

# Experiencia clínica con un nuevo producto antianginoso

Dres. JULIO A. BERRETA, ANTONIO J. LOFFLER, HUGO SALICE, MARIO LO RUSSO  
y JORGELINA RAMONET \*

## Resumen y Conclusiones

Se administró un nuevo producto antianginoso, denominado amiodarona a 30 pacientes afectados de angina de pecho crónica activa.

La valoración de los resultados se realizó en 28 pacientes dos fueron desechados, uno por escaso tiempo de medicación y otro por no concurrir regularmente a los controles). Los resultados fueron: muy buenos en 15 casos (53.57 %); buenos en 8 (28.57 %); regulares en 3 (10.71 %) y nulos en 9 (7.14 %).

La tolerancia ha sido excelente, no observándose efectos colaterales, salvo ligero insomnio en 4 casos y en 1 ligero malestar gástrico.

Se comenta el posible mecanismo del efecto antianginoso.

Podemos considerar a esta droga como excelente medicamento antianginoso, ya que el 82.15 % de los pacientes se tornaron asintomáticos o con mejoría manifiesta.

Como es de general conocimiento, en las manifestaciones clínicas de la insuficiencia coronaria (angor pectoris), se debe proceder de la siguiente manera: 1º) prevenir las crisis anginosas, 2º) yugular la presentación de las mismas y 3º) tratar la enfermedad causal (ateroesclerosis coronaria, en la inmensa mayoría de los casos).

No contándose con un tratamiento etiológico efectivo, se han propuesto diversas medidas terapéuticas tendientes a actuar sobre los dos primeros apartados. En tal sentido, durante años, el nitrito de amilo y la nitroglicerina fueron los únicos medicamentos eficaces, limitándose su empleo sólo a la yugulación de las crisis. Posteriormente se incorporan nitritos de acción sostenida y numerosas

drogas nuevas; unas de uso efímero por su escasa eficiencia (efecto placebo) y otras más activas, pero algunas de ellas con exteriorización de efectos colaterales, que limitaron su manejo.

Es natural, pues, que toda nueva droga antianginosa sea recibida por el médico con cierta reticencia, máxime tratándose de una enfermedad donde el factor psicosomático es fundamental. Al respecto, ya hemos señalado en trabajos anteriores las dificultades que encierra valorar resultados terapéuticos en pacientes coronarios: labilidad psíquica que los hace particularmente sensibles al efecto placebo, evolución natural de la enfermedad coronaria, limitaciones de un adecuado método objetivo de valoración.

En este trabajo nos referiremos a los resultados obtenidos con un producto antianginoso desconocido en nuestro medio, pero ya usado en el exterior (1, 4), un derivado benzo-furánico, el clorhidrato de butyl-2 (c-diethylamino-2 ethoxy-4-diiodo-3', 5' benzoil-3 benzofurano) denominado amiodarone.

## MATERIAL Y METODO

Se administró la droga amiodarone a 30 pacientes coronarios, 17 hombres y 13 mujeres cuyas edades oscilaron de 44 a 76 años. 28 de ellos padecían angina de pecho crónica de más de un año de evolución en su mayoría, de los cuales 6 tenían secuela de infarto de miocardio y 10 hipertensión arterial asociada. Los dos casos restantes padecieron infarto de miocardio reciente con angor residual.

Todos estaban tratados ambulatoriamente, medicados con vasodilatadores, sedantes y 3 de ellos además con bloqueante Beta. En todos se efectuó examen clínico, electrocardiográfico, radiológico de corazón y laboratorio previo

\* Pol. Prof. Dr. Gregorio Aráoz Alfaro (Lanús). Servicio de Cardiología. Jefe: Prof. Dr. J. A. Berreta.

Presentado en el IX Congreso Argentino de Cardiología 6-XI-1972.



