

Asociación entre altos niveles plasmáticos de vitamina E y disminución del pico enzimático y de la extensión del daño electrocardiográfico en pacientes con infarto agudo de miocardio

MARIO GLANC^{**}, FERNANDO CARRASQUEDO^{**}, RAUL LITVAK BRUNO^{***}, HUGO TORRES^{***}, ALBERTO DEMARTINI^Δ, CESAR G. FRAGA^{**}

División Cardiología, Hospital Durand, Buenos Aires. ** Físicoquímica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. *** Unidad Coronaria, Clínica Indarte, San Justo, Provincia de Buenos Aires

* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 12/96 Aceptado: 6/97

Dirección para separatas: Dr. César G. Fraga, Físicoquímica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, Junín 956, (1113) Buenos Aires, Argentina

Δ Miembro Titular SAC

Antecedentes

Numerosas evidencias científicas apoyan la participación de radicales libres del oxígeno en patologías cardíacas, y el consecuente efecto protector de la vitamina E y de otros antioxidantes.

Objetivo

Correlacionar las concentraciones plasmáticas de vitamina E con el curso clínico del infarto agudo de miocardio.

Material y método

Se evaluaron 115 pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos coronarios dentro de las primeras 24 horas de ocurrido el infarto agudo de miocardio, el cual fue diagnosticado por criterios clínicos, bioquímicos y electrocardiográficos. La concentración plasmática de vitamina E se evaluó por cromatografía líquida de alta presión con detección electroquímica y UV. Durante el seguimiento clínico del infarto agudo de miocardio se obtuvieron electrocardiogramas y ecocardiogramas 2D y se dosaron niveles de creatinfosfoquinasa sérica.

Resultados

Los pacientes se agruparon de acuerdo con el contenido plasmático de vitamina E: grupo H, vitamina E > 18 μM, y grupo L, vitamina E < 18 μM. No se encontraron diferencias significativas entre estos grupos en sus antecedentes, características poblacionales, factores de riesgo cardiovascular asociados, localización del infarto agudo de miocardio, clase hemodinámica o tratamiento recibido. El número de derivaciones comprometidas en el electrocardiograma de ingreso a la unidad de cuidados intensivos coronarios fue significativamente mayor en el grupo L que en el H ($4,7 \pm 0,3$ versus $3,7 \pm 0,2$; $p < 0,005$). El número de nuevas ondas Q en el electrocardiograma de egreso fue mayor en el grupo L que en el H ($2,9 \pm 0,3$ versus $2,2 \pm 0,2$; $p < 0,05$). Los niveles séricos de creatinfosfoquinasa también se encontraron más altos en los pacientes del grupo L, evaluados tanto a las 24 como a las 48 horas de ingreso (24 horas: H = 445 ± 35 U/ml versus L = 642 ± 84 U/ml; $p < 0,02$; 48 horas: H = 252 ± 21 U/ml; L = 423 ± 82 U/ml; $p < 0,006$). El número total de segmentos afectados en los ecocardiogramas de ambos grupos fue: L = $5,2 \pm 0,5$ y H = $4,5 \pm 0,3$; $p = 0,20$.

Conclusiones

Los resultados obtenidos asocian una alta concentración plasmática de vitamina E con disminu-

ción de los niveles séricos de creatinfosfoquinasa y de la extensión electrocardiográfica del infarto agudo de miocardio. *REV ARGENT CARDIOL* 1997; 65 (5): 525-530.

Palabras clave Vitamina E - Infarto agudo de miocardio - Electrocardiograma

Este estudio se basó en la hipótesis de que un alto contenido tisular de vitamina E (VE) podría influenciar el desarrollo clínico del infarto agudo de miocardio (IAM).

Importantes estudios epidemiológicos mostraron asociaciones positivas entre una ingesta baja de antioxidantes, en especial VE, y un incremento en el riesgo de enfermedades cardiovasculares. (1-4) Asimismo, la suplementación con VE durante más de un año disminuyó drásticamente la incidencia de IAM no fatal. (5) Paralelamente, se demostró en experimentación clínica, (6, 7) en cirugía cardiovascular, (8) en procedimientos de recanalización instrumental o farmacológica, (9) y en el curso del IAM, (10) que tanto la fisiopatología de la isquemia cardíaca, a través del proceso de aterosclerosis, (11) como los mecanismos de injuria por reperfusión, (12) estarían asociados con el daño celular producido por radicales libres del oxígeno (RLO). Así, el concepto de que la isquemia y la reperfusión son partes integrantes de un único proceso de degeneración tisular, tiene al daño producido por RLO como mecanismo común. (12)

