

11205
Rej
20



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado
Instituto Nacional de Cardiología
Ignacio Chávez

**LA AMIODARONA EN EL SINDROME DE
PREEXCITACION POR HAZ DE KENT**

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el Título de
Especialista en Cardiología
p r e s e n t a

DR. TRINIDAD MURRIETA GUTIERREZ

Director de tesis: Dr. Antonio González Hermosillo
Director del curso: Dr. Ignacio Chávez Rivera

México, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1988





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

I N D I C E

	Pág.
INTRODUCCION	1
MATERIAL Y METODOS	9
RESULTADOS	12
DISCUSION	17
CONCLUSIONES	29
BIBLIOGRAFIA	

JUSTIFICACION

El síndrome de preexcitación por haz de Kent ha despertado el interés del cardiólogo desde los informes iniciales en las primeras décadas de este siglo, su frecuencia ha sido muy difícil de definir variando de 0.07% a 0.15% (44). En el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, se le ha encontrado en el 0.7 por 1000 en 10,000 pacientes.

Llegando a considerarse un padecimiento congénito al que se asocian con una frecuencia hasta del 82% (49) taquiarritmias supraventriculares que pueden ser molestas o invalidantes e incluso poner en riesgo la vida (51-51).

Su tratamiento hasta hace poco tiempo era relativamente empírico (62, 63, 93-96), pero el advenimiento del estudio electrofisiológico en el hombre ha permitido la comprensión del mecanismo de inicio y sostenimiento de las arritmias asociadas a este síndrome, lo que conduce a un tratamiento médico racional e incluso quirúrgico, el cual puede ser definitivo. La amiodarona es un fármaco útil en este padecimiento.

En nuestro medio no contamos con experiencia propia sobre la respuesta a la prueba aguda farmacológica con amiodarona, su efecto sobre los periodos refractarios efectivos de las diferentes estructuras del corazón y del haz de

Kent, el valor pronóstico de esta prueba y el resultado que se obtiene en estos pacientes al tratarse en forma crónica con el medicamento por vía bucal.

El propósito de esta tesis consistió en investigar los datos antes mencionados, así como la obtención de conclusiones útiles y prácticas tanto para el manejo cardiológico de estos pacientes utilizando dosis del medicamento menores a las habituales, así como las características de la vigilancia endocrinológica y oftalmológica que debe realizarse dada la farmacocinética del medicamento.

INTRODUCCION

Paladino (1) y Kent (2) describieron en el siglo pasado en corazones humanos normales fibras que conectaban miocardio auricular y ventricular, lo cual ellos consideraron ser responsables de la conducción atrioventricular normal. Sin embargo, estos hallazgos se consideraron anormales cuando Tawara en 1906 (3) demostró la existencia del nodo atrioventricular y su conexión con el haz de His (4), en 1910 Hering (5) demostró experimentalmente que en el corazón del perro este haz era la única conexión normal con conducción entre el atrio y los ventriculos. En su estudio clínico del síndrome de Wolff Parkinson White en 1932, Holzmans y Scherf (6) propusieron como posible mecanismo de preexcitación la existencia de conducción a través de puentes musculares entre el miocardio auricular y el ventricular. Transcurrió mucho tiempo antes de que tales vías accesorias fueran demostradas anatomicamente en un paciente con Wolff Parkinson White en 1943 por Wood, Wolfarth y Geckler (7), desde entonces el número de casos en el cual estas conexiones accesorias han sido identificadas ha aumentado considerablemente, aunque el número es pequeño cuando se compara con la vasta experiencia clínica del síndrome, el cual hace 58 años Wolff, Parkinson y White lo describieron como una entidad clínica y electro-

cardiográfica en una serie de once pacientes jóvenes, sanos y consistía en ataques de taquicardia paroxística en presencia de un electrocardiograma con imagen de bloqueo de rama e intervalo P-R corto (8).

A pesar de que previamente, otros autores habían descrito la anormalidad en forma aislada (9, 10, 11, 12) y originalmente se había considerado como una curiosidad electrocardiográfica, fue a partir de la publicación de Wolff, Parkinson y White que este síndrome despertó el interés y la controversia, y ha quedado claro que los pacientes con esta condición sufren de arritmias que pueden ser incapacitantes y poner en peligro la vida (13).

Hasta recientemente la terapéutica utilizada en estos pacientes había sido más o menos empírica (14, 15, 16, 17), y fue hasta el advenimiento de registros intracavitarios de estimulación programada del corazón que el mecanismo de las arritmias y el efecto de los medicamentos antiarrítmicos han podido ser estudiados, permitiendo una aproximación más racional en el tratamiento de estos pacientes. Esto ha permitido comprobar la efectividad de la Amiodarona en la prevención y tratamiento de las arritmias del síndrome de Wolff Parkinson White.

La Amiodarona fue obtenida en los laboratorios de far-

macología de Labaz en Bélgica en 1962 (18), y surgió como uno de los derivados del benzofurano durante la investigación sistemática en busca de potentes vasodilatadores coronarios. Con la idea de aumentar las propiedades farmacológicas del benzoarano se agregaron dos átomos de yodo a la molécula y surgió la benzodiarona, la cual tuvo una corta vida clínica porque se encontró que producía ictericia y hepatotoxicidad en el hombre (19). La droga fue reemplazada por la amiodarona, un dilatador coronario más potente. El primer informe del efecto clínico antianginoso de la amiodarona apareció en 1967 (21), los primeros intentos para dilucidar los mecanismos fundamentales de acción de la droga en el músculo cardíaco fueron hechos en 1970 (22). La primera experiencia clínica de la acción antiarrítmica del compuesto después de la administración intravenosa se realizó en 1970 (23), y la terapia oral antiarrítmica en 1976 (24). Sin embargo solo recientemente se ha observado que hay una significativa diferencia entre el espectro antiarrítmico con la administración intravenosa en una dosis simple, comparado con el efecto del medicamento administrado durante largo tiempo por vía bucal.

La amiodarona ejerce un complejo efecto farmacológico en la circulación y en el corazón, siendo aparente desde los primeros estudios en 1968. También desde estos pri-

meros informes se sugiere el lento inicio de la acción de la droga por períodos de días o semanas, estos datos fueron considerados sin embargo, como un nuevo perfil biológico de una droga antianginosa (25).

Aunque el uso clínico de la amiodarona como agente antiarrítmico data de más de una década, el conocimiento de su farmacocinética ha emergido solo recientemente y, es aún incompleto. El retardo de la investigación detallada de estos compuestos fue debido a la falta de una técnica analítica y selectiva para las mediciones de la droga. Los primeros estudios con un radio marcador de amiodarona indicaron una gran vida media para el compuesto, del orden de 28 días, pero tal medición era resultado de la reactividad, tanto de la droga como de su metabolito, sin separarlos (26).

El desarrollo de una técnica selectiva y de gran efectividad para la medición de amiodarona con el método del líquido cromatográfico, ha facilitado sus medidas en las concentraciones alcanzadas durante la terapia habitual (27), y también guiaron a la identificación del principal metabolito de la droga, la desetilamiodarona (28) cuya actividad farmacológica aún no ha sido caracterizada.

Ahora sabemos que la eliminación renal de la amioda-

rona y su metabolito la desetilamiodarona es negligible (29). Asumiendo que la total depuración es hepática. Con flujo sanguíneo normal en el hígado de 1.5 L/min, la proporción media de extracción hepática es de 0.13 y la eliminación terminal de la desetilamiodarona es similar a la de su compuesto de origen (30).

