www.latindex.unam.mx periodica.unam.mx lilacs.bvsalud.org/es/ www.imbiomed.com

Artículo de revisión

Aspirina en Dosis Ultrabajas y Hormesis

*Francisco Xavier Eizayaga
**Dolores Nüdemberg
***Carolina Aguilar

Resumen

La relación entre hormesis y Homeopatía resulta hoy en día controvertida. Por un lado, sus primeros fundamentos fueron enunciados con el objeto de explicar los efectos de la Homeopatía. Por otro lado, la mayoría de los trabajos realizados que muestran efectos horméticos fueron realizados a concentraciones mucho mayores que las utilizadas en Homeopatía. El presente trabajo muestra varios puntos de contacto entre la Homeopatía y el concepto de hormesis, y muestra la relación que existe entre los trabajos realizados sobre los efectos de la aspirina 15CH y los distintos tipos de hormesis.

PALABRAS CLAVE:
Hormesis, Aspirina, Dosis ultrabajas, Homeostasis.

Abstract

The relationship between hormesis and Homeopathy is nowadays controversial. On the one hand, its first foundations were enunciated in order to explain the effects of Homeopathy. On the other hand, most of the studies performed showing hormonal effects were performed at concentrations much higher than those used in Homeopathy. The present work shows several points of contact between Homeopathy and the concept of hormesis, and shows the relationship that exists between the work done on the effects of aspirin 15CH and the different types of hormesis.

KEYWORDS:
Hormesis, Aspirin, Ultra low dose, Homeostasis..

*Departamento de Homeopatía. Escuela de Medicina de la Universidad Maimónides (Argentina). Correo: franciseizayaga@yahoo.com.ar

**Médico especialista en Medicina Familiar; curso de Homeopatía en la Universidad Maimónides; docente adscrito al Departamento de Homeopatía, Universidad Maimónides.

***Médico especialista en Dermatología; curso de Homeopatía en la Universidad Maimónides; docente adscrito al Departamento de Homeopatía, Universidad Maimónides.

Introducción

El principio de Arndt-Schulz fue enunciado a fines del siglo XIX por el profesor de la Universidad de Greifswald, Hugo Paul Friederich Schulz (1853-1932), quien buscaba una forma de frenar la fermentación producida por levaduras utilizando sustancias como el ácido fórmico en distintas concentraciones. Accidentalmente, descubrió que concentraciones muy bajas producían un estímulo para la fermentación. Estos hallazgos lo llevaron a una búsqueda sistemática que desembocó en la enunciación de lo que él asoció con el mecanismo de acción de los medicamentos homeopáticos.

Sus trabajos condujeron a su nominación para el Premio Nobel en 1931, que finalmente no recibió. En estos estudios describe que varios agentes que en altas dosis inhiben en las levaduras la liberación de CO_2, la estimulan en dosis bajas. Trabajos más recientes vinculan los primeros hallazgos en este tema con Rudolf Karl Virchow (1821-1902), en investigaciones realizadas en 1854[1]. El término hormesis fue acuñado en 1943 por Chester Southam y John Ehrlich, investigando el efecto de un extracto vegetal sobre varios hongos.

Definición

La hormesis debe ser vista en un contexto de tiempo, es decir, una sobrecompensación que sigue a una disrupción de la homeostasis, esto es, similar a un efecto rebote. Este proceso tiene una ligera sobrerespuesta de compensación, estimulatoria a un efecto de inhibición. Además, la hormesis es también un efecto estimulatorio de bajas dosis, cuando el efecto de las altas dosis es inhibitorio.

Es importante comprender estos dos fenómenos. En parte, la respuesta en el tiempo de un organismo vivo a una dosis alta de una sustancia puede ser inicialmente inhibitoria, seguida de un proceso temporal de estimulación. Por otro lado, es la parte estimulatoria que se observa en una curva de dosis-respuesta a dosis muy bajas de una sustancia tóxica cuyo efecto a dosis mayores es la inhibición.

Cuando en un organismo existe una disrupción ligeramente de la homeostasis por algún motivo, el organismo llega al equilibrio nuevamente pasando por una etapa de sobrecompensación previa. Como ejemplo podemos tomar cómo funciona el termostato de la calefacción de un ambiente. Cuando la temperatura disminuye por debajo de cierto valor (sería en este caso la disrupción de la homeostasis), la calefacción arranca y sube la temperatura un poco por encima del punto de equilibrio, y luego, para.

