

REVISIONES TERAPEUTICAS

EL EMPLEO DE LA DIGITAL

I.—Acción farmacológica.

GINÉS ALONSO VIVANCOS.

Clínica Médica Universitaria. Prof.: Dr. C. JIMÉNEZ DÍAZ.

La historia de la digital y de su utilización clínica es ya un poco larga. LEONHARD FUCHS, en 1542, la recomendaba en múltiples afecciones pulmonares, aunque antes de él se usaba en Inglaterra en la epilepsia, anasarca, eclampsia, heridas, etc. PARKINSON, en 1640, la utilizaba en el bocio y la epilepsia. Pero su verdadero introductor en la terapéutica fué WILLIAM WITHERING, quien en 1785 publicó su clásico libro¹ estudiando las aplicaciones, acciones y dosis de la digital, así como los fenómenos tóxicos que provoca.

Sin embargo, WITHERING la recomendaba en las hidropesías, lo cual explica los numerosos fracasos que se sucedieron con su empleo hasta que SCHÖNLEIN y TRAUBE limitan su uso a las hidropesías de etiología cardíaca. Si a principios de este siglo la digital se utilizaba especialmente en la fibrilación auricular, desde hace treinta años se ha convertido en el fármaco de elección en la insuficiencia cardíaca congestiva.

"Sobre ningún medicamento se ha escrito tanto como sobre la digital"². Desde que el Prof. EDENS comenzaba su "Cartilla de la Digital" con estas palabras no se ha cesado de estudiar y publicar sobre la farmacología, acciones, indicaciones, dosis, etc., de la digital. El presente trabajo únicamente pretende resumir una parte de tan ingente labor, reduciéndolos casi exclusivamente a las acciones de la digital y a las relaciones entre la digital y el potasio, así como al problema de la intoxicación digital y su tratamiento, que ha adquirido gran actualidad por su cada vez más frecuente presentación.

ACCIONES DE LA DIGITAL.

Los digitálicos son los únicos fármacos conocidos hasta la fecha capaces de restablecer la compensación cardíaca. Todos los restantes medios terapéuticos no son más que auxiliares; y hasta tal punto lo son, que la necesidad de utilizarlos está en razón inversa de la eficacia del preparado digitálico.

Ahora bien, el mecanismo en virtud del cual se restablece la compensación ha sido objeto de múltiples discusiones. WITHERING lo atribuía a la acción de la digital sobre el riñón, en virtud de la diuresis que producía. Por el contrario, su contemporáneo JOHN FERRIAR defendió que la acción fundamental se ejercía sobre el corazón³. Este último es el punto de vista más admitido actualmente, lo que no impide que la concepción de WITHERING tenga modernos defensores, que se basan en trabajos que en su momento detallaremos, habiéndose trasladado

el problema a discutir si la acción clínica es periférica o central⁴.

Pero también entre los defensores de la acción central existe discusión acerca de si la digital actúa preferentemente sobre el miocardio o sobre la frecuencia cardíaca.

Acción sobre el miocardio.

La acción fundamental de las agliconas o geninas sobre el corazón consiste en aumentar la fuerza de contracción sistólica del músculo cardíaco sin alterar la longitud diastólica de la fibra; esto ha sido demostrado repetidas veces: SCHÄFER⁵ comprobó la existencia de una contracción más potente que acababa en el más completo vaciamiento ventricular; al mismo tiempo que el corazón digitalizado era capaz de vencer resistencias periféricas por encima de lo normal. En el mismo sentido se pueden citar otros trabajos (CATTELL y GOLD⁶ y⁷, KABAT y VISCHER⁸).

Igualmente la duración del sistole está abreviada y el volumen diastólico está reducido⁹. Dado que el consumo de oxígeno es función de la dilatación inicial diastólica de la fibra cardíaca, tal reducción del volumen diastólico disminuye el gasto de oxígeno del corazón¹⁰. Por tanto, la capacidad de trabajo del corazón está aumentada y gran parte de la energía liberada es utilizada en los procesos mecánicos de regulación de la tensión, con lo que aumentan la eficiencia cardíaca y el volumen minuto.

En otras palabras, el corazón digitalizado es capaz de realizar el mismo trabajo con menos energía o más trabajo con el mismo gasto de energía que antes de la digitalización¹¹.

