

Revista Mexicana de Cardiología

Volumen
Volume 12

Número
Number 3

Julio-Septiembre
July-September 2001

Artículo:

Acido acetilsalicílico y vitamina E en la prevención de las enfermedades cardiovasculares

Derechos reservados, Copyright © 2001:
Asociación Nacional de Cardiólogos de México, AC

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Ácido acetilsalicílico y vitamina E en la prevención de las enfermedades cardiovasculares

Dr. Carlos Cobo Abreu*

La preocupación por la prevención de las enfermedades cardiovasculares ha ido en aumento, debido a la alta prevalencia de las mismas. El objetivo de este artículo es revisar la literatura en relación a los efectos benéficos del ácido acetilsalicílico (aspirina) y de la vitamina E sobre el corazón.

ASPIRINA

La quinina, extraída de la corteza de la quina es uno de los remedios más antiguos para el alivio del dolor leve y la fiebre. En 1763 Edmund Stone describió el éxito en el tratamiento de la fiebre con un polvo proveniente de dicha corteza. Análogamente el ingrediente activo de la corteza del sauce, es la salicilina, la que al hidrolizarse produce el ácido salicílico. Como fármaco prácticamente se utilizó hasta 1899 cuando se encontró su eficacia en la artritis. El nombre de aspirina se acuñó de la palabra alemana *acetylspiraüre* (*Spirea*, del género de plantas de las cuales se obtuvo y *Säure*, palabra germana que significa ácido)¹.

El mecanismo de acción de la aspirina se basa en su capacidad de inhibir la ciclooxygenasa (prostaglandina sintetasa) disminuyendo así la formación de prostaglandinas y de tromboxano A2, este último hace que las plaquetas cambien de forma, liberen sus gránulos y se agreguen.

Una sola dosis de aspirina irreversiblemente acetila e inactiva la ciclooxygenasa inhibiendo así la producción de tromboxano A2.

PREVENCIÓN PRIMARIA

En 1948 el Dr. Lawrence Craven un médico general en California, estableció un pequeño estudio de 400 hombres a los que colocó en un régimen con aspirina, después de un seguimiento a 2 años ninguno de ellos había sufrido un infarto al corazón, por lo que decidió aumentar su estudio a 8,000 hombres y en 1956 publicó que aquellos que habían tomado una o dos tabletas de aspirina no sufrieron ningún infarto.

En 1988 el estudio de la Universidad de Harvard con 22,071 doctores a un seguimiento durante en poco más de 5 años demostró que con 325 mg de ácido acetilsalicílico cada tercer día, disminuía la mortalidad cardiovascular en forma significativa, así como también se observaba una reducción de un 44% sobre las posibilidades de sufrir un infarto al miocardio, esta reducción se observó sobre todo en sujetos de 50 años de edad ó más.² Por la misma época se publicó el estudio británico de médicos con 5,139 sujetos quienes recibieron a dosis de 500 mg al día, dicho estudio no demostró efectos benéficos cardiovasculares y sí mayor índice de sangrado,³ sin embargo al combinar el análisis de ambos estudios se encontró una disminución del 33% de infartos no fatales, y un aumento no significativo de eventos vasculares cerebrales hemorrágicos y no hemorrágicos.

En pacientes con angina estable que tienen mayor riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares, se han encontrado efectos benéficos de la aspirina. En el estudio de médicos de Harvard, se encontró una reducción de un 87% en las probabilidades de desarrollar un infarto al miocardio en comparación con los pacientes que recibieron placebo,⁴ similarmente en el estudio Sueco en el que se usó aspirina en angina de pecho y que incluyó 2,035 pacientes sin infarto

* Cardiólogo. Hospital Médica Sur.

previo que recibieron aspirina a dosis de 75 mg al día, se encontró una reducción en un 34% tanto de infarto al miocardio como de muerte súbita.⁵ En ambos estudios se encontró un aumento del riesgo de enfermedad vascular cerebral (hemorrágica).