Con el tiempo la temperatura volverá al punto de equilibrio un poco por debajo de donde la lleva el sistema de compensación. Hahnemann describió esto muy bien en su *Organon del Heilkunst*, y específicamente pone varios ejemplos del ser humano en el parágrafo 65, entre los cuales cita los efectos primarios del frío, el calor, el café, el alcohol y dos diferentes efectos del opio. En todos los casos citados, el efecto secundario sigue invariablemente al primario, siendo de naturaleza opuesta, y buscando que el organismo llegue nuevamente a su punto de equilibrio. En el parágrafo 66, Hahnemann dice que una pequeña dosis producirá un efecto primario perceptible sólo al muy observador, pero que el organismo vivo emplea contra ella tanta fuerza como sea necesaria para la restauración de la salud.

De acuerdo a Calabrese, en su magistral ***review*** sobre este tema[2], existen varios tipos fundamentales alrededor de este concepto.

1. La hormesis **fisiológica** es similar a la que describe Hahnemann cuando explica qué ocurre con el frío, el calor o distintas sustancias. El organismo, luego de una descompensación de temperatura, tiende fisiológicamente a producir la reacción opuesta (vasodilatación o vasoconstricción, según el caso) hasta alcanzar un nuevo punto de equilibrio. También da explicaciones sobre sustancias como el café, el alcohol y el opio.

2. La hormesis de **precondicionamiento**, que es la utilización de sustancias en dosis hométicas previas al contacto con el agente estresor. Un ejemplo de esto sería el llamado **mitridatismo,** que consiste en ingerir pequeñas dosis de veneno para hacer al organismo más resistente a ellos (alude a una leyenda sobre Mitrídates VI, en el siglo I d.C.).

3. La llamada hormesis de **postcondicionamiento,** que consiste en aplicar las dosis hométicas luego de haber tenido contacto con el agente estresor para favorecer la vuelta al equilibrio.

Química o física

Al hablar de la relación o semejanza de los conceptos definidos como hormesis existe una confusión más o menos extendida con respecto a este tema. Si bien es cierto que Hugo Schulz describió un proceso químico, la hormesis no es necesariamente un concepto basado únicamente en la química. Hahnemann describió los efectos primario y secundario refiriéndose, como explicamos previamente, a algunas sustancias químicas como el opio, el café y el alcohol. Sin embargo, y de una manera sugestiva, también incluyó en su definición a los efectos del calor y del frío (ausencia de calor), que no son sustancias químicas sino agentes físicos.

Existen dos puntos que me gustaría aclarar en esta sección. El primero es que la hormesis, en su definición, explica cambios que ocurren por procesos químicos, pero también por energía como la radiación ionizante (que no es precisamente un agente químico). La hormesis por radiación está muy estudiada, así como las diferencias entre dosis altas y bajas de radiación. Las altas dosis de radiación son tóxicas. Sin embargo, hay muchos trabajos que citan los efectos benéficos de las bajas dosis de radiación en muchos procesos.

Las bajas dosis de radiación tienen en distintos casos efectos antioxidantes, de reparación de daño de ADN, estimulación de distintos procesos de apoptosis mediados por p53, especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) o citoquinas para la eliminación de células severamente dañadas. Además, promueven la inflamación y la inmunidad contra el cáncer y otras enfermedades. En modelos de investigación ha mostrado producir cambios epigenéticos beneficiosos durante la gestación, disminuir el envejecimiento, prolongar la vida y disminuir la severidad de los ataques de asma, entre otros efectos[3].

El segundo punto es que no se pueden separar en el organismo la física y la química como si fueran dos mundos paralelos al estilo de un dualismo platónico. Así como la mente es inseparable del cuerpo, en el organismo la energía física produce cambios químicos y viceversa. La aplicación de calor sobre una parte del organismo, o la aplicación de radiación, induce muchas modificaciones químicas. Por ejemplo, aquellas que inducen a la vasodilatación local.

Por el contrario, muchos químicos inducen cambios que también producen vasodilatación y a su vez generación local de calor y su liberación. Por lo tanto, estos fenómenos no deben ser investigados, a nuestro entender, como hechos antagónicos. Por el contrario, deben ser vistos como eslabones diferentes de una misma cadena.

Como conclusión, la hormesis puede ser inducida por estímulos físicos y/o químicos, y produce en el organismo cambios físicos y químicos.

