

Consideraciones sobre la Aspirina

A. Zarzuelo / M. J. Romero / J. Jiménez

Introducción

La Aspirina (ácido acetilsalicílico), que en 1999 cumplirá 100 años de su salida al mercado, es probablemente uno de los fármacos mejor conocido y más usado en el mundo, dispensándose más de 100.000.000.000 de comprimidos cada año, que colocados uno al lado del otro darían 4 veces la vuelta a la tierra. Este fármaco, además de ser uno de los más vendidos y más reconocidos por su eficacia terapéutica en múltiples tratamientos, se ha convertido en un referente y en una cita obligada en los múltiples trabajos científicos que se realizan en todo el mundo. Prueba de ello, es que en estos dos últimos años ha sido protagonista en más de 2.000 artículos publicados. En esta revisión pretendemos hacer algunas consideraciones sobre el pasado, presente y futuro de la aspirina, intentando profundizar en las nuevas aplicaciones de este fármaco. La aspirina no sólo tiene su historia como todos los fármacos, sino que ha hecho historia, entrando a formar parte de la cultura popular gracias a su enorme éxito social. En este sentido, podemos destacar la cita de don José ORTEGA Y GASSET en *La rebelión de la masas*, afirmando: «La vida del hombre medio es hoy más fácil, cómoda y segura que la del más poderoso en otro tiempo. ¿Qué le importa no ser más rico que otros si el mundo lo es y le proporciona magníficos caminos, ferrocarriles, telégra-

fos, hoteles, seguridad corporal y aspirina?». En la actualidad, y según una encuesta realizada por la revista *Newsweek* en 1996, la aspirina ha sido considerada como uno de los grandes inventos del siglo junto con el automóvil, la bombilla, el teléfono y la televisión (1).

Pasado de la aspirina

La aspirina tiene su predecesor en el mundo natural, al igual que otros muchos fármacos del arsenal terapéutico, concretamente en la corteza de sauce. El empleo de esta corteza con fines medicinales se remonta a la antigüedad, haciendo referencia de su uso como analgésico en unas tablillas de barro encontradas en Mesopotamia pertenecientes al reinado del rey Asurbanipal varios decenios antes de Cristo. Dioscorides en el siglo I describe numerosas indicaciones de esta corteza y hojas, principalmente para el dolor, la fiebre y la excitación genital excesiva.

La utilización empírica del sauce prosiguió con éxito a través de los siglos. Pero fue necesario esperar hasta el siglo XIX, con el desarrollo de la química de extracción y de síntesis para identificar y aislar los principios activos responsables de estas virtudes que indicaba la medicina popular, aislando primero la salicina y posteriormente obteniendo el ácido salicílico. Este ácido tenía un gran interés terapéutico en el reuma-

Palabras clave: Aspirina, presente y futuro.

Fecha de recepción: Mayo 1998.



tismo articular (demostrado por RIESS y STRICKER en 1876), así como frente al dolor y la fiebre, pero provocaba efectos irritantes en las mucosas y en especial en la del estómago, por lo que era muy mal tolerado. Su sal sódica, si bien se reveló algo menos agresiva que el ácido, era mal aceptada por causa de sabor muy amargo.

Intentando paliar este problema de intolerancia del ácido salicílico, Félix HOFFMAN, químico-farmacéutico de la Bayer, elaboró en 1897 un procedimiento de acetilación de este ácido utilizable a escala industrial, obteniendo el ácido acetilsalicílico, un producto puro y estable. La pequeña historia cuenta que el padre de HOFFMANN sufría poliartritis reumatoidea y ya no soportaba su dosis diaria de ácido salicílico. La compañía alemana Bayer decidió lanzar al mercado este producto en 1899 con el nombre de Aspirina. Rompiendo con la costumbre,

se escogió un nombre no químico para el nuevo medicamento. Este nombre procede de «A» en referencia al proceso de acetilación; de «Spir» por *Spirea ulmaria*, el género de la planta de donde se obtiene el ácido salicílico, y el sufijo «ina» muy utilizado en los productos farmacéuticos.