Desde un punto de vista molecular, un aumento de la producción fisiológica de RLO lleva a aumentos en la oxidación de diferentes componentes celulares (lípidos, proteínas, ácidos nucleicos), comprometiendo el funcionamiento normal de la célula. (13, 14) Esta oxidación de los componentes celulares es contrarrestada por las defensas antioxidantes, de las cuales la VE aparece como una de las más importantes. (15)

En consecuencia, es plausible suponer que durante un IAM el daño sobre el tejido cardíaco, al ser dependiente de la generación de RLO, puede ser prevenido o disminuido por la presencia de antioxidantes como la VE. Con el propósito de evaluar esta hipótesis se diseñó este estudio piloto prospectivo, en el cual se determinó la concentración plasmática de VE en pacientes con diagnóstico de IAM al ingreso a la unidad de cuidados intensivos coronarios (UCIC) y se la asoció con el curso clínico del IAM.

MATERIAL Y METODO

Se incluyeron pacientes con IAM transmural diagnosticados por criterios clínico, enzimático y electrocardiográfico, dentro de las 24 horas de iniciados los síntomas. Se consignó el número de derivaciones con supradesnivel ST mayor a 1 mm al ingreso

a la UCIC y la presencia de ondas Q en el electrocardiograma (ECG) de egreso de la UCIC no existentes al ingreso a la misma. Se consideraron como criterios de exclusión la presencia de enfermedades sistémicas concomitantes y el fallo de bomba severo al ingreso a la UCIC. Todos los pacientes recibieron el esquema de tratamiento de uso en el centro asistencial, no excluyéndose del tratamiento ninguna droga o procedimiento que la UCIC considerase pertinente. Para las determinaciones de VE se tomaron muestras de sangre periférica al ingreso a la UCIC. Las muestras fueron extraídas en tubos plásticos heparinizados, separándose inmediatamente el plasma por centrifugación. Los plasmas así obtenidos se conservaron a -20°C hasta su análisis. La determinación de VE fue realizada por dosaje de alfa-tocoferol por cromatografía líquida de alta presión (HPLC) con doble detección electroquímica y espectrofotométrica. (14)

Se tomó, considerando la media de los valores comúnmente hallados en una población de alimentación mixta y variada (24 µM), un valor de 18 µM (18 µmoles/l = 7,7 mg de alfa-tocoferol) como límite inferior de la concentración plasmática de VE deseable (16-18). De acuerdo con este criterio se dividió a la población en dos grupos: H = VE basal > 18 µM y L = VE basal < 18 µM. La concentración plasmática de creatinfosfoquinasa (CPK) y colesterol se determinó espectrofotométricamente, usando *kits* comerciales.

Para cada paciente se registró un ECG de 12 derivaciones, al ingreso, durante la fibrinólisis, si la hubiera, y durante cada día de internación en la UCIC hasta el egreso. Se obtuvieron muestras de sangre para la determinación de enzimas marcadoras de daño cardíaco (CPK) al ingreso, y a las 12, 24 y 48 horas por lo menos.

De haberse realizado fibrinólisis, se obtuvieron muestras también a las 2, 4 y 6 horas de la misma. Se obtuvieron ecocardiogramas bidimensionales en los tres ejes cortos tradicionales, asignándose a cada uno de los segmentos estudiados la categoría de normal, hipoquinético, aquinético y disquinético, según el grado de trastorno regional de la motilidad parietal (TRM) que presentarían. Los TRM se cuantificaron sumando el número de segmentos afectados por cualquiera de los trastornos mencionados.

Los datos obtenidos se trataron estadísticamente por rutinas del programa STATVIEW SE + GRAPHICS, Brainpower Inc., Berkeley, California, USA.

Tabla 1
Características de la población de acuerdo con los niveles plasmáticos Vitamina E

	Grupo H Número de casos	Grupo L	p
N	80	35	< 0,05
Edad (años)	59,8 ± 12,2	62,2 ± 9,6	NS
Hombres	62	27	NS
Mujeres	18	8	NS
Localización anterior	32	14	NS
Localización inferior	45	19	NS
Media Killip y Kimball (ingreso)	1,4	1,3	NS
Diabetes	12	8	NS
Hipertensión arterial	15	8	NS
IAM previo	5	3	NS
CRM previa	0	1	NS
Fibrinólisis	37	18	NS
SCR	11	8	NS
Angina previa	14	6	NS

CRM = cirugía de revascularización miocárdica. SCR = síndrome clínico de reperfusión. La comparación estadística (ANOVA) se realizó confrontando el porcentaje de ocurrencia de cada parámetro respecto del número total de casos en cada grupo.

