intestinal wound healing. *J Surg Res.* 2005;128: 61-5.
33. Gijón-Conde T, Banegas JR. Enfermedad cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial: diferencias por género a partir de 100.000 historias clínicas. *Rev Clin Esp.* 2012;212:55-62.