La eliminación plasmática de la amiodarona y su metabolito, al cesar una terapia de largo tiempo, es bifásica, la concentración cae relativamente rápido los primeros 2.5 a 10 días se ha podido demostrar también la concentración de la amiodarona y su metabolito en una amplia variedad de tejidos (hígado, pulmón, linfáticos, miocardio, músculo esquelético, tiroides, cerebro y grasa), en estudios post-mortem de sujetos que tomaban amiodarona, encontrándose una distribución muy similar de ambos compuestos en cada caso (30).

Las investigaciones han mostrado que la amiodarona tiene un volumen de distribución muy grande y comparativamente, una baja depuración total, así resulta que su vida media es excepcionalmente larga, con una eliminación bifásica, lo que implica que la droga sea depurada más rápidamente de los compartimientos centrales de los tejidos bien perfundidos y que la eliminación sea mucho más lenta en los tejidos pobremente perfundidos, por lo que el efecto anti-

arrítmico persiste después de haber suspendido la droga, como se ha notado desde hace tiempo en la práctica (31).

Las concentraciones de la amiodarona y su metabolismo son muy altas, este último alcanza cifras de concentración tisular aún mayores que el plasma, principalmente en el hígado y en el pulmón, mientras que la amiodarona se almacena en forma preferencial en el tejido graso, el cual constituye un gran reservorio potencial que además está pobremente perfundido. Todo lo anterior puede estar directamente relacionado con los efectos adversos, como ya ha sido notado (32), aunque es de interés resaltar que la mayor parte de los informes de tales efectos en el pulmón inducidos por el medicamento incluyen casi exclusivamente pacientes a quienes se les dió una gran dosis de carga y usualmente una dosis de mantenimiento de 600 mgrs/día o más, en un período de varios meses (33, 34).

Se ha sugerido que la acción fundamental de la amiodarona en el músculo cardíaco se deba a alguna inhibición selectiva de los efectos de la tiroxina en el miocardio, tal posibilidad que no está aún confirmada, su investigación tiene una importancia fundamental a la luz de los complejos efectos que la droga tiene en el metabolismo de las hormonas tiroideas (35, 36).

Los estudios más recientes en humanos no han demostrado cambios significativos en las propiedades electrofisiológicas del corazón cuando el medicamento se administra por vía endovenosa, lo mismo puede decirse de los estudios en animales de experimentación (24, 38).

Se ha comprobado además que los niveles de amiodarona en el miocardio de conejo después de una dosis intravenosa de la droga, son comparables a aquellos obtenidos después de una administración prolongada, con similar proporción en la concentración de la droga entre tejido y suero (24), sin embargo solo se encontraron cambios en las propiedades electrofisiológicas cuando la administración fue crónica. Lo que sugiere que un prolongado contacto puede ser necesario para producir un efecto inhibitorio en la T3, o que las acciones generales de la droga pueden ser debidas a la lenta formación de metabolitos activos. Los datos de los efectos electrofisiológicos clínicos de la miodarona, concuerdan con los encontrados en el laboratorio experimental, en que los efectos que siguen a una terapia de largo tiempo son dominados en un marcado incremento del período refractario efectivo o de todos los tejidos cardiacos con excepción del nodo AV, mientras que poco a ningún efecto es evidente después si acaso mínimos cambios en el período refractario efectivo de la aurícula y del haz accesorio pero por lo general

ninguno en el ventrículo cuando se administra I.V. (25-39).

Todo indica, que la amiodarona tiene complejas propiedades farmacológicas el conocimiento de las cuales es relevante para el uso del compuesto en la terapéutica cardiovascular, las propiedades más significantes son enlistadas en la tabla que a continuación se describe.

-
1. EFECTOS ELECTROFISIOLOGICOS EN TERAPIA DE LARGA EVOLUCION.
 - a) Alargamiento de la duración del potencial de acción en todos los tejidos cardiacos.
 - b) Depresión de la fase cuatro del potencial de acción.
 2. DILATACION DE LAS ARTERIAS CORONARIAS.
 3. VASODILATACION SISTEMICA.
 4. ANTAGONISMO NO COMPETITIVO DE LOS RECEPTORES ALFA Y BETA ADRENERGICOS.
 5. PROBABLEMENTE SIN ACTIVIDAD VAGOLITICA NI VAGOMIMETICA.
 6. PROBABLEMENTE POCO O SIN TENDENCIA DE EFECTO INOTROPICO INTRINSECO NEGATIVO.
 7. COMPLEJAS INTERRELACIONES CON EL METABOLISMO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS.
 8. INUSUALMENTE LARGA Y VARIABLE VIDA MEDIA DE ELIMINACION CON COMPLEJAS PROPIEDADES FARMACOCINETICAS.
-

MATERIAL Y METODOS

Entre enero de 1983 y agosto de 1985 se estudiaron 22 pacientes con antecedentes de taquicardia paroxística supraventricular (TPSV) previo consentimiento por escrito de someterse a estudio electrofisiológico, a quienes se les hizo el diagnóstico de haz anómalo atrioventricular por medio del electrocardiograma de superficie basándonos en los hallazgos característicos de este síndrome: un PR corto en presencia de ritmo sinusal, un QRS ancho con empastamiento y retraso en el principio del ascenso de la onda R llamado onda delta y cambios secundarios a la alteración del QRS en la repolarización, o durante el estudio electrofisiológico el encontrar que el circuito de la taquicardia supraventricular espontánea o inducida por estimulación mostró los requisitos de reentrada por haz anómalo: haz de His que precede a cada complejo ventricular y conducción ventriculoauricular uno a uno de los pacientes con Kent oculto izquierdo.

A todos ellos se les suspendió la medicación cardiactiva por un periodo equivalente a tres vidas medias del fármaco, en todos se practicó estudio clínico completo que incluyó historia clínica, electrocardiograma, telerradiografía de tórax y examen rutinario de laboratorio.

El grupo estuvo constituido por diez mujeres y doce hombres con edades entre los 9 a 61 años en promedio de 30.5

Fueron excluidos del estudio los pacientes que tenían insuficiencia cardiaca, embarazo, intolerancia al Iodo, enfermedad tiroidea previa, hipotensión considerada ésta como presión sistólica inferior a 100 mmHg, arritmias que requieren administración intravenosa de medicamentos, bloqueo auriculoventricular de cualquier grado y bradicardia sinusal con frecuencia de 50 por minuto o menos.

Durante el estudio electrofisiológico se colocaron por lo menos tres electrocáteteres cuadripolares 6F USCI BARD INC MN, uno en aurícula derecha para registra y estimular, otro en la unión atrioventricular y un tercero en la punta del ventrículo derecho, se utilizó el distal para la estimulación del ventrículo derecho. Un último se colocó en el seno coronario y cuando no fue posible su abordaje se registró actividad atrial izquierda desde el tronco de la arteria pulmonar o con un electrodo intraesofágico.

Para la estimulación programada se utilizó un equipo Medtronic 5325 de pulso cuadrado de 2 milisegundos. La intensidad de estimulación fue el equivalente a dos o tres veces el estímulo umbral, la velocidad del papel fue de

100 milímetros por segundo con marcas de tiempo de diez milisegundos, se utilizó la estimulación rápida auricular y la técnica del extraestímulo.

La prueba terapéutica se realizó después de haber inducido al menos una taquicardia paroxística supraventricular con un haz anómalo atrioventricular como responsable de la misma, infundiendo amiodarona a dosis de 5 miligramos por kilogramo en un tiempo de administración de 5 minutos y al cabo de 30 minutos se repitió el programa de estimulación con el que se había desencadenado la taquicardia. A los pacientes en quienes no fue posible reinducir la arritmia después de la administración del medicamento se le llamó grupo "A" y el grupo "B" estuvo formado por aquellos en quienes tal reinducción sí fue posible. Al siguiente día del estudio se comenzó una dosis de carga con 600 miligramos al día durante siete días y se continuó mantenimiento con 200 miligramos al día de lunes a viernes.