Una revisión reciente de cuatro estudios controlados randomizados en los que se utilizó aspirina para prevención primaria demostró una reducción de todos los eventos cardiovasculares en un 15%, infarto al miocardio en 30% y una reducción no significativa del 6% en cualquier tipo de muerte (tampoco en forma significativa de eventos vasculares cerebrales de un 6% y sí por el contrario un aumento de las complicaciones de sangrado en un 69%), este meta - análisis concluye en prevención primaria que el beneficio en la prevención del infarto al miocardio excede a la posibilidad de tener un sangrado significativo,⁶ sobre todo en pacientes con riesgo coronario.

EN EL INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO

A pesar de la importancia de las plaquetas y la trombosis en la fisiopatología de los síndromes coronarios agudos los primeros estudios en el tratamiento del infarto agudo al miocardio no fueron concluyentes hasta que se hizo el segundo estudio internacional de sobrevida del infarto (ISIS-2) el cual demostró en una muestra de 17,187 pacientes que al recibir aspirina (a una dosis de 162.5 mg diarios) durante las primeras 24 horas del infarto, al final de 5 semanas se observó una disminución de un 23% de la mortalidad vascular y de cerca de un 50% sobre el riesgo de reinfarto no fatal.⁷

En la década de los noventa, la trombólisis se constituyó en la piedra angular del tratamiento médico del infarto agudo al miocardio, sin embargo la aspirina no desapareció del arsenal terapéutico sino que sigue siendo una gran herramienta terapéutica como tratamiento conjunto. En el mismo estudio ISIS-2 la administración de estreptoquinasa sola produjo una reducción de un 25% de muertes vasculares, la cual se incrementó a un 42% cuando se agregó aspirina al tratamiento.

Un meta-análisis de 32 estudios usando aspirina como tratamiento combinado con estreptoquinasa demostró una reducción de reoclusión (11 contra 25%) así como de eventos isquémicos recurrentes (25 contra 41%) cuando se dio el trombolítico solo, comparado con la combinación de ambos.⁸

Además del tratamiento del infarto agudo al miocardio en varios estudios en pacientes con angina

inestable se ha demostrado la eficacia de la aspirina a diferentes dosis (75 hasta 1,300 mg al día) o a diferentes tiempos de inicio (< 24 horas hasta < 8 días), tanto para muerte total, como para infarto fatal o no fatal.⁹

PREVENCIÓN SECUNDARIA

Después de un infarto del miocardio.

Existen 6 grandes estudios randomizados con el uso de aspirina sola en el tratamiento a largo plazo posterior a un infarto agudo al miocardio, el resultado de estos estudios (y de 139 más) fue revisado en el estudio de antiplaquetarios en 1994,⁸ en donde se analizaron 100,000 pacientes, 70 mil de ellos considerados como de alto riesgo, por historia previa de infarto al miocardio, angina inestable, revascularización quirúrgica o percutánea, evento vascular cerebral previo, isquemia cerebral transitoria, fibrilación auricular, enfermedad valvular o enfermedad vascular periférica y se encontró una reducción en el grupo de alto riesgo de un 33% sobre el riesgo de infarto al miocardio no fatal, así también en el mismo porcentaje de riesgo para evento vascular cerebral no fatal y en un 16% de riesgo de muerte vascular.

Estos resultados se obtuvieron en todos los grupos sin importar edad, sexo o presencia de diabetes o hipertensión arterial, iniciar con dosis de 160 a 325 mg y continuar en forma crónica a una dosis que oscila entre 75 a 160 mg por día.

Después de revascularización miocárdica.

La revascularización percutánea con balón o el stent coronario produce un trauma local en la pared del vaso, con exposición al subendotelio del espacio vascular, que puede producir un cierre abrupto de la luz del vaso desde 3 hasta casi el 9% de los procedimientos.¹¹

La disminución de las complicaciones de oclusión aguda por angioplastia son comparables usando aspirina sola, o combinada con dipiridamol, warfarina o ticlopidina.