14	56	M.	170/100	90	5 X sem.	2 X sem.	200mts.	5 X sem.	170/100	90	No	2 X día	100 mts	No	3 X día	3 m.	B.	Empeoró	
15	61	M.	180/110	84	2 X día	3 X día	100 mts	5 X día	170/110	84	No	1 X día	2 X día	100 mts	No	3 X día	3 m.	Reg.	Igual
16	60	M.	140/80	78	2 X sem.	No	200 mts	2 X sem.	140/80	80	No	2 X sem.	200 mts	No	2 X día	3 m.	Nulo	Igual	
17	59	M.	130/80	76	Variable	Ocasión	50 mts	2/3 X día	140/80	72	No	No	3 X día	3 X día	3 1/2 m.	M.B.	Igual		
18	69	F.	120/80	70	No	1 X día	No	1 X día	120/80	70	No	No	3 X día	3 X día	2 m.	B.	Mejoró		
19	68	M.	150/90	88	3/4 X día	No	100 mts	3/ X día	130/80	72	No	No	3 X día	3 X día	2 m.	M.B.	Mejoró		
20	64	M.	160/100	72	2/3 X día	No	600 mts	2/3 X día	150/90	70	No	No	3 X día	3 X día	2 m.	M.B.	Mejoró		
21	60	F.	130/80	72	1 X día	No	200 mts	1 X día	130/80	72	No	No	3 X día	3 X día	2 m.	M.B.	Igual		
22	63	F.	180/100	64	3 X sem.	No	300 mts	4 X sem.	160/90	64	No	1 X sem.	600 mts	1 X sem.	3 X día	2 m.	B.	Igual	
23	62	F.	150/100	76	3 X día	1 X día	50 mts	4 X día	150/100	76	No	No	No	No	3 X día	2 m.	M.B.	Igual	
24	65	M.	145/80	72	2/3 X día	No	100 mts	2/3 X día	140/80	72	No	No	No	No	3 X día	2 m.	M.B.	Mejoró	
25	67	M.	140/90	80	3 X día	No	50 mts	3 X día					50 mts		2 m.		Igual		
26	47	M.	150/90	72	2 X sem.	No	300 mts	2 X sem.	150/90	70	No	2 X sem.	300 mts	2 X sem.	3 X día	1 m.	Nulo	Igual	
27	60	F.	180/100	70	2 X día	Ocas.	45 mts	2 X día	170/90	70	No	1 X día	100 mts	1 X día	3 X día	1 m.	B.	Igual	
28	76	F.	250/120	72	3 X día	No	100 mts	2/3 X día	240/120	72	No	No	No	No	3 X día	1 m.	M.B.	Igual	

y posterior a la medicación con amiodarone.

En 26 casos se suspendió la medicación antianginosa previa, excepto la nitroglicerina en el momento de las crisis, y se administró Amiodarone en dosis de 600 mg diarios repartidos en 3 tomas como única medicación antianginosa. En los 4 casos restantes ésta se agregó a la medicación vasodilatadora previa. Los pacientes hipertensos continuaron con la medicación hipotensora.

De los 30 casos se desecharon 2; uno por haber padecido infarto de miocardio a los 10 días de iniciado el tratamiento (no obstante haber mejorado notablemente sus síntomas anginosos con la medicación) y otro por no concurrir a las consultas posteriores.

Se controló clínicamente a los enfermos cada semana durante los primeros meses del tratamiento y posteriormente cada 15 a 30 días.

Además se efectuó un E.C.G. de control cada 30 a 60 días según el caso. El tiempo de observación de los pacientes osciló entre 30 y 300 días.

En 10 casos se administró placebo y droga activa alternadamente. Tanto el enfermo como el médico que lo controlaba, desconocían si se trataba de uno u otro, efectuándose de tal modo una prueba a doble ciego en el mismo paciente. En 6 de éstos y en otros 6 casos la medicación se administró en forma intermitente pero nunca en períodos menores de 30 días (cuadro 1).

## RESULTADOS

Para la evaluación de los resultados se tuvo en cuenta: a) frecuencia de la angina de esfuerzo y de decúbito; b) magnitud del esfuerzo, y c) cantidad de trinitrina utilizada. Además de esta valoración, se juzgó en cada caso la evolución del electrocardiograma.

Los resultados se conceptuaron sintomatológicamente. Muy buenos, si el paciente se encontraba asintomático con un standard de vida razonable o si en los parámetros mencionados la mejoría era del 70 % o más; buenos si el beneficio era del 50 al 70 %; regulares si la mejoría era menor del 50 % y nulos si no existieron diferencias o empeoraron.

Los resultados sintomatológicos obtenidos fueron: muy buenos en 15 casos

(53,57 %); buenos en 8 casos (28,57 %); regulares en 3 (10,71 %) y nulos en 2 (7,14 %). Es decir, que hubo resultados favorables en el 82,14 % y pobres o nulos en el 17,85 %.

Los dos casos desechados no se tuvieron en cuenta por el escaso tiempo de medicación en uno de ellos (10 días), y por la no concurrencia a controles posteriores en el otro.

En la evolución electrocardiográfica se comprobó mejoría del electrocardiograma en 9 casos (32,2 %); peoría en 4 (14,2 %) y no hubo cambios en 15 (53,5 %).

En el cuadro II se consignan los 28 casos con la síntesis de la evolución y los resultados.

Se transcribe a continuación la síntesis de la historia clínica de algunos casos demostrativos.

### Caso 1: F. P. de R., femenino, 43 años.

En enero de 1966 empieza con angor de esfuerzo. Medicada con reposo y vasodilatadores mejora, pero a los 2 meses al reiniciar la actividad (trabaja en taller de costura) acusa nuevamente angina de esfuerzo y 4 meses después, se agrega angina de decúbito; podía caminar sólo 50 metros sin dolor y empleaba alrededor de 8 trinitrinas diarias. El examen físico mostró: pulso normal, igual, regular, frecuencia 90 por minuto. Pr. art. mx.: 150 mn., 90 mm Hg; 2 ruidos normales en la auscultación del corazón; E.C.G. basal normal, pero en algunas oportunidades mostró ST rectificado en V5 y V6. El E.C.G. registrado durante una crisis dolorosa mostró ST deprimido en AVF, V4, V5 y V6. (Fig. 1).