El seguimiento y control a través de la Consulta Externa de Endocrinología, Oftalmología y clínica de arritmias se hizo en promedio cada cuatro meses, antes o después de considerarse necesario. Se llevaron a cabo exámenes clínicos, electrocardiogramas y pruebas de función tiroidea a criterio del Endocrinólogo. En cada consulta de Oftalmología se valoró el fondo de ojo para ver la e-

volución de microdepósitos.

Una vez obtenidos estos datos, se consideró el resultado bueno cuando disminuyó la frecuencia y duración de los episodios de taquicardia previos al estudio electrofisiológico en más del 75%, regular cuando la disminución fue entre el 50 y 75% e insuficiente si la reducción en la frecuencia y duración de las taquicardias fue menor al 50%.

Se compararon estos resultados con los obtenidos durante la prueba aguda para lo cual se utilizó el método estadístico de t de student.

RESULTADOS

El grupo total estuvo formado por 22 pacientes con diagnóstico de haz anómalo atrioventricular y antecedentes de taquicardia paroxística; de ellos en diez, el diagnóstico se hizo con el electrocardiograma de superficie y en doce se diagnosticó el haz oculto durante el estudio electrofisiológico antes de la administración del medicamento (Tabla I).

En 16 pacientes no se encontraron evidencias de cardiopatía y en los 6 restantes se encontraron asociadas las entidades que se describen en la tabla subsecuente.

PATOLOGIA CARDIACA ASOCIADA

<u>No.de</u> <u>Pacientes</u>	<u>Tipo de</u> <u>Preexcitación</u>	<u>Patología Asociada</u>
1	KOI	CIA + DAP
1	KD	Enf.de Ebstein + CIA.
2	KD	Enf. de Ebstein
1	KI	CRI tipo DLM ambas predominantes.
1	KD	Prolapso mitral.

CIA= comunicación interventricular, DAPVP = drenaje
anómalo parcial de venas pulmonares, CRI = cardiopa-
tía reumática inactiva, DLM = doble lesión mitral.

Durante el estudio electrofisiológico no se observaron incidentes ni accidentes con la administración del medicamento ni con la inducción de la taquicardia. En nueve pacientes no fue posible desencadenar la arritmia con el mismo protocolo de estimulación a los 30 minutos post administración IV del medicamento denominándose a este GRUPO I y GRUPO II a los 13 pacientes restantes que sí fue posible tal reinducción. Independientemente del resultado de la prueba aguda a todos los pacientes se les comenzó tratamiento por vía bucal en forma anteriormente señalada.

El tiempo promedio de seguimiento fue de 2.3 años con variación entre uno o cuatro años cinco meses, durante el mismo la respuesta al tratamiento se consideró buena en 18, regular en tres e insuficiente en uno (ver hoja doce párrafo uno). De acuerdo con la tabla dos puede observarse la correlación de la respuesta al tratamiento crónico según los pacientes pertenecieran al grupo I ó II en la prueba aguda.

TABLA No. 2

Resultado en la	Respuesta al tratamiento crónico		
	I	R	B
Pruoba aguda			
Grupo I	1	0	8
Grupo II	0	3	10

I = insuficiente, R = regular, B = bueno.

	EDAD en años	SEXO F - M	TIPO DE HAZ	EDAD AL INICIO TPSV	FRECUENCIA DE LOS EPISODIOS	DURACION DE LAS CRISIS	SINTOMAS ASOCIADOS	MEDICACION PREVIA	ARRITMIAS
1.	27	M	KD	13 años	1-2 / año	2-4 / horas	RA	No	TPSV
2.	35	F	KOI	32 años	1 / mes	5'-90'	Palpitaciones	No	TPSV,FA,FL
3.	18	M	KD	16 años	5-7 / mes	5-12 horas	Palpitaciones	Disopiramida	TPSV
4.	26	M	KI	22 años	1-2 / mes	30'-2 horas	RA	Digital Ansiolíticos	TPSV
5.	40	M	KL	40 años	4/5 meses	30'	RA	No	TPSV FA
6.	47	F	KOI	18 años	1 mes	2-24 horas	RA, un síncope	Disopiramida	TPSV
7.	42	M	KOI	35 años	4/mes	15'-6 horas	Disnea	Varios o no especificados.	TPSV
8.	24	M	KD	12 años	1-2 / mes	Hrs.-3 días	OR, disnea	Disopiramida Ansiolítico	TPSV
9.	26	M	KD	11 años	3-4 / mes	2-4 horas	RA,OR.	Alprenolol	TPSV,FA,FL
10.	25	M	KI	14 años	3-10 / año	5 hs. 3 días	RA,OR.	Solo IV en las crisis no especificado.	TPSV,FA,FL
11.	35	F	KOI	34.3"	4/9 meses	3' - 5'	RA y síncope en las 4 ocasiones	No	TPSV
12.	37	M	KOI	18 años	3-4 / mes	30'	Palpitaciones	Verapamil Quinidina Propranolol	TPSV,FA,FL

	EDAD en años	SEXO F - M	TIPO DE HAZ	EDAD AL INICIO TPSV	FRECUENCIA DE LOS EPISODIOS	DURACION DE LAS CRISIS	SINTOMAS ASOCIADOS	MEDICACION PREVIA	ARRITMIAS ASOCIADAS
13.	39	F	KD	32 años	1-3/semana	45' - 60'	OR, disnea	No	TPSV
14.	23	F	KOI	24 años	4 / mes	10' - 60'	Disnea	Disopiramida Digital.	TPSV
15.	26	F	KI	11 años	4/15 años	2 horas	Palpitacio- nes	No	TPSV
16.	28	F	KOI	23 años	10/3 años	24-72 hrs.	RA, OR.	Disopiramida	TPSV
17.	61	F	KOI	44 años	1-2/semana	1-12 horas	RA	Verapamil	TPSV
18.	9	M	KI	8 años	2 / año	3' - 5'	RA, síncope	No	TPSV
19.	35	F	KOI	7 años	2-3/ mes	2-2 1/2 hs	Palpitacio- nes	Propranolol	TPSV
20.	31	F	KOI	29 años	3/2 años	2-3 horas	RA	No	TPSV
21.	24	M	KOI	20 años	3-4/año	4-24 hrs.	RA	No	TPSV
22.	13	M	KOI	11 años	3/4 años	10'-3 hrs.	RA	No	TPSV

RA = reacción adrenérgica; OR = opresión retroesternal; FL = flutter auricular; FA = fibrilación auricular; TPSV = taquicardia paroxística supraventricular; KD = Kent derecho; KI = Kent izquierdo; KOI = Kent oculto izquierdo; F = femenino; M = masculino.

Como complicaciones inherentes al tratamiento crónico se observaron en diez pacientes y consistieron en las que se enlistan en la tabla tres. Sólo en dos pacientes hubo necesidad de suspender el tratamiento por hipertiroidismo pero en ellos su respuesta había sido buena. Vale la pena señalar las alteraciones oculares observadas en el grupo durante las revisiones por el servicio de Oftalmología que fueron periódicas, tales alteraciones se observaron en el 81.81% del grupo total y que de acuerdo a la escala para clasificar los cambios en tres estadios según la cantidad de microdepósitos en la cornea (77), en la tabla cuatro se esquematiza el grado de las alteraciones en nuestros pacientes.

En los pacientes con respuesta regular o insuficiente el resultado observado persistió a pesar de haber aumentado la dosis a dos gramos por semana, en el paciente de respuesta insuficiente se aumentó hasta tres gramos por semana, en ninguno de los pacientes con buena respuesta hubo necesidad de incrementar la dosis y por el contrario en tres ésta se disminuyó a 600 mgrs a la semana persistiendo la buena respuesta.