RESULTADOS

Las características clínicas de los pacientes se presentan en la Tabla 1. El número de hombres que sufrieron IAM triplicó el número de mujeres ($p < 0,005$). De los 115 pacientes incorporados (edad media de 58,3 años; rango 38-74), 80 (70%) presentaron concentración plasmática de VE mayor que 18 $\mu\text{moles/l}$ (grupo H) y 35 pacientes (31%) presentaron concentración basal de VE en plasma menor que ese valor (grupo L). La concentración media de VE en toda la población estudiada fue de $22,0 \pm 0,7 \mu\text{M}$ (rango 6-33 μM).

Comparando los grupos H y L, no se observaron diferencias significativas en la ocurrencia de acontecimientos mayores en la UCIC: a) cero incidencia de reinfarto en ambos grupos; b) 1 caso de extensión en el grupo H y cero en el grupo L; c) presencia de APIAM en 3 pacientes del grupo H y 1 del grupo L; d) murieron 3 pacientes, 2 del grupo H y 1 del grupo L; e) 2 pacientes del grupo H desarrollaron fallo de bomba severo (grados 3 y 4 de la clasificación de Killip y Kimball) mientras que uno lo presentó en el grupo L. Tampoco se observaron diferencias en: localización del IAM, media del Killip-Kimball de ingreso, diabetes, hipertensión arterial, presencia de angina, IAM o cirugía de revascularización miocárdica previa al IAM. No hubo diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con fibrinolíticos de ambos grupos ni en el resultado clínico de tal proceder (fibrinólisis: grupo H 45%, grupo L 55%; síndrome clínico de reperfusión: grupo H 14%, grupo L 23%).

Se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en el número total de derivaciones com-

Tabla 2
Derivaciones comprometidas en el electrocardiograma al ingreso a la UCIC, nuevas ondas Q en el electrocardiograma de egreso y trastornos regionales de motilidad en el ecocardiograma

	Grupo H	Grupo L	p
Derivaciones comprometidas	3,7 ± 0,2 (85)	4,7 ± 0,3 (35)	< 0,007
Nuevas ondas Q	2,2 ± 0,2 (83)	2,9 ± 0,3 (34)	< 0,05
TRM	4,5 ± 0,3 (82)	5,2 ± 0,5 (34)	0,20

Los valores indican media ± 1 error estándar de la media. Entre paréntesis: número de individuos. Las diferencias estadísticas se determinaron por ANOVA.

prometidas en el ECG de ingreso (derivaciones con supradesnivel del segmento ST > 1 mm): grupo H = $3,7 \pm 0,2$; grupo L = $4,7 \pm 0,3$; $p < 0,005$) y en el número final de nuevas ondas Q aparecidas en el ECG de egreso (grupo H = $2,2 \pm 0,2$; grupo L = $2,9 \pm 0,3$; $p < 0,05$) (Tabla 2). La evaluación de los TRM por ecocardiografía bidimensional mostró un daño mayor en el grupo L que en el H ($5,2 \pm 0,5$ versus $4,5 \pm 0,3$), pero la diferencia observada no fue significativa ($p = 0,20$) (Tabla 2).

La concentración plasmática de CPK a las 24 horas de iniciados los síntomas del IAM fue 41% mayor en el grupo L respecto del grupo H (Tabla 3). Esta diferencia se incrementó al 68% para las medidas de concentración de CPK a las 48 horas (Tabla 3).

Cuando se dividió a los pacientes en dos categorías: los que recibieron tratamiento fibrinolítico y los que no lo recibieron, no se observaron cambios estadísticos significativos de las diferencias observadas para los parámetros electrocardiográficos y para la liberación de CPK. Por el contrario, para los TRM la significación estadística varió de $p = 0,89$ al comparar los TRM de los grupos H y L ($4,6 \pm 0,4$ versus $4,5 \pm 0,5$) en los fibrinolizados, a $p = 0,09$ al comparar los TRM de los no fibrinolizados ($H = 4,4 \pm 0,3$ versus $L = 5,7 \pm 1,0$).

