

LA MEDICACION ANTIARRITMICA VISTA POR EL FARMACOLOGO¹

DR. RAFAEL MÉNDEZ²

LA EVOLUCIÓN en el conocimiento de la medicación antiarrítmica ha sido lenta hasta hace pocos años. Su empleo racional, derivado de la observación científica, comienza a principios de nuestro siglo al reconocerse la fibrilación auricular como entidad clínica definida. No había entonces más medicamento antiarrítmico que la digital ni más indicación legítima de la terapéutica antiarrítmica que la derivada del empleo de la digital para disminuir la frecuencia ventricular del enfermo con fibrilación auricular. Otras arritmias eran también tratadas con digital, unas veces con éxito y otras con fracaso, según nos explicamos fácilmente hoy que conocemos su mecanismo fisiológico de acción y sus indicaciones. A la digital se agregó desde la última veintena del siglo pasado la esparteína, que según algunos clínicos de la época era capaz de disminuir la frecuencia del corazón y actuar como "sedante" cardíaco. Su uso, poco preciso, fue después abandonado.

Hasta 1914 no se conocía otro medi-

camento antiarrítmico que la digital. Wenckebach dio entonces a conocer la acción de los alcaloides de la quina en ciertas arritmias y anunció que eran capaces de convertir en ritmo sinusal un buen número de casos de fibrilación auricular. Pocos años después, en 1918, se dijo, y así se cree hasta ahora, que la quinidina era el más activo antiarrítmico de los cuatro alcaloides de la quina.

En años sucesivos a 1920 se fueron precisando las indicaciones de la digital como antiarrítmico. A la fibrilación auricular crónica se agregó como indicación el flutter auricular crónico, la fibrilación y el flutter auriculares paroxísticos, y la taquicardia paroxística supraventricular. Las demás arritmias activas eran tratadas por quinidina. La digital y la quinidina eran, en términos generales, los dos únicos antiarrítmicos usados hasta que en 1932, y después en 1943, se reconoce la utilidad del potasio en las arritmias activas de la intoxicación digitálica, señalándose tímidamente su posible utilidad en otras arritmias. Hacia el final de la década de los cuarentas, se comienza a investigar la acción antiarrítmica de los antihistamínicos y muy poco después hace

¹ Trabajo presentado en la sesión conjunta de la Academia Nacional de Medicina y el Instituto Nacional de Cardiología, el 19 de agosto de 1966.

² Académico titular, Instituto Nacional de Cardiología.

su aparición la procainamida. En los últimos años se ha revivido el estudio del potasio y de algunos antihistamínicos. Los trabajos aparecidos hasta ahora pertenecen a algunos centros de Estados Unidos y al Instituto Nacional de Cardiología de México.

Si omitimos la digital de esta descripción, el panorama de la medicación antiarrítmica hasta hace no más de tres años podía considerarse limitado a la quinidina y a la procainamida. La quinidina tenía y aún sigue teniendo su indicación específica en la conversión a ritmo sinusal de las arritmias por movimiento de circo como el flutter y la fibrilación auricular. Pero se empleaba además, y aún se sigue empleando, en otras arritmias que son, con toda probabilidad, provocadas por la descarga de un foco ectópico como las extrasístoles, y todavía hay clínicas donde se utiliza en el tratamiento de la taquicardia paroxística ventricular. El uso de la procainamida quedaba como tratamiento casi exclusivo de la taquicardia paroxística ventricular y para algunos casos de taquicardia paroxística supraventricular resistentes a la digital.

En los últimos años ha cambiado la concepción de algunos de los aspectos de la farmacología y de la terapéutica antiarrítmicas. El mejor conocimiento de la fisiopatología de las arritmias nos ha enseñado que no todas las arritmias activas tienen el mismo mecanismo de producción ni de mantenimiento. Por otra parte, la experimentación farmacológica nos ha demostrado que los medicamentos no actúan con la misma intensidad en arritmias de diferente na-

turalidad y mecanismo como el flutter y la fibrilación por un lado y las extrasístoles y las taquicardias auriculares o ventriculares por el otro. Hay casos en los cuales un medicamento puede suprimir una arritmia y ser ineficaz contra otra. Por eso no hablamos ya de la actividad antiarrítmica general de un medicamento. Hemos aprendido a decir que un medicamento es eficaz para tal o cual tipo de arritmia y la diferenciación actual delimita la actividad más o menos selectiva de un medicamento sobre las arritmias producidas por movimiento de circo o sus variantes y las provocadas por la descarga de un foco ectópico.

