

La quinidina

I. - Su acción farmacodinámica

POR LOS DOCTORES

B. MOIA y F. F. BATLLE

Tan maravillosos y sorprendentes son, en realidad, los resultados que sobre las más variadas alteraciones agudas y crónicas del ritmo cardíaco, se vienen mencionando con el uso de las sales de quinidina, desde Frey ¹, hasta nuestros días, que no es difícil comprender como, en un período de tiempo relativamente corto, esta droga ha ocupado un rango prominente en cardioterapéutica, adquiriendo tal difusión, que su uso ha caído rápidamente en manos del médico práctico.

Desgraciadamente, por el entusiasmo que sus primeros triunfos clínicos despertó en el ánimo de los especializados, sus indicaciones y propiedades, derivaron más de las observaciones terapéuticas, que de un exacto conocimiento de sus propiedades farmacodinámicas, desde que estas investigaciones se hicieron, pueden decirse, casi simultáneamente, o a posteriori de aquéllas.

Se dice que la quinidina pertenece al grupo de las sustancias cardiodepresoras. Se dice que, por tal motivo, no debe administrarse a corazones insuficientes, sin una previa cura de compensación; se dicen estas y otras cosas, muchas veces contradictorias, y cuando uno busca la confirmación en los estudios experimentales más serios, se encuentran tantas discrepancias y lagunas que, a la fuerza, nos vemos obligados a dudar de las severas y dogmáticas conclusiones, que a diario aparecen en la literatura médica.

Ultimamente, trabajos de gran interés, aunque poco difundidos, están haciendo alguna luz en este intrincado problema que, a nuestro juicio, dista mucho todavía de estar totalmente resuelto. Es por ello que hemos creído conveniente hacer en esta primera parte una síntesis de las propiedades farmacodinámicas de la quini-

dina, en el estado actual, para discutir posteriormente, de acuerdo con ellas y con las enseñanzas clínicas, sus indicaciones y contraindicaciones.

Acción sobre el cronotropismo. — Desde Santesson ², se admite que la quinidina disminuye la frecuencia cardíaca por acción directa o indirecta sobre el sinus. Esta acción bradicardizante ha sido observada, ya sea en el corazón aislado y perfundido (Boden y Neukirch ³), o bien depositando la droga en la región sinusal (Hecht y Rothberger ⁴). En el animal a tórax abierto, bajo anestesia, la inyección endovenosa de quinidina se sigue, casi constantemente, de bradicardia, precedida o no de fugaz taquicardia (Deschamps ⁵, Lewis y col. ⁶, etc., etc.). Kisch ⁷ establece, sin embargo, ya una distinción entre las reacciones que siguen a la administración de pequeñas y grandes dosis. Con las primeras, tanto en el hombre como en el perro intacto, se obtienen aumentos de frecuencia que se tornan en bradicardia, a medida que la dosis aumenta. Para Arrihaga y col. ⁸ el número de contracciones disminuye en proporción a la dosis.

Precisando la cuestión, Gold y sus col. ⁹ creen que las discrepancias existen porque la mayoría de los autores han hecho experiencias con tórax abierto, en animales anestesiados y por ende intoxicados, factores estos que mudan fundamentalmente el carácter de las reacciones. Usando perros mansos y obteniendo trazados E.C.G. con técnicas impecables, sin anestesia y sin operación, la inyección endovenosa de quinidina a las dosis equivalentes a las terapéuticas y aun mayores, produjo invariablemente aceleración, más o menos duradera. Idénticos resultados obtiene más recientemente González Sabathié ¹⁰ en el hombre (inyecc. endov. de 0.50 gs.), como lo señalara también Scherf ¹¹.

Ya que, como veremos más adelante, la quinidina es una droga vagoparética, lógico sería suponer que la taquicardia así observada obedece a ese mecanismo. Sin embargo, ello no parece ser así, desde que en las experiencias de Gold, la vagotomía no modifica tampoco las reacciones, sobre todo si ella no llevó a llamativa aceleración. Para Kisch, desde que la taquicardia aparece en el conejo, cuyo tono vagal es poco importante, se trataría de un aumento del

tono acelerador, hecho controvertido, sin embargo, por la mayoría de los investigadores.