Características de la hormesis

Los trabajos de Schulz, y por los cuales fue nominado al premio Nobel en 1930, son descritos en el *review* de la doctora Sara E. Branham de la Universidad de Rochester (Nueva York, Estados Unidos), publicado en el *Journal of Bacteriology* en 1929[4]. Es interesante ver que los estudios, si bien utilizaron diluciones que serían altas para la época, no superaban la 3CH. Es decir, que todos estos estudios se realizaron en diluciones por debajo de la 12CH, que es la dilución donde comienzan las discusiones sobre la presencia de la sustancia original. Si bien el profesor Schulz lo asoció al mecanismo de acción de la Homeopatía, estos principios fueron formulados por dosis mucho más altas o por concentraciones de sustancias mayores que las que nosotros aplicamos en Homeopatía diariamente.

¿Puede, entonces, afirmarse que la Homeopatía actúa por un principio hormético? Veamos algunas características descritas por Calabrese[5].

I. Susceptibilidad: la susceptibilidad individual puede mover la curva de dosis respuesta de una sustancia hacia la izquierda. Esto significa que el mismo efecto se alcanza con una dosis menor. La segunda consecuencia es que, lo que para algunos individuos es un efecto beneficioso, para otros puede ser un efecto dañino, porque la curva se produce a distintas dosis. De hecho, en Homeopatía vemos que, a la misma potencia, un paciente hace síntomas de efecto primario (agravación-patogenesia); en cambio, otros sólo tienen un efecto secundario (mejoría del paciente). Por supuesto que, en general, al suspender el medicamento que estimula el efecto primario, muchas veces se obtiene un efecto secundario, también sugiriendo un efecto similar a la hormesis.

II. Tolerancia: la tolerancia es un mecanismo por el cual la respuesta a un agente farmacológico disminuye luego de un contacto repetido con el mismo o con agentes de naturaleza similar. Típicamente, la tolerancia induce al médico a ir aumentando la dosis de una manera progresiva a través del tiempo para poder obtener el mismo efecto. La tolerancia a dosis bajas y altas de alcohol ha sido extensamente estudiada, produciendo un aumento de la locomoción a bajas dosis y una disminución a dosis altas. Los procesos adaptativos del organismo en el metabolismo del alcohol hacen que haya tolerancia sólo para las dosis altas, induciendo a ingerir una mayor dosis para producir el mismo efecto. Esta tolerancia no se constata en el caso de las pequeñas dosis. En Homeopatía observamos que una potencia de un medicamento que es activa con claridad, se mantiene activa por un largo tiempo. Cuando el tiempo pasa y esta dosis se presenta como inactiva, damos con frecuencia una mayor dilución, volviendo a obtener un efecto. Esto habla de que el paciente se vuelve más sensible y necesita una dosis menor para seguir con la mejoría. Es decir, ¿la curva de dosis respuesta está probablemente corriéndose hacia la izquierda? La susceptibilidad aumenta con el tiempo, esto es lo contrario a la tolerancia.

III. Afinidad por receptores: en algunos casos la respuesta bifásica de la hormesis ha sido explicada por diferente afinidad de receptores. Una sustancia activa se une primero a un receptor de mucha afinidad pero de un efecto débil. Al aumentar la concentración presente de la droga, otro tipo de receptor de efecto antagónico, con menor afinidad por el sustrato pero mayor capacidad y en mayor número, se vuelve dominante en su efecto sobre el anterior, dando un efecto opuesto. Esto ha sido probado para varias sustancias como prostaglandinas, estrógenos, andrógenos, adrenérgicos, adenosina, 5-hidroxitriptamina, dopamina, opiáceos, pépetidos, péptido beta amiloide, apoptosis, migración celular/quemotaxia. En Homeopatía ha habido algunas experiencias en este sentido que mencionaremos más adelante. Calabrese establece que no hay un único mecanismo para la hormesis. Por ejemplo, no podría ser explicado por la teoría de receptores, el efecto de la hormesis inducida por radiación.

IV. Los efectos horméticos nunca superan el efecto contrario en una magnitud mayor de 30 a 60% del efecto en altas dosis. Esto dificulta la investigación de este fenómeno. Podría explicar por qué la Homeopatía tiene un efecto suave y en general no tan marcado como el de las altas dosis.

La aspirina en dosis ultrabajas y la hormesis

Como vemos, la hormesis ha sido estudiada en dosis mucho más altas que las utilizadas en Homeopatía. ¿Pueden entonces, las diluciones por encima del número de Avogadro, producir un efecto similar al hormético?