El flutter auricular experimental y, probablemente la mayor parte de los flutters auriculares de la clínica, son causados por el establecimiento de una onda unidireccional que gira alrededor de un obstáculo dando lugar a un movimiento circular. La fibrilación auricular resulta, según investigaciones modernas, del fraccionamiento de una onda principal que da lugar a múltiples ondas hijas de curso independiente y casual. En ambos casos la actividad de un medicamento depende de su capacidad para aumentar el período refractario del tejido. No puedo detenerme en explicaciones complementarias sobre este mecanismo pero el lector interesado puede encontrar todos sus detalles en las actas de un coloquio que, acerca de nuevos aspectos sobre mecanismos de producción y tratamiento de las arritmias, se celebró hace ahora un año en la Universidad de San Luis Potosí y que aparecerá en breve como

publicación en español de la Editorial Excerpta Médica de Amsterdam.

Las extrasístoles y las taquicardias paroxísticas son debidas, en términos generales, a la descarga de un foco ectópico. En este caso, la cesación de la arritmia no dependerá, como en los casos anteriores, del aumento del período refractario del tejido. Para hacer cesar este tipo de arritmia será necesario deprimir el automatismo exaltado del tejido. Y el automatismo de los tejidos es propiedad intrínseca de los mismos que, en amplio margen fisiológico, no dependen del período refractario ni de la excitabilidad de los mismos.

BREVE RESUMEN DEL PANORAMA DE LA MEDICACIÓN ANTIARRÍTMICA

Utilidad y limitaciones de la quinidina

La quinidina sigue siendo útil, y por el momento insustituible, cuando se desea hacer cesar *por medicamentos* el flutter o la fibrilación auricular establecidos y causados por movimiento de circo. Conviene recordar aquí que no todos los casos en que el electrocardiograma señala frecuencia y características de fibrilación o de flutter auriculares son necesariamente debidos a movimiento de circo. Puede tratarse de focos ectópicos que descargan a frecuencia de flutter o de fibrilación.

La mayor selectividad de acción de la quinidina en las arritmias por movimiento de circo queda demostrada en la figura 1, tomada de un trabajo publicado por nuestro laboratorio hace aproximadamente año y medio.¹ El es-

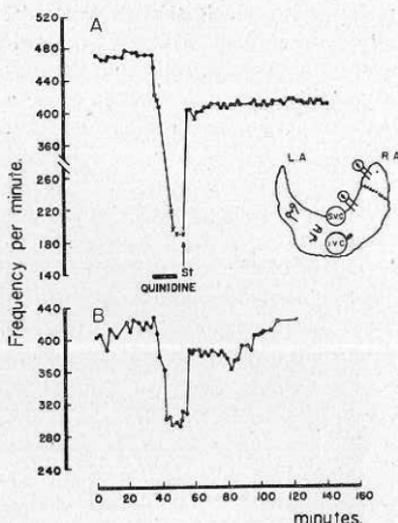


FIG. 1. Acción de la quinidina sobre el flutter auricular por movimiento de circo. (Parte A) y sobre el foco ectópico por aconitina (Parte B). Las dos arritmias fueron producidas y registradas en la misma aurícula. Las cruces en la parte A señalan la conversión del flutter a ritmo sinusal. El esquema de la derecha muestra el aislamiento de la orejuela derecha y la prolongación del obstáculo de la vena cava inferior. La barra horizontal señala la administración de quinidina; 5 mg./kg. en infusión continua en 15 minutos. ST: estímulos a la aurícula derecha para reproducir el flutter después de convertido a ritmo sinusal por la quinidina; L.A.: aurícula izquierda; R.A.: aurícula derecha; S.V.C.: vena cava superior; I.C.V.: vena cava inferior. Frequency per minute: frecuencia por minuto. Según Méndez, Aceves y Kabela. Acta Cardiológica, 1965.

tudio fue hecho en un preparado en el que producíamos dos arritmias de diferente naturaleza y mecanismo en la aurícula derecha del perro anestesiado. Según se expresa esquemáticamente en la parte derecha de esta figura, se machaca con unas pinzas la base de la orejuela. Por medio de esta maniobra,²

se aísla a la orejuela eléctricamente del resto de la aurícula. Próximo a la punta de la orejuela se coloca un diminuto cristal de aconitina que da lugar a una arritmia por foco ectópico que descarga generalmente a una frecuencia entre 6 y 8 por segundo. En el cuerpo de la aurícula se produce flutter por movimiento de circo que gira alrededor de un obstáculo artificial que prolonga el obstáculo natural de la vena cava inferior, según la técnica de Rosenbluth y García Ramos³ ligeramente modificada.