En la revascularización miocárdica quirúrgica con injerto de vena safena se ha observado una oclusión entre 5 y el 15% en el primer mes de tratamiento que ha sido relacionado con trombosis del sitio de anastomosis como resultado de disfunción endotelial y daño vascular.¹²

Cuando la aspirina es administrada en el periodo posoperatorio inmediato ésta disminuye la posibilidad de oclusión del injerto hasta en un 50%, porcentaje que aumenta aún más cuando el medicamento

se prolonga por un año; por el contrario el uso preoperatorio de aspirina aumenta el riesgo de sangrado y no tiene ningún beneficio sobre el injerto.

VITAMINA E

La existencia de vitamina E fue demostrada por primera vez en 1922 por Evans y Bishop, quienes encontraron que las ratas requerían de esta sustancia para sostener un embarazo normal. Ellos también encontraron que ratas con deficiencia de vitamina E tenían ovulación y concebían normalmente, pero en algún momento del embarazo ocurría muerte y reabsorción del feto,¹³ derivándose de aquí el nombre de tocoferol en relación a su importancia con la fecundidad.

La vitamina E se encuentra en el aceite del germen de trigo y en diversos alimentos como las verduras de hoja verde oscura, aceites de verdura, papas dulces, aguacates, nueces, huevos y mariscos.¹⁴

Existen 8 tocoferoles naturales que tienen actividad de vitamina E, siendo el alfa tocoferol el más ampliamente distribuido y activo de éstos. La vitamina E se absorbe por el tracto gastrointestinal el 75% se excreta por la bilis y el resto a través de la orina.

La oxidación del colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad) causada por los radicales libres, acelera la aterosclerosis, la vitamina E es considerada como antioxidante ya que inhibe la oxidación de constituyentes esenciales celulares y previene la formación de productos tóxicos de la oxidación.¹⁵

La mayoría de los problemas isquémicos provienen de la aterosclerosis, un infarto al miocardio ocurre cuando hay erosión y ruptura de la placa de ateroma, produciendo trombosis, varios estudios experimentales sugieren que la oxidación del colesterol LDL por los radicales libres juega un papel central en la formación, progresión y ruptura de la placa. Los antioxidantes inhiben la formación oxidativa, interfieren con la actividad de oxidantes y más aún ayudan a reparar el daño causado por los oxidantes;¹⁶ estos hallazgos están basados en experimentos efectuados en animales tanto a nivel molecular como celular, la aplicación de esto en los humanos no ha podido demostrarse aún.¹⁷

Más aún, en el desarrollo de la aterosclerosis hay grandes depósitos de lípidos sobre las paredes arteriales, primariamente derivada de las LDL. Los macrófagos que se encuentran en la pared del endotelio constituyen el receptor de éstas para su depósito y acumulamiento. Los macrófagos poseen 2 tí-

pos de receptores de LDL, uno que reconoce las LDL nativas y que regula la cantidad de LDL que entra a la célula y un segundo receptor llamado es-carbador que no puede controlar el flujo de LDL a la célula. Este segundo receptor es el responsable del acúmulo excesivo de LDL con la subsecuente formación de células grasas en la pared arterial, esta le-sión se considera como un principal contribuyente a la aterosclerosis. Adicionalmente las LDL oxidadas tienen efectos sobre la función plaquetaria y endo-telial que favorece a los eventos cardiovasculares. La vitamina E, sobre todo el alfa tocoferol es el principal antioxidante de LDL (Previene la oxida-ción de ácidos grasos poliinsaturados "PUFA" uni-dos a LDL).¹⁸

Los estudios iniciales con vitamina E se basan en suplementos de la dieta, por lo tanto este tipo de es-tudios son de asociación, más no así de causalidad.

Se sabe bien que las personas que ingieren vita-minas reflejan un mayor cuidado por su salud, lo que los conduce a mejores hábitos alimenticios y de salud lo cual los lleva a tener menor riesgo cardio-vascular; además las dietas ricas en antioxidantes a menudo son ricas en fibras y contienen pocas grasas saturadas, además los estudios llevados a cabo con dietas a menudo tienen un seguimiento menor que los estudios controlados con medicamentos, por lo tanto es muy difícil establecer conclusiones cuando éstos se basan exclusivamente en la dieta.