La aspirina se introduce rápidamente en casi todas las disciplinas médicas como anti-reumático, analgésico y antipirético. Este fármaco elimina o alivia las molestias, mejora el estado en general y a causa de su buena tolerancia puede administrarse durante un tiempo considerable. También se recomienda su uso para combatir dolencias en las que concurre inflamación de algún tipo, como en el caso de rinitis o amigdalitis, tuberculosis o afecciones oculares reumáticas. Por otra parte, actúa mejorando enormemente los dolores de cabeza, la dismenorrea y los dolores musculares. Nume-

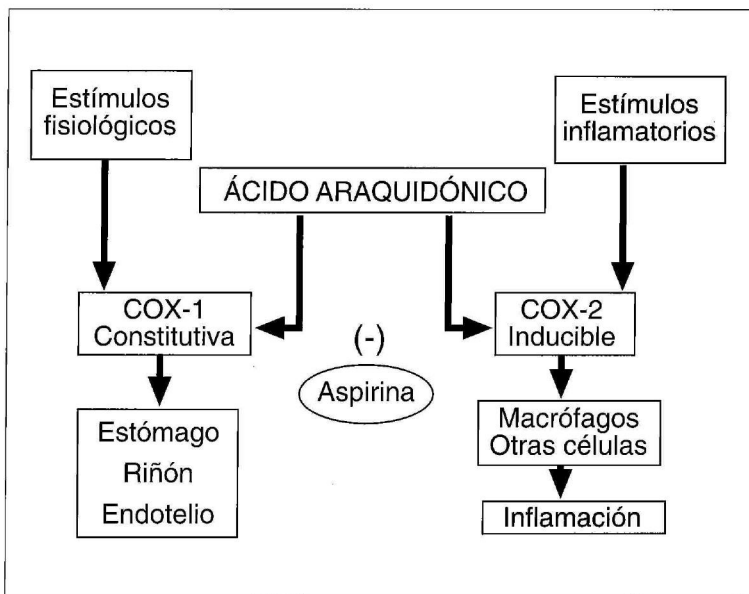


Figura 1.-Diferentes ciclooxigenasas y procesos en los que están implicados.

rosas publicaciones del primer cuarto de siglo recomiendan tomar aspirina para aliviar la fiebre y el dolor, prueba de que en aquel entonces era un remedio muy popular. Así, en el periódico de Colonia *Stadt Anzeiger*, recomendaba en 1924 para combatir la gripe «al sentir los primeros síntomas, meterse en la cama con una bolsa de agua caliente en los pies, beber infusiones de manzanilla o un grog (ron hervido con agua y azúcar) y tomar tres comprimidos de aspirina al día» (1).

Éstas fueron sus tres primeras indicaciones, que hoy en día se siguen manteniendo. Sin embargo, durante más de 70 años la utilización de la aspirina ha sido totalmente empírica, se hablaba del «medicamento maravilloso que no entiende nadie» (*New York Time* 1970). En 1971, John VANE y su equipo publican en *Nature* (2) un trabajo que dilucida el mecanismo de acción de la aspirina, demostrando que inhibía la ciclooxigenasa en homogenados de pulmón de cobaya, por lo que impide la formación de prostaglandinas, investigaciones que le valieron el Premio Nobel de Medicina. Este mecanismo permitió explicar los efectos terapéuticos de la aspirina, como el antiinflamatorio, antipirético y analgésico, así como algunos de sus efectos adversos como los digestivos o los renales. Actualmente se ha demostrado que existen dos ciclooxigenasas, la COX1 y la COX2, la primera localizada en estómago, riñón y plaquetas y responsable de los efectos fisiológicos de las prostaglandinas y la segunda responsable de la síntesis de las prostaglandinas implicadas en los procesos inflamatorios (Fig. 1). La aspirina inhibe ambas ciclooxigenasas, pero este descubrimiento ha permitido abrir un campo de investigación dirigido a buscar fármacos que inhibieran la COX2 sin afectar a la COX1, estos serían antiinflamatorios con escasos efectos digestivos o renales (3, 4).

Presente de la aspirina

Las tres indicaciones por las que se empleaba la aspirina, antiinflamatorio, analgésico y antipirético, se siguen manteniendo

en la actualidad, pero es su efecto como antiagregante plaquetario el que ha originado una nueva revolución por su utilización en la prevención de la trombosis arterial, una de las mayores causas de mortalidad en los países desarrollados.

Existen numerosos trabajos que demuestran la utilidad de la aspirina para la prevención secundaria de los ataques isquémicos tanto cardíacos como cerebrales (5, 6, 7). Sin embargo, se han planteado una serie de cuestiones en relación con el empleo de este fármaco tales como: ¿Es útil la aspirina en la prevención primaria de los ataques isquémicos?, ¿Qué es más conveniente utilizar dosis bajas o altas de aspirina?, ¿Es la aspirina efectiva en la prevención de los trombos de origen venoso?