La quinidina, administrada a la dosis de 5 mg./kg. en infusión continua durante quince minutos, transforma en ritmo sinusal la arritmia por movimiento de circo, mientras que actúa con mucha menor intensidad sobre la frecuencia de la arritmia por foco ectópico. Esta selectividad de la quinidina no ha sido superada hasta ahora por ningún otro medicamento y se debe a un aumento en la duración del período refractario del tejido auricular. Su acción sobre la arritmia por foco ectópico es menos intensa y menos duradera. Esta última se debe, en términos electrofisiológicos a una disminución en la velocidad de desarrollo de los potenciales de despolarización lenta⁴ que preceden al potencial de acción de las células cardíacas, lo que es debido, probablemente, a una disminución de la permeabilidad de la membrana con dificultad para la entrada de sodio y para la salida de potasio.

El uso de la quinidina ha quedado limitado al tratamiento medicamentoso de las arritmias por movimiento de

circo. Y debido a la acción sobre los potenciales de despolarización lenta antes referida, todavía se usa por muchos clínicos en el tratamiento de las extrasístoles.

La procainamida

Su uso tiende a desaparecer. El efecto depresor de la procainamida sobre la velocidad de conducción en los tejidos auricular y ventricular limitó hace ya varios años su empleo a la taquicardia paroxística ventricular y a aquellos casos de taquicardia paroxística supraventricular resistentes a la acción de los digitálicos. Hasta hace pocos años se consideraba medicamento casi de elección en el tratamiento de la taquicardia paroxística ventricular, que a veces cedía con dosis relativamente pequeñas de procainamida. Alternaba en su uso con el de la quinidina y contaba con más partidarios que ésta. Pero la introducción de nuevos medicamentos que actúan sobre el automatismo ventricular ha hecho casi desaparecer el empleo de la procainamida.

El potasio y la antazolina

Notable es, en verdad, el efecto del potasio al actuar sobre nuestra preparación de las dos arritmias en la misma aurícula. Así como la quinidina actuaba con mayor intensidad sobre el flutter por movimiento de circo que sobre el foco ectópico por aconitina, el potasio es capaz de hacer cesar por completo la actividad del foco ectópico afectando de manera poco apreciable al flutter por movimiento de circo. La antazolina

o antistina actúa también con mayor intensidad sobre la arritmia por foco ectópico que sobre el flutter.

La figura 2 da fe de la acción del potasio en el preparado de doble arritmia. Pertenece, como la anterior, a un

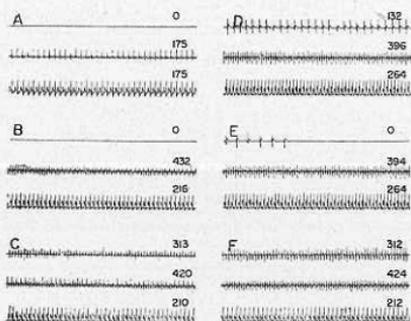


Fig. 2. Acción del potasio sobre un flutter por movimiento de circo y un foco ectópico por aconitina producidos en la misma aurícula y registrados con un electroencefalógrafo. En las partes A, B, C, D, E y F, el trazo superior corresponde a la actividad del foco ectópico producido por la aplicación de aconitina en la orejuela derecha aislada eléctricamente del resto de la aurícula; el trazo de enmedio señala la actividad auricular, y el inferior, la actividad ventricular. Los números indican la frecuencia por minuto. Explicación complementario en el texto. Según Méndez, Aceves y Kabela, *Acta Cardiológica*, 1965.