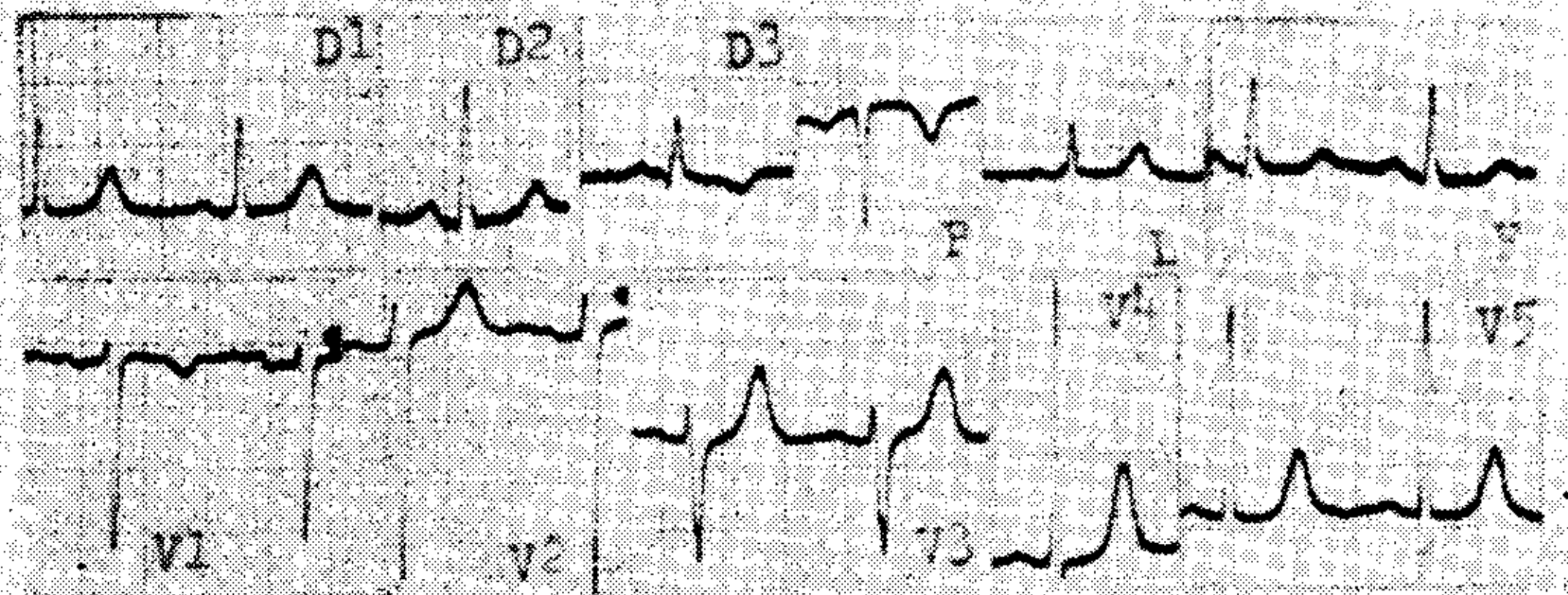
Medicada con reposo, diferentes vasodilatadores, aislados o asociados, y en algunos períodos también con anticoagulantes y bloqueante Beta, obtuvo mejoría parcial y temporaria: períodos sin angor de decúbito y disminución de las crisis de angor de esfuerzo pudiendo caminar, a veces, hasta 500 metros. En varias oportunidades se planteó la indicación de una coronariografía que la enferma rechazó.

En diciembre de 1968 al realizar trámite de jubilación por enfermedad le efectuaron E.C.G. de esfuerzo que dio resultado francamente positivo. **Continuó estacionaria** sin angina de decúbito, pero con angina de pecho al caminar 1 a 4 cuadras; tenía necesidad de 1 a 2 trinitrinas diarias y estaba medicada con 3 diferentes vasodilatadores asociados y sedantes.