Estas experiencias no pretenden invalidar el concepto de la quinidina como depresora del automatismo. Puede ser que experimentalmente, sobre el órgano aislado, y en algunas circunstancias clínicas en que el estado circulatorio lo facilite, la droga actúe como frenadora del sinus. Pero lo que en realidad nos interesa es que, tanto en el animal intacto, como en el hombre, su uso a dosis terapéuticas, produce invariablemente aceleración.

Ello obliga a *dudar de la acción depresora del cronotropismo en terapéutica*, hecho cuya gran importancia, se pondrá bien de relieve, cuando estudiamos sus indicaciones en las arritmias taquicárdicas.

Acción sobre la conductibilidad. — En la mayoría de las experiencias realizadas en corazón aislado o animales a tórax abierto y anestesiados (Boeckelman ¹², Lewis y colab., Arrillaga y colab., etcétera), se ha encontrado que la quinidina deprime la conducción en su totalidad desde el sinus hasta las fibras de Purkinje.

Jackson y colab. ¹³, Lewis y colab., hablan de un retardo y Korn ¹⁴ aún de bloqueo de la conducción intraauricular, hechos que no han podido, sin embargo, ser demostrados por Hirschfelder y Cervenka ¹⁵, en la aurícula suspendida de la tortuga.

El alargamiento del P-R ha sido observado, no sólo experimentalmente, sino también en el hombre sano (Bock ¹⁶, von Bergman ¹⁷) Boden y Neukirch hablan de una verdadera disociación aurículo-ventricular (A-V), que en forma parcial se ha observado en clínica, en algunos casos de aleteo, en los que la inyección endovenosa de la droga aumentó el grado de bloqueo existente (Pardilla y Cossio ¹⁸).

Pero lo cierto es que, la inyección endovenosa, a dosis terapéutica, tanto en el animal intacto, no anestesiado, cuanto en el hombre sano, no ha sido capaz de determinar aumento del tiempo de conducción A-V, sino más bien, disminución del mismo, en relación con la taquicardia.

Sin embargo, en clínica, este hecho se ha evidenciado en algunas ocasiones. En una observación de Gold y colab. ¹⁹ (los mismos autores que niegan la acción depresora sobre la conducción A V) el

P-R aumentaba de 0.20'' a 0.24'', cuando se llegaba a dosis elevadas, administradas crónicamente. Ya hemos hablado también del bloqueo en el aleteo: pero aquí creemos que se trata de un bloqueo más aparente que real. En efecto, estudiando las curvas del caso de Padilla y Cossio, se echa de ver que la quinidina provoca un marcado aumento de la frecuencia auricular, que, de alrededor de 250 por minuto observada después de la inyección de 1 gr. de droga, con bloqueo variable 2 y 3 a 1, se eleva a 350, después de inyectar 1.50 grs., dosis que lleva al bloqueo 4 a 1. En estas variaciones de la frecuencia auricular, debe verse, a nuestro juicio, la causa del aumento del bloqueo A-V. En efecto, Lewis y colab.²⁰, han demostrado que, en el perro, cuando se alcanzan, por excitación artificial, determinadas elevaciones de la frecuencia auricular, no tarda en aparecer el bloqueo A-V, 2 y 3 a 1. Tal bloqueo se intensifica, apareciendo aún con frecuencias auriculares mucho más bajas, en el perro atropinizado o bajo la acción de la quinidina, que, para el caso, tendría propiedades semejantes al alcaloide citado. En todas estas experiencias el bloqueo sería la resultante directa o indirecta del aumento de frecuencia auricular, como en el caso clínico del aleteo.