Para resolver estas y otras preguntas se reunieron diversos autores, que habían publicado en la década de los 90 informes acerca de la terapia antitrombótica, para poner al día algunos de los conceptos sobre este tema y establecer algunos criterios acerca de la utilidad clínica de esta modalidad terapéutica (8). Algunas de las conclusiones que señalan estos autores son:

- La eficacia de la aspirina en la prevención del tromboembolismo arterial se confirma: reduce la incidencia de infartos de miocardio (o muerte a causa de ello) en pacientes varones de más de 50 años, mujeres asintomáticas entre 50 y 65 años, pacientes con angor inestable, sujetos con infarto agudo o pacientes con patología vascular cerebral.
- La aspirina no es útil para la prevención primaria del infarto, es decir para prevenir infartos en personas sanas, sin especiales factores de riesgo.
- La aspirina es un efectivo agente anti-trombótico con dosis de 75 mg o, incluso, de 30 mg, si bien el consenso está en que las dosis bajas oscilan entre los 75 mg y los 100 mg. En la tabla I se recogen las dosis mínimas efectivas propuestas, según el trastorno tromboembólico.
- El uso conjunto de warfarina y aspirina aumenta la eficacia de la primera en la prevención de tromboembolismos y muerte por

vasculopatías en pacientes con prótesis valvulares cardíacas; aunque la combinación de ambas (a dosis altas de aspirina) aumenta el riesgo de hemorragia gastrointestinal, no se da (a niveles importantes) si la dosis de aspirina son bajas.

– El aumento de riesgo de hemorragia cerebral atribuido a la aspirina es muy pequeño y está ampliamente compensado por los claros beneficios que supone para la prevención del infarto cerebral en pacientes con alto riesgo de sufrir dicha patología. Sin embargo, no está compensado cuando el riesgo escaso, ya que el peligro de hemorragia cerebral supera los beneficios en la prevención del infarto cerebral.

– Aunque la aspirina es efectiva en la prevención del accidente vascular cerebral en pacientes con fibrilación auricular, no lo es tanto como los anticoagulantes orales.

– Comparado con otras formas de profilaxis, la aspirina tiene probablemente una eficacia más limitada en la prevención del tromboembolismo venoso, por lo que no es de primera elección en su prevención en pacientes intervenidos de cirugía ortopédica.

– La ticlopidina, un inhibidor de la función plaquetaria pero con un mecanismo de acción diferente al de la aspirina, es efectiva en la prevención de las complicaciones de la aterosclerosis y se debe considerar como

una alternativa en pacientes que no toleran la aspirina.

Mecanismo de acción

En la década de los setenta se demostró que el efecto antiagregante de la aspirina se centraba en la inhibición irreversible de la ciclooxigenasa, con lo que evita la formación del tromboxano A₂, agente implicado en la agregación plaquetaria. Más adelante, Moncada y colaboradores, demostraron que la aspirina también dificultaba la síntesis de prostaciclina, mediador producido por el endotelio vascular, con un potente efecto antiagregante, por lo que en este sentido la aspirina sería proagregante plaquetario.

La evidencia clínica demuestra, sin embargo, que su acción antiagregante es, con mucho, más potente que la opuesta y que la modulación de dichas acciones está relacionada con la dosis. Una posible explicación a este hecho, puede radicar en que la plaqueta no tiene núcleo por lo que al ser la inhibición del enzima irreversible, esta no puede sintetizar más tromboxano, sin embargo el endotelio vascular si posee núcleo y por tanto podría sintetizar nueva ciclooxigenasa y producir más prostaciclina. Esta explicación nos permite justificar la razón de que dosis bajas de aspirina puede ser preferible, no sólo por evitar efectos secundarios,

Tabla 1. Trastornos embólicos en los que la aspirina se ha mostrado activa y dosis mínima efectiva

Trastorno	Dosis mínima efectiva (mg)
Angor estable e inestable	75
Infarto agudo de miocardio	160
Isquemia cerebral transitoria y AVC incompleto	75
Cirugía by-pass coronaria-aorta	
Oclusión aguda	100-325
Fibrilación auricular	325 (1)
Prótesis valvulares cardíacas	100 (2)

(1) No tan efectiva como la Warfarina.