DISCUSION

La baja mortalidad observada en el presente estudio, en relación con otros de población y tratamiento similares, puede responder al criterio de inclusión

Tabla 3
Concentración plasmática de CPK en pacientes con IAM

Tiempo (horas)	CPK (U/ml)		p
	Grupo H	Grupo L	
24	455 ± 35 (86)	642 ± 84 (35)	< 0,02
48	252 ± 21 (82)	423 ± 82 (32)	< 0,006

Los valores indican media ± error estándar de la media. Entre paréntesis: número de individuos. Las diferencias estadísticas se determinaron por ANOVA.

utilizado, en la medida que se incluyeron pacientes en condición hemodinámica estable al momento de su ingreso a la UCIC. A su vez, el tiempo de seguimiento se prolongó hasta el alta de la UCIC, mientras que otros estudios multicéntricos lo han prolongado hasta 30 o 35 días. (19-21) Dado el tamaño de la muestra, es esperable que eventos de relativa baja incidencia no puedan ser observados, por lo que la ocurrencia de aquellos marcadores considerados como "duros", pero de presencia relativamente infrecuente en el curso del IAM, no serán tenidos en cuenta para la comparación de los grupos.

El amplio rango de concentración plasmática de VE encontrado es congruente con el descrito en la literatura y es atribuible, por lo menos parcialmente, a variables dietéticas. La concentración de $18 \mu\text{M}$, usada para categorizar a los pacientes, proviene de los valores aceptados y publicados como límite inferior para grupos de riesgo. (16-18)

Tal como era de esperar, considerando el reconocido papel de las sustancias antioxidantes en la prevención de eventos cardiovasculares y en la reducción de su repercusión clínica, (22-25) a partir de los resultados obtenidos fue posible establecer una relación entre los niveles plasmáticos de VE y parámetros indicadores de lesión al miocardio. Así, las diferencias observadas en el número de derivaciones afectadas en el ECG de ingreso, tanto como el número total de nuevas ondas Q en el ECG de egreso, se asociaron con bajos niveles plasmáticos de VE. Es de observar que la cantidad de derivaciones y nuevas ondas Q debe ser entendida como expresión meramente electrocardiográfica de la extensión de miocardio amenazado al inicio del evento, y de necrosis resultante, respectivamente. La mayor repercusión del IAM en los pacientes con niveles bajos de VE se vio refrendada por la mayor liberación de CPK. En ausencia de patología sistémica, la concentración sérica de CPK a las 24 y 48 horas puede considerarse como un indicador indirecto del daño cardíaco producido.

Hipotéticamente podría relacionarse el número de derivaciones comprometidas con el número de nuevas ondas Q observadas. Comparando estadísticamente el cociente entre estos dos parámetros para los grupos L y H, se advierte que desaparece la diferencia observada para cada parámetro por separado ($L = 1,62$ y $H = 1,68$; $p = 0,98$). Este hecho apoya la idea de que la presencia de VE en cantidades adecuadas al inicio mismo del IAM es determinante de su curso clínico. En otras palabras, nuestros resultados indican que la suplementación de antioxidantes posinfarto tendría una importancia escasa o nula.

Si los mayores niveles séricos de VE fueran capaces de actuar sobre la evolución tardía del IAM, sería esperable que la línea de división entre ambos

grupos se estableciera tras el ingreso a la UCIC y no antes del ingreso a la misma. De todos modos, es destacable que, siendo el criterio de ingreso el encontrarse dentro de las 24 horas de iniciados los síntomas del IAM, en un número no determinado de casos nos hemos encontrado frente a cuadros "acabados" en los que el componente necrótico del IAM en curso ya hubiera estado establecido.

Al dividir a la población en pacientes con y sin fibrinolíticos, y aceptando que los efectos de la fibrinólisis son previsibles, no se observó un efecto significativo sobre los parámetros estudiados, salvo los TRM. La observación de diferencias mayores en la concentración de CPK a las 48 horas y menores a las 24 horas excluye del análisis la distorsión atribuible al lavado enzimático evidenciable, obviamente en las primeras horas tras la fibrinólisis exitosa. Asimismo, si tal lavado introdujera un sesgo en la evaluación de la concentración enzimática, éste debería evidenciarse más en los pacientes fibrinolizados que en los no fibrinolizados, siendo que en nuestras observaciones este hecho no ocurre. Esto hace suponer que la presencia de cantidades adecuadas de antioxidantes podría actuar como un factor de protección adicional, aditivo a la fibrinólisis, y del que los pacientes fibrinolizados se hayan beneficiado relativamente menos, al ser la fibrinólisis en sí el procedimiento dominante.