I. Hormesis fisiológica y aspirina: en un estudio realizado con un láser de 2 micrones de diámetro, quemando una célula endotelial en un vaso arteriolar de 20 micrones de diámetro, se estudió la producción de émbolos luego de exponer el colágeno sub-endotelial. Para ver los efectos en el tiempo de una dosis alta de aspirina, se inyectó una dosis de 100 mg/kg (la dosis más antitrombótica en la rata). Con posterioridad se realizó el procedimiento del láser a los 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 y 16 días luego de esta única inyección de aspirina. Recordemos que la hormesis fisiológica es la sobrecompensación a una disrupción de la homeostasis. La disrupción de la homeostasis en este caso es la dosis alta de medicamento o el placebo en los distintos grupos. Se observó una clara disminución del número de émbolos desprendidos y de la duración del proceso de embolia luego del tiro con el láser, a las 48 horas de inyectada la dosis alta de aspirina, como era de esperar. En el día 8 se observa un aumento del número de émbolos desprendidos y en los días 8 y 10 se observa una prolongación de la duración del proceso de embolia. Es decir, que luego del efecto antitrombótico observado en el día 2 (usado comúnmente para la prevención secundaria de la trombosis vascular) aparece en los días 8 y 10 un efecto protrombótico marcado que luego desaparece[6]. Es decir una sobrecompensación que sigue a una disrupción de la homeostasis. Este proceso poco conocido está, además, descrito en la clínica mostrando un aumento del riesgo de distintos tipos de accidentes trombóticos e incluso

la trombosis de *stents* que liberan paclitaxel o sirolimus luego del abandono de la aspirina[7-18].

II. Hormesis de precondicionamiento y aspirina: la aspirina se utilizó en diferentes dosis, desde 100 mg/kg hasta la 30CH, para estudiar el efecto de cada dosis en la modificación de la respuesta a una trombosis inducida por rayo láser en el modelo previamente explicado. Los efectos en dosis de 100 mg/kg fueron mayormente de antitrombosis y hemorragia. En 1 mg/kg el efecto predominante fue de antitrombosis sin hemorragia y en otros estudios con hemorragia. En las diluciones homeopáticas resultaron más activas las diluciones 15CH y 30CH con un claro efecto protrombótico más marcadamente activo en la 15CH. Se realizó más de una experiencia y se confirmaron los resultados[19-32].

III. Hormesis de poscondicionamiento y aspirina: la utilización simultánea de dosis altas de aspirina y diluciones homeopáticas también fue estudiada por el Laboratorio de Hematología de la Universidad de Bordeaux, dirigido por el doctor Christian Doutremepuich. En dichos trabajos se estudiaron ratas a las que se les aplicó una dosis de aspirina alta y a continuación, con diferentes intervalos, una dosis de aspirina 15CH. El resultado de la aplicación simultánea de ambas dosis fue la inactivación del efecto antitrombótico de las dosis altas de aspirina por parte de la aspirina 15CH. Es decir, el número de émbolos y la duración de la embolización se normalizan[33, 34]. En este caso la disrupción de la homeostasis, aparte del láser, está producida por la dosis alta de aspirina. La utilización posterior de una sustancia en dosis homeopáticas permite volver los valores a la normalidad. Como más ejemplos de hormesis de poscondicionamiento podríamos poner los resultados obtenidos en ratas con hipertensión portal. La hipertensión portal produce, entre otros cambios, una alteración de la hemostasia primaria, especialmente de la interacción de la plaqueta y el endotelio. Esto hace a la hipertensión portal un modelo ideal para probar los efectos de la aspirina 15CH. En ratas a las que se les provocó hipertensión portal 2 semanas antes del estudio, se probó el efecto de la aspirina 15CH. A la hora de la inyección se normalizaba la alteración de la generación de trombos y la tendencia a las hemorragias. Estas pruebas en ratas con hipertensión portal fueron realizadas muchas veces y cond dos modelos experimentales diferentes[35-38].

Discusión

Es posible que la aspirina sea la única sustancia que ha sido probada en los tres tipos distintos fundamentales de hormesis y en dosis homeopáticas por encima de la 12CH.

Es difícil afirmar completamente si el efecto de las diluciones homeopáticas puede ser definido como hormesis, o como un efecto similar a la hormesis que se obtiene con dosis mucho menores. Los puntos de contacto, en los casos descritos, son evidentes.

En principio, la susceptibilidad es uno de los puntos de contacto. La producción de hipertensión portal produce en la rata un efecto de antitrombosis, opuesto al efecto de la aspirina. La aspirina 15CH actúa de una manera más dramática y clara en estas ratas que en las ratas normales. Es posible que la similitud sea una forma que nosotros utilizamos en Homeopatía para acercarnos a los individuos susceptibles. En este caso podría decirse que la hipertensión portal produce un estado similar al efecto de las altas dosis de aspirina (o al efecto primario). Este estado hace a la rata más susceptible a la aspirina 15CH, que tiende a normalizar la alteración. Es, sin embargo, un punto discutible, ya que el efecto es también observado en la rata normal.

