

Empleo del Yopodato Sódico (Biloptin^R) en el tratamiento agudo de las complicaciones cardiovasculares severas del hipertiroidismo.

Acute treatment of severe cardiovascular complications of thyrotoxic patients by sodium ipodate.

SECLÉN Segundo¹, PRETELL Eduardo A², TAPIA Fernando³, SOSA José M⁴, BARRETO Rodolfo⁴.

¹Profesor Asociado de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia.

²Jefe del Servicio de Endocrinología, Hospital Nacional Cayetano Heredia

³Jefe del Servicio de Cardiología, Hospital Nacional Cayetano Heredia

⁴Médico del Servicio de Cardiología, Hospital Nacional Cayetano Heredia

SUMMARY

The hemodynamic manifestations of thyrotoxicosis are attributed in part to a direct chronotropic and inotropic effects of excess T3 on the heart as well as to changes in the peripheral circulation. Recent studies have demonstrated that sodium ipodate acutely bring down serum T3 concentration in more than 50% of basal values within 24 hrs. To evaluate its beneficial effect on the cardiovascular manifestations of thyrotoxicosis a study has been conducted in five severe nontreated Graves Disease patients. They were admitted in the Intensive Care Unit and monitored by means of cardiac Swan-Ganz catheterism and a thermodilution device adapted to a cardiac output Edwards computer and a pression registrator Twinbean-Sanborn. Each patient was given a single 3 g dose of sodium ipodate p.o. plus metimazole 45 mg daily for two days before the ipodate. The following measurements were made before and during the first 24 hours of treatment: cardiac index (CI), left ventricular work (LVW), total systemic resistance (TSR), heart rate (HR) and pulse pression (PP), as well as left ventricular eyection fraction (LVEF) by means of an echocardiograph mode M and bidimensional. Serial blood samples were taken for T3 assay. All but TSR and LEVF basal values were highly above normal and significantly decreased by 3 hrs after ipodate. Conversely. TSR rose to normal by 6 hrs. LVEF remained below normal evidencing the left ventricular impairment. The above changes were parallel to the fall of T3.

RESUMEN

Los cambios hemodinámicos del hipertiroidismo son atribuidos al efecto cronotrope e inotropo cardíaco directo del exceso de T3, así como a cambios en la resistencia periférica. Recientes estudios han demostrado que el yopodato sódico disminuye rápidamente los niveles de T3 en más del 50% de los valores basales dentro de las 24 horas, al bloquear la conversión de T4 a T3. Este estudio muestra su utilidad en controlar las manifestaciones cardiovasculares severas del hipertiroidismo, en 5 casos de Enfermedad de Graves, evaluados en la Unidad de Cuidados Intensivos mediante cateterismo cardíaco con catéter Swan. Ganz, conectado a un computador Edward de gasto cardíaco y a un medidor de presión Twinbbean-Sanborn. A cada paciente se le administró una dosis de 3 g de yopodato p.o. más Tapazol 45 mg/d 2 días antes, y se evaluó antes y durante 24 hrs post-yopodato la frecuencia cardíaca (FC), presión arterial diferencial (PADif), presiones de aurícula derecha, ventrículo derecho, arteria pulmonar y capilar pulmonar, calculándose índice cardíaco (IC), resistencia sistémica total (RST) y trabajo ventricular izquierdo (TVI), así como fracción de yección ventricular izquierda (FEVI) mediante un ecocardiógrafo modo M y bidimensional, T3 se midió por radioinmunoensayo (RIA). Todos, excepto RST y FEVI, estuvieron elevados basalmente, y disminuyeron significativamente desde las 3 hrs, después del yopodato, mientras RST se elevó a normal a 6 hrs. FEVI se mantuvo bajo, evidenciando compromiso ventricular izquierdo. Los cambios fueron paralelos a la caída de T3.

INTRODUCCIÓN

El corazón es uno de los órganos más sensibles al exceso de hormonas tiroideas, lo cual explica la propensión de los pacientes tirotóxicos a desarrollar complicaciones cardíacas, tales como taquicardia sinusal o supraventricular, fibrilación o flutter auricular, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca (1).