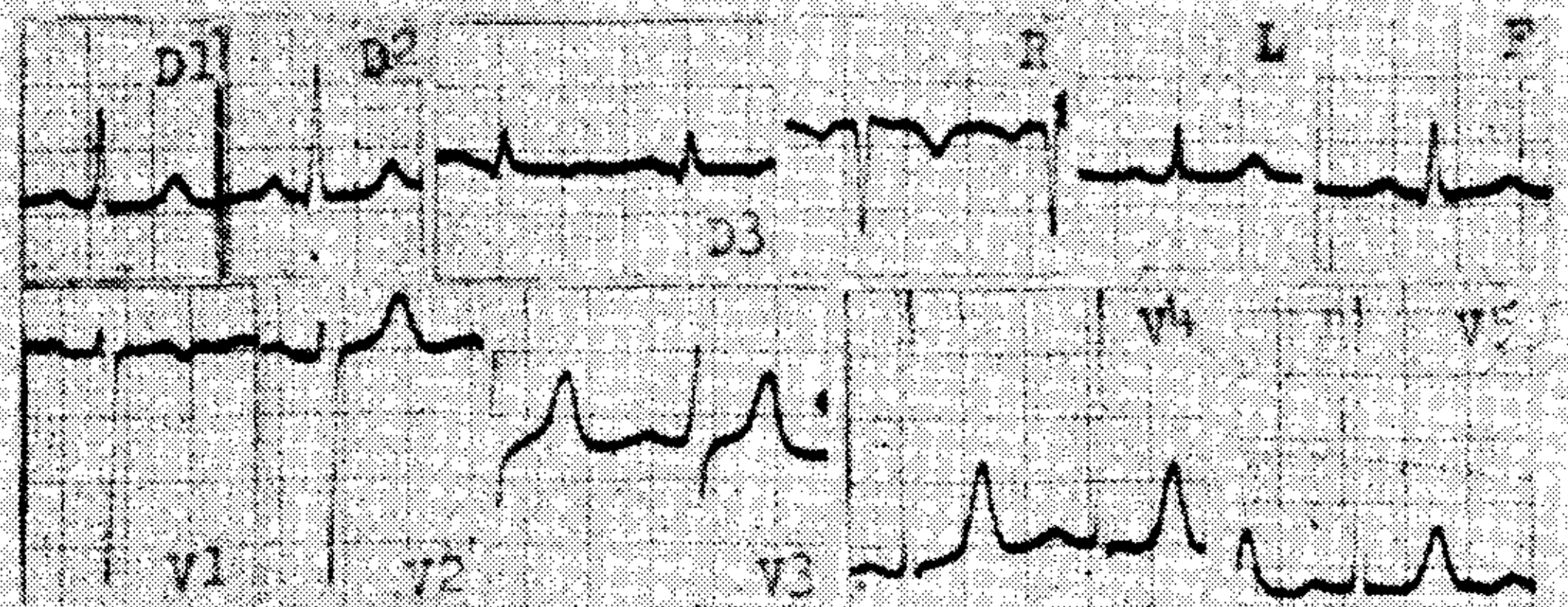
El 13 de junio de 1970 se suspendió toda la medicación previa e inició tratamiento de acuerdo al plan terapéutico de esta experiencia, administrándose 3 comprimidos diarios en "prueba a doble ciego". Dos días después tuvo angina de decúbito y notó intensificación de su angina de esfuerzo, necesitando aumentar a 3 ó 4 el número de trinitrinas diarias. Los comprimidos entregados a la enferma fueron de placebo y ante la agravación de la sintomatología a los 10 días se cambió por droga activa, con desconocimiento de la paciente. A los

