

11205
2ej.
36



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina

División de Estudios de Postgrado
Instituto Mexicano del Seguro Social

**"EPICACIA ANTIARRITMICA DE LA AMIODARONA
POR VIA INTRAVENOSA".**

T E S I S

**Que para obtener la Especialidad en:
CARDIOLOGIA**

p r e s e n t a

El Dr. José Rodrigo de Zatarain Rivero

Hospital de Cardiología "Luis Méndez"
C.M.N. I.M.S.S.

México, D. F.

**FALTA DE ORIGEN
TESIS CON**

1987



Universidad Nacional
Autónoma de México

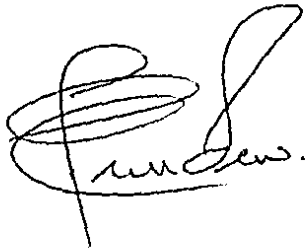


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Handwritten signature in cursive script.



Handwritten signature in cursive script.

HOSPITAL DE CARDIOLOGIA "EL CARMEN"
C. M. N. I. M. S. S.
JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

INDICE

	PAG.
I. INTRODUCCION.....	1
II. MATERIAL Y METODOS.....	5
III. RESULTADOS.....	7
IV. DISCUSION.....	20
V. CONCLUSIONES.....	23
VI. BIBLIOGRAFIA.....	25

I. INTRODUCCION:

Las arritmias son complicaciones frecuentes de diversas cardiopatías, principalmente de la cardiopatía isquémica, que causan elevada morbi-mortalidad. Por tal motivo, en los últimos años se han estudiado varios medicamentos para combatir estas complicaciones; uno de ellos es la amiodarona, de reciente aparición para la administración intravenosa en nuestro país.

La amiodarona ha despertado interés en varios países, a raíz de informes sobre su eficacia en el tratamiento de algunas arritmias y de sus propiedades farmacológicas únicas.

La amiodarona fue elaborada en Bélgica como parte de un programa de investigación para establecer la fórmula de un medicamento vasodilatador coronario y antiarrítmico eficaz (1).

El compuesto es un derivado benzofurano, que contiene dos moléculas de yodo, con peso molecular de 642 daltones y es una base débil con pKa de 5.6 (2). Charlier y cols (3,4) estudiaron en detalle la farmacología cardiovascular de la amiodarona.

Aproximadamente 20 a 60% de la dosis oral de amiodarona penetra a la circulación sistémica, con una concentración plasmática máxima de 4 a 5 horas después de la ingestión de la droga. Es entonces == distribuida por todo el organismo y se produce un equilibrio entre tejidos y plasma. Tiene un volumen de distribución amplio: 70 l/Kg.

En 170 pacientes con dosis diaria de 200 mg se produjo una concentración plasmática de 1.0 mcg/ml; con dosis de 400 mg/día la == concentración fue de 2.0 mcg/ml y con 600 mg, de 3.5 mcg/ml. Se estableció un nivel terapéutico de 1.0 a 3.5 mcg/ml (5). La vida media después de suspender el medicamento fue de 53 días para la == amiodarona y 61 días para su metabolito desetilamiodarona, con un rango de 13 a 107 días.(5)

Singh y Vaughan Williams (6) describieron los efectos electrofisiológicos del fármaco en el músculo cardíaco. Produce un bloqueo = no competitivo de los receptores alfa y beta adrenérgicos. (5)

Se considera un antiarrítmico de clase III, que alarga considerablemente la repolarización y el período refractario de todos los tejidos cardíacos estudiados.(2)

En la fibra aislada de Purkinje, deprime ligeramente la fase cero por un bloqueo selectivo de los canales inactivados de sodio, == aumenta el período refractario efectivo y disminuye el automatismo. (7,8). En el corazón intacto produce disminución de la frecuencia = sinusal, aumenta el PR, al QRS lo alarga o no lo modifica, alarga = el QT, el AH y el período refractario efectivo ventricular. Al HV = lo alarga poco o no lo modifica.(9)

Se han descrito diversos efectos adversos con la amiodarona administrada en forma crónica: fibrosis pulmonar en 3 a 8% de los casos, debilidad, náusea, vómitos en 2%; insuficiencia hepática en el 1%; hipertiroidismo en el 1%. En todos estos pacientes fue necesario suspender el medicamento (10). Otros efectos indeseables menos graves son: microdepósitos corneales, temblores, sensibilidad al == sol, coloración azulada de la piel, elevación de enzimas hepáticas. (10).

También se han observado interacciones medicamentosas con otros fármacos: aumenta la concentración sérica de digoxina y potencia el efecto anticoagulante de la warfarina. (5)

En la clínica, la utilidad antianginosa de la amiodarona fue observada en 1967 (11), mientras que los efectos antiarrítmicos del medicamento administrado por vía intravenosa fueron señalados en 1970 (12); en el trabajo de Rosenbaum y col (13,14) publicado en 1976, se revela la eficacia antiarrítmica así como las propiedades farmacológicas únicas de la amiodarona administrada por vía oral.

Se ha comprobado la eficacia de la amiodarona en el tratamiento de taquicardias paroxísticas supraventriculares, incluyendo la originada por reentrada aurículo-ventricular (A-V) y la taquicardia auricular ectópica (15).

En caso de fibrilación auricular paroxística recurrente y auricular persistente, la amiodarona previno todas las recidivas de la arritmia o redujo considerablemente el índice de recurrencia en el 87% de los pacientes tratados (15).

La amiodarona ha sido ampliamente utilizada para tratar arritmias ventriculares. Así, según datos de 18 publicaciones, el fármaco fue empleado en 1,030 pacientes para el tratamiento de taquicardia ventricular o fibrilación ventricular. En estos 18 estudios el período de vigilancia fluctuaba en 6 y 36 meses. Se observó que el fármaco fue eficaz en 722 de los 1,030 pacientes (70%).(5).