De cualquier manera, la circunstancia de que, en múltiples investigaciones experimentales y clínicas, la inyección endovenosa de *quinidina no ha sido capaz de aumentar el tiempo de conducción aurículo-ventricular*, sino más bien de disminuirlo, es un grito de alarma para aquellos autores que recurren a la inyección endovenosa de quinidina en busca del supuesto bloqueo A-V.

Pasando a otro punto, todas las experiencias, tanto de laboratorio cuanto clínicas, muestran, en cambio, que bajo la influencia de la droga, cualquiera sea su vía de administración, se entorpece la conducción intraventricular, aumentando en forma apreciable la duración del complejo QRS. En el citado caso de Gold, mientras el P-R pasaba de 0.20'' a 0.24'', el QRS aumentaba de 0.12'' a 0.16''. Lo mismo sucedió en los perros intactos. Wilson y Wishardt²¹ citan, en el mismo sentido, un caso de intoxicación quinidínica fatal, en el que el E.C.G. mostró progresivo ensanchamiento del QRS, hasta perderse el contorno normal de la deflección ventricular. Finalmente, cabe señalar que este efecto depresor guarda cierta relación con el dosaje. En efecto, en el caso de Gold, mientras que la

dosis de 3 grs. diarios, aumentaba el QRS, la de 1.50 grs. permanecía inactiva.

En síntesis, *es indiscutible el efecto depresor de la quinidina, sobre la conducción intraventricular.*

Acción sobre la contractilidad. — Se considera generalmente a la quinidina como una droga netamente depresora de la contractilidad y es, en base a ello, que la mayoría de los clínicos, prefiere recurrir, en los casos de insuficiencia cardíaca, a una cura digitálica previa. No cabe duda que este hecho es exacto cuando, en la experimentación, se recurre a las grandes dosis capaces de producir efectos tóxicos.

Deschamps, en el perro, consigue disminuir la amplitud de las contracciones con retardo de las mismas, a partir de la dosis de 0.01 grs. por kg. de peso. El aumento progresivo de la cantidad inyectada, determina contracciones vermiculares, deteniéndose finalmente el corazón en diástole, dando la impresión de hallarse blando y flácido. Sin embargo, este aspecto peristáltico de la contracción, ya señalado por Arrillaga y colab., podría quizás vincularse, a nuestro juicio, a los groseros trastornos de conducción intraventricular, ya citados.

Contrastando con estas experiencias, ya Rhode ²² observó que pequeñas dosis, en el corazón de la rana, favorecen la contracción cardíaca. En el perro mismo, cuidadosas investigaciones de Cohn y Levy ²³, usando el miocardiógrafo de Roy y Adami y el método radiográfico, demuestran que la inyección endovenosa, a dosis semejantes a las terapéuticas, producen invariablemente un aumento del 16 % al 162 % en el máximo de la contracción. Con el aumento progresivo de la dosis, se alcanza siempre un punto, después del cual se consigue la disminución del volumen sistólico.

El aumento de la contracción ventricular, ocurre simultáneamente con la caída de presión arterial. Pero este hecho no parece ser el determinante de aquél, desde que en la hipotensión histamínica o por sangría, las modificaciones de la contracción se vinculan a la relajación diastólica, mientras que en el caso de la quinidina se produce un verdadero acortamiento muscular ²³.

Wadell y Cohen ²⁴ comprueban hechos semejantes, en el cora-

zón de la rana: disminución de la amplitud a grandes dosis, con aumento de la misma a dosis medianas.

Es de lamentar que la mayoría de las experiencias citadas no vayan acompañadas del correspondiente control electrocardiográfico, pues creemos que muchos de los efectos considerados como evidencias de la depresión contráctil, pueden, en realidad, vincularse a graves alteraciones de la conducción intraventricular. No abordaremos, por ello, aquí, el estudio de las modificaciones electrocardiográficas originadas por la quinidina.