La sensibilización que observamos todos los días en nuestros pacientes que necesitan una dosis menor, o más diluida, puede ser interpretada como la ausencia de tolerancia. Este es un fenómeno asociado a las dosis horméticas. En la práctica diaria se observa con claridad cómo un paciente que estaba tratado con una determinada dilución, con un resultado efectivo, necesita en algún momento de un medicamento aún más diluido para que este efecto continúe adelante.

La afinidad por receptores con diluciones homeopáticas ha sido probada en pocas sustancias y de una manera indirecta. Los trabajos fundamentales fueron hechos con histamina[39] en un estudio *in vitro* y con aspirina en un estudio *in vivo* en ratas normales y con hipertensión portal[40, 41].

En el caso de la histamina, la dilución homeopática se comportaba como un agonista del receptor H2, en lugar del más predominante H1, y de una manera selectiva. En el caso de la aspirina, la aspirina 15CH tenía un efecto similar a la inhibición selectiva de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), en lugar

del clásico efecto de la aspirina, inhibiendo la COX-1. Por otra parte, el efecto de la aspirina a la 15CH se inhibía con un tratamiento previo de inhibidores muy selectivos de la COX-2 (NS-398 en este caso). Se realizó, además, un estudio de confirmación con ratones sin COX-1 o sin COX-2 que arrojó similares resultados[42]. Los efectos de las diluciones homeopáticas, tal como se observan en la hormesis, no son de una gran magnitud y en general se limitan a la recuperación de la homeostasis del sistema afectado en la mayoría de los casos.

Es difícil hacer una observación definitiva sobre esta cuestión. Como dijimos más arriba, los puntos de contacto son evidentes. De cualquier manera existen diferencias marcadas por las distintas dosis utilizadas. Hace falta más experimentación para poder afirmar si existe un efecto hormético en dosis habituales y el mismo efecto en dosis homeopáticas.

Los mecanismos por los cuales este efecto es realizado son otra fuente de controversia. Los trabajos de Chikramanne *et al*[43, 44] muestran que deshacerse de la sustancia original de la dilución no es tan fácil como hacer la cuenta de la cantidad de moléculas originales. La dilución aumenta, la cantidad de soluto disminuye, pero a medida que una sustancia se diluye más, la curva se vuelve asintótica y aun en diluciones como la 200C se encuentran restos de la sustancia original.

La hipótesis de las nanopartículas es también interesante. Las nanopartículas son pequeñas partículas con un diámetro entre 1 y 100 nm. La cualidad de su tamaño les permite atravesar con facilidad las membranas y en ocasiones llevar fármacos dentro de la célula. Esto permite un efecto mayor con dosis mucho menores. Es posible que también el de las nanopartículas sea uno de los mecanismos involucrados. Existen trabajos que muestran la formación de nanopartículas de sílice durante la manufactura de las diluciones homeopáticas[45, 46]. Los trabajos de la doctora Iris Bell y colaboradores citan posibles mecanismos como sensibilización tiempo-dependiente (*time-dependent sensitization*) y resonancia estocástica.

Las diluciones homeopáticas muestran, aparte de algunos efectos sobre receptores y enzimas, importantes efectos sobre la modulación de la expresión genética. Estos trabajos prometen traer grandes cambios sobre nuestra interpretación del efecto de las diluciones homeopáticas en el futuro[47, 48].

Es interesante el planteamiento del profesor Bellavite, sugiriendo que, a diferencia de las drogas alopáticas que tienen reacciones ortostáticas con las proteínas receptoras, las diluciones podrían ejercer un control regulatorio a través de relaciones alostéricas con sus proteínas blanco[49].

Es evidente que la teoría de receptores difícilmente pueda explicar la hormesis por radiación ionizante o por radiación ultravioleta. En este sentido, son inquietantes las publicaciones del premio Nobel, el doctor Luc Montagnier, que muestran interacciones entre soluciones acuosas, ondas electromagnéticas y el ADN[50-52].

Es poco probable que se encuentre una explicación simple y a un solo nivel para un mecanismo que parece muy complejo. Para poder resolver el acertijo, deberá verse qué ocurre con las soluciones acuosas y las radiaciones electromagnéticas pero también con el soluto, el ADN, el ARN, y la síntesis de distintas proteínas intracelulares y de la membrana celular.