Como sustancia antiarrítmica intravenosa, la amiodarona ha sido estudiada menos ampliamente que cuando es utilizada por vía oral para el tratamiento crónico.

Existen diferencias importantes entre las propiedades electrofisiológicas observadas después de la administración intravenosa y las observadas en el tratamiento oral (16). De acuerdo con estas propiedades electrofisiológicas, ha sido utilizada con éxito en las arritmias supraventriculares para hacer más lenta la respuesta ventricular

a la fibrilación auricular y para terminar taquicardias paroxísticas supraventriculares al actuar sobre la conducción nodal A-V. (17,18,19 20,21,22,23,24.)

En el tratamiento intensivo de arritmias ventriculares, varios == estudios clínicos no controlados señalan una eficacia antiarrítmica= considerable de la amiodarona intravenosa. En la mayor parte de es= tos estudios, la dosis intravenosa del fármaco era de 5 mg/Kg duran= te 5 minutos, seguida de infusión continua de 800 a 1.600 mg/día y/o administración concomitante por vía oral. (17,18,25,26,27,28,29,30,== 31).

La eficacia antiarrítmica referida de dichos artículos se encuen= tra por arriba del 80%. Los efectos secundarios que mencionan algu= nos de ellos, consisten en bradicardia sinusal, hipotensión arterial, náuseas, vómitos y resistencia a la dopamina cuando se administra == concomitantemente. (26,27,28,31).

II. MATERIAL Y METODOS:

El estudio fue realizado en el Servicio de Urgencias y en la UCIC del Hospital de Cardiología "Luis Múndez" del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Los siguientes fueron los criterios de no inclusión al momento del estudio: insuficiencia cardíaca de cualquier grado, estado de choque= edema pulmonar, QT largo, bradicardia o bloqueo auriculo=ventricular en ausencia de marcapaso, embarazo, hipotensión, cualquier enfermedad tiroidea, tratamiento digitálico, nefropatías, antecedentes de intolerancia al medicamento, pacientes tratados con otros agentes antiaritmicos en plazo menor a tres vidas medias y finalmente, individuos menores de 18 años y mayores de 70 años.

En doce (70%) se estableció el diagnóstico de cardiopatía isquémica por aterosclerosis coronaria: de éstos, diez cursaban con infarto agudo del miocardio: cinco de ellos de localización anterior extensa= y lateral alto; cuatro con infarto anteroseptal y sólo uno con localización postero=inferior. En dos de los pacientes con infarto anterior extenso y lateral alto se identificó aneurisma ventricular.

Hubo dos casos de angina inestable de reciente inicio, de los cuales, uno de ellos tenia historia de infarto del miocardio previo antero-septal. Hubo un caso de cada uno de los siguientes problemas: miocarditis, enfermedad del seno (con marcapaso definitivo), cardiomiopatía dilatada, Síndrome de Wolff Parkinson White y sólo en un caso no se identificó cardiopatía.

Antes del tratamiento a todos los pacientes se les registró la tensión arterial y se les realizaron electrocardiograma de doce derivaciones y los siguientes exámenes de laboratorio: biometría hemática completa, determinación de enzimas CPK, TGO, DHL, electrolitos séricos, proteínas séricas, urea, creatinina, glucemia y telerradiografía de tórax.

Durante el estudio se efectuó registro electrocardiográfico continuo y se registraron trazos en derivación DII durante un minuto de cada cinco minutos, hasta por media hora después de cada dosis. En esos mismos intervalos se determinó la tensión arterial y se interrogó a los pacientes en relación con los efectos colaterales. Al término del tratamiento se repitieron los exámenes referidos previamente.

La amiodarona se administró por vía endovenosa a razón de cinco mg/Kg de peso corporal en cinco minutos, seguida de infusión del medicamento en solución glucosada al 5%, a dosis de 10 mg/Kg/24 horas. En caso de control parcial pero sin desaparición de la arritmia, se aplicó una nueva dosis de cinco mg/Kg de peso; en los casos en que no se logró un efecto benéfico, se suspendió el tratamiento y se consideraron fracasos terapéuticos.

No se determinaron los niveles séricos del fármaco, por ser bien conocidos los niveles terapéuticos que se alcanzan con la dosis aplicada en el tiempo señalado (5).

III. RESULTADOS.

La edad de los pacientes fluctuó entre los 25 y 70 años, con un promedio de 58.6 años. Doce fueron hombres (70.5%) y cinco mujeres (29.5%).

El peso fue de 76.5 ± 9.4 Kg. para los hombres y de 64 ± 4.9 Kg para las mujeres. La talla fue de 169 ± 6.2 y 156 ± 2.9 respectivamente.

En el cuadro I se observa la relación de resultados en los 17 == pacientes. Se les clasificó en tres grupos según el origen de la a==rritmia: grupo I, arritmias supraventriculares (nueve casos, 52.9%); = grupo II arritmias ventriculares (siete casos, 41.17%) y grupo III = arritmias mixtas (un caso, 5.8%).

Se consideró éxito del tratamiento cuando la arritmia se convir==tieron ritmo sinusal, lo que ocurrió en diez casos: 58.8%. De los ==cuales seis cursaban con taquicardia paroxística supraventricular = (TPSV) que respondieron a ritmo sinusal en aproximadamente 30 minu==tos. Otros dos presentaron fibrilación ventricular recurrente, que==requirieron desfibrilación eléctrica en varias ocasiones; ambos ==mantuvieron ritmo sinusal después de la administración de amiodar==ona. Uno de ellos cursaba con infarto del miocardio anterior extenso

y lateral alto, el cual primero salió a taquicardia auricular bloqueada y una hora más tarde ritmo sinusal. El otro respondió a ritmo sinusal inmediatamente. Uno más cursaba con taquicardia ventricular, respondió en cinco minutos a bloqueo A-V de primer grado y en media hora ritmo sinusal. Este paciente también presentaba infarto agudo del miocardio anterior extenso y lateral alto. (Figs 1,2,3,4).