En resumen, lo cierto es que, de acuerdo con las experiencias citadas, *no surgen evidencias de que, a las dosis terapéuticas habituales, debemos considerar a la droga como depresora de la contractilidad, sino más bien como favorecedora de la misma.*

La experiencia clínica también depone en el mismo sentido. En efecto, en la mayoría de los casos, en los cuales la administración de la droga ha sido seguida de accidentes serios de colapso, pasado éste, el estado de compensación circulatoria, o no se ha modificado o ha mejorado (v. Bergmann, Bullrich ²⁵, Haass ²⁶), y en aquellos casos en los cuales, a pesar de la mejoría del ritmo cardíaco, han aparecido fenómenos de insuficiencia cardíaca, yugulables por la digitalización (Deschamps), surge evidente, que ellos no han sido la consecuencia de la medicación quínica, sino simplemente la confirmación de que, en muchas ocasiones, a pesar de la normalización del ritmo, el proceso determinante de la insuficiencia cardíaca, ha seguido su curso habitual.

Acción sobre la excitabilidad. — Por ser uno de los más interesantes y sobre el cual están de acuerdo la mayoría de los autores, tanto clínica como experimentalmente, hemos dejado de intento su estudio como consideración final.

Aquí, el efecto depresor surge sin discusión. La quinidina es capaz de restablecer la contracción sinusal, de una aurícula fibrilada, dificultando la producción experimental de la misma.

La inyección endovenosa de quinidina puede detener instantáneamente una crisis de taquicardia paroxística, y en la experimentación, dificulta la producción de la taquicardia y de la fibrilación ventricular ²⁷.

Estos últimos hechos merecen, sin embargo, que nos detenga-

mos. En efecto, después de los trabajos de Lewis y colab., ha quedado evidenciado que la quinidina aumenta el período refractario absoluto del músculo auricular. Arrillaga y colab. señalan, asimismo, el aumento de la cronaxia del músculo cardíaco. Pero al mismo tiempo, la droga dificulta, como hemos visto, la conducción del estímulo.

En el caso de la fibrilación auricular, si el aumento del período refractario predomina sobre el retardo de conducción, se facilita el cese de la arritmia y vice-versa. Además, Cohn y Levy comprueban que las variaciones en el período refractario, no se hacen siempre en el mismo sentido, permaneciendo éste, en muchos casos, inmodificado. Esto explicaría el por qué de tantos fracasos clínicos, pudiendo reducirse, según ellos, la fibrilación auricular tanto más fácilmente cuanto más corto es inicialmente este período.

En lo que respecta a la fibrilación ventricular, el problema no es tan sencillo. En efecto, al lado de las experiencias de los autores citados, Nathanson ²⁸, en el hombre, desencadena ritmos de tipo prefibrilatorio ventricular, mediante la inyección de epinefrina, y comprueba que la quinidina previene el desarrollo de tales ritmos. En cambio, Drury y colab. ²⁹, de la escuela de Lewis, confirmando las experiencias de otros autores, observan que la inyección endovenosa de quinidina a dosis moderadas, es capaz de llevar, en el perro, a la muerte por fibrilación ventricular.

Clínicamente, algunos autores ^{30, 31, 32} han relatado sucesos y fracasos con el uso de la droga para prevenir o modificar la aparición de la fibrilación ventricular, creyendo algunos todavía, que la aparición de ciertas crisis, durante el tratamiento quinidínico, pueden imputársele directamente a la droga ^{33, 34}. Las investigaciones clínico-experimentales de Schwartz y Jezer ³⁵, han arrojado alguna luz sobre este asunto. En efecto, en dos pacientes con bloqueo A-V completo, sujetos a repetidas crisis de fibrilación ventricular, la inyección de quinidina en dosis crecientes, durante los períodos en los cuales no existían evidencias E.C.G. de inminencia de crisis, desencadenó, invariablemente, ritmos prefibrilatorios y verdaderos períodos de fibrilación ventricular transitoria, apareciendo de 1 a 9 minutos después de la inyección. También, como veremos más adelante, en corazones digitalizados, la quinidina puede inducir a la fibrilación ventricular.