La citada exposición tiene como fin explicar los puntos de contacto entre la definición de hormesis y algunos hallazgos realizados por el grupo de la Universidad de Bordeaux en la investigación de las altas diluciones de aspirina. Por un lado, la definición de hormesis es bastante amplia, y por otro lado las pruebas químicas mayoritarias realizadas para probar su existencia se realizaron a concentraciones mucho mayores que las diluciones homeopáticas. Sin embargo, las diluciones de aspirina han probado producir un efecto similar a los 3 tipos fundamentales de hormesis.

Sus efectos han probado, además, un mecanismo de acción similar al descrito en la teoría de receptores estudiado en hormesis, en varios modelos distintos como ratas normales, ratas con hipertensión portal y ratones sin COX. Tal vez el hallazgo más interesante estudiado con las diluciones de aspirina sea que los efectos protrombóticos observados en los estudios clínicos descriptos, luego del abandono de aspirina, muy probablemente podrían estar causados por los efectos de las bajas dosis. Es decir, que un importante efecto colateral de la droga alopática más antigua, podría estar causado por una dilución homeopática.

REFERENCIAS

1. Henschler D. The origin of hormesis: historical background and driving forces. Hum Exp Toxicol. Jul 2006; 25(7): 347-351. doi: 10.1191/0960327106ht642oa. Pubmed PMID: 16898162

2. Calabrese EJ. Hormesis: why it is important to toxicology and toxicologists. Environ Toxicol Chem. Jul 2008; 27(7): 1451-1474. doi: 10.1897/07-541. Pubmed PMID: 18275256

3. Scott BR. Radiation-hormesis phenotypes, the related mechanisms and implications for disease prevention and therapy. J Cell Commun Signal. Dic 2014; 8(4): 341-352. doi: 10.1007/s12079-014-0250-x. Pubmed PMID: 25324149. PMCID: PMC4390804.

4. Branham SE. The effects of certain chemical compounds upon the course of gas production by baker's yeast. J Bacteriol. Oct 1929; 18(4): 247-264. Pubmed PMID: 16559396. PMCID: PMC375082.

5. Calabrese EJ. *Op cit.*

6. Aguejouf O, Eizayaga F, Desplat V, Belon P, Doutremepuich C. Prothrombotic and hemorrhagic effects of aspirin. Clin Appl Thromb Hemost. Oct 2009; 15(5): 523-528. doi: 10.1177/1076029608319945. Pubmed PMID: 18603541.

7. Sibon I, Orgogozo JM. Antiplatelet drug discontinuation is a risk factor for ischemic stroke. Neurology. 13 Abr 2004; 62(7): 1187-1189. Pubmed PMID: 15079022.

8. Maulaz AB, Bezerra DC, Michel P, Bogousslavsky J. Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. Arch Neurol. Ago 2005; 62(8): 1217-1220. doi: 10.1001/archneur.62.8.1217. Pubmed PMID: 16087761.

9. Armstrong MJ, Schneck MJ, Biller J. Discontinuation of perioperative antiplatelet and anticoagulant therapy in stroke patients. Neurol Clin. Nov 2006; 24(4): 607-630. doi: 10.1016/j.ncl.2006.06.003. Pubmed PMID: 16935191.

10. Fischer LM, Schlienger RG, Matter CM, Jick H, Meier CR. Discontinuation of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and risk of acute myocardial infarction. Arch Intern Med. 13-27 Dic 2004; 164(22): 2472-2476. doi: 10.1001/archinte.164.22.2472. Pubmed PMID: 15596638.

11. Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Marcel B. Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis. J Am Coll Cardiol. 1 Feb 2005; 45(3): 456-459. doi: 10.1016/j.jacc.2004.11.041. Pubmed PMID: 15680728.

12. Burger W, Chemnitius JM, Kneissl GD, Rücker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. J Intern Med. May 2005; 257(5): 399-414. doi: 10.1111/j.1365-2796.2005.01477.x. Pubmed PMID: 15836656.

13. Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, Tanguy ML, Golmard JL, Choussat R, Beygui F, Payot L, Vignolles N, Metzger JP, Thomas D. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. Circulation. 19 Oct 2004; 110(16): 2361-2367. doi: 10.1161/01.CIR.0000145171.89690.B4. Pubmed PMID: 15477397.

14. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, Reid KJ, Peterson ED, Magid DJ, Krumholz HM, Rumsfeld JS. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. Arch Intern Med. 25 Sep 2006; 166(17): 1842-1847. doi: 10.1001/archinte.166.17.1842. Pubmed PMID: 17000940.

15. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F, Testa L, Sheiban I, Sangiorgi G. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. Eur Heart J. Nov 2006; 27(22): 2667-2674. doi: 10.1093/eurheartj/ehl334. Pubmed PMID: 17053008.