Estudios hechos en pacientes hipertiroides mediante cateterismo cardíaco, han demostrado que la elevación del gasto cardíaco, de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial sistémica, que se asocia a una disminución de la resistencia vascular periférica y de la diferencia arteriovenosa de O_2 , configuran un estado hemodinámico tirotóxico, caracterizado por una sobrecarga del volumen sanguíneo circulante, por lo cual se le incluye dentro de las enfermedades cardíacas de gasto alto (2-5). Estos hallazgos han sido interpretados como resultantes del exceso de hormonas tiroideas sobre el corazón que, determina aumento de la tasa metabólica y del consumo de O_2 en el miocardio (6), efecto cronotrope positivo por aumento de la velocidad de conducción auricular con acortamiento del período de refracción (7) y efecto inotropo positivo por mayor contractibilidad del miocardio (8,9). El exceso de hormonas tiroideas parecería tener, además una acción directa sobre el lecho capilar dando origen a vasodilatación periférica (10).

Se ha demostrado, asimismo, que en exceso de triyodotironina (13) aumenta la concentración de una miosina de alta actividad ATP-asa (V1) en la fibra miocárdica, con el consiguiente incremento en la velocidad de contracción observada en los músculos papilares (11,12) y dado que, por un lado, se ha establecido la existencia de receptores nucleares específicos para T3 en el tejido cardíaco (13) y por otro lado, que la actividad metabólica de las hormonas tiroideas se ejerce mediante T3, cuya

concentración sérica está incrementada, se puede inequívocamente afirmar que el efecto directo de T3 sobre la fibra miocárdica constituye el mecanismo fisiopatológico principal de los cambios hemodinámicos y cardiovasculares que ocurren en el hipertiroidismo. El rol del sistema nervioso autónomo ha sido relegado en importancia al haberse comprobado que el hipertiroidismo no está asociado a incremento en la actividad beta adrenérgica ni a supersensibilidad a la estimulación beta adrenérgica (14-17).

Habitualmente, en el manejo de las complicaciones cardiovasculares, además del tratamiento antitiroideo, se emplea fármacos beta bloqueadores adrenérgicos como el Propanolol, cuya acción sobre los receptores beta cardíacos produce un efecto cronotrope e inotropo negativo (18-20), sin que eso se traduzca en disminución del consumo de O₂ miocárdico ni mucho menos en una resolución completa de los cambios hemodinámicos ya que no bloquean el efecto miocárdico directo de la hormona tiroidea. Su uso, además no está exento de peligros ya que por su efecto depresor del miocardio puede condicionar o empeorar la falla cardíaca hemodinámica con la que se presentan muchos de estos pacientes(21).

Recientes estudios hechos en nuestro Servicio (22,23) y por otros autores (24,25) han mostrado el beneficio del empleo del yopodato sódico en el control rápido del hipertiroidismo por su potente efecto bloqueador de la conversión de T4 a T3 que determina una rápida y marcada caída de los niveles séricos de T3 desde las primeras horas posteriores a su administración.

El objetivo del presente estudio ha sido evaluar la magnitud de los cambios hemodinámicos en hipertiroides con complicaciones cardiovasculares severas, durante las primeras horas posteriores a la administración de yopodato sódico más metimazol y establecer su correlación con la caída de los niveles séricos de triyodotironina.

MATERIAL Y MÉTODOS

La investigación se llevó a cabo en 5 pacientes hipertiroides con Enfermedad de Graves y portadores de complicaciones cardiovasculares severas. En la tabla N° 1 se consignan los datos individuales de los pacientes y los resultados de su evaluación basal pre-tratamiento. En todos hubo una disminución de la capacidad funcional cardíaca según la clasificación de la Asociación Cardiológico de Nueva Cork (26) y ninguno tuvo antecedentes de cardiopatía congénita o adquirida. Se descartó la ingesta de digitálicos, beta bloqueadores o sustancias yodadas antes o durante el estudio.

TABLA N° 1
EMPLEO DEL YOPODATO SODICO EN EL HIPERTIROIDISMO SEVERO
DATOS BASALES DE LOS PACIENTES

Paciente	Edad	Sexo	Frecuencia Cardíaca Lat/min.	Presión Arterial Sistémica mmHg	Presión Arterial Diferencial mmHg	Capacidad Funcional Cardíaca	T4 ug/dl	T3 mg/dl
BJ	36	F	120	103.3	70	III	36	700
WT	28	M	120	110.0	90	II	27	565
HP	42	F	160	113.3	100	III	42	850
RL	26	F	120	113.3	70	II	40	800
AR	35	F	140	86.6	80	III	42	850

Previo consentimiento, los pacientes fueron internados uno por vez en la Unidad de Cuidados Intensivos del Servicio de Medicina del Hospital Cayetano Heredia. Cada paciente recibió una dosis oral única de 3 g. de yopodato sódico a las 48 horas de haberse iniciado la administración de 45 mg. diarios de metimazol, el que se usó previamente con el objeto de interferir con la acumulación tiroidea de yodo proveniente de la degradación del yopodato (23).