Se acepta que los RLO producidos durante la reanализación de un vaso ocluido son responsables de la alteración metabólica presente en procesos clínicamente vinculados con la disfunción ventricular atribuible al miocardio atontado y a la arritmia por reperfusión. Es conocido el hecho de que, en modelos experimentales, incrementando la oxidación lipídica en situaciones de isquemia-reperfusión se observa mayor deterioro de la función ventricular, mientras que el agregado de antioxidantes disminuye este fenómeno. (17, 23) Si este efecto se pone de manifiesto durante el IAM es un dato que aún no podemos responder, pero los hallazgos sugieren esta alternativa.

El hecho de que las diferencias en los trastornos regionales de la motilidad entre los pacientes de ambos grupos no hayan sido significativas se podría explicar por la imposibilidad de diferenciar los trastornos regionales de la motilidad parietal producidos por el IAM (evento responsable de la actual internación) de los preexistentes al mismo. En el diseño de la presente investigación este hecho introduce un sesgo que relativiza los efectos que los antioxidantes pudieran producir. En ese sentido, la alternativa de poder medir en forma directa la actividad metabólica de los segmentos investigados podría responder a este interrogante.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos sugieren la posibilidad de que los altos niveles plasmáticos de antioxidantes provean un efecto beneficioso frente a eventos coronarios agudos, en particular el IAM. Las diferencias halladas tanto en la liberación de CPK como en la extensión electrocardiográfica del IAM en los pacientes con altos niveles séricos de VE agregan, al conocido mecanismo protector de los antioxidantes para la ocurrencia de eventos coronarios, la posibilidad de un efecto atenuador de la citotoxicidad inducida por los mecanismos de isquemia-perfusión, con traducción clínica evidenciable. La ampliación de la muestra, la administración de VE a altas dosis al ingreso a la UCIC y, por último, la evolución en el tiempo de los pacientes tratados con antioxidantes tras el IAM, podrían dilucidar si los altos tenores de VE sólo resultan de beneficio como agentes en la prevención primaria de la cardiopatía isquémica o si, como estos resultados parecen indicar, constituyen un beneficio adicional durante el IAM y/o su prevención secundaria.

SUMMARY

RELATIONSHIP BETWEEN HIGH SERUM LEVELS OF VITAMIN E, HEART ENZYMES DECAY AND MAGNITUDE OF ELECTROCARDIOGRAPHIC INJURY IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Background

A growing amount of scientific evidences supports the participation of oxygen radicals in heart disease, and consequently, a protecting effect of vitamin E and other antioxidants. The aim of this study was to correlate plasma vitamin E concentration with the clinical course of the acute myocardial infarction.

Material and method

We evaluated 115 patients that were admitted at the coronary units within the 24 hours of the acute myocardial infarction. The acute myocardial infarction was diagnosed by clinical and biochemical criteria and by electrocardiogram. Plasma vitamin E concentration was determined by HPLC. To evaluate the clinical importance of the acute myocardial infarction, the electrocardiogram and echocardiography were used as well the plasma levels of creatine phosphokinase.

Results

The patients were segregated according to the plasma concentration of vitamin E: group H, vitamin E > 18 μ M and group L, vitamin E < 18 μ M. No

significant differences between the groups were found for clinical background, age, sex, associated cardiovascular risk factors, acute myocardial infarction localization, hemodynamic class, or the treatment received. The number of compromised derivation in the electrocardiogram at admittance was significantly higher in L than in H (4.7 ± 0.3 versus 3.7 ± 0.2 ; $p < 0.005$). The number of new Q waves in the electrocardiogram of release was higher in L than in H (2.9 ± 0.3 versus 2.2 ± 0.2 ; $p < 0.05$). The serum levels of creatine phosphokinase evaluated either 24 hours as 48 hours after admittance, were also higher in L than in H (24 hours: H = 445 ± 35 U/ml versus L = 642 ± 84 U/ml; $p < 0.02$; 48 hours: H = 252 ± 21 U/ml; L = 423 ± 82 U/ml; $p < 0.006$). The number of segments affected in the echocardiograms was: L = 5.2 ± 0.5 versus H = 4.5 ± 0.3 ; $p = 0.20$.