CASO 1.- E.C.G. Previos al tratamiento

F. de C. 44 años. ANGOR DE ESFUERZO  
LOCALIZACION ATIPICA: MUÑECA Y BRAZO IZQUIERDO



AGUDIZACION DE LA SINTOMATOLOGIA ANGOR DE DECUBITO



EN EL MOMENTO DEL DOLOR

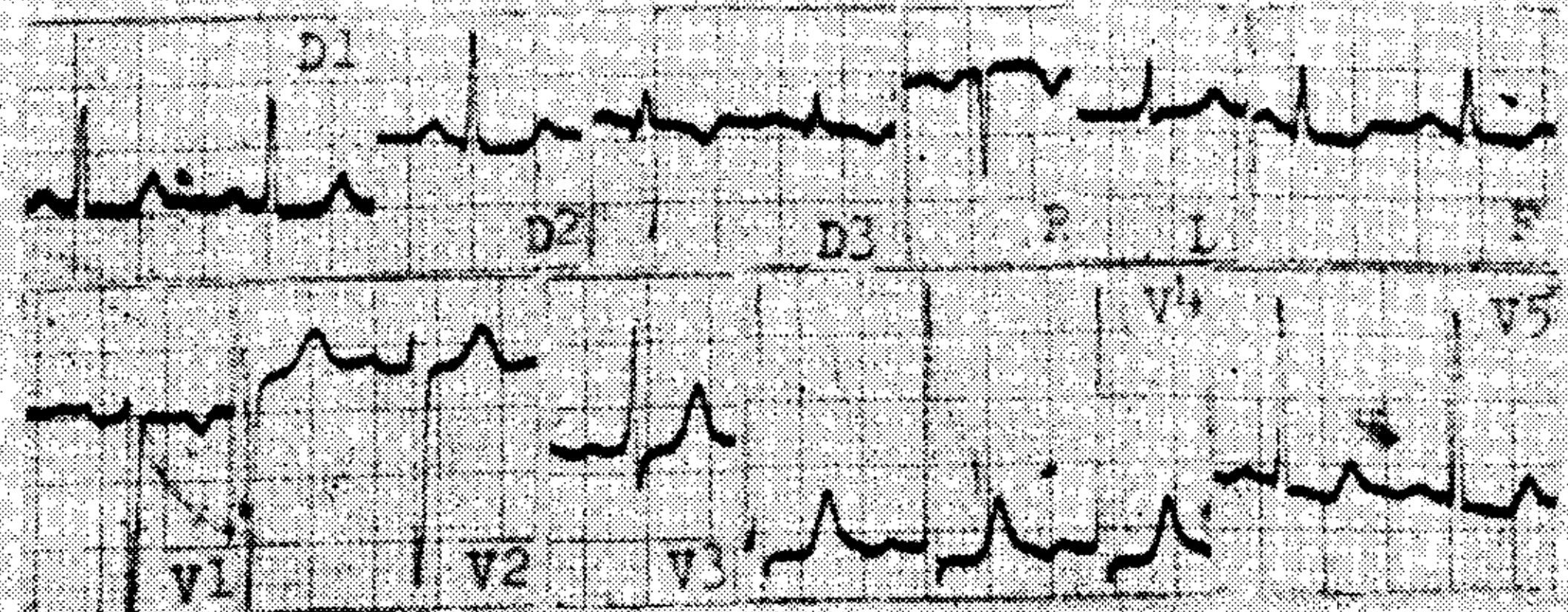


Fig. 1. — E.C.G. previos al tratamiento. Arriba: Al comenzar la sintomatología. Al medio: Meses después al agregarse angor de decúbito (ST rectificado en V5 y V6 y T de ramas simétricas). Abajo: E.C.G. registrado en el momento del dolor (ST deprimido en AVF, V3 V4, V5. Onda T de ramas simétricas).

3 días percibió gran mejoría pudiendo caminar sin dolor 10 cuadras. Siguió bien sin dolores y sólo ocasionalmente necesitó trinitrina. A los 2 meses se suspendió la amiodarone y se volvió a la medicación vasodilatadora previa. Siguió sin dolores una semana, pero luego necesitó nuevamente 1 ó 2 trinitrinas diarias. A los 45 días reinició el tratamiento con amiodarone, mejorando. Durante el tiempo de observación posterior (más de 7 meses) tuvo períodos de medicación con amiodarone y otros en que se le suspendió, volviendo a los vaso-

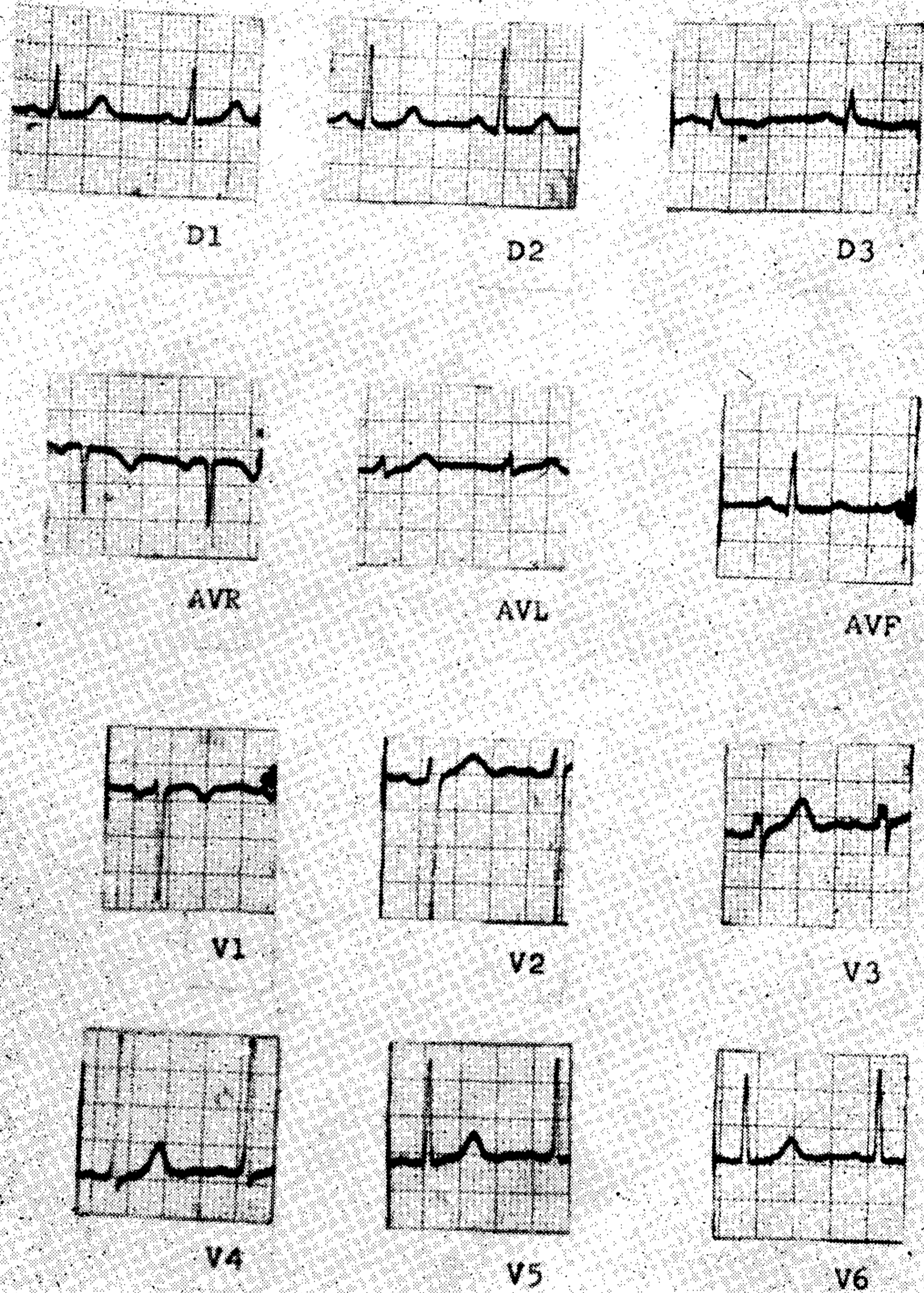
dilatadores anteriores, con los mismos resultados: desaparición de las crisis anginosas cuando tomaba amiodarone E.C.G.: Normal (Fig. 2).