El único paciente que tuvo una mala respuesta al tratamiento durante el seguimiento tuvo descompensación de su insuficiencia cardíaca, tenía una cardiopatía reumática

inactiva del tipo de la doble lesión mitral ambas importantes con cardiomegalia grado tres y murió a los dos años cuatro meses de seguimiento en insuficiencia cardíaca global refractaria a tratamiento.

TABLA No. 3

Bocio simple	2
Hipertiroidismo	2
Fotosensibilidad	1
Fotopsias nocturnas	1
Fotofobia y lagrimeo	1
Nerviosismo y ansiedad	2
Mareos, acúfenos y fosfenos	1

TABLA No. 4

<u>ESTADIO</u>	<u>No. DE PACIENTES</u>	<u>TIEMPO DE SEGUIMIENTO</u>
I	16	1.6 a 3.0 años promedio 2.3
II	2	1.0 a 4.5 años promedio 2.7
III	0	

DISCUSION

En este trabajo se estudian 22 pacientes con síndrome de preexcitación por haz de Kent y su respuesta al tratamiento con amiodarona en forma muy poco referida en la literatura que consiste en, administrar durante el estudio electrofisiológico la droga IV, medir el resultado en forma aguda y, seguir en forma crónica el tratamiento con dosis menores a las habituales (40-43), observar su eficacia y compararla con los resultados obtenidos en la administración aguda del medicamento (Tabla 2).

La frecuencia del síndrome de preexcitación por haz de Kent es semejante en ambos sexos y se encuentra en todas las edades, desde el nacimiento. Se ha diagnosticado desde recién nacido hasta la edad de 100 años (44). En nuestro grupo la distribución de edades se observa en la Tabla 5.

El síndrome se ha encontrado asociado a un gran número de cardiopatías congénitas (45), la proporción en que se encuentra preexcitación en los enfermos con cardiopatías congénitas es mayor que en la población general (46), en el grupo estudiado se encontró cardiopatía en cinco pacientes que, corresponden al 22.73% del grupo, siendo la enfermedad de Ebstein la asociación más frecuente (tres pacientes) y

concuerta con los datos referidos en la literatura, donde se ha encontrado esta asociación en un 25% (47). Un paciente tenía cardiopatía reumática inactiva y en otro se diagnosticó prolapso valvular mitral.

TABLA No. 5

MUJERES	HOMBRES				
1		60	a	64	años
		55	a	59	años
		50	a	54	años
1		45	a	49	años
1	2	40	a	44	años
3	1	35	a	39	años
1	1	30	a	34	años
3	3	25	a	29	años
	2	20	a	24	años
	1	15	a	19	años
	1	10	a	14	años
	1	5	a	9	años
		0	a	4	años
Total	10			12	

NO HUBO DIFERENCIAS EN EDAD Y SEXO

LA MEDIA FUE DE 30.5 AÑOS

En el 72.73% de los pacientes no fue posible demostrar cardiopatía , siendo mayor el porcentaje de corazones sanos en los sujetos de edad comprendida entre los 20 a los 40 años.

En todos los pacientes con síndrome de preexcitación por haz de Kent las dos arritmias que ocurren más frecuentemente son la taquicardia por movimiento circular y la fibrilación auricular.

La taquicardia por movimiento circular usa el nodo atrioventricular, el haz de His y una vía atrioventricular accesoria. Se requiere un latido prematuro para iniciar la arritmia y una relación crítica entre la velocidad de conducción del impulso y la duración del período refractario del circuito para el mantenimiento de la arritmia, ésta termina cuando el período refractario en alguna parte del circuito excede al tiempo requerido para completar un ciclo de reentrada (48). En la fibrilación auricular el mayor determinante en la gravedad de la arritmia es la duración del período refractario anterógrado del haz anómalo, si este valor es corto, una mayor frecuencia ventricular puede ocurrir, resultando en deterioro hemodinámico y posible muerte (49-50).

Aunque estas arritmias pueden ocurrir en formas de episodios infrecuentes, bien toleradas y de duración breve, en un importante grupo de pacientes las arritmias son significativas y prolongadas con adversas consecuencias hemodinámi-

cas y resultan en serias incapacidades, además el punto de vista clásico de la naturaleza benigna de estas arritmias ha cambiado por las observaciones de que si ocurre fibrilación auricular puede guiar a una catastrófica fibrilación ventricular a incluso muerte súbita (51-61).

El espectro de respuesta terapéutica a varias drogas es igualmente amplio, en muchos casos la arritmia es controlada por maniobras o drogas bien conocidas, en otros, particularmente en los casos severos la respuesta a la terapéutica es pobre o incluso ausente. Así una variedad de drogas han sido usadas o recomendadas individualmente o en combinación (62, 63, 93-96) y, en algunos casos procedimientos más agresivos tales como interrupción quirúrgica del haz de His se han recomendado (64).

La administración oral de amiodarona en el humano, resulta en la prolongación de los periodos refractarios del atrio, nodo atrioventricular, sistema His-Purkinje, ventriculo y haces -accesorios en dirección A-V. Por el contrario, es del censo general que la administración aguda del medicamento no cambia en forma significativa las propiedades electrofisiológicas en el corazón humano, con excepción del periodo refractario efectivo anterógrado del haz anómalo. Nuestros resultados son francamente consistentes con lo anterior, ya que fue precisamente el PREA del haz anómalo el único parámetro que tuvo una variación estadísticamente sig-

nificativa después de administrar la amiodarona IV. (p 0.01), los datos se refieren en la tabla seis.

El resultado indica que aunque la frecuencia de presentación de la taquicardia disminuya, la taquicardia por movimiento circular es posible en la mayoría de los pacientes después de la administración IV, aunque clínicamente los episodios de taquicardia espontánea, como se muestra en la tabla No. 2, en la cual el 92.3% de los pacientes en el seguimiento clínico mostraron solamente episodios espontáneos de taquicardia paroxística supraventricular en forma muy aislada o ninguno. Esto sugiere que la eficacia terapéutica de la amiodarona oral en estos pacientes, puede estar basada, en gran parte, en la prevención del establecimiento de la taquicardia a partir de un latido prematuro ó, la eliminación de los mismos. Requiriendo para ésto, como lo demuestra el seguimiento, dosis bajas del medicamento (66-68).

En pacientes con síndrome de preexcitación por haz de Kent y fibrilación auricular, la severidad de la arritmia se relaciona primariamente a la duración del período refractario anterógrado y desafortunadamente, en presencia de un período refractario corto, el alargamiento seguido a la administración de amiodarona es desilusionantemente pequeño (69), como lo muestra el dato en este estudio en el cual la prolongación del período refractario efectivo del haz anóma-

TABLA No. 6

		CONTROL	AMIODARONE	
A-H	X	82.6	84.6	N.S.
	S _±	22.9	25.7	
H-V	X	43.9	45.7	N.S.
	S _±	25.7	12.5	
PRE AD	X	242.5	246.6	N.S.
	S _±	31.7	47.3	
PRE VD	X	237.5	232	N.S.
	S _±	19.1	17.8	
PRE NAV	X	275.5	290	N.S.
	S _±	27.8	33.7	
PRE HA	X	270	318.5	P =
ANTER.	S _±	40.9	41.6	0.01
PRE HA	X	259.6	266.3	
RETROG.	S _±	38.4	42.7	N.S.