El último de ellos con infarto del miocardio antero-septal presentaba extrasístoles supraventriculares frecuentes y bigeminismo, que desaparecieron por completo con la administración de amiodarona; sin embargo, presentó como complicación grave estado de choque, que afortunadamente respondió a la dopamina y líquidos.

Se consideraron mejorados los casos en los que la arritmia se modificó favorablemente aún sin convertirse en ritmo sinusal. Cinco pacientes quedaron incluidos en este grupo (29.4%). Dos con fibrilación auricular, ambos con infarto agudo del miocardio antero-septal y anterior extenso respectivamente, los cuales disminuyeron su frecuencia ventricular media de 150 a 110 y de 170 a 107 latidos por minuto respectivamente (disminución en 33 y 39%). El último de éstos convirtió a ritmo sinusal tardíamente (dos horas).

El ritmo en otro paciente era aleteo auricular con conducción A-V variable: 1 a 1 y 2 a 1; pasó a bloqueo 3 a 1 y hasta 4 a 1, con frecuencia ventricular media de 90X'. Dicho paciente presentaba cardiomiopatía dilatada (fig 5).

Otro paciente con miocarditis y extrasístoles ventriculares frecuentes, multifocales, disminuyeron a 1 a 2 por minuto. Y el último que presentaba bigeminismo, sólo quedó con extrasístoles ventriculares aisladas.

El total de pacientes considerados como éxito y mejoría fueron 15 (88.2%). Los dos pacientes restantes no sólo no respondieron al tratamiento, sino que además presentaron efectos indeseables graves: un paciente con angina inestable de reciente inicio sin infarto pre-

paciente que cursaba con extrasístoles ventriculares frecuentes multifocales presentó ritmo modal y bradicardia sinusal sintomática que requirió la administración de atropina y volumen (figs 7,8,9). El otro paciente con infarto del miocardio antero-septal y extrasístoles ventriculares multifocales y bigeminismo presentó hipotensión arterial sostenida y sintomática. (11.8%)

Hubo otros tres pacientes con efectos indeseables menores: bloqueo AV de primer grado, taquicardia auricular bloqueada y bloqueo completo de rama izquierda en una paciente con bloqueo incompleto de la rama izquierda, enfermedad del seno y marcapaso definitivo, por lo que no tuvo mayores consecuencias la progresión a BCRIMH. En total se presentaron efectos indeseables en el 35.3% de los casos; de éstos, en tres de ellos (11.6%) fueron serios y requirieron la suspensión del tratamiento (p. 0.05).

No hubo diferencia estadísticamente significativa en la respuesta favorable entre arritmias ventriculares y las supraventriculares.

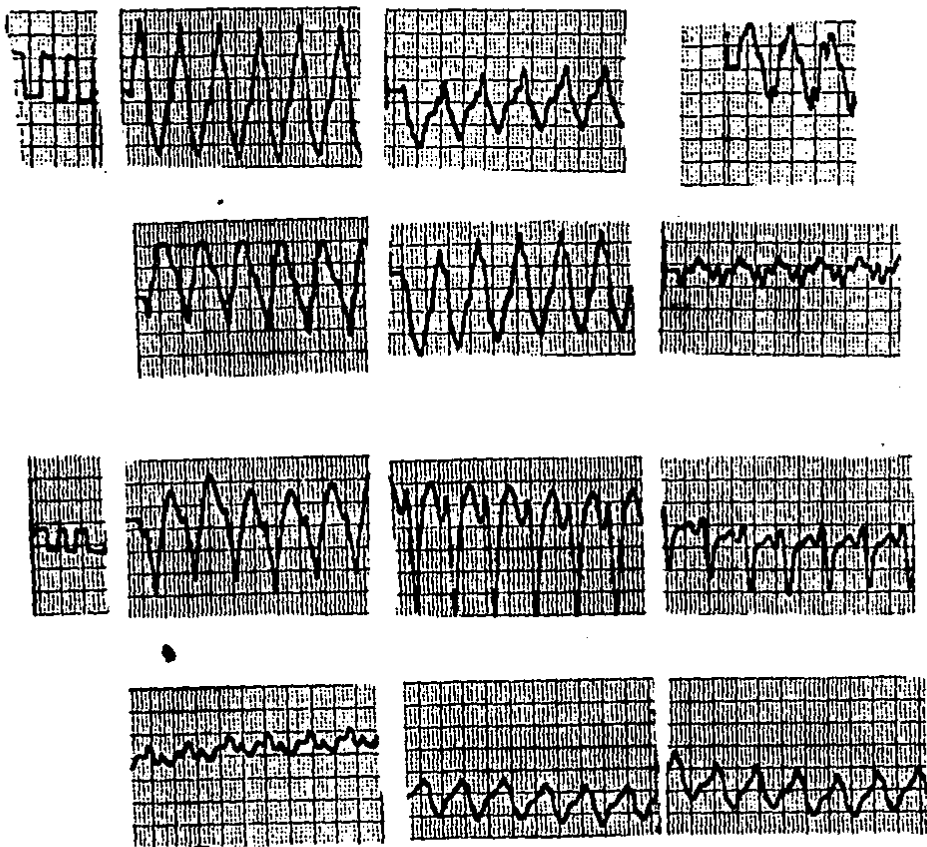


Fig 1.- Trazo electrocardiográfico del caso. # 9. Se observa TPSVconducida como BCRHH, con frecuencia ventricular media de 166 latidos por minuto.

Fig 2.- Trazo electrocardiográfico del caso # 9. Obsérvese ahora el ritmo sinusal de este trazo, 20 minutos después de la administración de amiodarona, además se observa claramente que se trata de un SWPW por la presencia de onda delta y PR corto. (El paciente rehusó == cardioversión eléctrica.)