trabajo reciente de nuestro laboratorio.¹ En todas las secciones de esta figura, el trazo superior corresponde a la actividad del foco ectópico por aconitina en la orejuela; la parte media, a la actividad de la orejuela y la inferior, a la actividad del ventrículo. En la parte A, la orejuela está silenciosa por no haber aplicado aún el cristal de aconitina. La aurícula y el ventrículo laten a frecuencia sinusal de 175 por minuto. En la parte B se ha establecido el flut-

ter por movimiento de circo con frecuencia auricular de 432 y ventricular de 216 (flutter 2:1). En la parte C, se observan los trazos de las dos arritmias. El foco ectópico muestra una frecuencia de 313 por minuto. La aurícula en flutter registra 420 impulsos por minuto, de los cuales pasan al ventrículo 210. La parte D corresponde al registro de ambas arritmias después de haber administrado 2.8 mEq de cloruro de potasio a un perro de 17 kg. La actividad del foco ectópico descendió de 313 a 138 o sea en un 58 por ciento, mientras que la frecuencia del flutter descendió sólo en un 6 por ciento. Si se continúa administrando cloruro de potasio hasta la cantidad total de 4.0 mEq (parte E de la figura) se observa una abolición total de la actividad del foco ectópico con insignificante influencia sobre el flutter. La parte F muestra la recuperación de la actividad de las dos arritmias 18 minutos después de haber suspendido la administración del potasio.

La figura 3, que pertenece a un trabajo en prensa de nuestro laboratorio,⁵ muestra el comportamiento de la actividad de las dos arritmias frente a la administración de antazolina o antistina, a las dosis de 5 mg./kg. en infusión continua durante 5 minutos. La frecuencia del foco ectópico desciende de 400 a 165. Esta es frecuencia de ritmo sinusal en el perro. Sin embargo, la frecuencia del flutter sólo baja a 340, la cual no es, ni mucho menos, frecuencia de ritmo sinusal.

Estos experimentos demuestran, en contraste con los experimentos hechos con quinidina, que el potasio y la an-

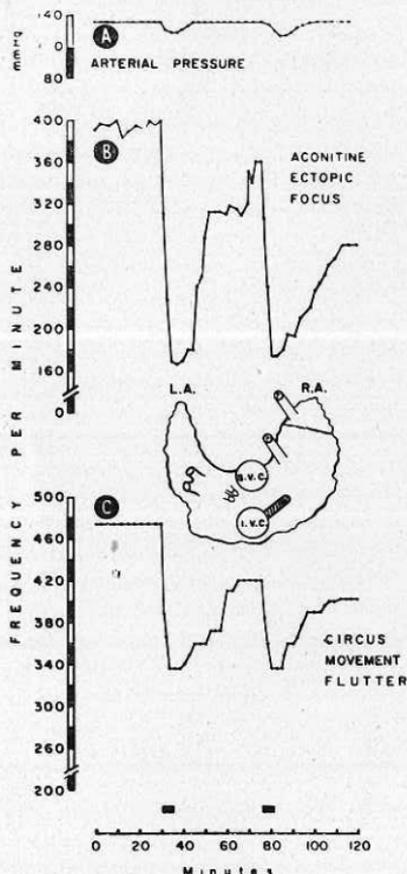


FIG. 3. Acción de la antazolina (antistatina) sobre el flutter auricular por movimiento de circo y sobre el foco ectópico por aconitina en la misma aurícula. A, B y C, acción de una dosis de 5 mg./kg. administrada en 5 minutos sobre la presión arterial (arterial pressure), la frecuencia del foco de aconitina (aconitine ectopic focus) y sobre la frecuencia de los ciclos del flutter (circus movement flutter). Frequency per minute: frecuencia por minuto. Las barras horizontales señalan la administración de antazolina. L.A.: aurícula izquierda; R.A.: aurícula derecha; S.V.C.: vena cava supe-

tista actúan con mayor intensidad en las taquicardias experimentales por foco ectópico que en el flutter por movimiento de circo.

La actividad del potasio en las arritmias por foco ectópico tiene probablemente relación con su acción celular, estudiada en electrofisiología.⁶ Disminuye la velocidad de desarrollo del potencial de despolarización lenta de las células estudiadas con implantación de microelectodos. Por otra parte, la falta de potasio acelera la velocidad de desarrollo de dichos potenciales. No conocemos la acción de la antazolina en este respecto.