Los estudios hechos en base a antioxidantes en las comidas y suplementos los cuales se documen-tan en cuestionarios en relación a alimentos y su-plementos, han demostrado una relación inversa entre dietas ricas en vitamina E y cardiopatía is-quérmica.¹⁹

Un ejemplo de esto lo constituye el estudio de los médicos americanos en Estados Unidos en donde a 39,910 médicos sin enfermedad coronaria, no diabé-ticos ni hipercolesterolémicos se les invitó a contes-tar un cuestionario sobre la dieta en relación a la ingesta de vitamina C, carotenos y vitamina E. El estudio que tuvo un seguimiento de 12 años, concluyó que aquellos que tomaron grandes cantidades de vitamina E en la dieta tuvieron un menor riesgo de desarro-llar enfermedad coronaria en un 39%.²⁰ Re-sultados similares se encontraron en estudios reali-zados en mujeres relacionadas con la salud (87,245 enfermeras) seguidas por 8 años en los que se con-cluyó que una dieta rica en vitamina E favoreció a la protección coronaria en un 34%.²¹

Posteriormente fue publicado el Estudio de Lyon sobre la Dieta y el Corazón que consistió en que a

aquellos pacientes que sufrieron un infarto, se les asignó aleatoriamente una dieta del Mediterráneo (fruta, verdura, cereal con consumo reducido en carnes rojas, lácteos y pequeñas porciones de pescado y pollo y grasa derivada del aceite de oliva) comparada a una dieta tipo Occidental. Los resultados fueron tan espectaculares para el primer grupo que hubo necesidad de terminar el estudio en forma prematura para informar al grupo de la dieta Occidental de la disminución en la aparición de eventos coronarios.²²

Existen varios estudios clínicos en relación a vitamina E y protección cardiovascular: el primero de ellos el CHAOS (Estudio de Cambridge de Corazón con antioxidantes). Se trata de un estudio doble ciego placebo controlado que incluyó 2,002 pacientes con enfermedad coronaria demostrada angiográficamente, los que fueron seguidos por un promedio de 510 días: 1,035 pacientes fueron asignados a vitamina E (aproximadamente la mitad con 400 UI y la otra mitad con 800 UI) y 967 pacientes recibieron placebo. El estudio demostró una reducción de riesgo de infarto no fatal y de muerte cardiovascular en ambos grupos de vitamina E al año de tratamiento.²³

Otro estudio practicado en 27,271 fumadores sin historia de infarto al miocardio, en donde los pacientes recibieron 50 UI de vitamina E y 20 mg de beta caroteno o placebo. La incidencia de un evento coronario primario se redujo en un 4% para infarto no fatal y en un 8% para infarto fatal, no observando efectos benéficos con el beta caroteno ni con el placebo.²⁴

Recientemente fue publicado el estudio HOPE (Evaluación de la Prevención del Corazón) en 2,545 mujeres y 6,996 hombres mayores de 55 años con antecedentes de enfermedad cardiovascular o diabetes, es decir con riesgo de eventos cardiovasculares; los pacientes fueron asignados a recibir vitamina E o placebo y un inhibidor de la enzima convertidora (ramipril) o placebo por 4.5 años. Del total de la muestra sólo el 16% de ellos fueron asignados a tomar vitamina E o placebo. El estudio no encontró diferencias estadísticamente significativas tanto para morbilidad como mortalidad secundaria a un infarto al miocardio.^{25,26}

De igual forma el estudio GISSI en 11,000 pacientes que habían sufrido un infarto fueron seleccionados aleatoriamente para recibir 300 UI de vitamina E por día contra placebo. Después de 2 años no se observaron beneficios sobre la morbilidad ni la mortalidad coronaria.²⁷

Dado lo opuesto de los resultados, la conclusión que hasta el momento se puede hacer es que si la función de la vitamina E es evitar en primer lugar la formación de placa, los beneficios sólo ocurrirán en las primeras etapas de la enfermedad y no cuando el daño está establecido. Otra conclusión es que la mayoría de los estudios clínicos tuvieron una duración menor que los estudios epidemiológicos habituales, en pacientes con múltiples factores de riesgo en donde el riesgo de padecer enfermedad coronaria temprana es más frecuente. En cambio en el estudio de salud de los médicos cuyo seguimiento fue a 12 años los resultados con vitamina E fueron muy positivos.