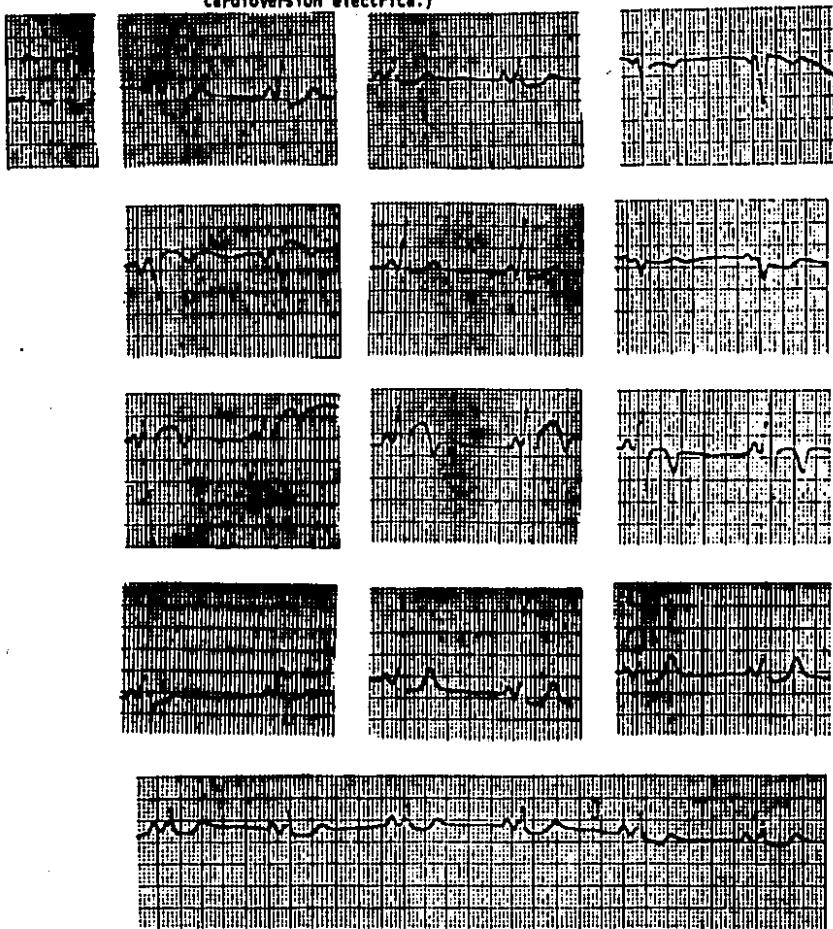
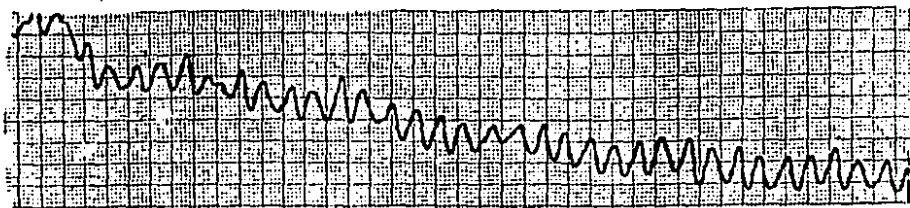


Fig 3.- Trazo electrocardiográfico del caso # 11. Se observa primeramente fibrilación ventricular. Cinco minutos posteriores a la infusión de amiodarona pasa a taquicardia auricular bloqueada y una hora mas tarde a ritmo sinusal.



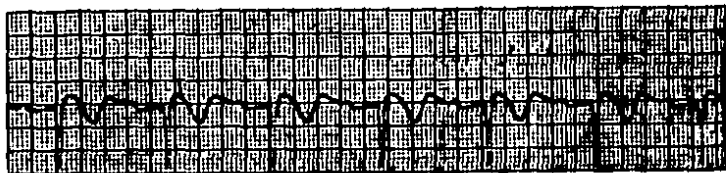
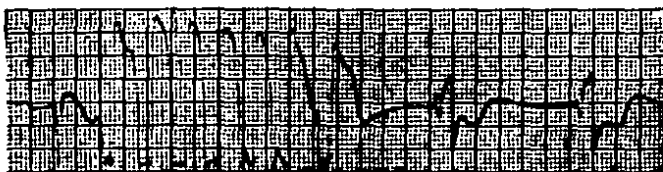


Fig 4.- Trazo electrocardiográfico del caso # 1. En la tira superior se observa taquicardia ventricular, la cual pasa a ritmo nodal inicialmente y cinco minutos después a bloqueo A-V de primer grado, con frecuencia ventricular media de 68X'.