(2) Combinada con Warfarina.

el sulindac produce en humanos una regresión de pólipos en el colon de pacientes con poliposis familiar.

Estos trabajos llevaron a realizar una serie de estudios epidemiológicos que pudieran demostrar si la aspirina y otros AINE podrían prevenir el riesgo de cáncer de colon. Uno de los primeros trabajos fue realizado por THUN *et al.*, en 1991 (14), que estudia la mortalidad por cáncer de colon en una muestra de más de 600.000 hombres y mujeres que toman regularmente aspirina entre 1981 y 1988. Encuentran que la toma de aspirina 16 veces o más/mes, a dosis similares a las utilizadas en la prevención de las alteraciones cardiovasculares, al menos durante el último año, reduce la incidencia de mortalidad por cáncer de colon a 0,6 en el hombre y 0,58 en la mujer.

Pero el trabajo que realmente abre las esperanzas de que la aspirina pueda ser un camino que conduzca a un avance importante en la prevención del cáncer de colon lo realizaron, en la Facultad de Medicina de la Universidad de Harvard, GIOVANNUCCI y colaboradores en 1995 (15). Estos investigadores estudian la incidencia de cáncer de colon en una población de 121.701 enfermeras que desde 1976 respondían a unos cuestionarios, enviados periódicamente cada dos años, acerca de diversos aspectos de sus hábitos de vida relativos a potenciales riesgos de enfermedad cardiovascular (tabaquismo, ejercicio...). Desde 1980 se amplió el cuestionario a preguntas relativas a la dieta, uso de aspirina, incluyendo duración y frecuencia de su empleo. Un total de

89.446 enfermeras respondieron al cuestionario y posteriormente los investigadores determinaron la incidencia de cáncer colorrectal entre 1984 y 1992. Las participantes se catalogaron como «consumidoras» o «no consumidoras», según tomaran 4 comprimidos de aspirina a la semana o no. Los resultados demostraron que el consumo regular de aspirina por períodos relativamente cortos no tiene efecto alguno en la prevención del cáncer colorrectal. Sin embargo, a partir de los 10 años de uso regular y sobre todo de los 20 años, dicho efecto protector se evidencia (Tabla 2).

Por todo ello, los autores concluyen que el uso regular de aspirina, a dosis similares a las recomendadas para la prevención de la cardiopatía isquémica, reduce de forma importante el riesgo de cáncer colorrectal, si bien este beneficio no se comienza a observar hasta pasados 10 años de uso y es estadísticamente significativo a partir de los 20 años de consumir regularmente aspirina.

Mecanismo de acción

Hasta el presente, el mecanismo por el que la aspirina y otros AINEs inhiben la carcinogénesis del colon es desconocida. No obstante, se sabe que las prostaglandinas están implicadas, en la iniciación y desarrollo del cáncer, tanto directamente ellas por su capacidad proliferativa, como indirectamente por el efecto mutagénico del malondialdehído, producto originado en su síntesis (17). En este sentido, SANO y colaboradores (18), encuentran que en tejidos procedentes de personas con cáncer de colon, la ex-

Tabla 2. Riesgo relativo de cáncer colorrectal de acuerdo al número de años consecutivos de consumo regular de aspirina

Variable	Años de uso				
	0	1-4	5-9	10-19	>20
N.º persona/año	357.90	70.820	42.306	28.709	52.259
Cáncer colorrectal	1	1,06	0,84	0,70	0,56
Cáncer de colon	1	0,91	0,85	0,64	0,39
Cáncer rectal	1	1,39	1,29	0,81	0,63

presión de la ciclooxigenasa es muy superior que en tejidos procedentes de personas sanas, por tanto esta mayor expresión llevaría a una mayor síntesis de prostaglandinas E_2 y este induciría la proliferación celular.

En base a esta hipótesis, MARNET (19) propone que el mecanismo de acción de la aspirina podría estar relacionado con una reducción de la mutagénesis y una inhibición directa del crecimiento celular. Esta hipótesis es ratificada, en parte, por los estudios *in vitro* realizados por CASTAÑO y col. (20) en fibroblastos de ratón 3T3 encontrando que la aspirina a dosis inferiores a $1\mu M$ inhibe la proliferación celular sólo cuando esta es estimulada por agentes que incrementan la síntesis de prostaglandinas y además este efecto antiproliferativo revierte al añadir prostaglandina E_2 al baño.