Abandonamos, por el momento, estos hechos que retomaremos más adelante, para referirnos al problema de la extrasistolia. Clínicamente Boden y colab., Deschamps, etc., han fracasado en el intento de reprimir la extrasistolia ventricular por la quinidina. En algunos casos se ha visto hasta incluso aparecer extrasístoles durante la medicación. Youkmann y Starkenstein ³⁶, opinan que la extrasistolia experimental quinidínica se debe a la estimulación de los aceleradores. Clerc y Pezzi ³⁷, señalan, en cambio, la desaparición de las extrasístoles, con dicha droga, por lo que proponen su uso para evitar los efectos secundarios de la digital sobre la excitabilidad.

En síntesis, poco se sabe en concreto sobre este punto.

Acción sobre el sistema nervioso autónomo. — La quinidina es una droga vagoparética. Ello se ha evidenciado en el animal (Deschamps, Arrillaga, etc., etc.), y en el hombre (Nathanson ³⁸). En realidad se trata de paresia y no de parálisis total ²⁰, pues como lo demuestran Gold y colab., siempre se consigue alguna respuesta, aunque débil, con excitaciones intensas. En cambio no se ha conseguido demostrar una acción directa sobre los aceleradores ⁵, como lo sugieren ciertos autores ^{7, 36}.

Es de señalar, que es imposible atribuir la aceleración sinusal quinidínica exclusivamente a la paresia vagal, desde que aquélla se produce aun después de la vagotomía bilateral.

Quinidina y cuerpos digitálicos. — Se habla mucho del antagonismo entre cuerpos digitálicos y quinidina y de la conveniencia de digitalizar a ciertos pacientes antes de suministrarles quinidina. Lewis y colab. ³⁹, basados en que la digital acorta el período refractario, sostienen que hay que dar en estas condiciones dosis mayores de quinidina para vencer la fibrilación. Clerc y Pezzi, proponen dar quinidina durante las curas de digital, pues así se evitaría la tendencia a la fibrilación auricular y extrasistolia.

Weichman ⁴⁰ dice haber sido capaz de levantar la parálisis cardíaca quinidínica por medio de la estrofantina, inhibiendo el efecto depresor de aquélla, hecho no observado por Frey y Hageman ⁴¹, ni por Cattell ⁴². Harshall ⁴³, en estudios insuficientes, señala la acción favorable de la quinidina sobre ritmos tóxicos digitálicos. Gehlen ⁴⁴ encuentra que la estrofantina releva el efecto inotrope

depresor de la quinidina y que ésta puede disminuir el efecto tonotropeo de aquélla.

Las opiniones son, como se ve, contradictorias: por ello, dada la importancia clínico-terapéutica del asunto, conviene citar in extenso las experiencias de Gold y colab. ⁴⁵.

Estos autores intoxican perros intactos, no anestesiados, con digital, y luego hacen inyecciones endovenosas de quinidina, estudiando las modificaciones E.C.G. desde que se hace el pinchazo, sin inyectar solución, hasta la desaparición de los efectos posteriores de la misma.

Muchas veces, cuando la taquicardia ventricular se debe a dosis muy tóxicas de digital, el corazón puede pararse por simple reflejo (pinchazo, inhalación de nitrito de amilo, etc.), en cambio, en las intoxicaciones medianas no lo hace por paro, sino por fibrilación ventricular.

Producida la taquicardia ventricular, en muchos casos, la quinidina determina la vuelta al ritmo sinusal, con o sin extrasístoles; o retardo de la misma taquicardia; en 7 de 10 animales, la desaparición de la taquicardia ventricular fué seguida de paro cardíaco total, cuya duración osciló entre 5 y 65 segundos, alternando a veces con salvas taquicárdicas ventriculares. Grandes dosis de quinidina, inactivas en el perro control, mataron al digitalizado por paro cardíaco.