ASPIRINA Y VITAMINA E

Existen evidencias clínicas de que la combinación de ácido acetilsalicílico y vitamina E ha mostrado un efecto benéfico en la prevención de eventos vasculares cerebrales e infarto al miocardio.²⁸ Se ha postulado que la vitamina E inhibe la función plaquetaria, especialmente la adhesión. El mecanismo de acción es a través de la inhibición de la proteinquinasa C que disminuye la formación de pseudópodos de las plaquetas evitando de esta manera que se adhieran.²⁹ En animales de experimentación ha sido comprobado esto, en donde se administra en forma conjunta aspirina más vitamina E dando por resultado que el efecto antiagregante plaquetario se intensifica desde el cuarto día de administración (dicha acción es mayor que con aspirina sola), así como prolonga la actividad de la aspirina, aumenta la hipocoagulación disminuyendo la liberación de factores trombocíticos 3 y 4 al plasma sin riesgo de sangrado.³⁰ En este estudio el efecto anticoagulante de la vitamina E es insuficiente, sin embargo sí se potencia el efecto antiagregante de la aspirina.

Otro mecanismo protector postulado es a través de la acción sobre las células endoteliales: aparentemente existe sinergismo con la vitamina E en la protección endotelial.³¹

CONCLUSIONES

La utilidad de la aspirina a dosis bajas está fuera de toda controversia, sobre todo en su uso en la etapa aguda del infarto y en la prevención secundaria, tanto posinfarto como posprocedimientos de revascularización miocárdica. La evidencia clínica actual y el análisis de los estudios también apoyan su uso en prevención primaria sobre todo,

insisto, a dosis bajas para evitar las complicaciones por sangrado.

En relación a la vitamina E estudios fundamentados en ciencia básica, estudios en animales, epidemiológicos y observacionales, así como los estudios de médicos, de enfermeras, el estudio Lyon, el CHAOS y el estudio Italiano no dejan duda sobre el efecto protector de la vitamina E. La hipótesis que une a la vitamina E con la prevención de las enfermedades cardiovasculares postula que la oxidación de lípidos insaturados en las lipoproteínas de baja densidad inicia una secuencia compleja de eventos que llevan finalmente al desarrollo de la placa de ateroma, y que la vitamina E es al momento la sustancia antioxidante por naturaleza; pareciera la sustancia necesaria para evitar esa cascada de eventos. Las dosis recomendadas entre 100 a 800 UI por día son seguras. Ahora se sabe que alrededor del 50% de los cardiólogos en Estados Unidos toman vitamina E y un porcentaje similar toman aspirina, bajo el concepto que juntas tienen un mejor efecto que aspirina sola.³²

Es innegable que existen 2 estudios (HOPE y el GISSI) que no demuestran los efectos benéficos de la vitamina E, sin embargo la comunidad científica deberá reconocer que no siempre los resultados esperados coinciden con lo planeado, pero dado que el riesgo de tomar vitamina E es muy bajo y que los beneficios teóricos son muy altos, es recomendable su consumo tanto en suplementos en dieta que difícilmente alcanzan 30 UI por día y complementarlo con 200 a 400 UI de vitamina E en tabletas y todavía más si se combinan regularmente con dosis bajas de ácido acetilsalicílico.