Gran número de autores consideran que este efecto sobre el miocardio es el más importante de la acción digitálica: al mejorar la eficiencia miocárdica la sangre venosa puede ser totalmente extraída y expelida, con lo que la presión venosa disminuye, aumenta el gasto cardíaco y se restablece la compensación. Por otra parte, el aumento del período refractario del miocardio, debido a su más intensa contracción, lo haría invulnerable en la fibrilación auricular a la mayor parte de los impulsos auriculares; de este modo se explicaría la disminución de la frecuencia cardíaca en los digitalizados con este tipo de arritmia¹².

Pero ¿cómo actúa la digital sobre el miocardio? Este es un problema que ahora comienza a ser estudiado.

Según SZENT-GYÖRYI¹³ y¹⁴, el sistema contráctil del músculo consta de dos proteínas: la miosina y su precipitina la actina. Ambas son atraídas por fuerzas coloidales, pero se mantienen separadas por una atmósfera de iones potasio. La excitación no hace más que depolarizar la membrana celular haciéndola permeable a los cationes, lo cual permite la salida de iones potasio desde el interior de la célula. Esta pérdida de potasio celular provoca la unión de las proteínas de la contracción, las cuales al mismo tiempo absorben adenosintrifosfato. Es este ade-

nosintrifosfato el encargado de liberar energía para el trabajo cardíaco y de recuperarla en una fase ulterior por mecanismos ya conocidos.

Estudios recientes^{15, 16 y 17}, especialmente de BING y sus colaboradores, han señalado que en la minus descompensación la lesión bioquímica parece encontrarse más que en la fase de desprendimiento aerobio de energía, en la conversión de la energía en trabajo útil. Se supone que el defecto se halla en los elementos contráctiles excesivamente dilatados.

Puesto que la digital es muy activa en la minus descompensación, es lógico pensar que actúa sobre la fase de utilización de la energía. Es decir, o afecta a los elementos contráctiles o a la concentración de potasio intracelular.

Estas deducciones realizadas únicamente sobre una base clínica fueron confirmadas experimentalmente: BOWEN¹⁸ demostró que la digital puede acelerar el arrollamiento en espiral de la fibra de miosina. También se demostró su capacidad para favorecer la polimerización de la actina, pero sólo en el músculo cardíaco¹⁹. Igualmente FRIEDMAN y ST. GEORGE²⁰, al estudiar la distribución de la digitoxina en músculo cardíaco e hígado, la encontraron abundantemente en el área de la célula que contiene adenosintrifosfato, actina y miosina.

En lo que respecta al potasio, parece ser que las dosis terapéuticas de digital aumentan el contenido celular de potasio, mientras que las dosis tóxicas lo disminuyen.

En un corazón normal el contenido de potasio, fósforo y creatina es mayor en el ventrículo izquierdo que en el derecho^{21 y 22}. Cuando el volumen del corazón supera los límites normales se produce una disminución de potasio que no puede atribuirse a la dilución por la grasa y el edema^{21, 22 y 23}. Esta disminución se presenta solamente en las cavidades cardíacas insuficientes.

El potasio no solamente decrece en el músculo cardíaco durante la insuficiencia. SINCLAIR-SMITH y sus colaboradores²⁴, del mismo modo que ISERI y los suyos²⁵, han observado en enfermos que están mejorando de su insuficiencia un balance positivo de potasio que indicaría la reposición de las pérdidas que hubo durante la insuficiencia. Igualmente BURROWS y SISSON²⁶, trabajando con isótopos radioactivos han encontrado una reducción del potasio total en la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, la cifra de potasio en el suero permanece normal.

En la insuficiencia cardíaca, la liberación de potasio del músculo cardíaco es favorecida por la anoxia, la acidosis y el edema^{27 y 28}, así como por la anorexia, los alimentos poco apetitosos, la mala absorción gastrointestinal y la deficiente función hepática, que con gran frecuencia acompañan a la insuficiencia. Pero, además, interviene la terapéutica actual de restricción de sal y administración de diuréticos, lo que, eliminando grandes cantidades de potasio, facilita la intoxicación digital.

Mientras HOWELL²⁹ interpretaba la acción de la digital sobre el potasio como una sensibilización del corazón para la acetilcolina y la inhibición vagal, BOYER y POINDEXTER³⁰ atribuyen la acción terapéutica de los glucósidos a la renovación del potasio celular y a la mejor hidratación celular, llamando la atención sobre el parentesco químico de la digital con los esteroides adrenales, por lo que su efecto sería muy parecido: mantener el potasio dentro de la célula.