ANTER.= Anterógrado, RETROG.= Retrógrado, N.S.= No significativo, HA = Haz anómalo, PRE = Período refractario efectivo, AD = Atrio derecho, X = Media, VD = ventrículo derecho, S_± = Desviación estandar, NAV = Nodo atrioventricular.

lo en pacientes con fibrilación auricular y periodos refractarios anterógrados cortos (entre 270 y 280 milisegundos), el alargamiento fue solo del 3.7%, además de que en los cinco pacientes con fibrilación auricular documentada se reindujo la taquicardia paroxística supraventricular post-amiodarona en tres, y todos ellos tuvieron una respuesta buena al tratamiento crónico, con lo cual nos parece claro que el valor de la amiodarona en pacientes con síndrome de preexcitación por haz de Kent y fibrilación auricular está basado no solo en el efecto de la droga en el periodo refractario anterógrado, sino principalmente en la marcada reducción del número de episodios de fibrilación auricular paroxística (65), esto puede ser debido a la eliminación del latido prematuro inicial de la fibrilación auricular o al marcado alargamiento del periodo refractario atrial que la droga induce durante la terapia bucal prolongada (67), o quizá a que el periodo refractario anterógrado del haz anómalo aumenta más con el tratamiento crónico, aunque faltan estudios prospectivos al respecto.

Los primeros reportes de microdepósitos oculares por amiodarona fueron hechos por Joseph y Roussel en 1967 (70) en Pitie Salpetriere Paris, tres años después de la introducción de la droga. Los microdepósitos corneales han sido ya bien caracterizados (71-74), como bilaterales, simétricos, dependientes de dosis y duración del tratamiento. Va-

rios autores han clasificado los microdepósitos por morfología y densidad generalmente en tres estadios (75-77).

De nuestros pacientes 18, que corresponden al 82% desarrollaron microdepósitos, con la distribución por estadio como se ejemplifica en la tabla 4, ningún paciente desarrolló estadio tres y cuatro pacientes (18%) no desarrollaron microdepósitos corneales a pesar de un seguimiento de 1.6 a 3.0 años, con promedio de 2.3 años, los cuales tomaban un gramo por semana.

El porcentaje bajo (82%) de pacientes con microdepósitos corneales en comparación con resultados de otros estudios hasta el 98% (73), el porcentaje alto de pacientes sin microdepósitos (18%), así como el que ninguno desarrollara estadio tres, tal vez se deba a la dosis empleada, ya, que la dosis es uno de los determinantes en la formación de los microdepósitos (72-75) y, con nuestros resultados podemos considerarla factor principal.

En tres pacientes se observaron síntomas oculares, tabla tres, en ninguno de ellos fue necesario suspender la droga o disminuir la dosis. Los tres tomaban un gramo por semana y el oftalmólogo no consideró la sintomatología secundaria al uso de amiodarona.

La amiodarona es solo una de las drogas que producen cambios morfológicamente similares en cornea (78). Aunque

no hay evidencia de que la amiodarona produzca retinopatía como la cloroquina, D'Amico y colaboradores (79) han demostrado la presencia de complejos depósitos de lípidos dentro de los lisosomas, semejantes a inclusiones citoplásmicas, no solo en el epitelio sino además en la conjuntiva bulbar y en el epitelio del cristalino de pacientes tratados con amiodarona, que ellos comparan con los cambios observados por microscopía electrónica en la toxicidad por cloroquina y en la enfermedad de Fabry. Adams y colaboradores (80) demostraron la presencia de abundantes inclusiones intracitoplásmicas en el pigmento del epitelio de la retina de ratas en las cuales la queratopatía había sido por amiodarona. Un estudio de Anden y colaboradores (82) con electro-oculogramas y electroretinogramas en 6 pacientes tratados con amiodarona demostraron anomalías en tres, aunque es de importancia resaltar que de estos tres pacientes con anomalías, uno tenía diabetes con retinopatía y otro catarata temprana, ambas condiciones pudieron influenciar el resultado del estudio. A pesar de que no se ha encontrado evidencia clínica de cambios en la retina atribuibles a amiodarona estos reportes (79-81), muestran que tal vez no sea la amiodarona inocua desde el punto de vista oftálmico, aunque actualmente se considera a la amiodarona oftalmológicamente segura, se requiere seguir avanzando en estas investigaciones.

Nuestros resultados indican que con dosis bajas los es-

tadios de microdepósitos son menores, aumenta el número de pacientes sin éstos y que la supervisión oftalmológica frecuente no es necesaria, proponiendola solo previo al inicio del tratamiento y en forma subsiguiente sólo en caso de cualquier sintomatología oftálmica.

En estudios prospectivos con dosis de 400 a 600 miligramos por día de amiodarona se han observado aumentos significativos de la tiroxina (T4) total, T4 libre y de la triyodotironina inversa (rT3) así como descenso ligero de la triyodotironina (T3) total y elevaciones transitorias en la hormona estimulante de tiroides (TSH), en esta forma predominante al comienzo de la terapia (82-85-97-100).

En nuestro estudio se hicieron mediciones de T4, T3, índice de tiroxina libre (iTL4) y TSH, acorde con los resultados descritos en la literatura aunque en las estimaciones propias sólo observamos aumentos muy discretos y siempre en los límites normales, excepto en los dos pacientes que desarrollaron hipertiroidismo.

Los valores medios y la desviación estandar de las variables del perfil tiroideo estudiadas en los pacientes, fueron como se muestra en la siguiente tabla.

	EUTIROIDEOS	BOCIO EUTIROIDEO	HIPERTIROIDISMO
T4	X 11.05 S _± 1.34	X 12.05 S _± 0.97	X 20.40 S _± 3.1
T3	X 10.28 S _± 1.65	X 11.58 S _± 1.1	X 22.30 S _± 6.2
Ind.T4L	X 2.48 S _± 1.64	X 2.10 S _± 1.4	X 1.40 S _± 0.28
TSH	X 1.08 S _± 0.33	X 1.27 S _± 1.37	X 2.60 S _± 1.3

Valores normales

T4 = 4.0-11.0 (ug/dl)

T3 = 4.5-11.5 (ng/ml)

Ind. T4L = 4.0-13.0

TSH = 0.5-5.0 (uU/ml)

El mecanismo de producción de las alteraciones de las hormonas tiroideas no ha sido completamente aclarado.

En los pacientes tratados con amiodarona la disfunción tiroidea con expresión clínica se ha observado con frecuencia variable de 2 a 19% (104-106). En nuestra serie observamos disfunción en el 9.1%. Se desconocen las causas de estas diferencias tan amplias que pudieran estar condicionadas por factores tales como raza, ambiente, incluyendo el contenido de yodo en la dieta de las diferentes zonas geográficas (102).

Los dos pacientes que desarrollaron hipertiroidismo tomaron siempre un gramo por semana, y la disfunción tiroidea la presentaron a los 4 meses y 2.7 años respectivamente de

estar en tratamiento con amiodarona. No encontramos relación entre la dosis o la duración del tratamiento y la manifestación de la alteración funcional tiroidea, lo que sugiere que el trastorno no es resultado de las acciones farmacológicas directas de la droga, sino que es inducido en sujetos susceptibles, por el yodo contenido en la molécula del compuesto (102, 89, 90).

El cuadro clínico y la evolución del hipertiroidismo en nuestros pacientes fueron muy semejantes a lo observado en la tirotoxicosis inducida por yodo, la cual se caracteriza por ausencia de exoftalmos, bocio pequeño, elevación de T3 y T4, disminución de la captación de ^{131}I por la glándula y por tener un curso autolimitado con desaparición de las manifestaciones clínicas en uno a seis meses, conforme se disipan los efectos metabólicos de la carga de yodo (103). En ambos pacientes hipertiroideos se suspendió la amiodarona (ninguno requirió terapia antitiroidea). Uno y otro exhibieron bocio pequeño de 40 y 60 gramos análogamente, sin exoftalmos y con elevación de la T3 y T4, el paciente que recibió amiodarona durante 2.7 años tuvo el bocio de 60 gramos, mayor sintomatología y requirió de Propranolol. Como tratamiento antiarrítmico al suspender la amiodarona ambos pacientes recibieron Propafenona. A los 3 y 4 meses de suspender amiodarona se encontraron sin bocio, con pruebas de función tiroideas norma-

los y asintomáticos. Esto apoya la idea de que el hipertiroidismo inducido por amiodarona es debido al yodo presente en la molécula.