Debo hacer notar que esta acción de la antazolina no es compartida igualmente por otros antihistamínicos. La preferencia mostrada por la antazolina para las arritmias por foco ectópico no ha sido señalada para otros medicamentos de este grupo y los hay, como la meclizina⁵ que, en experimentos de laboratorio, ejercen mayor acción diferencial sobre el flutter por movimiento de circo que sobre la arritmia ectópica de la aconitina.

La difenilhidantoína y la ajmalina

También la difenilhidantoína ha sido objeto de trabajo en nuestro laboratorio y los resultados obtenidos, en vías de publicación han aparecido en la tesis doctoral de Jacques Le Lorier⁷ presentada hace apenas dos meses. Como puede verse en la figura 4, la difenilhidantoína se comporta en forma parecida al

rior; I.V.C.: vena cava inferior. Según Kabela, Mena, Martínez y Méndez, Acta Cardiológica, En prensa.

potasio y a la antazolina, actuando con más intensidad sobre la arritmia por foco ectópico modificando muy poco la movimiento de circo. Una dosis de difenilhidantoína de 5 mg./kg. hace pri-

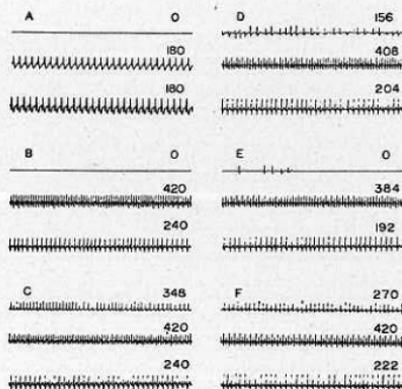


FIG. 4. Efecto de la difenilhidantoína sobre las dos arritmias. La sección A se registró después de aislar eléctricamente la orejuela derecha, por lo que no se observa ninguna actividad en este tejido. El resto del corazón late con ritmo sinusal. En la sección B se ha puesto en marcha el flutter auricular. En la sección C se han producido las dos arritmias. Las secciones D y E muestran el efecto de la infusión de 5 mg./kg. de difenilhidantoína sobre las dos arritmias. En la sección D, la actividad del foco ectópico por aconitina ha disminuido en un 55 por ciento. En la sección E el foco cesa de descargar. La acción sobre el flutter es de poca consideración. La sección F muestra la recuperación de los efectos 5 minutos después de terminada la infusión.

mero disminuir (parte D) y después desaparecer (parte E) la actividad del foco ectópico modificando muy poco la frecuencia del flutter.

No hemos probado la actividad de la ajmalina en nuestra preparación de la doble arritmia, pero otros investigadores han demostrado su actividad en

arritmias experimentales por foco ectópico como las resultantes de ligadura coronaria, la aplicación de aconitina⁸ y los ritmos ectópicos de la intoxicación digitálica.⁹ No se han hecho hasta ahora estudios de la acción de estos dos medicamentos sobre los potenciales de acción de las células cardiacas.

Los bloqueadores de los receptores simpáticos beta

Se ensayan actualmente estos nuevos medicamentos en el tratamiento de diversas arritmias. Bloquean la acción de las catecolaminas circulantes sobre las estructuras cardiacas. El único usado hasta ahora en la clínica ha sido el propranolol. Se ha encontrado de utilidad en el tratamiento de las taquicardias sinusales. También se ha observado que puede ser útil como medicamento coadyuvante a la digital, administrado cuidadosamente, en aquellos casos de fibrilación auricular crónica en los que no se consigue reducir adecuadamente la frecuencia ventricular con digitálicos. El predominio vagal que queda después del bloqueo simpático beta producido con el propranolol, ha sido ensayado también en el tratamiento de algunos casos de taquicardia paroxística auricular. Su eficacia no es comparable a la de los digitálicos. Quizá sea aconsejable su ensayo como sugiere Cárdenas,¹⁰ en algunos de estos casos, administrado cuidadosamente, como medicación complementaria a la digitálica o a las maniobras colinérgicas. Algunos casos de taquicardia paroxística ventricular han cedido al empleo del propranolol y se cree que, en ellos, el acceso de taqui-

cardia tenga un componente de excitación simpática.

Correlación entre la investigación de laboratorio y los resultados obtenidos en la clínica

Ya hemos dicho que la quinidina no encuentra hoy competidor cuando se desea hacer cesar el flutter o la fibrilación por medio de medicamentos. Su ensayo en la doble arritmia experimental ha demostrado que su capacidad antiarrítmica es más intensa que el flutter por movimiento de circo que en la arritmia por foco ectópico provocada por la aconitina.