**Caso 5: A. C., masculino, 56 años.**

Comienza en enero de 1970 con angor de esfuerzo progresivo, agregándose dos meses después angor de decúbito. Siendo medicado con vasodilatadores, hipocolesterolemizantes orales, sedantes y trinitrina que calmaban las crisis anginosas.

El 27-V-70 manifiesta angor a los esfuerzos pequeños, puede caminar lentamente 50 metros, ne-

**CASO 1.- E.C.G. Post-tratamiento con Amiodarona**



**Fig. 2. — Después del tratamiento con Amiodarona: E.C.G. normal.**

cesitando tomar en ocasiones hasta 20 trinitrinas diarias; antecedentes de hipertensión arterial, ocasionalmente hasta 220 mx. Examen físico: pulso igual, regular, frecuencia 72 por minuto; pr. art.: 190/110; 2 ruidos en 4 focos. Soplo sistólico (+) en foco mitral y aórtico; murmullo vesicular conservado.

E.C.G.: Secuela de Infarto Diafragmático. ST deprimido y T negativa en V<sub>2</sub>, V<sub>3</sub>, V<sub>4</sub> y T aplanada en V<sub>5</sub> y V<sub>6</sub>.

El 29-V-70 inicia la terapéutica con amiodarone, tres por día como única medicación, salvo los

hipotensores que tomaba, mejorando a las 24 horas (menor necesidad de trinitrina).

El 9-VI-70, no presenta angor, puede caminar 1.200-1.500 metros, y se nota mejoría en el E.C.G. Se efectúa coronariografía cuyo informe se transcribe. (Coronariografía efectuada por el Dr. Luis De la Fuente.)

**Procedimiento:**

El paciente fue premedicado con Demerol 100 mg y Atropina 1 ampolla, una hora antes del cateterismo.

Previa anestesia local con Xilocaína al 1 % se disecó la arteria humeral en el pliegue del codo derecho.

Después de efectuar una pequeña incisión en la arteria se introdujo un catéter Nº 8 (Sones) y bajo control fluoroscópico fue avanzando hasta ventrículo izquierdo, donde se registraron presiones, luego se efectuó pull-back a la aorta y allí se realizó el estudio selectivo de ambas arterias coronarias en oblicua anterior izquierda y derecha, inyectándosele 6 a 7 cm de material de contraste en cada coronaria en repetidas oportunidades (antes y después de la administración de Isordil sublingual).

Posteriormente se efectuaron estudios cineangiográficos en ventrículo izquierdo en oblicua anterior derecha, inyectándose 24 cc de Triyosom 76 %.

El catéter fue retirado y la arteria suturada con Mersilene.

La piel fue suturada con lino.

El paciente toleró bien el procedimiento y se retiró a su habitación con un buen pulso radial.

#### Resultados:

**Presiones:** VI: 145-15-20. Ao: 145/85 (105).

#### Interpretación:

La arteria coronaria derecha muestra una obstrucción casi total entre su tercio superior y medio, y a continuación lesiones difusas por placas de ateroma hasta la unión de su tercio medio con el inferior en que muestra una obstrucción total, recanalizándose por colaterales homocoronarias 1 cm por debajo. El lecho distal, hasta la cruz del corazón muestra una arteria de aceptable tamaño pero con irregularidades en su lumen. Además se observan colaterales paralelas a la arteria descendente anterior que se llena en forma retrógrada hasta su nacimiento, mostrándose de buen calibre por detrás de la obstrucción. Dichas colaterales, en su parte superior, forman el anillo anastomótico de Vieussens, y en su parte inferior nacen a partir de ramas marginales.