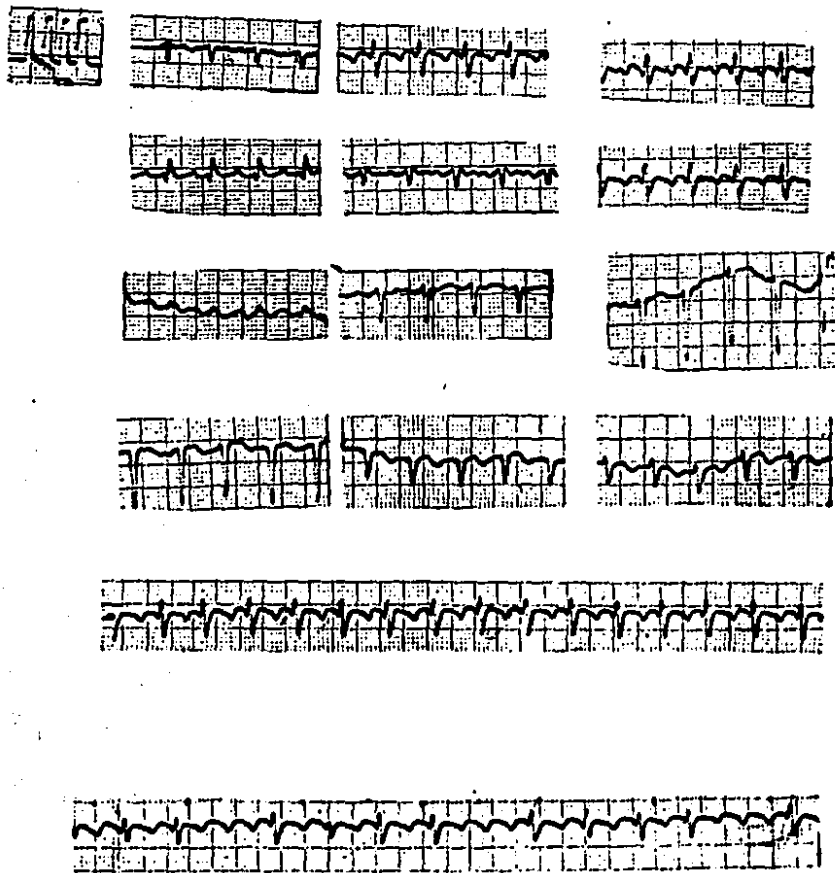
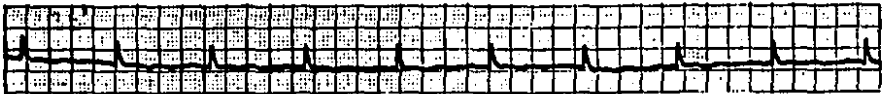
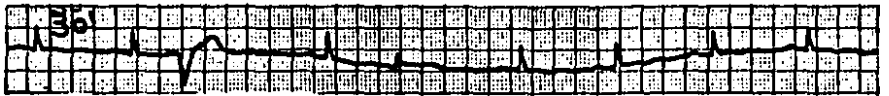
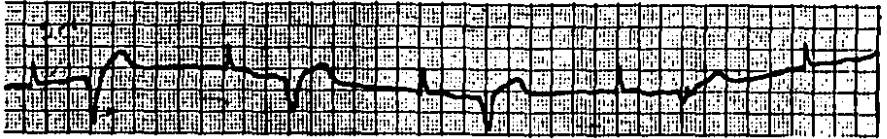
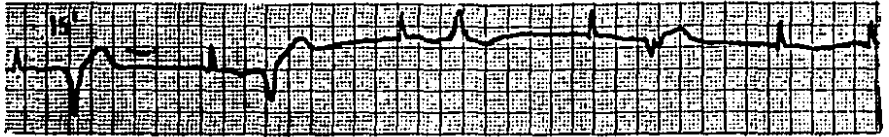
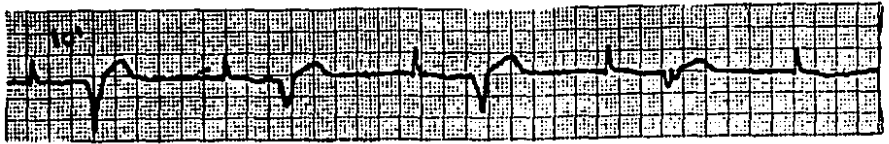


Figura 5.- Caso # 8. El ECG superior muestra aleteo auricular con conducción variable 1:1 y 2:1. Una hora posterior al uso de amiodarona persiste en aleteo auricular, pero con conducción 3:1 y hasta 4:1 con frecuencia ventricular media de 90x'.

Fig 6.- Caso # 6. Las tiras superiores muestran extrasístoles ventriculares frecuentes multifocales y en ocasiones con bigeminismo. 35 minutos después de la infusión de amlodarona disminuyeron notablemente. 2 por minuto.



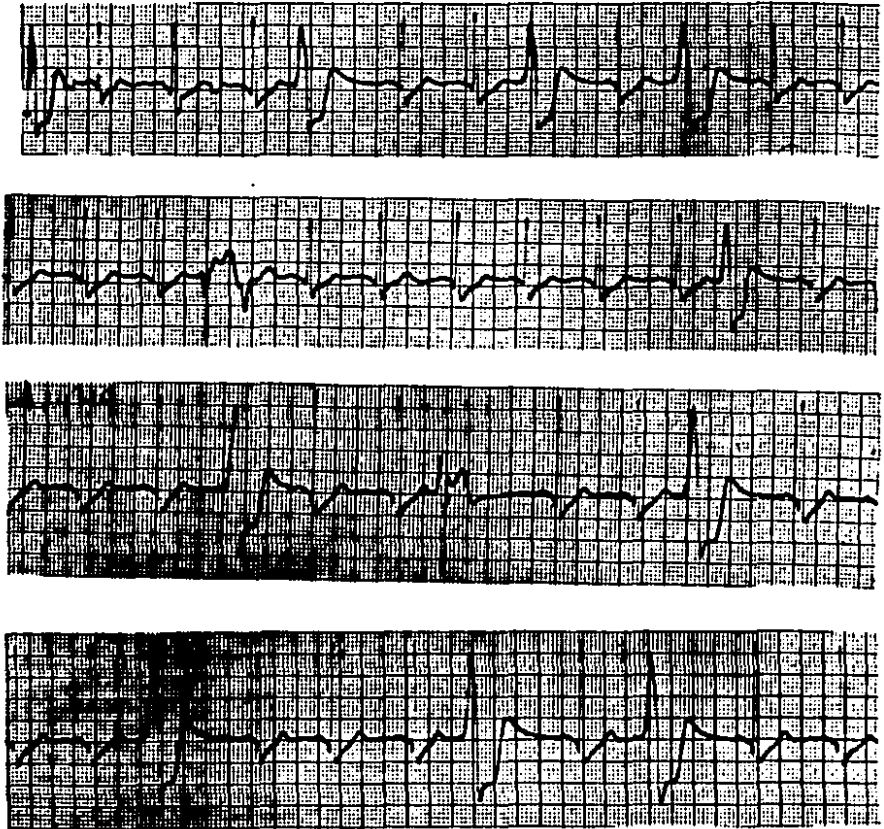


Fig 7.- Caso # 10. El trazo muestra extrasístoles ventriculares frecuentes multifocales, en ocasiones pareadas o con bigeminismo, antes de la infusión de amiodarona.