Con el objeto de diagnosticar oportunamente las disfunciones tiroideas en pacientes tratados con amiodarona, se ha sugerido medir las hormonas tiroideas cada tres meses (104). Sin embargo, al igual que otros autores (102) consideramos más importante practicar examen clínico periódico y solicitar el perfil tiroideo únicamente cuando existan manifestaciones sugestivas de distiroidismo, ya que como se muestra en este estudio no existe relación entre el tiempo, la dosis y las manifestaciones clínicas.

CONCLUSIONES.

1. La prueba aguda farmacológica con amiodarona durante el estudio electrofisiológico en pacientes con síndrome de preexcitación no tiene valor pronóstico.
2. El tratamiento bucal crónico con amiodarona es muy útil en el control de las arritmias asociadas al síndrome de preexcitación por haz de Kent.
3. La dosis debe individualizarse y mostramos que con dosis menores a las referidas en la literatura el resultado es bueno.
4. El efecto agudo de la amiodarona IV, no produce cambios estadísticamente significativos en los valores de los periodos refractarios efectivos de las diferentes estructuras cardiacas con excepción del periodo refractario afectivo anterógrado del haz anómalo.
5. Por el contrario el éxito obtenido con la administración crónica del medicamento se debe a la prolongación de todos los periodos refractarios y a la probable disminución de la excitabilidad de los diferentes tejidos.
6. A pesar de que casi todos los pacientes desarrollaron microdepósitos corneales con amiodarona se demuestra que el control oftalmológico frecuente no es indispensable a me-

nos que existan síntomas clínicos.

7. El control endocrinológico del paciente solamente se requiere cuando existan manifestaciones clínicas de disfunción tiroidea.

BIBLIOGRAFIA

1. Paladino G: Contribuzione all anatomia, istologia e fisiologia del cuore. *Mov Med-Chir (Napoli)* 8:428, 1876.
2. Kent AFS: Researches on the structure and function of the mammalian. *Heart J. Physiol* 14:233, 1893.
3. Tawara S: Das Reizleitungssystem des Säugetierherzens Eine anatomisch histologische Studie über das Atrioventrikularbündel und die Purkinjeschen Fasern Gustav Fisher, Jena, 1906.
4. His W. Jr: Die Thatigkeit des embryonalen Herzens und deren Bedeutung für die Lehre von Herzbewegung beim Erwachsenen. Arbeit aus der medicin Klinik zu Leipzig: 14, 1893.
5. Hering HE: Nachweis dass die Verzögerung der Erregungsüberleitung zwischen Vorhof und Kammer des Säugetierherzens in Tawara, sein Knoten erfolgt *Pflüger Arch. Ges Physiol* 131:572, 1910.
6. Holzmann M. Scherf D: Ueber Elektrokardiogramme mit verkürzter Vorhof-Kammer-Distanz und positiven P-Zacken. *Z Klin Med* 121:404, 1932.

7. Wood FC, Wolferth CC, Geckeler GD: Histologic demonstration of accesoy muscular connections between auricle and ventricle in a case of short. P-R. Interval and prolonged QRS complex. Am. Heart J. 25:454, 1943.
8. Mandel Wolf, J., Parkinson, J. and White, P.D.: Bundle branch block with short P-R interval in healthy young people prone to paroxysmal tachycardia. Am. Heart J. 5:685, 1930.
9. (2 M) Wilson, F.N.: A case in wich the vagus influenced the form of ventricular complex of the electrocardiogram. Arch. Intern. Med. 16:1008, 1915.
10. (3 M) Wadd, A.M.: Paroxysmal tachycardia. With reference to nomotopic tachycardia and the role of the extrinsic cardiac nerves. Arch. Intern. Med. 27:572, 1921.
11. (4 M) Bach, F: Paroxysmal tachycardia of forty-eight years duration and right bundle branch block. Proc. R. Soc. Med. 22:412, 1929.
12. (5 M) Hamburger, W.W.: Bundle branch block, four cases of intraventricular blocks showing some interesting and inusual clinical features. Med. Clin. North. Am. 13:343, 1929.
13. (6 M) Dreifus, L.S., Haiat, R., Watanabe, Y., Arriaga, J. and Reitman, N.C.: Ventricular fibrilation, a possible

- mechanism of sudden death in patients with the Wolf Parkinson White Syndrome. *Circulation* 43:520, 1971.
14. (7 M) Bellet, S.: *Clinical Disorders of the heart Beat*. ed. 3, p. 506 Philadelphia, Lea Febiger, 1971.
 15. Kanaan G, Mendez M, Zubiato P, et al: Surgery for ventricular tachycardia unresponsive to medical treatment. *Chest* 64:574-578, 1973.
 16. Magidson O: Resection of postmyocardial infarction ventricular aneurysms for cardiac arrhythmias. *Chest* 56:211-218, 1969.
 17. Ritter ER: Intractable ventricular tachycardia due to ventricular aneurysms with surgical cure. *Ann Intern Med* 71:1155-1157, 1969.
 18. Charlier R, Deltour G, Tondeur R, Binon F: Recherches dans la serie des benzofurannes VII. Etude pharmacologique preliminaire du butyl -2 (difido-3'.5' - B-N Diethylamino-oxthoxy-4' benzoly)-3 benzofuranne. *Arch. Int Pharmacodyn* 139-255, 1962.
 19. Cahal DA: Jaundice and "Cardivix". *Lancet* 2:754, 1964.
 20. Vastesaegeer M, Gillot P, Rasson G: Etude clinique d'une nouvelle medication antiangoreuse. *Acta Cardiol (Brux)* 22:483, 1967.

21. Charlier R, Delaunois G, Bauthoir J, Deltour G:
Recherches dans la serie des benzofuranes. XL.
Proprietes antiarythmiques de l'amiodarene.
Cardiologia 54:83, 1969.
22. Singh B.N., Vaughan Williams EM: The effect of
amiodarone, a new antianginal drug, on cardiac muscle.
Br. J. Pharmacol 39:657, 1970.
23. Van Schepedacl J, Solvay H: Etude clinique de l'
amiodarone dans les troubles du rythme cardiaque.
Presse Med 78:1849. 1970.
24. Ikeda I, Nademance K, Kannan R, Singh BN: Electro-
physiologic effects of amiodarone: Experimental and
clinical observations relative to serum and tissue
drug concentrations (Submitted for publication).
25. Charlier R, Deltour G, Baudine A, Chaillet F:
Pharmacology of amiodarone, an antianginal drug with
a new biological profile. Arzneimittelforsch 18:1408,
1968.
26. Broekhuysen J, Laruel R, Sion R: Recherches dans la
serie des benzofuranes. XXXVII. Etude comparee du
transit et du metabolisme de l'amiodarone chez l'homme.
Arch. Int. Pharmacodyn 177:340, 1969.