Sin embargo, estos mismos autores encuentran que a dosis de 5 mM , la aspirina también tiene capacidad antiproliferativa, independientemente de que el agente mitógeno actúe o no a través de las prostaglan-

dinas, además este efecto antiproliferativo no revierte por la adición al medio de prostaglandina E_2 . Estos datos indican la existencia de otro mecanismo de acción para las dosis altas de aspirina.

La aspirina inhibe a la ciclooxigenasa 1 y la ciclooxigenasa 2 evitando que se formen las prostaglandinas, pero la inhibición de la segunda no es total, permitiendo que el enzima pueda insertar un oxígeno en posición 15, con lo que no se obtendría el endoperóxido cíclico, precursor de las prostaglandinas, pero si otro compuesto, el ácido 15R hidroxieicosatetranoico, el cual podría ser posteriormente transformado en 15R-epilipoxima, agente con una marcada actividad antiproliferativa (21, 22). Este posible mecanismo lo hipotetizamos en la figura 3.

Aspirina y preeclampsia

Los primeros resultados que demuestran la eficacia de la aspirina en la prevención de la eclampsia se publicaron en 1985 en *Lancet* (23). La hipertensión asociada al em-

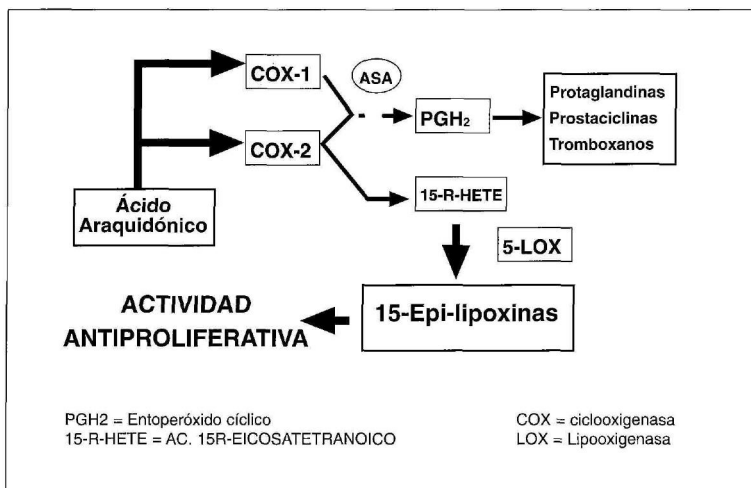


Figura 3.-Mecanismo de acción antiproliferativo de la aspirina.

barazo es una enfermedad grave que se desarrolla en el tercer trimestre y amenaza la vida de la madre debido a crisis hipertensivas y al riesgo de convulsiones, y también la del feto debido a la prematuridad, falta de madurez y muerte fetal. Suele ser precedida por un estado denominado preeclampsia (caracterizado por hipertensión, proteinuria y edemas) que conlleva a un retraso fetal. En su patogenia parece ser importante la vasoconstricción y trombosis de las pequeñas arterias placentarias debida a un exceso de producción de tromboxano A₂. La aspirina al inhibir la producción de este eicosanoide, de efectos vasoconstrictores y coagulantes, podría ser útil en este proceso.

Diversos estudios clínicos demuestran que la aspirina potencialmente podrían evitar la preeclampsia en mujeres con alto riesgo (23, 24). Sin embargo, estudios de mayor tamaño con mujeres no consideradas de alto riesgo no confirmaron este potencial (25). El estudio CLASP fue el mayor ensayo aleatorio con controles y estableció que la aspirina fue útil, en general para la madre y el feto. No obstante, las conclusiones del estudio fueron que la administración sistemática de aspirina a todas las mujeres con alto riesgo de preeclampsia y retraso del crecimiento intrauterino no estaban justificadas, pero que la aspirina puede desempeñar algún papel en mujeres con riesgo de comienzo precoz de preeclampsia grave (26). Recientemente, BOWER y col., encuentran que el uso de bajas dosis de aspirina a las 24 semanas puede reducir la incidencia de la preeclampsia grave, pero nuevamente solo en mujeres de alto riesgo (27).