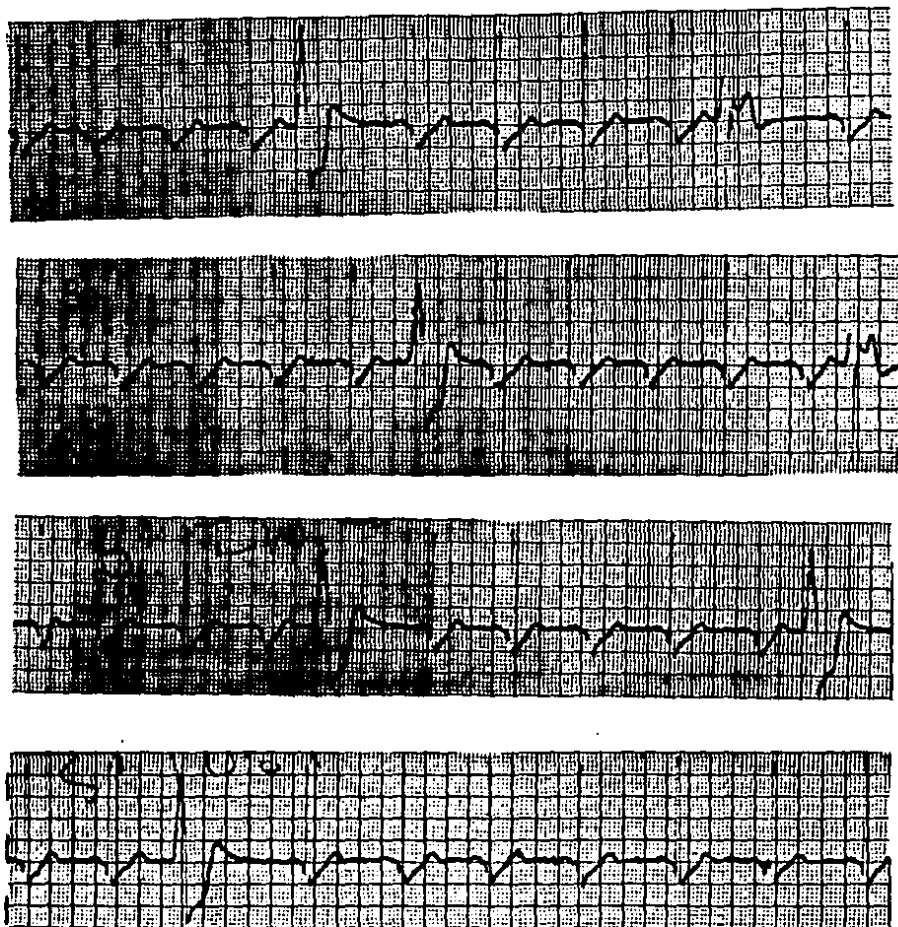


Fig 8.- Caso # 10. Cinco minutos posteriores a la infusión de amiodarona, las extrasístoles han disminuido, ya no se observan extrasístoles pareadas y el bigeminismo ha desaparecido.

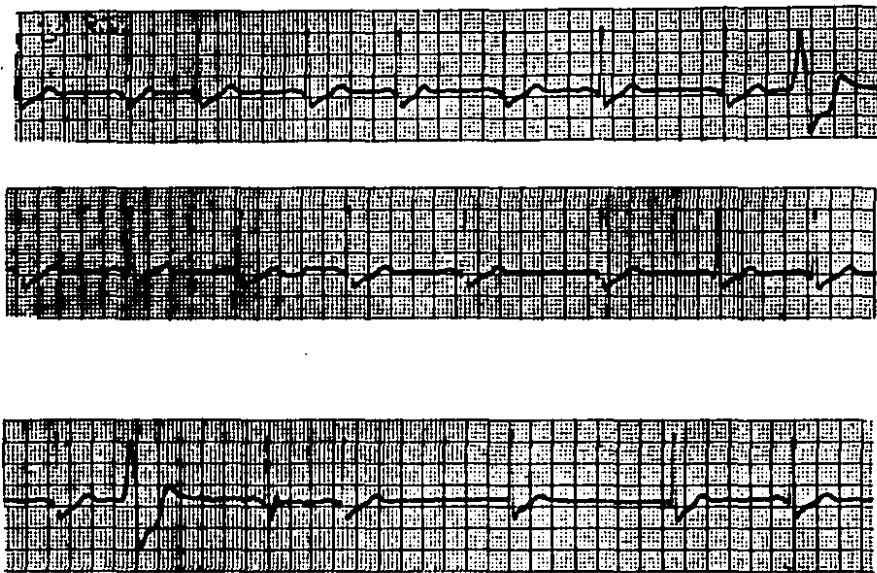


Fig 9.- Caso # 10. A los 30' de la infusión de amiodarona, persistían algunas extrasístoles ventriculares y además presentó ritmo nodal que alternaba con bradicardia sinusal = sintomática, que requirió de la administración de atropina.

CUADRO I.

GRUPO	TIPO DE ARRITMIA	CASOS	Nb. RESULTADO Y %
I	SUPRAVENTRICULAR		
	TPSV*	6	6 Exitos (100%)
	Aleteo Auricular	1	1 Mejorfa (100%)
	Fibrilación Auricular	2	2 Mejorfa (100%)
	Totales	9	6 Exito (66.6%) 3 Mejorfa (33.3%)
II	VENTRICULARES.		
	A) Cuando menos 6X'	2	1 Mejorfa (50%) 1 Fracaso (50%)
	B) Bigeminismo	2	1 Mejorfa (50%) 1 Fracaso (50%)
	Taquicardia Ventricular	1	1 Exito (100%)
	Fibrilación Ventricular	2	2 Exito (100%)
	Totales	7	3 Exito (42.5%) 2 Mejorfa (28.5%) 2 Fracaso (28.5%)
	III	MIXTA.	
Bigeminismo + ESV**		1	1 Exito (100%)
IV	TOTAL DE CASOS		
	Exito	10	(68.8%)
	Mejorfa	5	(29.4%)
	Fracaso	2	(11.8%)
	Total	17	(100%)

*TPSV. Taquicardia Paroxística Supraventricular.