Debe señalarse que si bien BOYER y POINDEXTER encontraron aumentado el potasio miocárdico en su-

jetos digitalizados, no todos los investigadores coinciden en este hallazgo. CATTELL y GOODEL³¹ señalaron una disminución de potasio en el músculo esquelético sometido a concentraciones terapéuticas de digital, y WOOD y MOE³² lo hicieron en el músculo cardíaco. Otros autores^{33 y 34}, trabajando sobre corazones de animales, han encontrado pocas alteraciones.

La segunda parte del problema: la influencia de las concentraciones de potasio sobre la digital, será estudiada posteriormente al tratar de la intoxicación digital.

Acción sobre la frecuencia cardíaca.

Uno de los efectos más característicos de la acción de la digital sobre el corazón insuficiente es la disminución de la frecuencia cardíaca. La ritmicidad en el nódulo sinusal está deprimida, mientras que en el nódulo atrioventricular está aumentada, al mismo tiempo que la conductividad se encuentra disminuida, como claramente se observa en los enfermos con fibrilación auricular y frecuencia ventricular rápida. Sin embargo, la mejoría total de la dinámica circulatoria terminará en un aumento de la conductividad.

Ya hemos citado antes la explicación de LUTEN³⁵ para esta disminución de la frecuencia. Pero además se atribuye a dos mecanismos fundamentales:

A) *Estimulación vagal*.—Fácilmente demostrable porque el retardo puede ser anulado por la sección vagal o la atropina. Además, cuando la bradicardia es únicamente de origen vagal, el ejercicio produce una exagerada aceleración cardíaca³⁶. Quizá estos hechos expliquen la presentación de una mejoría ulterior al dar más digital, sin que se alterara la frecuencia. Con dosis terapéuticas de comienzo domina el componente vagal, y así pudo observar GOLD³⁷ cómo la atropina aumenta la frecuencia ventricular en la fibrilación auricular después de haber sido disminuida por la digital. En cambio, después de una total digitalización, no ocurre esto, probablemente porque entran en juego otros factores además de los vagales.

No está muy claro cómo se realiza este efecto vagal; HEYMANS³⁸, en experimentos de circulación cruzada en perros, supuso que la digital actuaría por intermedio de las terminaciones nerviosas del seno carotídeo sobre el tono del vago. Sin embargo, dado que la digital a dosis terapéuticas casi no disminuye la frecuencia en sujetos de corazón normal es lógico pensar que la disminución de la frecuencia es un reflejo iniciado al mejorar el músculo desfalleciente por acción miocárdica directa de la digital³⁹. Del mismo modo, puesto que la taquicardia en muchos casos es una reacción compensadora de la insuficiencia, al mejorar la insuficiencia la digital disminuye la taquicardia.

B) *Depresión de la conducción atrio-ventricular*.—Fácilmente se la puede demostrar en el electrocardiograma por la prolongación de P-R al dar digital. Pero no sólo se presenta en el corazón descompensado, sino también en el normal.

Fueron MACKENZIE⁴⁰ y LEWIS⁴¹ los principales paladines de la acción digital sobre la frecuencia cardíaca, y su consecuencia lógica era que la digital está indicada exclusivamente en la fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida. En la actualidad esto no puede defenderse, desde el momen-

to en que la compensación no es consecuencia de la disminución de la frecuencia, sino más bien lo contrario. Naturalmente que en los enfermos con gran taquicardia, pero sin descompensación, como en la taquicardia sinusal de la fiebre, hipertiroidismo, anemia, etc., la digital es claramente ineficaz.

Efectos dinámicos.

Como consecuencia de la mejor contracción cardíaca y de su más completo vaciamiento, se originan una serie de mejoras en la dinámica circulatoria del sujeto con insuficiencia congestiva.

En el corazón insuficiente, las fibras musculares, bajo el influjo digital, alcanzan una más óptima longitud; el corazón disminuye de volumen, pero el volumen de contracción cardíaca aumenta acompañándose de todos los fenómenos característicos que se presentan junto con la compensación³⁹, ⁴⁰ y ⁴¹.

La disminución de volumen del corazón digitalizado no se produce tanto por acción directa del glucósido como a consecuencia de la eficacia de la contracción cardíaca que hace innecesario el mecanismo compensatorio de la dilatación.