Lo interesante es que, si la digital produce taquicardia ventricular sin bloqueo A-V, la quinidina restablece el ritmo sinusal; pero si al mismo tiempo había determinado bloqueo, entonces lleva al paro cardíaco. La vagotomía no modificó estas experiencias.

Para explicar estos hechos, recuerdan los autores las experiencias de Cushny ⁴⁶, quien evidencia que, en los perros con bloqueo A-V, la producción de un ritmo ectópico ventricular a gran frecuencia, produce fatiga de los centros autónomos ventriculares, de modo que, al interrumpirse bruscamente el ritmo ectópico acelerado, al no ser los centros autónomos fatigados requeridos por el estímulo sinusal bloqueado, se tornan incapaces de retomar el comando del corazón. En realidad, la quinidina obraría, en los casos citados, como el reflejo inhibitorio. Si hay bloqueo A-V y la quinidina corta la taquicardia ventricular, el centro automático ventricular fatiga-

do, es incapaz de retomar inmediatamente el comando del corazón y se produce el paro del mismo.

En nuevas series experimentales, Kwit y Gold ⁴⁷, usando dosis digitálicas menores, semejantes a las terapéuticas habituales, pero capaces de llevar en el perro a la bradicardia y aun al bloqueo, observan que la quinidina levanta la bradicardia y el bloqueo. Sin embargo, el efecto de la quinidina sobre el QRS no se modificó por la digitalización previa. Es más, en algunas ocasiones, dosis inactivas en el perro control, fueron capaces de inducir a la fibrilación ventricular en el digitalizado.

Concluyen por todo ello, que *la costumbre de la digitalización previa a la administración de quinidina es de resultados dudosos y aun peligrosos en el hombre, sobre todo si hay bloqueo auriculo-ventricular.*

Acción sobre la presión arterial sistémica y pulmonar. — Tanto experimental cuanto clínicamente se ha evidenciado que la quinidina baja la presión arterial sistémica. Jackson y colab. observan que, al mismo tiempo que la presión cae, se produce aumento de volumen de las extremidades, pero no pueden precisar si esta vasodilatación es de origen central o periférica.

Aun cuando Boden y Neukirch afirman que los vasos coronarios del corazón fetal y del conejo se dilatan al principio por la acción de la quinidina, no hay por el momento evidencias ciertas de esta acción vasodilatadora, ni clínica ni experimentalmente.

Finalmente, Jackson y colab. insisten sobre el hecho, que aun cuando pequeñas dosis de la droga, suelen elevar la presión pulmonar, las grandes dosis la deprimen constantemente y en proporción mucho mayor a la que pudiera hacer suponer el descenso de la presión sistémica. Las experiencias, en las cuales se ha tratado de colocar al animal en cuanto a dosis, en condiciones semejantes a las de la terapéutica humana, parecerían atribuir a la quinidina una marcada acción dilatadora sobre las arteriolas y capilares pulmonares.

BIBLIOGRAFIA

1. FREY W. — Berl. klin. Woch., 1918, LXV, 417 y 450.
2. SANTESSON C. B. — Arch. f. Exp. Path. u Pharm., 1893, XXXII, 321.
3. BODEN E. Y NEUKIRCH P. — Deutsch. Arch. f. klin. Med., 1921, CXXXVI, 181.