La evaluación hemodinámica fue monitorizada mediante cateterismo cardíaco utilizando un catéter Swan Ganz con dispositivo de termodilución adaptado a un computador Edward de gasto cardíaco y a un registrador de presiones modelo Twinbean Sanborn. Antes y después de 3,6,12 y 24 horas de la administración del yopodato sódico se registró la frecuencia cardíaca (FC), presión arterial sistémica (PAS), presión arterial diferencial (PAD), ventrículo derecho (PVD), arteria pulmonar (PAPm) y capilar pulmonar (PCP), calculándose el índice cardíaco (IC), resistencia sistémica total (RST), resistencia pulmonar total (RPT) y vascular (RPV), trabajo ventrículo izquierdo (TVI), trabajo ventrículo derecho (TVD) y volumen expulsión latido (VEL). Estudios ecocardiográficos modo M y bidimensional para medir la fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI), fueron hechos antes y 24 horas después del tratamiento. Muestras de sangre fueron tomadas en forma seriada a través del estudio, para la determinación por radioinmunoensayo (RIA), de los niveles séricos de triyodotironina (T3).

En cada parámetro estudiado se calculó la media, desviación estándar y error estándar. La significancia estadística de las diferencias entre los valores basales y post-tratamiento fue determinada por la prueba t de Student y expresada como valor de p.

RESULTADOS

Los resultados de los estudios hemodinámicos y cardiovasculares más importantes encontrados en el presente estudio, están ilustrados en la tabla N°1 y resumidos en la tabla N°2 donde puede observarse que valores basales francamente elevados de FC, PAS, PADif, IC y TVI disminuyeron significativamente desde las 3 hrs, alcanzando en el caso del IC, una caída máxima de 36.7% a las 6 horas. Después de administrado el yopodato y manteniendo una caída significativa a lo largo del estudio. Inversamente la RST, inicialmente disminuída, se elevó hasta alcanzar cifras normales entre las 6 y 12 horas.

TABLA N° 2
EMPLEO DEL YOPODATO SODICO EN EL HIPERTIROIDISMO SEVERO
CAMBIOS HEMODINAMICOS Y CARDIOVASCULARES EN RESPUESTA AL TRATAMIENTO