El hecho de que el gasto cardíaco aumente al dar digital en la insuficiencia cardíaca, como fué observado por STEWART y cols.⁴⁰, ha sido confirmado por McMICHAEL y SHARPEY-SCHÄFER⁴ por sondaje intracardiaco y por BLOOMFIELD y cols.⁴².

Por el contrario, cuando la digital se administra a perros normales, el volumen minuto disminuye en un 25 por 100, aproximadamente (HARRISON y LEONARD⁴³). Este hecho fué explicado por DOCK y TAINTER⁴⁴ en el sentido de que la digital disminuye el retorno venoso, quizá por constricción de las venas hepáticas; la importancia de este mecanismo será explicada más adelante. Parecidas reducciones se han encontrado en sujetos sin enfermedad cardíaca orgánica e incluso con dilatación cardíaca, pero sin insuficiencia⁴⁵.

Así, pues, la capacidad de la digital para aumentar el volumen minuto cardíaco depende de las alteraciones cualitativas del metabolismo cardíaco asociado con la insuficiencia⁴⁶. De aquí la gran utilidad de los glucósidos cardíacos en la llamada minus descompensación y su escasa actividad en la plus descompensación, en la pericarditis constrictiva, etc.

Al hacerse la contracción cardíaca más intensa, el corazón puede vaciarse más completamente y la sangre venosa circula más rápidamente desapareciendo su estancamiento retrógrado. Con lo cual la presión venosa disminuye⁴⁶ y ⁴⁷, yendo siempre precedida su disminución por el mejoramiento del gasto cardíaco⁴².

La digital, al mejorar la contracción y el gasto cardíaco disminuye el volumen de sangre circulante en sujetos con insuficiencia cardíaca congestiva⁴⁸, e incluso MIES⁴⁹ describe esta disminución en el individuo normal.

El tiempo de circulación, que en enfermos con insuficiencia se encuentra aumentado, con la digital disminuye⁵⁰ y ⁵¹, mientras en el sujeto normal no varía.

Acciones extracardiacas.

Tradicionalmente se ha venido aceptando un mecanismo de acción digital primordially central. Pero en los últimos tiempos ha sido esgrimida una teoría periférica.

Ya hemos hablado de la explicación que DOCK y TAINTER⁴⁴ dieron al hecho de que en perros normales la digital disminuye el gasto cardíaco⁴⁴. Sin embargo, AREY⁵¹ no ha podido demostrar en el hombre el sistema de válvulas presentes en las venas suprahepáticas del perro.

Por otra parte, el aumento del gasto cardíaco y la disminución de la presión venosa después de la digitalización que también se presenta en la aplicación de torniquetes o en la sangría sugirieron a McMICHAEL y SHARPEY-SCHÄFER⁴ la idea de que la digital actúa gracias a una venocontracción periférica. La digital, al aumentar el tono venomotor descendería la presión venosa, disminuiría el retorno venoso y reduciría la sobrecarga del corazón permitiéndola una contracción más eficaz y un aumento de su gasto.

Sin embargo, la disminución del volumen minuto en corazones normales después de la digitalización puede explicarse por la disminución del volumen de sangre y del retorno venoso, sin que sea necesario admitir la existencia de una acción digital sobre las venas periféricas⁵².

Además, el mismo McMICHAEL⁵³, cuando utilizaba Ouabaína observó que en la mitad de los casos de insuficiencia cardíaca había un claro aumento del gasto cardíaco sin cambios asociados de la presión venosa, lo cual indicaba la directa estimulación cardíaca. BLOOMFIELD y cols.⁴², con la cateterización cardíaca no encontraron ninguna relación entre el descenso de la presión venosa y el aumento del gasto cardíaco, e incluso el volumen minuto aumentado precedió al descenso de la presión venosa central. Otros estudios de HARVEY y sus cols.⁵⁴ también deponen en contra de la teoría de McMICHAEL.

Ya al comienzo de este trabajo quedó señalada la diferencia de opinión entre WITHERING y FERRIAR y cómo el concepto actual está de acuerdo con el punto de vista de este último pensando que la movilización del edema en los cardíacos es secundaria al mejoramiento de la función cardíaca. Sin embargo, FARBER y cols.⁵⁵ han encontrado que en enfermos sin edemas o con edemas no cardíacos la administración de digoxina se sigue de un ligero aumento en la excreción de sal y agua. Igualmente la digoxina produce una gran diuresis en personas normales a quienes se originaron edemas por la administración de Doca. Se ha sugerido que la digoxina tendría un efecto directo sobre los túbulos renales, quizá disminuyendo la reabsorción del sodio por competir con un esteroide adrenal semejante a la Doca⁵⁵. A pesar de todo, en la insuficiencia clínica la mejoría, frecuentemente precede, y a veces no se acompaña, de una diuresis importante. Lo que nos indica que si hay un factor renal directo, es secundario a la acción digital sobre el sistema cardiovascular⁵¹.