27. Flanagan RJ, Storey GCA, Holt DW: Rapid high-performance liquid chromatographic method for the measurement of amiodarone in blood plasma or serum at the concentrations attained during therapy. *J. Chromatogr* 187:391, 1980.
28. Flanagan RJ, Storey GCA, Hold DW, Farmer PB: Identification and measurement of desethylamiodarone in blood plasma specimens from amiodarone-treated patients. *J. Pharmacol* 34:638, 1982.
29. Harris L, Hind CRK, McKenna WJ, Savage C, Krikler SJ, Storey GCA, Holt DW: Renal elimination of amiodarone and its desethyl metabolite. *Postgrad Med* 59:42, 1983.
30. David W. Holt, PH. D., Geoffrey T. Turcker, PH.D., Peter R. Jackson, M.R.C.P. and Gerard C.A. Storey B. Sc.: Amiodarone Pharmacokinetics. *Am. Heart Journal* Vol. 106, Part 4, N^o. 2. 840-847.
31. Rosebaum MB, Chiale PA, Halpern MS, Nau GJ, Phyzbylski J, Levi R.S., Lazarri JO, Elizari MV: Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. *Am. J. Cardiol.* 38:934, 1976.
32. Holt DW, Storey GCA, McKenna WJ, Adams PC, Campbell RWF: Unwanted effects of amiodarone in relation to tissue concentrations. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1:630, 1983.
33. Marchliniski FE, Gansler TS, Warman HL, Josephson ME:

Amiodarone pulmonary toxicity: Ann. Intern. Med.
97:839, 1982.

34. Sobol SM, Rakita L: Pneumonitis and pulmonary fibrosis associated with amiodarone treatment: A possible complication of a new antiarrhythmic drug. Circulation 65:819, 1982.
35. Nademaneee K, Singh BN, Hendrickson JA, Reed AW, Molmed S, Hershman JM: Pharmacokinetic significance of serum reverse T, levels during amiodarone treatment: A potential method for monitoring chronic drug therapy. Circulation 66:202, 1982.
36. Molmed S, Nademaneee K, Reed AW, Hendrickson JA, Singh BN, Hershman JM: Hyperthyroxinemia with bradycardia and normal thyrotropin secretion following chronic amiodarone administration. J. Clin Endocrinol Metab 53:997, 1981.
37. Singh BN, Jowitz DE, Downey JM, Kirk E, E, Sonnenblick ET: Effects of amiodarone and L 8040, novel anti-anginal and anti-arrhythmic drugs, on cardiac and coronary hemodynamics and on cardiac intracellular potentials. Clin Expo Pharmacol. Physiol 3:427, 1976.
38. Nademaneee K, Hendrickson JA, Kannan R, Singh BN: Anti-arrhythmic efficacy and electrophysiologic actions of amiodarone in patients with life-threatening ventricular arrhythmias: Potent suppression of spontaneously occurring

tachyarrhythmias versus inconsistent abolition of induced ventricular tachycardia. *Am Heart J.* 103:950, 1982.

39. Rowland E, Kriler DM: Electrophysiological assessment of amiodarone in treatment of resistant supraventricular arrhythmias. *Br. Heart J.* 44:82, 1980.
40. Rosenbaum M, Chiale P, Halpern M, Nau G, Przbylki J, Levi R: Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. *Am. J. Cardiol.* 38:934, 1976.
41. Wellens H, Lie K, Bar F, Wesdorp J, Dohmen H, Durrer D: Effect of amiodarone in the Wolf-Parkinson-White syndrome. *Am. J. Cardiol.* 39:189, 1976.
42. Rosenbaum M, Chiale P, Ryba D: Control of Tachiarrrhythmias associated with Wolf-Parkinson-White syndrome by amiodarone hydrochloride. *Am. J. Cardiol.* 34:215, 1974.
43. Coutte R, Fontaine G, Frank R, Dragodanne C, Phan-Thucc H, Facquet J: Etude electrocardiologique des effets de l'amiodarone sur la conduction intracardiaque chez l'homme. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 6:543, 1976.
44. Cárdenas M.: La clínica de las arritmias, 2a. Edición. La Pronsa Médica Mexicana.

45. Scherf D, y Cohen J: The atrioventricular node and selected cardiac arrhythmias, Nueva York, Grune and Stratton, 1964.
46. Bayes de Luna A, Soler J.: Cardiología, Ed. Doyma, pág. 306, 1986.
47. Scattini, M.C.: Suárez L.D.; Buceta, J.E.: Poderoso J.J. y Palizas, F.J.: W-P-W syndrome and hyperthyroidism. Arch. Inst. Cardiología Méx. 44:661, 1974.
48. Wellens HJJ: The electrophysiologica- properties of the accessory pathway in the Wolff-Parkinson-White syndrome. In Wellens HJJ, Lie KJ, Janse MJ, Editos: The conduction system of the heart Philadelphia, 1976. Lea & Febiger, p 567.
49. Wellens HJJ, Durrer D; Wolff-Parkinson-White syndrome and atrial fibrillation. Am. J. Cardiol. 34:777, 1974.
50. Campbell RWF, Smith RA, Galagher JJ, Pritchett ELC, Wallace AG: Atrial fibrillation in the pre-excitation syndrome. Am. J. Cardiol. 40:514, 1977.
51. Martin-Noel P, Denis B, Grundwald D, et al: Deux cas mortels de syndrome de W.P.W. Arch. Mal. Coeur 63:1647-1656, 1970.
52. Dreifus LS, Halat R, Watanabe Y, et al: Ventricular fibri-

llation. Possible mechanism of sudden death in patient with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation* 43: 520-527, 1971.

53. Fox TT, Waver J, March HW: On the mechanism of the arrhythmias in aberrant atrioventricular conduction (Wolff-Parkinson-White). *Am. Heart J.* 43:507-520, 1952.
54. Ahlinger S, Granaath A, Holmer S, et al: Wolff-Parkinson White syndrome med paroxysmalt atriafilmmor overgaende ventrikel-filmmor. *Nord Med* 70:1336-1340, 1963.
55. Okel BB: The Wolff-Parkinson-White syndrome. Report of a case with fatal arrhythmia and autopsy findings of myocarditis, interatrial lipomatous hypertrophy and prominent right moderator band. *Am. Heart J.* 75:673-678, 1968.
56. Touche M, Jouvet M, Touche S: Fibrillation ventriculaire au cours d' un syndrome de Wolff-Parkinson-White. Reduction par choc électrique externe. *Arch. Mal Coeur* 59:1122-1132, 1966.
57. Kaplan MA, Cohen KL: Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am. J. Cardiol.* 24:259-264, 1969.
58. Wojtasik W, Hakalo Z, Gawrys A: Reanimacja z powodutrzepotania i migotania komor u chorej z zespołem WPW. *Wiad Lek* 22:823-

827, 1969.

59. Touche M, Touche S, Jouvot M, et al: Elements de pronostic dans le syndrome de Wolff-Parkinson-White. Presse Med 76:567-570, 1968.
60. Flensted-Jensen E: Natural history of the Wolff-Parkinson-White, syndrome. In. Symposium on Cardiac Arrhythmias (Sandoe E. Flensted-Jensen E, Olesen KH, ed). Sodertaje, Sweden, AB Astra, 1970, p. 351-365.
61. Boineau JP, Moore EN: Evidence for propagation of activation across an accessory atrioventricular connection in types A and B pre-excitation. Circulation 41:375-397, 1970.
62. Burchell HB: Management of tachycardias associated with Wolff-Parkinson-White syndrome. In, Cardiac rrythmias (Dreifus LS, Likoff W. ed). The Twenty-Fifth Bahnermann Symposium. New York and London, Grune & Stratton, 1973, p. 475-478.
63. Dreifus LS? Nichols II, Morse D, et al: Control of recurrent tachycardia of Wolff-Parkinson-White syndrome by surgical ligature of the A-V bundle. Circulation 38: 1030-1036, 1968.
64. Rosenbaum MB, Chiale PA, Ryba D, Elizari MV: Control of

tachyarrhythmias associated with Wolff-Parkinson-White syndrome by amiodarone hydrochloride. Am. J. Cardiol. 34:215, 1979.