4. HECHT A. F. Y ROTHBERGER C. J. — Ztschr. f. d. ges. exper. Med., 1919, VII, 134.
5. DESCHAMPS P. N. — *La medication quinique et quinidique du coeur*, Tesis París, A. Maloine. 1922.
6. LEWIS T. L., DRURY A. N., ILIESCU C. C. Y WEDD A. M. — Heart, 1921, IX, 55.
7. KISCH B. — *Handbuch der Normalen und Path. Physiol.*, T. VII-I, J. Springer, Viena, 1926. 777.
8. ARRILLAGA F. C., GUGLIEMETTI J. Y WALDORP C. — Rev. Soc. Arg. Biol., 1921, II, 124.
9. GOLD H. Y MODELL W. — J. Ph. Exp. Th., 1932, XLVI, 357.
10. GONZÁLEZ SABATHIÉ L. — Cátedra y Clínica, 1936, III, 193.
11. SCHERF D. — Wien. med. Woch., 1934, LXXXIV, 632.
12. BOECKELMAN A. J. — Pflüg. Arch., 1923, CXCVIII, 923.
13. JACKSON D. E., FRIEDLANDER A. Y LAWRENCE J. V. — J. Lab. and Clin. Med., 1921-22, VII, 311.
14. KORNS H. M. — Arch. Int. Med., 1923, XXXI, 15.
15. HIRSCHFELDER A. D. Y CERVENKA CH. — Proceed. Soc. Exp. Biol. and Med., 1925, XXII, 311.
16. BOCK G. — Med. Klin., 1921, XVII, 1052.
17. V. BERGMANN G. — Münch. med. Woch., 1919, LXVI, 705.
18. PADILLA T. Y COSSIO P. — Arch. Mald. Coeur, 1931, 401.
19. GOLD H., OTTO H. L. Y SACHTWELL H. — Am. Heart J., 1933, IX, 219.
20. LEWIS T., DRURY A. N. E ILIESCU C. C. — Heart, 1921, IX, 21.
21. WILSON F. N. Y WISHARDT S. W. — Tr. Assn. Am. Phys., 1926, XLI, 55, (cit. por 19).
22. RHODE E. — *Handbuch der Exp. Pharmacologie*, T. II, I, 1920, 69.
23. COHN E. Y LEVY R. — J. Pharm. and Exp. Ther., 1922, XIX, 259.
24. WADELL J. A. Y COHEN J. M. — J. Lab. and Clin. Med., 1924, IX, 821.
25. BULLRICH R. A. — Semana Médica, 1924, II, 850.
26. HAASS H. — Berl. klin. Woch., 1921, LVIII, 540.
27. LEVINE H. D. — Arch. Int. Med., 1932, XLIX, 808.
28. NATHANSON M. H. — Arch. Int. Med., 1936, LVIII, 685.
29. DRURY A. N., HARSFALL N. N. Y MUNLY W. C. — Heart, 1921, IX, 365.
30. DOCK W. — Am. Heart J., 1929, IV, 709.
31. ESCAMILLA R. F. — Am. Heart J., 1933, VIII, 850.
32. DAVIS D. Y SPRAGUE H. B. — Am. Heart J., 1929, IV, 559.
33. KERR W. J. Y BENDER W. L. — Heart, 1921, IX, 269.
34. JEZER A. Y SCHWARTZ S. P. — Am. Heart J., 1934, X, 124.
35. SCHWARTZ S. P. Y JEZER A. — Am. Heart J., 1934, IX, 792.
36. YOUKMANN K. Y STARKENSTEIN J. — Klin. Woch., 1926, I, 169.
37. CLERC A. Y PEZZI C. — Presse Med., 1920, XXVIII, 334.
38. NATHANSON M. H. — Proc. S. Exp. Biol., 1934, XXXI, 1234.
39. LEWIS T., DRURY A. N., WEDD A. E ILIESCU C. C. — Heart, 1921, IX, 207.

LA QUINIDINA

40. WEICHMAN E. — Kl. Woch., 1922, XXXIX, 1683.
41. FREY W. Y HAGEMAN E. — Ztschr. f. d. ges. Exp. Med., 1921, XXV, 290.
42. CATTELL M. — J. Ph. and Exp. Ther., 1926, XXVII, 287.
43. HARSHALL CL. — J. Ph. and Exp. Ther., 1928, XXXII, 223.
44. GEHLEN W. — Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1933, CLXIX, 165.
45. GOLD H., MODELL W. Y PRICE L. — Arch. Int. Med., 1932, L, 766.
46. CUSHNY A. R. — Heart, 1912, III, 257.
47. KWIT N. T. Y GOLD H. — J. Ph. Exp. Ther., 1934, 180.