Otros efectos digitales.

Se ha señalado una acción estrogénica de los digitales. Especialmente la aparición en hombres adultos de ginecomastia, relacionándola con el parecido estructural de los glucósidos y los esteroides gonadales.

También se ha apuntado que la digital favorecería la trombosis intravascular por acortar el tiempo de coagulación y aumentar la tolerancia a la heparina. PERE⁵⁶ ha sugerido que todo ello se debería a la diuresis que la digital origina.

Efectos sobre el electrocardiograma.

Aparte de la disminución de la frecuencia cardíaca, se citan otros cambios electrocardiográficos tales como el acortamiento de Q-T, la prolongación del intervalo P-R y la depresión del segmento S-T con alteraciones de la onda T. A pesar de su frecuente presentación no tienen por qué aparecer todos ellos en un mismo caso.

Hay que señalar que no es el valor absoluto de Q-T el que está acortado, sino la relación de dicho Q-T con la duración de todo el ciclo cardíaco. O sea, es el valor que BAZETT⁵⁷ expresó por la fórmula

$$QT_c \text{ o } K = \frac{QT}{\sqrt{R-R}}$$

En cambio, el valor absoluto de Q-T puede estar acortado, alargado o invariable⁵⁸.

Las características alteraciones del segmento S-T, deprimido en escudilla, y la onda T invertida o difásica varían según se administre la digital en razones normales o en corazones con anteriores alteraciones electrocardiográficas^{52, 53, 54 y 55}.

Aún no se ha podido llegar a un acuerdo sobre cuál de estos cambios se presenta primero. Ni siquiera se puede afirmar cuál de ellos es el más frecuente. Es más, estos cambios no constituyen un índice de que se haya administrado suficiente dosis de digital ni permiten predecir la intoxicación.