Conclusions

The obtained results indicate that a high concentration of vitamin E was associated with a diminution in the creatine phosphokinase release and with the acute myocardial infarction electrocardiographic extension.

Key words Vitamine E - Acute myocardial infarction - Electrocardiogram

BIBLIOGRAFIA

- Gey FK, Puska P, Jordan P, Moser UK. Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 326S-334S.
- Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willet WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med* 1993; 328: 1444-1449.
- Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willet WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 1993; 328: 1450-1456.
- Kushi LH, Folsom AR, Prineas RJ, Mink PJ, Wu Y, Bostick RM. Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1996; 334: 1156-1162.
- Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ. Randomized controlled trial of vitamin E patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996; 347: 781-786.
- Horwitz LD, Fennessey PV, Shikes RH, Kong Y. Marked reduction in myocardial infarct size due to prolonged infusion of an antioxidant during reperfusion. *Circulation* 1994; 89: 1792-1801.
- Sebbag L, Forrat R, Canet E, Renaud S, Delaye J, de Lorgeril M. Effects of dietary supplementation with alpha-tocopherol on myocardial infarct size and ventricular arrhythmias in a dog model of ischemia-reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1580-1585.
- Ferreira R, Burgos M, Llesuy S, Molteni L, Milei J, González Flecha B y col. Reduction of reperfusion injury with mannitol cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1989; 48: 77-84.
- Davies SW, Ranjadayalan K, Wickens DG, Dormandy TL, Timmis AD. Lipid peroxidation associated with successful thrombolysis. *Lancet* 1990; 335: 741-743.
- Bridges AB, McNeill GP, Pringle TH, Belch JFF. A late increase in free radical activity post-myocardial infarction. *Eur*

- Heart J 1995; 16: 899-902.
11. Steimberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320: 915-924.
 12. McCord JM. Oxygen derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312: 159-163.
 13. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 7915-7922.
 14. Lucesoli F, Fraga CG. Oxidative damage to lipids and DNA concurrent with decrease of antioxidants in rats testes after acute iron intoxication. *Arch Biochem Biophys* 1995; 316: 567-571.
 15. Packer L. Vitamin E is nature's master antioxidant. *Sci Am Soc Med* 1994; 1: 54-63.
 16. Riemersma RA, Wood DA, Macintyre CCA, Elton RA, Gey KF, Oliver MF. Risk of angina pectoris and plasma concentrations of vitamins A, C, and E and carotene. *Lancet* 1991; 337: 1-5.
 17. Street DA, Comstock GW, Salkeld RM, Schüep W, Klag MJ. Serum antioxidants and myocardial infarction. Are low levels of carotenoids and alpha-tocopherol risk factors for myocardial infarction? *Circulation* 1994; 90: 1154-1161.
 18. Salonen JT, Nyyssönen K, Tuomainen T-P, Mäenpää PH, Korpela H, Kaplan GA y col. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus at low plasma vitamin E concentrations: a four year follow up study in men. *Br Med J* 1995; 311: 1124-1127.
 19. ISIS 2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither, among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; II: 349-360.
 20. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; I: 397-402.
 21. ISIS 3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-3: a randomized comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992; 339: 753-770.
 22. Gey KF. Ten-year retrospective on the antioxidant hypothesis of arteriosclerosis: threshold plasma levels of antioxidant micronutrients related to minimum cardiovascular risk. *J Nutr Biochem* 1995; 6: 206-236.
 23. Abbey M. The importance of vitamin E in reducing cardiovascular risk. *Nutr Rev* 1995; 53: 28-32.
 24. Braunwald E. Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction and improved survival. Should the paradigm be expanded? *Circulation* 1989; 79: 441-444.
 25. Oliver MF. Antioxidant nutrients, atherosclerosis, and coronary heart disease. *Br Heart J* 1995; 73: 299-301.

UNIDADES CORONARIAS PARTICIPANTES E INVESTIGADORES

Hospital General de Agudos C. Durand: Dr. E. Beck
 Clínica Indarte: Dres. R. Litvak Bruno, H. Torres
 Hospital General de Agudos I. Pirovano: Dr. M. Fortunato
 Hospital Gregorio Aráoz Alfaro: Dr. R. Rodríguez
 Hospital Naval de Buenos Aires: Dr. L. Garre
 Hospital Sirio-Libanés: Dr. G. Otto

Esta investigación se realizó bajo un convenio específico entre la Universidad de Buenos Aires y Laboratorios Raymos, Argentina.