65. Wellens HJJ, Lie KJ, Bar FW, Wesdorp JW, Dohmen HJ, Duren DR, Durrer D: Effect of amiodarone in the Wolff-Parkinson-White syndrome. Am. J. Cardiol. 38:189, 1976.
66. Hein J., Wellens J. MD: Byugada P. M.D., Abdollah, M.D.: Effect of amiodarone in paroxysmal supraventricular tachycardia with or without Wolf-Parkinson-White syndrome Am. J. Cardiol. 100:876, 1980.
67. Rowland E, Krikler DM: Electrophysiological assessment of amiodarone in treatment of resistant supraventricular arrhythmias. Br. Heart J. 44:82, 1980.
68. Rasmussen V, Berning J: Effects of amiodarone in the Wolff-Parkinson-White syndrome. Acta. Med. Scand. 205: 31, 1979.
69. Wellens HJJ, Bar FW, Dassen WRM: Brugada P, Vanagt EJ, Farré J: Effects of drugs in the Wolf-Parkinson-White syndrome. Am. J. Cardiol. 46:665, 1980.
70. Joseph E, Ousselle F: Round table seminar on amiodarone. Salpetriere, Paris, Oct. 1968.

71. Hobbs HE, Calnan CD: The ocular complications of chloroquine therapy. *Lancet* 1:1207, 1958.
72. Cambiaggi A: Unusual ocular lesions in a case of systemic lupus erythematosus. *Arch.Ophthalmol* 57:451, 1957.
73. Ingram DV, Jaggarao NSV, Chamberlain DA: Ocular changes resulting from therapy with amiodarone. *Br. J. Ophthalmol* 66-676, 1982.
74. Hudson AC: A note on certain peculiar pigmentary markings in the cornea. *R. Lond Ophthalmol. Hosp. Rep.* 18:198, 1911
75. Miller MH-A: Keratopathie consecutive au traitement par Cordarone. (chlorhydrate d'amiodarone). *Bull Soc Ophthalmol Fr.* 69:1059, 1969.
76. Klingele TG, Alves LE, Rose EP: Amiodarone for ventricular arrhythmias (letter). *N. Engl. J. Med.* 305:1587, 1981.
77. Ingram DV: Ocular changes during oral amiodarone treatment. *International Congress and Symposium Series. R. Soc. Med.* 16:57, 1979.
78. Bron AJ: Vortex patterns of the corneal epithelium. *Trans Ophthalmol. Soc. UK* 93:455, 1973.
79. Francois J: Cornea venticillata. *Bull. Soc. Belge Ophthalmol* 150:656, 1968.

80. D'Amico DJ, Kenyon KR, Ruskin JN: Amiodarone keratopathy: Drug induced lipid storage disease. Arch. Ophthalmol. 99: 257, 1981.
81. Bockhardt H, Drenckhahn D, Lullmann: Rauch R: Amiodarone-induced lipidosiis-like alterations in ocular tissues of rats. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol 207:91, 1978.
82. Pritchard DA, Singh BN, Hurley PJ: Effects of amiodarone on thyroid function in patients with ischemic heart disease. Br. Heart J. 37:856, 1975.
83. Burger A, Dinichett C, Nicd P, Jenny M, Lemarchand Berand P, Valloton MB: Effect of amiodarone on serum triiodothyronine, reverse triiodothyronine, thyroxine, and thyrotropin: A drug influencing peripheral metabolism of thyroid hormones. J. Clin. Invest. 58:255, 1976.
84. Jonckhoer MH, Plockx P, Broeckaert I, Cornetto C, Berkens C: Low T₃ syndrome in patients chronically treated with an iodine-containing drug, amiodarone. Clin. Endocrinol. 9:27, 1978.
85. Melmed S, Nademanee K, Reed AW, Herndrickson JA, Singh BN, Hershman JM: Hyperthyroxinemia with bradycardia and abnormal thyrotropin secretion after chronic amiodarone administration. J. Clin. Endocrinol. Metab. 53:997, 1981.

86. Bramhn, Singh, MD., D.Phil, and Nademance, M.D.:
Amiodarone and thyroid function. Clinical implication during antiarrhythmic therapy. Am. Heart J. Vol. 106: 857-869, 1983.
87. Heger JJ, Prystowsky E, Jackman WM, Naccarelli GV, Warfel KA, Rinkenberger RL, Zipes DP: Amiodarone Clinical efficacy and electrophysiology during long-term therapy for recurrent ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. N. Eng. J. Med. 305:539, 1981.
88. Rosenbaum MB, Chiale PA, Halpern MS, Nau GJ, Przbylinski J, Levi RJ, Lazzari JO, Elizari MV: Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. Am. J. Cardiol. 38: 934, 1976.
89. Fradkin JE, Wolff J: Iodide-induced thyrotoxicosis. Medicine 62:1, 1983.
90. Wolff J: Iodide goiter and pharmacologic effects of excess iodide. Am. J. Med. 47:101, 1968.
91. Marcus FI, Fontaine GH, Frank R, Grosogeat Y: Clinical pharmacology and therapeutic applications of the anti-arrhythmic drug, amiodarone. Am. Heart J. 101:480, 1981.
92. Harris L, McKenna WJ, Rowland E, Holt DW, Stoney CAG,

Krickler DM: Side effects of long-term amiodarone therapy. *Circulation* 67:45, 1983.

93. Rosen KM, Barwolf C, Elsanani A, et al: Effects of lidocaine and propranolol on the normal and anomalous pathways in patients with preexcitation. *Am. J. Cardio.* 30:801-809, 1972.
94. Wellens HJJ, Durrer D: Effects of digitalis on A-V conduction and circus movement tachycardias in patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation* 47:1229-1233, 1973.
95. Mandel WJ, Laks M, Clifton J, et al: Tachycardia in Wolff-Parkinson-White syndrome. Alterations by ouabain and procainamide (abstr). *Clin. Res.* 21:435, 1973.
96. Wellens HJJ, Durrer D: Effect of procainamide, quinidine and ajmaline in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation* 50:114-120, 1974.
97. Melmed Nadamance K, Reed AWETAL: Hyperthyroxinemia with bradycardia and normal thyrotropin secretion after chronic amiodarone administration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 53:997, 1981.
98. Eason RJ, Croxson MS, Lim TM, ET AL: Goitre and Thyroid dysfunction during chronic amiodarone treatment. *NZ Med J.* 97:216, 1984.

99. Burger A, Dinichert D, Nicod P. ET AL: Effects of amiodarone on serum triiodothyronine, reverse triiodothyronine, thyroxin, and thyrotropin. J. Clin Invest. 58:225, 1976.
100. Posadas R.C., Olguin A.R., Balta Zares L.E., Molina L., González L.: Disfunción tiroidea inducida por amiodarona. Arch. Inst. Cardiol. MEx. Vol. 55:399-404, 1985.
101. Lambert MJ, Burger AG, Galcazzi RL, ET AL: Are selective increase in serum thyroxine (T_4) due to iodinated inhibitors of T_4 monodeiodination indicative of hyperthyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 55:1058, 1982.
102. Singh BN and Nademanee K: Amiodarone and thyroid function: Clinical implications during antiarrhythmic therapy. Am. Heart J. 106:857, 1983.
103. Klein I and Levey GS: Iodide excess and thyroid function. Ann. Intern. Med. 98:406, 1983.
104. Puletti M., Erba SM, Borgia C. ET AL: Amiodarone and thyroid function. Am. Heart J. 107 (2):399, 1984.
105. Marcus Fl, Fontaine GH, Frank R. ET AL: Clinical pharmacology and therapeutic applications of the antiarrhythmic agent, amiodarone. Am. Heart J. 101:480, 1981.

106. Amico JA, Richardson V, Alpert B, ET AL: Clinical and chemical assessment of thyroid function during therapy with amiodarone. Arch. Interna. Med. 144:487, 1984.