BIBLIOGRAFIA

1. WITHERING, W.—Cit. por WHITE, P. D.: *Enfermedades del corazón*. Buenos Aires, 1946.
2. EDENS, E.—*Cartilla de la Digital*. Lausanne, 1941.
3. FERRIAR, J.—Cit. por LOWN y LEVINE.
4. MCMICHAEL, J., y SHARPEY-SCHÄFER, E. P.—*Brit. Heart J.*, 6, 33, 1944, y *Quart. J. Med.*, 13, 123, 1944.
5. SCHÄFER, H.—*Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol.* 174, 286, 1934.
6. CATTELL, M., y GOLD, H.—*J. Pharmacol. and Exper. Therap.*, 62, 116, 1938.
7. GOLD, H., y CATTELL, M.—*Arch. Int. Med.*, 65, 263, 1940.
8. KABAT, H., y VISSCHER, M. B.—*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 40, 8, 1939.
9. COHN, A. E., y STEWART, H. J.—*J. Clin. Investigation*, 1, 97, 1924.
10. GREMELS, H.—*Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol.*, 169, 689, 1933.
11. LOWN, B., y LEVINE, S. A.—*New Eng. J. Med.*, 250, 771, 1954.
12. LUTEN, D., y JEFREYS, E. O.—*J. A. M. A.*, 107, 2099, 1936.
13. SZENT-GYORGYI, A.—*Acta Physiol. Scand.*, 1945.
14. SZENT-GYORGYI, A.—*Bull. New York Acad.*, 28, 3, 1952.
15. WOLLENBERGER, A.—*J. Pharmacol. and Exper. Therap.*, 97, 311, 1949.
16. OLSON, R. E., y SCHWARTZ, W. B.—*Medicine*, 30, 21, 1951.
17. BING, R. J., y colab.—*Circulation*, 2, 513, 1950.
18. BOWEN, W. J.—*Federation Proc.*, 11, 16, 1952.
19. HORVATH, L., y colab.—*Nature*, 164, 792, 1949.
20. FRIEDMAN, M., y ST. GEORGE, S.—*J. Clin. Investigation*, 32, 569, 1953.
21. WILKINS, W. E., y CULLEN, G. E.—*J. Clin. Investigation*, 12, 1063, 1933.
22. MANGUN, G. H.; REICHEL, H. S., y MYERS, V. C.—*Arch. Int. Med.*, 67, 320, 1941.
23. HARRISON, T. R.; PILCHER, C., y EWING, G.—*J. Clin. Investigation*, 8, 325, 1930.
24. SINCLAIR-SMITH, B., y colab.—*Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 84, 369, 1949.
25. ISERI, L. T.; BOYLE, A. J., y otros.—*J. Clin. Investigation*, 29, 825, 1950.
26. BURROWS, B. A., y SISSON, J. H.—*J. Clin. Investigation*, 29, 801, 1950.
27. FENN, W. O.—*Physiol. Rev.*, 20, 377, 1940.
28. HOWELL, W. H.—Cit. por COHEN.
29. BOYER, P. K., y POINDEXTER, C. A.—*Am. Heart J.*, 20, 586, 1940.
30. CATTELL, M., y GOODEL, H.—*Science*, 86, 106, 1937.
31. WOOD, E. H., y MOE, G. K.—*Am. J. Physiol.*, 136, 515, 1942.
32. CALHOUN, J. A., y HARRISON, T. R.—*J. Clin. Investigation*, 10, 139, 1931.
33. WEDD, A. M.—*J. Pharmacol. and Exper. Therap.*, 65, 268, 1939.
34. MODEL, W.; GOLD, H., y ROTHENDLER, H. H.—*J. A. M. A.*, 116, 2241, 1941.
35. GOLD, H.; KWIT, N. T.; OTTO, H., y FON, T.—*J. Clin. Investigation*, 18, 429, 1939.
36. HEYMANS, C., y colab.—*Compt. rend. Soc. de Biol.*, 110, 572, 1932.
37. MACKENZIE, J., y ORR, J.—*Principles of Diagnosis and Treatment in Heart Affections*. Londres, 1926.
38. LEWIS, T.—*Enfermedades del corazón*. Madrid, 1946.
39. STEWART, H. J., y colab.—*Arch. Int. Med.*, 62, 547, 1938.
40. STEWART, H. J., y colab.—*Arch. Int. Med.*, 62, 560, 1938.
41. STEWART, H. J.—*M. Clin. North America*, 34, 649, 1950.
42. BLOOMFIELD, R. A.; RAPOPORT, B., y otros.—*J. Clin. Investigation*, 27, 588, 1948.
43. HARRISON, T. R., y LEONARD, B. W.—*J. Clin. Investigation*, 3, 1, 1926.
44. DOCK, W., y TANTER, M. L.—*J. Clin. Investigation*, 8, 467 y 485, 1930.
45. HARVEY, R. M.; FERRER, M. I., y otros.—*Circulation*, 4, 366, 1951.
46. EICHNA, L. W., y TAUBE, H.—*Am. Heart J.*, 27, 641, 1944.
47. WOOD, P., y PAULETT, J.—*Brit. Heart J.*, 11, 83, 1949.
48. SCHURMEYER, A.—Cit. por EDENS.
49. MIES, H.—Cit. por EDENS.
50. LA DUE, J. S., y FAHR, G.—*Am. Heart J.*, 25, 344, 1943.
51. AREY, L. B.—*Anat. Record*, 81, 21, 1941. Cit. por FRIEDBERG.
52. FRIEDBERG, C. K.—*Enfermedades del corazón*. México, 1951.
53. MCMICHAEL, J.—*Brit. M. J.*, 2, 927, 1945.
54. HARVEY, R. M., y colab.—*Am. J. Med.*, 7, 439, 1949.
55. FARBER, S. J.; ALEXANDER, J. D., y otros.—*Circulation*, 4, 378, 1951.
56. PERE, S.—*Ann. med. Int. Fenniae*, 36, 124, 1947.
57. BAZETT, H. C.—*Heart*, 7, 353, 1930.
58. TER HORST, L. M.—Cit. por FRIEDBERG.
59. COHN, A. E., y colab.—*J. Exper. Med.*, 21, 593, 1915.
60. MCMILLAN, T. M., y BELLET, S.—*Am. J. M. Sc.*, 184, 33, 1932.
61. STRAUSS, M. B., y KATZ, L. N.—*Am. Heart J.*, 10, 546, 1934.
62. SAGALL, E. L., y WOLFF, L.—*New Eng. J. Med.*, 240, 676, 1949.