**ESV. Extrasístoles Supraventriculares.

IV. DISCUSION.

Desde que en 1970 se observaron por primera vez los efectos antiarrítmicos de la amiodarona por vía intravenosa (12), se han realizado múltiples estudios clínicos en los cuales se tratan tanto arritmias ventriculares como supraventriculares. Sin embargo, Wellens (16) en 1984 publicó un estudio en el que demuestra que los efectos electrofisiológicos de la amiodarona son distintos si se administra por vía oral o intravenosa. Concluyó que el medicamento administrado oralmente fue más efectivo en alargar el período refractario efectivo de la vía accesoria A-V en pacientes con Síndrome de Wolff Parkinson White; sólo por esta vía prolongó el período refractario efectivo de aurícula y ventrículo y el intervalo H-V en forma significativa (p < 0.05).

Tanto la vía oral como la vía intravenosa tuvieron un efecto similar sobre el período refractario del nodo A-V.

Dichas diferencias se atribuyeron probablemente a metabolitos y efectos acumulados en el caso de la administración oral.

De acuerdo con estos hallazgos, la amiodarona intravenosa sólo sería útil en caso de arritmias supraventriculares al hacer más lenta la respuesta ventricular a la fibrilación o flutter auriculares o bien para terminar taquicardias paroxísticas supraventriculares al actuar sobre la conducción nodal A-V. En nuestro estudio observamos concordancia con estos hallazgos, en lo que se refiere a las arritmias supraventriculares, ya que de los 6 pacientes con taquicardia paroxística supraventricular, todos revirtieron a ritmo sinusal en aproximadamente 30 minutos. Los dos pacientes con fibrilación auricular solo tuvieron discreta mejoría, ninguno revirtió a ritmo sinusal y solo disminuyó la respuesta ventricular en 39 y 33% respectivamente. Por último el paciente con flutter auricular disminuyó la frecuencia ventricular media en 45%.

Gomes y cols (21) estudiaron los efectos electrofisiológicos y los mecanismos de terminación de taquicardia paroxística supraventricular por medio de la amiodarona intravenosa y concluyeron que produce un bloqueo en las vías anterógrada y retrógrada o ambas del circuito de reentrada, con disminución en la conducción nodal anterógrada y retrógrada aurículo-ventricular y en los periodos refractarios.

Blandford y cols (19) reportaron tres casos de fibrilación auricular refractaria a otros tratamientos, a los que les administraron 300 mg de amiodarona intravenosa. Uno de ellos revirtió a ritmo sinusal y los otros dos tuvieron una respuesta similar a nuestros casos. Faniel y cols (20) reportaron un estudio en el cual 21 de 26 pacientes (80.8%) con fibrilación o flutter auriculares revirtieron a ritmo sinusal con una dosis intravenosa de amiodarona de aproximadamente 6.9 ± 2.3 mg/Kg de peso, sin efectos colaterales.

A diferencia de lo esperado por el estudio electrofisiológico de Wellens (16), hay múltiples estudios clínicos que mencionan resultados muy favorables en el manejo de arritmias ventriculares.

Diederik y cols (32) publicaron sus resultados en el manejo de 17 pacientes con arritmias ventriculares complejas. Obtuvieron significativa reducción de la arritmia (90%), 84% (10/12) con taquicardia ventricular en un plazo de 2 horas. 81% (13/16) con AAV y 86% (6/7) con bigeminismo en 2 horas aproximadamente. Morady y cols (31) trataron 15 pacientes con taquicardia ventricular y obtuvieron control total en 12 (80%) pacientes. Morowitz y cols (28) obtuvieron respuesta menos espectacular al tratar 11 pacientes con taquicardia ventricular. Obtuvieron 54% de control a ritmo sinusal. Nuestros resultados concuerdan con lo publicado en la literatura.

Estos mismos autores (32,31,28) sólo encontraron discretos efectos secundarios, como disminución transitoria de la tensión arterial sistólica en 10 a 20 mm Hg, sensación de calor, rubor, náuseas y flebitis, que no ameritaron suspensión del tratamiento. En cambio en nuestro estudio hubo 6 pacientes (35%) con efectos secundarios importantes.

A la luz de los resultados de nuestro estudio y de lo publicado en la literatura, podemos decir que la amiodarona es un medicamento útil en el manejo de arritmias graves. sin embargo, se deberá ser cauto en la elección del paciente que se desee tratar con el mismo, por la alta frecuencia de efectos indeseables.

V. CONCLUSIONES.

- 1) La amiodarona por vía endovenosa es un medicamento útil para el manejo de arritmias de origen ventricular y supraventricular.
- 2) Su mayor utilidad se encontró en el manejo de taquicardia y fibrilación ventriculares, ya que, su acción fue rápida y eficaz.
- 3) Fue más manifiesta su acción en el tratamiento de taquicardia paroxística supraventricular que en el de fibrilación y flutter auriculares; en el primer caso convirtió a ritmo sinusal a todos los pacientes con dicha arritmia, en cambio, solo frenó la respuesta ventricular en los otros dos casos.
- 4) Su acción sobre el nodo A-V, aunque eficaz, es más lenta que la de otros antiarrítmicos administrados por esta misma vía.

- 5) La amiodarona por vía endovenosa presenta serios efectos secundarios en un elevado porcentaje de pacientes. Dichos efectos son == provocados por bloqueo a nivel del nodo A-V o por vasodilatación periférica.