Aspirina y cataratas

MALIK y MEEK señalan que las estructuras proteicas de colágeno se hacen cada vez menos solubles, elásticas y permeables con la edad. Muchos de estos cambios pueden ser atribuidos a una glucosidación de tipo no enzimática (adición espontánea de moléculas de azúcar a proteínas con grupos amino libres), esto modificaría el espacio inter-

molecular del colágeno. Estos mismos autores demuestran que esto ocurre en el colágeno de determinadas estructuras del ojo humano.

Diversos autores proponen que la aspirina puede reaccionar con los residuos de cisteína del colágeno del cristalino, evitando la formación de estos enlaces glucosídicos lo que permitiría prevenir la aparición de cataratas (28). Efecto preventivo que ha sido demostrado en ratas diabéticas (29).

Sin embargo, estudios a doble ciego en humanos/recibiendo aspirina a dosis de 1.200 mg/día, 300 mg/día o placebo durante un tiempo de 1 a 5 años/no encuentran una diferencia significativa en el uso de aspirina y la prevención en la aparición de catarata (30).

Aspirina y demencia tipo Alzheimer

Alrededor de un 10% de las personas mayores de 65 años presentan algún grado de demencia, teniendo un origen vascular alguna de estas (demencias multiinfarto). El uso de aspirina, al prevenir la trombosis arterial, lógicamente presentaría efectos beneficiosos. Sin embargo, un estudio preliminar sugiere que la aspirina y otros antiinflamatorios podrían prevenir o retrasar la demencia tipo Alzheimer (31, 32). En el primero de estos trabajos se encuentra una relación inversa entre esta demencia y pacientes que debido a padecer artritis han tomado durante 3 o más años antiinflamatorios, como la aspirina.

Para ratificar esta hipótesis se ha iniciado, por la European Aspirin Foundation, un estudio a doble ciego con 400 hombres a los que se les administra 100 mg/día o placebo, realizándoles periódicamente tests de conocimiento y cuyos resultados estarán terminados en el año 2002. ◀

A. Zarzuelo Zurita, *Departamento de Farmacología, Universidad de Granada.* M. J. Romero Mora, *Centro de Seguridad e Higiene en el Trabajo, Granada.* J. Jiménez Martín, *Departamento de Farmacología, Universidad de Granada.*