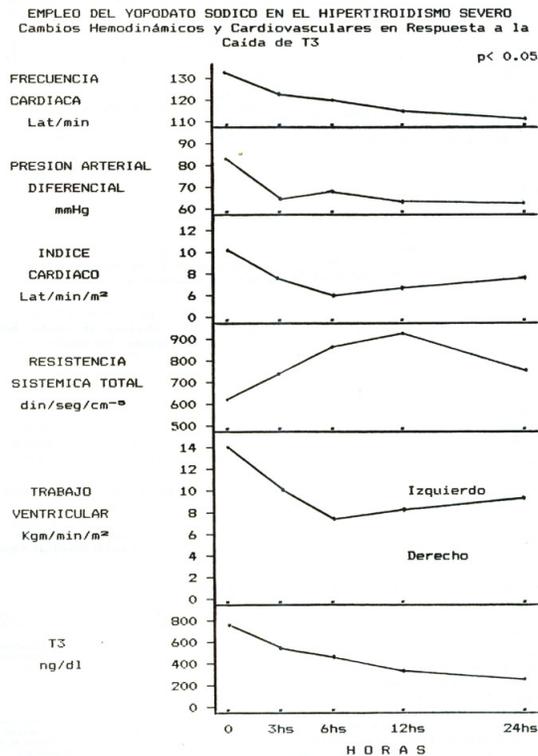
	HORAS					Rango Normal
	0	3	6	12	24	
Frecuencia Cardiaca, lat/min	132±8**	124±10	120±12*	116±8*	110±8*	(60 - 100)
Presión Arterial Sistémica, mmHg	105.3±5.0	99.3±5.4	94.6±7.2*	97.9±6.7	94.6±3.5*	(70 - 105)
Presión Arterial Diferencial, mmHg	82±6	64±6	68±4*	63±4*	62±4*	
Presión Auricular Derecha, mmHg	2.4±0.4	2.0±0.2	2.5±0.7	2.1±0.3		(2 - 4)
Presión Auricular Pulmonar, mmHg	19.0±3.5	16.9±2.6	17.5±2.8	16.6±2.6		(12 - 15)
Presión Capilar Pulmonar, mmHg	8.2±1.3	7.5±1.3	7.2±0.9	6.9±1.1		(6 - 9)
Índice Cardíaco, lat/min/m ²	10.0±0.9	7.7±0.4	6.0±0.5*	6.4±0.7*	7.7±0.5*	(2.6 - 4.2)
Resistencia Sistémica Total, din/seg/cm ⁵	601±67	720±55*	871±48*	906±140*	707±11*	(900 - 1400)
Resistencia Pulmonar Total, din/seg/cm ⁵	99±18	114±14	165±30	155±43		(150 - 250)
Resistencia Pulmonar Vascular, din/seg/cm ⁵	55±12	63±14	95±20	94±33		(45 - 120)
Trabajo Ventricular Izq. Kg/min/m ²	14.0±1.7	10.1±0.5	7.8±1.2*	8.2±0.7*	9.6±0.3*	
Trabajo Ventricular Derecho, kg/min/m ²	1.6±0.4	1.1±0.3	0.8±0.2	0.8±0.1	1.0±0.5	
Volumen Expulsión Latido, cc/latido	78±10	64±6	52±7	56±6	66±10	(30 - 65)
Fracción Eyección V.L., %	43±2.2				48.2±2.4	(65 - 70)
T3, ng/dl	753±54*	512±70*	442±61*	350±28*	251±25*	(60 - 170)
% caída		30.6±3.8	42±5.2	53±2.0	67±2.0	

* P < 0.05
 ** x ± E.S.

La FEVI disminuída y el VEL elevado de inicio no sufrieron variación significativa durante el estudio.

La PAD, PAPm, PCP, RPT, RPV y TVD se mantuvieron en límites normales y no mostraron cambios después del tratamiento.

Estos cambios hemodinámicos y cardiovasculares mostraron un estrecho paralelismo a la caída de los niveles séricos de triyodotironina cuyos valores se muestran al final de la tabla N°2 y figura N°1. El valor basal promedio 753 ±54 ng/dl descendió significativamente y progresivamente 30.6% a las 3 horas, 42% a las 6 horas y 67% a las 24 horas.



F I G U R A N° 1

DISCUSIÓN

La reducción inmediata del estado hipermetabólico y de los niveles tisulares de hormonas tiroideas deben ser los objetivos terapéuticos a conseguir en el control de las complicaciones cardiovasculares del hipertiroidismo. Por tanto, es de esperarse que aquellos medicamentos que logren disminuir rápidamente la concentración tisular de T₃, la hormona tiroidea metabólicamente activa, sean de mayor beneficio en el control rápido de estas complicaciones.

Entre los fármacos que actualmente se emplean en el tratamiento del hipertiroidismo, ninguno logra dicha reducción en forma marcada y rápida simultáneamente. Los anti-tiroideos como las tiocarbamidas que actúan impidiendo la organización del yodo y el acoplamiento de las yodotironina, incluso el propiltiouracilo que bloquea la conversión periférica de T₄ a T₃ (27,28) tienen un patrón de respuesta heterogénea y sobretodo tardío, dado que su principal acción es inhibir la formación de nueva hormona, por lo que la caída temprana de los niveles de T₃ no debe esperarse como una característica de su acción (21,39).

El uso de los yoduros en dosis farmacológicas bloquea la secreción de las hormonas tiroideas por el efecto de Wolff-Chaikoff (31-33), pero este bloqueo es transitorio y el aumento del yodo intratiroideo, así como el fenómeno de escape que puede ocurrir al cabo de pocos días (34), conlleva el riesgo de exacerbar el hipertiroidismo o de desencadenar una tormenta tiroidea. En todo caso su administración aislada o en combinación con tiocarbamidas, si bien constituye un método terapéutico eficaz en el control rápido del hipertiroidismo, no garantiza la desaturación tisular inmediata de T₃ (35,36).