BIBLIOGRAFÍA

- Katzung G. Antiinflamatorios no esteroides; antirreumáticos modificadores de enfermedad; analgésicos no opioides; antiurémicos. En: Katzung B. *Farmacología básica y clínica*. México, DF. Manual Moderno 1999: 669-696.
- Final report on the aspirin component of the on going Physicians Health Study. Steering Committee of Th Physicians' Health Study Research Group. *NEJM* 1989; 321: 129-135.
- Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR, Wallis EJ, Ramsay LE. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomized trials. *Heart* 2001; 85: 265-271.
- Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, Warlow C et al. Randomized trial of prophylactic dairy aspirin in British male doctors. *BMJ* 1988; 926: 313-316.
- Ridker PM, Manson JE, Gaziano JM, Buring JE, Hennekens CH. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1991; 114: 835-839.
- Juul-Möller S, Edvardson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sorensen S, Ömblus R, for the Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. Double blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet* 1992; 340: 1421-1425.
- ISIS-2 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither. *Lancet* 1988; 2: 349-360.
- Roux S, Christeller S, Lüdin E. Effects of aspirin on coronary reocclusion and recurrent ischemia after thrombolysis: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 671-677.
- Awtry E, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000; 101: 1206.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy, I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
- Baim DS, Carroza JP. Stent thrombosis: closing in on the best preventive treatment. *Circulation* 1997; 95: 1098-1100.
- Goldman S, Copeland J, Morwitz T, Henderson W, Zadina K, Ovitt T, Doherty J, Read R et al. Improvement in early saphenous vein graft patency after coronary artery bypass surgery with antiplatelet therapy: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *Circulation* 1988; 77: 1324-1332.
- Weiss W. Fat-Soluble Vitamins. En: Goodman and Gilman. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, New York. The MacMillan Company. 1970: 1690-1699.
- Goth A. Vitaminas. En: Goth A. *Farmacología Clínica*. México DF. Editorial Interamericana. 1977: 454-462.
- Wilson J. Vitamin deficiency and excess. En: Harrison's. *Principles of Internal Medicine*. New York McGraw-Hill 1998: 480-489.
- Díaz MN, Frei B, Vita JA. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 408-416.
- Tran T. Antioxidant supplements to prevent heart disease. Real hope or empty hype? *Postgrad Med* 2001; 109: 1.
- Spencer A, Stier D, Crouch M. Vitamin E and Coronary Artery Disease. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1313-1320.
- Emmert DH, Kirchner JT. The role of vitamin E in the prevention of heart disease. *Arch Fam Med* 1999; 8: 537-542.
- Rimm E, Stampfer M, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz G, Willett W. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *NEJM* 1993; 328: 1450-1456.
- Stampfer M, Hennekens Ch, Manson J, Colditz G, Rosner B, Willett W. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in women. *NEJM* 1993; 328: 1444-1449.
- De Lorgeril M, Salen P, Martgin J. Mediterranean diet, traditional risk factors and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction. Final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 779-785.
- Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ. Randomized controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996; 347: 781-786.
- Virtamo J, Rapola JM, Ripatti S. Effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of primary myocardial infarction and fatal coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1998; 158: 688-675.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Vitamin E Supplementation and Cardiovascular Events in High Risk Patients. *NEJM* 2000; 342: 154-160.

26. Sica D. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study: Limitations and Strengths. *J Clin Invest* 2000; 2: 406-409.
27. Gruppo Italiano per lo Studio della sopravivenza nell'Infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447-455.
28. Polasek J. Acetylsalicylic acid and vitamin E in prevention of arterial thrombosis. *Can J Cardiol* 1997; 13: 533-535.
29. Steiner M. Vitamin E, a modifier of platelet function: rationale and use in cardiovascular and cerebrovascular disease. *Nutr Rev* 1999; 57: 306-309.
30. Byshchewskil AS, Galiyan SL, Vakulin AA, Dement'eva IA, Sabirov AX. Influence of vitamins-antioxidants on antiaggregative effect of acetylsalicylic acid. *WMJ* 1997; 69: 93-98.
31. Podhaisky HP, Abate A, Polte T, Oberle S, Schroder H. Aspirin protects endothelial cells from oxidative stress-possible synergism with vitamin E. *FEBS* 1997; 417: 349-351.
32. Pryor WA. Vitamin E and heart disease: Basic science to clinical intervention trials. *Free Radic Biol Med* 2000; 28: 141-164.

Dirección para correspondencia:

Dr. Carlos Cobo Abreu
Puente de Piedra 150
Col. Toriello Guerra
México, D.F.