En la arteria coronaria izquierda se observan lesiones obstructivas parciales de su tronco. La arteria descendente anterior está obstruida totalmente en su tercio superior. La arteria circunfleja es de buen calibre pero presenta irregularidades en su luz, la que disminuye bruscamente su diámetro a partir de su tercio medio a cuyo nivel da nacimiento a una importante rama lateroventricular que se extiende hasta la punta del corazón. Por medio de colaterales se llena la arteria descendente posterior, rama de la arteria coronaria derecha.

El resto del ventrículo izquierdo está irrigado por tres ramas diagonales.

El ventriculograma muestra marcado déficit de contracción de las paredes anterior y diafragmática con una zona de aquinecia en su pared lateral.

**Diagnóstico final:** Enfermedad orgánica del corazón.

**Etiología:** Aterosclerosis coronaria.

**Anatomía:** Severas lesiones obstructivas del árbol coronario.

Clase funcional: Grado III.

En setiembre de 1970, se suspende la droga activa y a las 24 horas presenta precordialgias aisladas, angor a los esfuerzos grandes (aproximadamente 1.500 metros). Se lo deja sin medicación, pero las crisis anginosas se van acentuando hasta llegar a 2 ó 3 diarias, ECG estacionario.

En noviembre reinicia la medicación con amiodarone 3 por día; 15 días después relata 4 angor semanales, con E.C.G. estacionario.

El 17-XII-70, nota 3 angor semanales, aproximadamente a los 1.500 metros.

El 21-I-71 relata 10 angor en 30 días.

El 27-I-71 coincidiendo con un gran esfuerzo y nerviosismo, nota angor a los 500 metros y precordialgias incaracterísticas, se aumenta a 4 comprimidos diarios de amiodarone.

Los exámenes posteriores hasta 2 meses mostraron un paciente asintomático y E.C.G. mejorado.

#### Caso 8: P. de F., femenino, 47 años.

Comienza en marzo de 1970 con angor de esfuerzo, siendo medicada con vasodilatadores, sedantes y analgésicos sin mejoría.

El 15-IX-70 concurre a consultorio externo, manifiesta angor a los pequeños esfuerzos desde hace un mes (al caminar pocos metros) necesitando tomar 7 u 8 trinitrinas diarias, no obstante realizar vida sedentaria. Al examen físico presenta: pulso igual, regular, tenso, frecuencia 72 por minuto; tensión arterial: 180-100; auscultación cardíaca: 2 ruidos en los 4 focos, 2º ruido aumentado en foco aórtico y soplo (+) protosistólico en foco mitral; electrocardiograma: isquemia subepicárdica anterolateral extensa.

El 17-X-70 inicia su tratamiento con amiodarone, 3 por día, como única medicación; a las 48 horas las crisis anginosas casi han desaparecido, pese a ello teme movilizarse por miedo a la reaparición de sus síntomas.

Al cabo de un mes de terapia no presenta crisis anginosas, pulso 72 por minuto, T. Art. 170-100, paradójicamente hay ligero aumento de profundidad en las zonas isquémicas en el E.C.G.

El 9-XI-70 se pasa a medicación placebo, reapareciendo la sintomatología a las 24 horas, persistiendo igualmente los días posteriores por lo cual el 19-XI-70 se reinicia la medicación con comprimidos de amiodarone, 3 por día, mejorando al día siguiente.

Se la observa el 15-XII-70 y el 23-XII-70 manteniéndose la mejoría; se reduce en esta fecha a 2 comprimidos diarios, continuando clínicamente bien. Los exámenes posteriores hasta 3 meses mostraron una enferma asintomática, pulso 70 por minuto. T. Art. 140-85, sin cambios en las alteraciones electrocardiográficas.

#### COMENTARIOS

Se eligieron para el estudio, pacientes afectados de angina de pecho crónica activa por ser este estadio de la enfermedad el más apropiado para poder valorar una medicación antianginosa, por cuanto la evaluación deberá basarse necesariamente en las manifestaciones subjetivas ya que la angina de pecho es un síntoma percibido por el paciente. Por tal razón se desecharon los pacientes afectados de episodios agudos o de reciente data. Sólo en dos casos se administró la medicación en pacientes con infarto de miocardio reciente y angor.

Igualmente se descartaron los que presentaron anemia, tirototoxicosis o valvulopatías orgánicas asociadas.

La prueba a doble ciego se llevó a cabo en el mismo paciente administrando por períodos alternados droga activa o placebo con desconocimiento del enfermo y del médico de control. La administración del placebo no se pudo mantener sino por cortos períodos de tiempo (en un caso una semana y en los otros, 2 a 6 semanas) porque la reaparición o agravación de la sintomatología significaba someter a un riesgo a pacientes afectados de angina de pecho severa. En un caso el paciente volvió "motus proprio" a la medicación vasodilatadora que efectuaba anteriormente, resistiéndose a continuar con el tratamiento instituido, aceptándolo recién cuando se le manifestó que por error había recibido una partida del medicamento vencido. Por estas razones y porque la diferencia en los resultados fueron muy evidentes en 7 de los 10 casos en los que administramos placebo y droga en períodos alternados, no se siguió esta técnica en un mayor número de casos. De los 10 casos en que se suministró droga activa o placebo, en 7 hubo diferencias muy evidentes, reapareciendo o agravándose la sintomatología a los 2 a 20 días de administrar el placebo según los casos; en una la diferencia fue menos manifiesta y en dos no hubo disparidad.