Los betabloqueadores adrenérgicos, como el propranolol, cuyo empleo se ha hecho frecuente en los últimos años, resultan beneficiosos en el control de las manifestaciones cardiovasculares, particularmente de la taquicardia, pero su efecto es casi exclusivamente a través del bloqueo del sistema adrenérgico y sólo inhiben débilmente la conversión periférica de T₄ a T₃ en dosis altas (37,38), las que a su vez pueden deprimir la fibra miocárdica y desencadenar o empeorar una insuficiencia cardíaca (21-39).

El control rápido de las complicaciones cardiovasculares puede ser de necesidad vital en muchos casos de hipertiroidismo severo y como quiera que en la etiopatogenia de las mismas el rol principal le corresponde al exceso de T₃ tisular, los resultados del presente estudio tienen un gran valor clínico, pues demuestran que los trastornos hemodinámicos y cardiovasculares del hipertiroidismo pueden ser mejorados aguda y tempranamente por el yopodato sódico mediante su acción efectiva en disminuir los niveles de T₃, desde las primeras horas posteriores a su administración.

Este fármaco de amplio uso como medio de contraste biliar (BILOPTIN)^R es la sal sódica de ácido B-(3-dimetilamino-metilenamino)-2,4,6-triyodofenil-propiónico (40), cuya estructura química ha sido demostrada que bloquea la conversión periférica de T₄ a T₃ por interferencia con la monodeyodinación del anillo externo de T₄ en la posición 5', para su conversión a 3, 5 3-triyodotironina (T₃); proceso que se lleva a

cabo principalmente en el hígado y en el riñón, órganos que concentran y excretan el yopodato (41).

La adición del metimazol en el esquema terapéutico, previene la utilización tiroidea del yodo presente en la molécula del yopodato, imposibilitando así la ocurrencia de un fenómeno de escape; por otro lado, es posible que contribuya a la mejoría clínica temprana, pero sobre todo permite que esta mejoría se mantenga y acentúe una vez pasado el efecto del yopodato que dura entre 7 y 10 días, como ha sido demostrado en un trabajo anterior (23).

Los hallazgos basales en los cinco pacientes tirotóxicos incluidos en el presente estudio, claramente confirma la presencia de un estado hemodinámico de gasto cardíaco alto, por un lado y de una disminución de la resistencia sistémica total por otro, ambos atribuidos al efecto directo del exceso de T3 sobre el sistema cardiovascular.

El estudio demuestra, asimismo, un paralelismo entre la caída de T3 y la mejoría de los índices hemodinámicos alterados (Tabla N°2 y figura N°1).

Desde las 3 horas posterior a la ingesta del yopodato se observa la disminución de FC, PAS y PADif, como consecuencia de la disminución en la sobrecarga de volumen en corazón izquierdo, fenómeno que se expresa en la caída de IC y TVI y en la elevación de RST cuya mejoría fue progresiva durante las 24 horas de seguimiento. Si bien no se alcanza la normalización del IC en este corto período de estudio, la magnitud de la caída que llega a 36.7% en las primeras 6 horas, es vital para mejorar el rendimiento cardíaco y superar la disfunción ventricular izquierda que acompaña a estos pacientes, quienes a pesar de no estar en insuficiencia cardíaca, a juzgar por la PCP normal, tiene capacidad funcional disminuída.

Uno de los parámetros hemodinámicos que se normalizó tempranamente con la caída de T3 fue RST.

El hecho de que VEL, se mantuviera alto durante todo el período de observación, es indicativo de una respuesta cardíaca cronotropa adecuada al volumen circulante, que se mantiene en esas condiciones a expensas de una FEVI disminuída, explicable por la taquicardia marcada que condiciona una disminución del volumen de fin de diástole y/o una alteración de la contractibilidad miocárdica secundaria a una cardiopatía tirotóxica como ha sido sugerida por algunos autores (42). El valor disminuído de FEVI, por lo tanto, no indica una falla de la bomba cardíaca sino que forma parte de los mecanismos compensatorios cardíacos, secundarios a una sobrecarga de volumen circulante.

Es importante hacer notar, además que a diferencia de lo observado en estudios hemodinámicos de pacientes hipertiroideos tratados con propanolol e.v. (21) (39), con el yopodato sódico no hubo empeoramiento de la hemodinámica ventricular derecha, a juzgar por TVD y las resistencias pulmonares vasculares y total que se adecuaron a los cambios sistémicos sin mostrar alteraciones, ni tampoco empeoramiento de PAD, PAPm, PCP, como ocurre con el uso de propanolol a consecuencia de la depresión de la fibra miocárdica.