VI. BIBLIOGRAFIA.

- 1) Charlier R, Deltour G, Tondeur T. Recherches dans la serie des benzofurannes. Arch Int Pharmacodyn 1962,139:255-64.
- 2) Heger J, Prystowsky E, Miles W. Uso clinico y farmacologia de la amiodarona. Clinicas Médicas de Norteamérica 1984,5:1365-94.
- 3) Charlier R, Deltour G, Baudine A. Pharmacology of amiodarone, an antianginal drug with a new biological profile. Arzneimittelforsch 1968,18:1408-18.
- 4) Charlier R, Delaunois G, Bauthier J. Recherches dans la serie des benzofurannes, XL. Propriétés antiaritmiques de l'amiodarone. Cardiologia 1969,54:83.
- 5) Zipes D, Prystowsky E, Heger J. Amiodarone: Electrophysiologic Actions, Pharmacokinetics and Clinical Effects. J Am Coll Cardiol 1984,3:1059-71.
- 6) Singh B, Vaughan Williams M. The effect of amiodarone, a new antianginal drug, on cardiac muscle. Br J Pharmacol 1970,39:657-67.
- 7) Revenko S, Khodorov B, Avrutskii M. Blocking of inactivated sodium channels by the antiarrhythmic cordarone. Biull Eksp Biol Med 1980, 89:702-4.

- 8) Mason J, Hondeghem L, Katsung B. Amiodarone blocks inactivated cardiac sodium channels. *Pflügers Arch* 1983,396:79-81.
- 9) Heger J, Prystowsky E, Zipes D. Tratamiento farmacológico de las arritmias cardíacas. *Clinicas Cardiológicas de Norteamérica* 1983;2:333-52.
- 10) Heger J, Prystowsky E, Zipes D. Tratamiento farmacológico de las arritmias cardíacas. *Clinicas Cardiológicas de Norteamérica* 1983, 2:333-52.
- 11) Vastesaeger M, Gillot P, Rassin G. Etude clinique d'une nouvelle medication anti-angoreuse. *Acta Cardiol (Belg)* 1967,22:483-500.
- 12) Van Shepdael J, Solvay H. Etude clinique de l'amiodarone dans les troubles du rythme cardiaque. *Presse Med* 1970,78:1849.
- 13) Rosenbaum M, Chiale P, Ryba D. Control of tachyarrhythmias associated with WPWS by amiodarone Hydrochloride. *Am J Cardiol* 1974,34:215-23.
- 14) Rosenbaum M, Chiale P, Halpern M. Clinical Efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. *Am J Cardiol* 1976,38:934-44.
- 15) Grayboys T, Podrid P, Lown B. Efficacy of amiodarone for refractory supraventricular tachycardia. *Am Heart J* 1983,106:870-76.
- 16) Wellens H, Lie K, Bar F. A comparison of the electrophysiologic effects of intravenous and oral amiodarone in the same patient. *Circulation* 1984,69:120-24.
- 17) Benaim R, Denizseau J, Malon J. Les effets antiarrhythmique de l'amiodarone injectable. *Arch Mal Coeur* 1976,69:513-22.
- 18) Benaim R, Uzan C. Les effets antiarrhythmiques de l'amiodarone injectable (a propos de 153 cas). *Rev Med* 1978,19:1959.
- 19) Blandford R, Crampton J, Kudlac H. Intravenous amiodarone in atrial fibrillation complicating myocardial infarction. *Br Med J* 1982, 284:16-17.
- 20) Faniel R, Schoenfeld P. Efficacy of intravenous amiodarone in converting rapid atrial fibrillation and flutter to sinus rhythm in intensive care patients. *Eur Heart J* 1983,4:180-85.

- 21) Gomes J, Kang P, Hariman R. Electrophysiologic effects and mechanisms of termination of supraventricular tachycardia by intravenous amiodarone. *Am Heart J* 1984,107:214-21.
- 22) Michat L, Cabrol C, Cabrol A. Effects anti-arrhythmiques de l'amiodarone injectable in reanimation de chirurgie cardiovasculaire (letter). *Nouv Presse Med* 1976,5:1996.
- 23) Walaffe A, Bruninx P, Kulbertus H. Effects of amiodarone studied by programmed electrical stimulation of the heart in patients with paroxysmal reentrant supraventricular tachycardia. *J Electrocardiol* 1978,11:253-260.
- 24) Wellens H, Brugada P, Abollah T. A comparison of electrophysiologic effects of intravenous and oral amiodarone in the same patient. *Circulation* 1984,69:120-24.
- 25) Fauchier J, Brochier M, Raymond R. Etude clinique des effets antiarrhythmiques ventriculaires de l'amiodarone (oral et injectable). *Ann Cardiol Angiol* 1973,22:427-35.
- 26) Holt P, Curry P, Way B. Intravenous amiodarone an effective antiarrhythmic agent (Abstract). *Am J Cardiol* 1982,49:1001.
- 27) Hoogenhuyze D, Burg P, Wilde A. Acute effects of intravenous amiodarone in patients with complex ventricular dysrhythmias (Abstract). *Am J Cardiol* 1982,49:1001.
- 28) Horowitz L, Mattleman S, Spielman S. Intravenous amiodarone loading for ventricular tachycardia (Abstract). *Circulation* 1982,66 (Suppl.II) II-222.
- 29) Mostow N, Rakita L, Blumer J. Amiodarone: Correlation of serum concentration with clinical efficacy (Abstract). *Circulation* 1982,66 (Suppl.II) II-223.
- 30) Mostow N, Rakita L, Vrobel T. Amiodarone: Intravenous loading for rapid suppression of complex ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1984,4:97-104.
- 31) Morady F, Scheinman M, Shen E. Intravenous amiodarone in the acute treatment of recurrent symptomatic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1983,51:156-59.