16. Collet JP, Himbet F, Steg PG. Myocardial infarction after aspirin cessation in stable coronary artery disease patients. Int J Cardiol. Nov-Dic 2000; 76(2-3): 257-258. Pubmed PMID: 11229414.

17. Albaladejo P, Geeraerts T, Francis F, Castier Y, Lesèche G, Marty J. Aspirin withdrawal and acute lower limb ischemia. Anesth Analg. Ago 2004; 99(2): 440-443. doi: 10.1213/01.ANE.0000131965.61686.BD. Pubmed PMID: 15271721.

18. Eisenberg MJ, Richard PR, Libersan D, Filion KB. Safety of short-term discontinuation of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents. Circulation. 31 Mar 2009; 119(12): 1634-1642. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.813667. Pubmed PMID: 19289638.

19. Aguejouf O, Eizayaga F, Desplat V, Belon P, Doutremepuich C. Prothrombotic and hemorrhagic effects of aspirin. *Op cit.*

20. Sibon I, Orgogozo JM. Antiplatelet drug discontinuation is a risk factor for ischemic stroke. *Op cit.*

21. Maulaz AB, Bezerra DC, Michel P, Bogousslavsky J. Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. *Op cit.*

22. Armstrong MJ, Schneck MJ, Biller J. Discontinuation of perioperative antiplatelet and anticoagulant therapy in stroke patients. *Op cit.*

23. Fischer LM, Schlienger RG, Matter CM, Jick H, Meier CR. Discontinuation of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and risk of acute myocardial infarction. *Op cit.*

24. Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Marcel B. Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis. *Op cit.*

25. Burger W, Chemnitius JM, Kneissl GD, Rücker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. *Op cit.*

26. Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, Tanguy ML, Golmard JL, Choussat R, Beygui F, Payot L, Vignolles N, Metzger JP, Thomas D. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Op cit.*

27. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, Reid KJ, Peterson ED, Magid DJ, Krumholz HM, Rumsfeld JS. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Op cit.*

28. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F, Testa L, Sheiban I, Sangiorgi G. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Op cit.*

29. Collet JP, Himbet F, Steg PG. Myocardial infarction after aspirin cessation in stable coronary artery disease patients. *Op cit.*

30. Albaladejo P, Geeraerts T, Francis F, Castier Y, Lesèche G, Marty J. Aspirin withdrawal and acute lower limb ischemia. *Op cit.*

31. Eisenberg MJ, Richard PR, Libersan D, Filion KB. Safety of short-term discontinuation of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents. *Op cit.*

32. Doutremepuich C, Aguejouf O, Desplat V, Eizayaga FX. Paradoxical thrombotic effects of aspirin: experimental study on 1000 animals. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. Jun 2010; 10(2): 103-110. Pubmed PMID: 20350286.

33. Belougne-Malfatti E, Aguejouf O, Doutremepuich F, Belon P, Doutremepuich C. Combination of two doses of acetyl salicylic acid: experimental study of arterial thrombosis. Thromb Res. 1 Jun 1998; 90(5): 215-221. Pubmed PMID: 9694243.

34. Aguejouf O, Malfatti E, Belon P, Doutremepuich C. Time related neutralization of two doses acetyl salicylic acid. Thromb Res. 15 Nov 2000; 100(4): 317-323. Pubmed PMID: 11113275.

35. Eizayaga FX, Aguejouf O, Belon P, Doutremepuich C. Platelet aggregation in portal hypertension and its modification by ultra-low doses of aspirin. Pathophysiol Haemost Thromb. 2005; 34(1): 29-

34. doi: 10.1159/000088545. Pubmed PMID: 16293983.

36. Eizayaga FX, Aguejouf O, Desplat V, Belon P, Doutremepuich C. Modifications produced by indomethacin and L-NAME in the effect of ultralow-dose aspirin on platelet activity in portal hypertension. Pathophysiol Haemost Thromb. 2006; 35(5): 357-363. doi: 10.1159/000097689. Pubmed PMID: 17230036.

37. Eizayaga FX, Aguejouf O, Desplat V, Belon P, Doutremepuich C. Modifications produced by selective inhibitors of cyclooxygenase and ultra low dose aspirin on platelet activity in portal hypertension. World J Gastroenterol. 14 Oct 2007; 13(38): 5065-5070. Pubmed PMID: 17876871. PMCID: PMC4434635.