El uso del yopodato sódico, por lo demostrado en este estudio ofrece una nueva alternativa terapéutica más eficaz para el control de las complicaciones cardiovasculares severas del hipertiroidismo, por su acción inmediata sobre el exceso de T3.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.Graettinger JS, Muenster JJ, Selverton LA, et al. A correlation of clinical and hemodynamic studies in patients with hyperthyroidism with and without congestive heart failure. *J Clin Invest* 1959;38: 1316-1327.
- 2.Eowe GC Huson JH, Winstein AB, et al. The hemodynamic of thyrotoxicos in man with special reference to coronary blood flow and myocardial oxygen consumption. *J Clin Invest* 1956; 35: 272-275.
- 3.Hummerfelt S, Muller O, Storstein O. The circulation in hyperthyroidism. A cardiac catherization study before and after treatment. *Am Heart J* 1958;56; 87-94.
- 4.Uueda H, Sygishita Y, Nakanishi A, et al. Clinical studies of the cardiac performance by means of transeptal left heart catherization. III. Left ventricular function in high output heart disease especially in hyperthyroidism. *Jap J* 1965;6: 396-406.
- 5.DeGroot J. Hyperthyroidism as a high cardiac output state. *Am Heart J* 1970;79-265.
- 6.Froetz F, DeGroot WJ, Leonard Jj, et al. The relationship of oxygen consumption to hemodynamic response in hypermetabolic states. *Clin Res* 1962; 10:19.
7. El Shahawy M. The effect of acute thyroid hormone administration on intracardiac conduction. *Circulation* 1974;50 (S2): 171.
- 8.Pannier JL. The influence of thyroid hormone in myocardial contractility. *Arch Int Physiol Biocehm* 1968; 76: 477-490.
- 9.Strauer BE, Scherpe A. Experimental hyperthyroidism.II.Mechanisms of contraction and relaxation of isolated ventricular myocardium. *Basic Res Cardiol* 1975;70:130-141.
- 10.Morkin E, Flink IL, Goldman S. Biochemical and physiological effects of thyroid hormone on cardiac performance. *Progress in Cardiovascular Disease* 1983;25: 5.
- 11.Flink IL, Rader JH, Morkin E. Thyroid hormone stimulates synthesis of a cardiac myosin sisozyne. Comparison of the two-dimensional electrophoretic patternes of the cyanogen bormide peptides of cardiac myosin heavy chains from euthyroid and thyrotoxic rabbits. *J Biol Chem* 1979;254: 3105-3110.
- 12.Martin AF, Pagani ED, Solaro RJ. Thyroxine induced redistribution of isozymes of rabbit ventricular myosin. *Fed Proc* 1981;40: 1787.
- 13.Oppenheimer JH. Thyroid hormone action at the cellular level. *Science* 1979; 203: 971.
- 14.Aoki VS, Wilson WR, Theilen EO. Studies of the reputed augmentation of the cardiovascular effects of catcholamines in patients with spontaneous hyperthyroidism, *J Pharmacol Exp Ther* 1972;181: 362.
- 15.Stoffer SS, Jiang NS Gorman CA, et al. Plasma catecholamines in hypothyroidism and hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;36: 587.
- 16.Noth RH, Sapulding SW. Decreased serum dopaminethyroxilase in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;39: 614.
- 17.Williams LT, Lefkowitz RJ Watanabe AM, et al: Thyroid hormone regulation on B-adrenaergic number. *J Biol Chem* 1977;252: 2787.
- 18.Strauer BE, Scherpe A. Experimental hyperthyroidism. III. Contractile responses to propranolol of the heart and of the isolated ventricular myocardium. *Basic Res Cardiol* 1975;70:237.