Los últimos medicamentos ensayados muestran también una adecuada correlación entre los resultados experimentales y los clínicos. El potasio, la antazolina y la difenilhidantoína son todos, en contraste con la quinidina, mucho más activos sobre la arritmia por foco ectópico de la aconitina que sobre el flutter por movimiento de circo. Las investigaciones clínicas del grupo de Sodi Pallares,¹¹⁻¹² de Cárdenas y Attié¹³ y de la escuela de Bellet¹⁴⁻¹⁵ así lo demuestran en la clínica para el potasio. Las de Kline, Dreifus y colaboradores,¹⁶⁻¹⁷ León Sotomayor,¹⁸ Reynolds y colaboradores,¹⁹ y las de Cárdenas y colaboradores²⁰ del Instituto Nacional de Cardiología, corroboran también este tipo de correlación para la antazolina. Y a la misma conclusión se llega por diversos investigadores europeos para la ajmalina.²¹⁻²²⁻²³ La actividad diferencial de la difenilhidantoína en las arritmias por foco ectópico ha sido revisada recientemente por Luthen.²⁴ Es-

tos cuatro últimos medicamentos son más activos en el laboratorio frente a las arritmias de foco ectópico que frente al flutter por movimiento de circo. Así se ha observado también en la clínica de acuerdo con los trabajos citados anteriormente. Tanto es así, que la quinidina, antiarrítmico universal hasta hace unos años, que si acaso compartía su reinado con la procainamida, ha sido substituido junto con esta última por el potasio y la antistina, a las que posiblemente se agreguen pronto la difenilhidantoína y la ajmalina, en el tratamiento de las taquicardias paroxísticas ventriculares resistentes al tratamiento digitálico y en otras arritmias de tipo extrasistólico como la preexcitación del síndrome de Wolf-Parkinson-White.

La necesidad de sistematización en la terminología y en el estudio de la medicación antiarrítmica

Desde 1956 venimos insistiendo en la necesidad de una sistematización en el estudio farmacológico y clínico y hasta en el significado del término general de medicación antiarrítmica. El hecho de que haya arritmias de diferente mecanismo fisiopatológico, que responden de manera distinta a la acción de los medicamentos, nos obliga a sistematizar el empleo de los términos hoy usados en farmacología y en terapéutica. A mi modo de ver, no se puede hablar ya de medicación antiarrítmica en general, puesto que un medicamento puede actuar con más intensidad sobre un tipo de arritmia que sobre otra, y hasta ser muy activo para una e ineficaz para otra.

Los hechos experimentales y clínicos que acabamos de exponer así lo demuestran. Los últimos medicamentos incorporados a la terapéutica antiarrítmica, en particular el potasio y la antazolina, constituyen hoy medicamentos de elección en algunas clínicas para el tratamiento de la taquicardia paroxística ventricular y de algunas otras arritmias por foco ectópico y se está de acuerdo en su falta de eficacia para las arritmias que se identifican clínicamente como debidas a movimiento de circo. A la vista de tales hechos quizá sea tiempo de ir pensando en nuevos términos, denominaciones o adjetivos que, en cierto modo, impriman un mejor significado al término antiarrítmico, más a tono con los hallazgos modernos.

A lo largo de este y de otros trabajos hemos insistido también en que el estudio farmacológico y terapéutico de la medicación antiarrítmica debe ser diferenciado según el mecanismo de producción y la naturaleza de las arritmias experimentales y clínicas.