38. Eizayaga FX, Aguejouf O, Desplat V, Doutremepuich C. Beneficial Effect of Ultra-Low-Dose Aspirin in Platelet Activity Alterations and Haemorrhage Observed in Experimental Portal Hypertension. Thrombosis. 14 Nov 2012; 2012: 430460. doi: 10.1155/2012/430460. PMCID: PMC3236533.

39. Sainte-Laudy J, Belon P. Application of flow cytometry to the analysis of the immunosuppressive effect of histamine dilutions on human basophil activation: effect of cimetidine. Inflamm Res. Mar 1997; 46 Suppl 1: S27-28. Pubmed PMID: 9098749.

40. Eizayaga FX, Aguejouf O, Desplat V, Belon P, Doutremepuich C. Modifications produced by selective inhibitors of cyclooxygenase and ultra low dose aspirin on platelet activity in portal hypertension. Op cit.

41. Doutremepuich C, Aguejouf O, Eizayaga FX, Desplat V. Reverse effect of aspirin: is the prothrombotic effect after aspirin discontinuation mediated by cyclooxygenase 2 inhibition? Pathophysiol Haemost Thromb. 2007; 36(1): 40-44. doi: 10.1159/000112638. PMID: 18332613.

42. Doutremepuich C, Aguejouf O, Desplat V, Eizayaga FX. Aspirin therapy: an attempt to explain the events of prothrombotic complications after treatment discontinuation. Thromb Haemost. Ene 2010; 103(1): 171-180. doi: 10.1160/TH09-07-0506. Pubmed PMID: 20062937.

43. Chikramane PS, Suresh AK, Bellare JR, Kane SG. Extreme homeopathic dilutions retain starting materials: A nanoparticulate perspective. Homeopathy. Oct 2010; 99(4): 231-242. doi: 10.1016/j.homp.2010.05.006. PMID: 20970092.

44. Chikramane PS, Kalita D, Suresh AK, Kane SG, Bellare JR. Why Extreme Dilutions Reach Non-zero Asymptotes: A Nanoparticulate Hypothesis Based on Froth Flotation. Langmuir. 2012; 28(45): 15864-15875. doi: 10.1021/la303477s.

45. Bell IR, Koithan M, Brooks AJ. Testing the nanoparticle-allostatic cross-adaptation-sensitization model for homeopathic remedy effects. Homeopathy. Ene 2013; 102(1): 66-81. doi: 10.1016/j.homp.2012.10.005. Pubmed PMID: 23290882. PMCID: PMC3539158.

46. Bell IR, Schwartz GE. Enhancement of adaptive biological effects by nanotechnology preparation methods in homeopathic medicines. Homeopathy. Abr 2015; 104(2): 123-138. doi: 10.1016/j.homp.2014.11.003. Pubmed PMID: 25869977.

47. Marotti I, Betti L, Bregola V, Bosi S, Trebbi G, Borghini G, Nani D, Dinelli G. Transcriptome Profiling of Wheat Seedlings following Treatment with Ultrahigh Diluted Arsenic Trioxide. Evid Based Complement Alternat Med. 2014; 2014: 851263. doi: 10.1155/2014/851263. Pubmed PMID: 25525452. PMCID: PMC4265686.

48. Marzotto M, Olioso D, Bellavite P. Gene expression and highly diluted molecules. Front Pharmacol. 2014; 5: 237. doi: 10.3389/fphar.2014.00237. PMCID: PMC4228849.

49. Dei A, Bernardini S. Hormetic effects of extremely diluted solutions on gene expression. Homeopathy. Abr 2015; 104(2): 116-122. doi: 10.1016/j.homp.2015.02.008. Pubmed PMID: 25869976.

50. Bellavite P, Signorini A, Marzotto M, Moratti E, Bonafini C, Olioso D. Cell sensitivity, non-linearity and inverse effects. Homeopathy. Abr 2015; 104(2): 139-160. doi: 10.1016/j.homp.2015.02.002. Pubmed PMID: 25869978.

51. Montagnier L, Aïssa J, Ferris S, Montagnier JL, Lavallée C. Electromagnetic signals are produced by aqueous nanostructures derived from bacterial DNA sequences. Interdiscip Sci. Jun 2009; 1(2): 81-90. doi: 10.1007/s12539-009-0036-7. Pubmed PMID: 20640822.

52. Montagnier L, Del Giudice E, Aïssa J, Lavallee C, Motschwiller S, Capolupo A, Polcari A, Romano P, Tedeschi A, Vitiello G. Transduction of DNA information through water and electromagnetic waves. Electromagn Biol Med. 2015; 34(2): 106-112. doi: 10.3109/15368378.2015.1036072. Pubmed PMID: 26098521.