Los 12 casos en los cuales la droga se administró en forma intermitente experimentaron peoría durante la suspensión y mejoría durante los períodos de medicación.

Respecto al mecanismo del efecto antianginoso de la amiodarone diremos que de acuerdo a trabajos experimentales (5, 6) posee propiedades relajantes directas de la musculatura lisa de la pared vascular, especialmente coronaria; reduce ligeramente el consumo de O<sub>2</sub> del miocardio, no modifica el débito cardíaco y además se opone en cierta medida a los efectos hemodinámicos y metabólicos de las catecolaminas. Actuaría en tal sentido como un adrenofrenador, es decir, como antagonista parcial de las reacciones adrenérgicas alfa y beta.

Concepciones fisiopatológicas modernas consideran a la estimulación del sistema ortosimpático como factor precipitante de la crisis de angina de pecho,

tanto de esfuerzo como de decúbito. Dicha estimulación se traduce clínicamente por una ligera elevación de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca, que precede inmediatamente al acceso anginoso. Todo ello aumenta las necesidades de O<sub>2</sub> del miocardio, sobreviniendo entonces el desequilibrio en déficit entre las necesidades de O<sub>2</sub> del músculo cardíaco y el aporte limitado que es capaz de suministrar el flujo coronario en estos pacientes, transformándose la hipoxia latente en hipoxia aguda, con su traducción clínica: el dolor anginoso.

La amiodarone actuaría aumentando la irrigación coronaria con reducción del trabajo cardíaco, y gracias a propiedades antiadrenérgicas incompletas pero globales, amortiguando la intensidad de los fenómenos hemodinámicos que desen-

Caso	Droga activa	Droga activa y placebo	Droga activa intermitente	Droga activa intermitente placebo
1		+		+
2			+	
3			+	
4		+		+
5		+		+
6		+		+
7		+		
8		+		
9	+			
10	+			
11	+			
12	+			
13			+	
14			+	
15			+	
16		+		
17	+			
18	+			
19		+	+	
20	+			
21	+			
22	+			
23	+			
24	+			
25	+			
26	+	+		+
27		+		
28	+			+



cadenan la hipersimpaticotonía (hipertensión arterial, taquicardia, mayor fuerza y aceleración de la velocidad de la contracción cardíaca), los que llevan al consumo excesivo de O<sub>2</sub> por parte del miocardio.

No hemos observado efectos colaterales, salvo ligero insomnio en 4 casos que mejoraron con sedantes y en uno, ligero malestar gástrico; sin embargo, uno de los pacientes era un antiguo ulceroso duodenal y no experimentó molestias al respecto.

#### SUMMARY AND CONCLUSIONS

It had been administered a new product called "Amiodorene" to 30 patients affectionated of chronic angina pectoris.

Appraisalment of results it had been performed upon 28 patients (two of them has not been considered, one because of few time of treatment and the other for not coming to controls regularly).

Results had been very good in 15 cases (53,53 %), good in 8 (28,57 %), regular in 3 (10,71 %) and void in 9 (7,14 %). Tolerance it was excellent and we cannot remark collateral effects, excepting light seleeplesness in 4 cases and light gastric slight in one.

We comment the possible way of the beneficial effects.

We can consider this drug as an excellent medicine for the treatment of chronic angina pectoris considering that the 82,15 % of the patients become without symptoms or with an clear improvement.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Bernal, P. et Abiteboul, J.: Etude de 100 cas d'angor traités par l'Amiodarone. *La Semaine des Hopitaux*, 38-39: 2338-2339, 1968.
2. Nivet, M.: L'amiodarone: traitement nouveau de l'angora pectoris. *Sem. Ther.*, 44: 551, 1968.
3. Vastesaegeer, M.; Gillot, G. and Rasson, G.: Etude clinique d'une nouvelle medication antiangoreuse. *Acta Cardiol.*, 22: 483, 1967.
4. Barzin, J. et Freson, A.: Essais cliniques de l'amiodarone dans les affections coronariennes. *Brux. Méd.*, 49: 105, 1969.
5. Moret, P. R.; Boufas, D. et Fournet, P. C.: Propriétés pharmacologiques d'un nouvel antiangoreux d'amiodarone. *Schweiz. Med. Wschr.*, 99: 1090-1095, 1969.
6. Charlier, R.; Deltour, G.; Baudine, A. and Chaillet, F.: Pharmacology of Amiodarone, an antianginal drug with a new biological profile. *Arzneimittel-Forschung*, 18: 1408, 1968.

El material de droga activa (Atlansil) y placebo para esta experiencia fue cedida gentilmente por ROEMMERS S.A.I.C.F.