REFERENCIAS

- Méndez, R., Aceves, J., y Kabela E.: *Differences among quinidine, atropine and potassium in their action on experimental arrhythmias*. Acta Cardiol. 20: 1, 1965.
- García Ramos, J., y Rosenblueth, A.: *La actividad autosostenida en el músculo auricular aislado del mamífero*. Arch. Inst. Cardiol. Mex. 17: 302, 1947.
- Rosenblueth, A., y García Ramos, J.: *Estudios sobre el flutter y la fibrilación. La influencia de los obstáculos artificiales en el flutter auricular experimental*. Arch. Inst. Cardiol. Mex. 17: 1, 1947.
- West, T. C., y Amory D. W.: *Single fiber recording of the effects of quinidine at atrial and pacemaker sites in the isolated right atrium of the rabbit*. J. Pharmacol. Exp. Therap. 130: 183,
- Kabela, E., Mena, M. A., Martínez-López, M., y Méndez, R.: *The action of the antihistaminic agents antazoline and meclizine on experimental arrhythmias*. Acta Cardiol. En prensa.
- Antoni, H. von: *Mechanisms der normotopen und heterotopen Erregungsbildung in Myocard*. Beiträge zur ersten Hilfe und Behandlung von Unfällen durch Elektrischen Strom. 3: 3, 1963.
- Le Lorier, J.: *Estudio experimental y clínico de los efectos antiarrítmicos de la difenilhidantoína*. Tesis Doctoral, Facultad de Medicina, U. N. A. M., 1966.
- Botti G., Visioli, O., Barbaresí, F., y Lazzari, G. B.: *Primi risultati sperimentali sull'attività dell'ajmalina: la dicloroacetil-ajmalina*. Boll. Soc. It. Cardiol. 11: 135, 1966.
- Bazika, V., Lang., Pappelbaum, S., y Corday, E.: *Ajmalin, a rauwolfia alkaloid for the treatment of digitoxic arrhythmias*. Amer. J. Cardiol. 17: 227, 1966.
- Cárdenas, M.: *Comunicación personal*.
- Sodi-Pallares, D., Bisteni, A., Fishleder, B.L., Ca'va, E., Medrano, G.A., y Ponce de León, J.: *Estudios experimentales a nivel celular del tratamiento polarizante*. Arch. Inst. Cardiol. Méx. 34: 675, 1964.
- Bisteni, A., De Micheli, A., y Contreas, R.: *El electrocardiograma en los miocarditis inespecíficas. Actualidades en Reumatología*. México, Editorial Interamericana, 1964, p. 261.
- Cárdenas, M., y Attié, F.: *Flutter auricular y potasio*. Arch. Inst. Cardiol. Méx. 36: 137, 1966.
- Bettinger, J. C., Surawicz, Bryfog'e, J. W., Anderson, B. N., y Bellet S.: *The effect of intravenous administration of potassium chloride on ectopic rhythms, ectopic beats and disturbances in A-V conduction*. Amer. J. Med., 21: 521, 1956.
- Bellet, S.: *Clinical disorders of the heart beat*. Philadelphia, Lea and Febiger, 1963.
- Kline, S.R., Dreifus, L. S., Watanabe, Y., McGarry, T. F., y Likoff, W.: *Evaluation of the antiarrhythmic properties of antazoline*. Amer. J. Cardiol. 9: 564, 1962.
- Dreifus, L.S., McGarry, T., Watanabe, Y., Kline, S.R., Waldman, M., y Likoff, W.: *Clinical and physiological effects of antazoline, an antiarrhythmic agent*. Amer. Heart J. 65: 607, 1963.
- Leon Sotomayor, L.: *A clinical eva-*

- uation of the antiarrhythmic properties of antazoline.* Amer. J. Cardiol. 11: 646, 1963.
19. Reynolds, E. W., Baird, W.M., y Clifford, M.E.: *A clinical trial of antazoline in the treatment of arrhythmias.* Amer. J. Cardiol. 14: 513, 1964.
20. Cárdenas, M., Gausi, C., Aceves J., y Pastelin, G.: *Antazolina en los trastornos del ritmo.* Comunicación al Congreso Internacional de Enfermedades del Tórax, México, 1964.
21. Puech, P., Latour H., Hertault, J., y Grolleau, R.: *L'ajmaline injectable dans le tachycardies paroxystiques et le syndrome de Wolf-Parkinson-White.* Arch. Mal. Coeur. Vais. 57: 897, 1964.
22. Meriel, P., Boulard, C., Galinier, F., Bounhoure, J. P. y Duboucher, G.: *L'ajmaline injectable dans le traitement des tachycardies paroxystiques. A propos de 40 observations.* Arch. Mal. Coeur. Vais, 58: 940, 1965.
23. Indovina T., y Di Benedetto, A.: *L'ajmalina nei treatments della tachicardia parossitica.* Minerva Cardioangiologica. 13: 405, 1965.
24. Ruthen, G. C.: *Antiarrhythmic drugs. Part IV. Diphenilhidanton in cardiac arrhythmias.* Amer. Heart. J. 70: 275, 1965.
-