Referencias bibliográficas

1. MARTÍNEZ GARCÍA, M.: «La era de la aspirina». *JANO*, 53, 76-77 (1997).
2. VANE, J.: «Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs». *Nature*, 231, 232-235 (1971).
3. VANE, J.; BOTTING, R.: «Mechanism of action of anti-inflammatory drugs». *Scand. J. Rheumatol.*, 25 (102), 9-21 (1996).
4. PAIKET, M.; ENGELHARDT, G.: «Distinct isoforms (COX1 and COX2) of cyclooxygenase: possible physiological and therapeutic implications». *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 10, 1-15 (1996).
5. WILLARD, J.; LANGE, R.; HILLIS, D.: «The use of aspirin in ischemic heart disease». *N. Engl. J. Med.*, 327, 175-179 (1992).
6. PATRONO, C.: «Aspirin as an antiplatelet drug». *N. Engl. J. Med.*, 330, 1287-1293 (1994).
7. CORELIK, PB.: «Stroke prevention». *Arch. Neurol.*, 52, 347-355 (1995).
8. HIRSH, J.; DALEN, JE.; FUSTER, V.; HARKER, LB.; PATRONO, C.; ROTH, G.: «Aspirin and other platelet-active drugs. The relationship among dose, effectiveness and side effects». *Chest*, 108, 2.475-2.575 (1995).
9. LÓPEZ-FARRÉ, A.; CARMELO, C.; ESTEBAN, A.; ALBEROLA, ML.; MILLAS, I.; MONTÓN, M.; CASADO, S.: «Effects of aspirin on platelet-neutrophil interactions. Role of nitric oxide and endothelin-1». *Circulation*, 91, 2.080-2.088 (1995).
10. POLLARD, M.; LUCKERT, PH.: «Indomethacin treatment of rats with dimethylhydrazine induced intestinal tumors». *Cancer Treat Rep.*, 64, 1.323-1.327 (1980).
11. REDDY, BS.; MARIYAMA, H.; KELLOE, G.: «Dose-related inhibition of colon carcinogenesis by dietary piroxicam, a nonsteroidal antiinflammatory drug, during different stages of rat colon tumor development». *Cancer Res.*, 47, 5.340-5.346 (1987).
12. METZGER, U.; MEIER, J.; UHLSCHMID, G.; WEIHE, H.: «Influence of various prostaglandin synthesis inhibitors on DMH-induced rat colon cancer». *Dis. Colon Rectum.*, 27, 366-369 (1984).
13. WADELL, WR.; CANSER, GE.; CERISE EJ.; LOUGHRY RW.: «Sulindac for polyposis of the colon». *Am. J. Surg.*, 157, 175-179 (1989).
14. TRUN, MJ.; NAMBOODIRI, MM.; HEATH CW.: «Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer». *N. Engl. J. Med.*, 325, 1.593-1.596 (1991).
15. GIOVANNUCCI, E.; EGAN, K.; HUNTER, DJ. et al.: «Aspirin and the risk of colorectal cancer in women». *N. Engl. J. Med.*, 333, 609-614 (1995).
16. MARNETT, L.J. (ed.): *Arachidonic acid metabolism and tumor promotion*. Boston, Martinus Nijhoff Publishing, 1985.
17. SANO, H.; KAWAHITO, Y.; WILDER, R. et al.: «Expression of Cyclooxygenase-1 and -2 in human colorectal Cancer». *Cancer Res.*, 55, 3.785-3.788 (1995).
18. MARNETT, W.: «Aspirin and the potential role of prostaglandins in colon cancer». *Cancer Res.*, 52, 5.575-5.589 (1992).
19. CASTAÑO, E.; DALMAU, M.; MARTI, M.; BERROCAL, E.; BARTRONS R.; GIL, J.: «Inhibition of DNA Synthesis by aspirin in Swiss 3T3 Fibroblasts». *J. Pharm. Exp. Ther.*, 280, 366-372 (1997).
20. MARCUS, A.: «Aspirin as prophylaxis against colorectal cancer». *N. Engl. J. Med.*, 333, 656-657 (1995).
21. CLARI, J.; LEE, M.; SERHAN, C.: «Aspirin-triggered lipoxins (15-epi-LX) are generated by the human lung adenocarcinoma cell line (A549)-neutrophil interactions and are potent inhibitors of cell proliferation». *Molecular Medicine*, 2, 583-596 (1996).
22. BEAUFILS, M.; UZAN, S.; DONINONI, R.; COLAU, J.C.: «Prevention of preeclampsia by early antiplatelet therapy». *Lancet*, 840-42 (1985).
23. UZAN, S.; BEAUFILS M.; BREART, G.; BAZIN, B.; CAPITANT C.; PARIS, J.: «Prevention of fetal growth retardation with low-dose aspirin: findings of the EPREDA trial». *Lancet*, 337, 1.427-1.431 (1991).
24. SIBAI, BM.; CARITIS, SN.; THOM, E. et al.: «Prevention of pre-eclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women». *N. Engl. J. Med.*, 329, 1.213-1.218 (1993).
25. «CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of preeclampsia among 9364 pregnant women». *Lancet*, 343, 619-629 (1994).
26. BOWER, SJ.; HARRINGTON, KF.; SCHUCHTER, K.; MCGIRR, C.; CAMPBELL, S.: «Predicción de preeclampsia por alteración de ecografía doppler uterina y tratamiento con aspirina». *Br. J. Obstet. and Gynaecol.*, 103, 625-629 (1996).
27. CHERIAN, M.; ABRAHAM, EC.: «Glycation of human lens crystallins: effect of age and aspirin treatment». *Ophthalmic Research*, 25, 349-354 (1993).
28. JONES, RH.; HOTHERSALL, JS.: «Increased susceptibility to metal catalysed oxidation of diabetic lens beta L crystallin: possible protection by dietary supplementation with acetylsalicylic acid». *Arzneimittelforschung*, 42, 650-653 (1993).
29. HANKINSON SE.; SEDDON, JM.; COLDITZ, GA. et al.: «A prospective study of aspirin use and cataract extraction in women». *Archives of Ophthalmology*, 111, 503-508 (1993).
30. BRETTNER, JC.; GAU, BA.; WELSH KA. et al.: «Inverse association of antiinflammatory treatments and Alzheimer's disease: initial results of a co-twin control study». *Neurology*, 44, 227-232 (1994).
31. RICH, B.; RASMUSSEN, DX.; FOLSTEIN, MF.; CARSON, KA.; KAWAS, C.; BRANDT, J.: «Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Alzheimer's disease». *Neurology*, 45, 51-55 (1995).