19. Howit G, Rowlands DF, Leung DYT, et al. Myocardial contractibility and the effects of beta-adrenergic blockade in hypothyroidism and hyperthyroidism. *Clin Sci* 1978;34: 485.
20. Goldman S, Olajos M, Pieniaszck H, et al. Beta-adrenergic blockade with propranolol in conscious euthyroid and thyrotoxic calves: Dosage requirements and effects on heart rate and left ventricular performance. *J Pharmacol Exp Ther* 1981;219: 394.
21. Ikram H: Haemodynamic effects of beta-adrenergic blockade in hyperthyroid patients with and without heart failure. *Br Med J* 1977;1:1505.
22. Pretell EA, More LA, Palomino CA, et al. Bloqueo de la conversión de tiroxina a triyodotironina por yopodato sódico. En: Universidad Peruana Cayetano Heredia. Libro de Resúmenes, III Jornadas Científicas, Universidad Peruana Cayetano Heredia, 1985. p. 128.
23. Pretell EA, Seclén S. Efecto del tratamiento combinado con yopodato y metimazol en hipertiroidismo. En: II Congreso Latinoamericano de Tiroides. Libro de Resúmenes. II Congreso Latinoamericano de Tiroides. Lima, Perú. Nov. 1983.
24. Sing-Yung Wu, Chopra IJ: Changes in circulating iodothyronine in euthyroid and hyperthyroid subjects given ipodate (OROGRAFIN) and agent for oral cholecystography. *J. Clin Endocrinol Metab* 1978;46: 691.
25. Wu SY, Chopra IJ, Solomon DH, Johnson DE. The effects of repeated administration of ipodate (OROGRAFIN) in hyperthyroidism *J Clin Endocrinol Metab* 1978;47: 1358.
26. Asociación Cardiológica de Nueva York Inc. Diseases of the Heart and Blood Vessels; Nomenclature and Criteria for Diagnosis, 6ª Ed, Boston, Little, Brown and Co. 1964.
27. Geggner DL, Azukizawa M, Hershman JM: Propylthiouracil blocks extrathyroidal conversion of thyroxine to triiodo-thyronine and augments thyrotropin secretion in man. *J Clin Invest* 1975;55:224.
28. Lauberg P, Weeke J. Opposite variation in serum T3 and reverse T3 during propylthiouracil treatment of thyrotoxicosis. *Acta endocrinol (Copenhagen)* 1978; 87: 80.
29. Pittman JA, Beschi, RJ, Snitherman TC. Methimazole its absorption and excretion in man and tissue distribution in rats *J Clin Endocrinol Metab* 1971;33:182.
30. Kodding R, Hoffken B: Thyroxine and its metabolites during treatment with propylthiouracil and mercaptoimidazole. *Acta Endocrinol (Suppl. 87)(Copenhagen)* 1978;215:74.
31. Wolff J, Chailoff IL. Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function. *J Biol Chem* 1948;174: 555.
32. Boyle JA, Thompson JA, Murray IPC, Fulton S, Nicol J, McGirr E. Phenomenon of iodide inhibition in various states of thyroid function with observations on one mechanism of its occurrence. *J. Clin Endocr* 1965;25: 1255.
33. Hershman JM: Inhibition of organic binding of iodine with graded doses of iodine in euthyroid men *J Clin Endocr* 1967;27: 1607.
34. Wartofsky L, Ransil BJ, Ingbar SH. Inhibition of iodine of the release of triiodothyronine from the thyroid glands of patients with thyrotoxicosis. *J Clin Invest* 1970;49: 78.
35. Emerson Ch, Anderson AJ, Howard WJ, Utiger RD. Serum thyroxine and triiodothyronine concentrations during iodide treatment of hyperthyroidism *J Clin Endocrinol Metab* 1975;40:33.
36. Croxson MS. Communication drug therapy for treatment of hyperthyroid Graves Disease. *J Clin Endocrinol M* 1977;45: 623.

37. Wiersinga WM, Touber JL. The influence of B-adrenoceptor blocking agents on plasma thyroxine and triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;45: 293.
38. Heyman P, Larkins RG, Campbell DG: Inhibition by propranolol of 3,5 3'-triiodothyronine formation from thyroxine in isolated rat tubules: An effect independent of B-adrenergic blockage. *Endocrinology* 1980;106: 1437.
39. Merillan JP, Passa P, Chastre J, et al. Left ventricular function and hyperthyroidism. *Br Heart J* 1981;46: 137-143.
40. Schering AG. Biloptin: Medio de contraste colegráfico oral. Schering AG Berlin /Bergkamen-Folletto span 1 C12 CA IV 03279 U 8482. 1973.
41. Chopra IJ. Inhibition of outer ring monodeiodination of T4 and reverse T3 (rT3) by some radiocontrast agents. *Clin Res* 1978;26: 303.
42. Goodman G. Thyrocardiac Disease, fact or fancy. *Dis Chest* 1966;49: 188.