

Indicadores ecocardiográficos de cardioversión eléctrica en pacientes con fibrilación auricular

Jesús Salvador Valencia Sánchez,* Roberto Arriaga Nava,* José Refugio Navarro Robles,** Agustín Martínez Enríquez*

Resumen

Objetivo: Para definir el papel de la ecocardiografía transesofágica (ETE) como guía para detectar flujo lento en aurícula izquierda y/o trombosis auricular, estudiamos a 80 pacientes con fibrilación auricular (FA). **Material y métodos:** Fueron 34 hombres y 46 mujeres, edad promedio de 61 ± 12 años, 5 fueron excluidos por presencia de indicadores de riesgo y 75 sometidos a cardioversión eléctrica. La duración de la arritmia fue de < 2 semanas 61 pacientes, ≥ 2 semanas y < 6 semanas 13, y ≥ 6 semanas y < 1 año 6, 24 pacientes recibían anticoagulantes. **Resultados:** Hallazgos ecocardiográficos: diámetro sistólico de aurícula izquierda 45 ± 8.4 mm, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo $61 \pm 7.5\%$, contraste espontáneo en aurícula izquierda ausente 35, mínimo 40 e importante en 5 pacientes. Flujo en orejuela izquierda 78, trombosis en 2, la CVE se realizó con 200 Joules, fue exitosa en 74 pacientes, el seguimiento fue de 8.7 ± 5.7 meses, 11 tuvieron recaída. Los indicadores de riesgo fueron: DSAI > 50 mm, ($p = 0.05$), > 2 CVE ($p = 0.02$) y más de 200 Joules para revertir a ritmo sinusal ($p = 0.05$). La recuperación de la función contráctil de la AI fue más rápida en los pacientes con FA ≤ 2 semanas de evolución. **Conclusiones:** El ETE ofrece un claro beneficio para detectar indicadores de riesgo en pacientes con FA y poder tomar la decisión de realizar la CVE de manera temprana y segura sin anticoagulación previa.

Summary

ECHOCARDIOGRAPHY AS A GUIDANCE FOR ELECTRICAL CARDIOVERSION IN PATIENTS WITH AF.

We studied 80 patients to evaluate the safety of the transesophageal echocardiography (TEE) as a guidance to identify spontaneous echo contrast or atrial thrombosis in patients with atrial fibrillation (AF). 34 out of these patients were men and 46 women, with a mean age of 61 ± 12 years. Five were not candidates due to the presence of risk factors. 75 patients have undergone electric cardioversion. The duration of AF was < 2 weeks in 61 ≥ 2 and < 6 weeks 13, and ≥ 6 weeks and < 1 year 6; 24 patients received previous anticoagulant therapy. The echocardiographic findings revealed left atrial dimension 45 ± 8.4 mm ejection fraction of left ventricle $61 \pm 7.5\%$, SEC absent in the left atrium of 35, mild in 40 and severe in 5 patients, flow in left atrial appendage in 78 patients, thrombi in 2. EC was performed with 200 Joules in all patients and it was successful in 74. The study lasted 8.7 ± 5.7 months; 11 patients were recurrent. The predictors were: left atrial dimension > 50 mm ($p > 0.05$), > 2 EC performed ($p = 0.02$), > 200 joules ($p = 0.05$) and in patients with AF ≤ 2 weeks. We concluded that the TEE is beneficial to detect risk factors in patients with AF, and it helps when deciding to perform the EC early and safely without previous anticoagulation.

Palabras clave: Fibrilación auricular. Cardioversión eléctrica. Ecocardiograma transesofágico.

Key words: Atrial fibrillation. Electric cardioversion. Transesophageal echocardiography.

* Cardiólogo adscrito al Servicio de Urgencias. Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI. IMSS.

** Jefe de Servicio. Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI. IMSS.

Correspondencia:

Mayapan No. 299. Jardines del Ajusco. C.P. 14200, México D.F. Tel: 5627-69-00 Ext. 2113, 5631-41-70.

Aceptado: 12 de septiembre de 2000

Introducción

La fibrilación auricular (FA) es una de las arritmias sostenidas más comúnmente encontradas en la práctica clínica diaria. Su incidencia se incrementa con la edad y con la presencia de enfermedad cardíaca estructural,¹ se observa en 0.05% de los individuos entre 25 y 35 años de edad y en 5-11% de los de > 69 años de edad.^{2,3} Feinberg reportó que 70% de los pacientes con FA tienen edades comprendidas entre 65 y 85 años.⁴ La mayoría de los pacientes experimentan palpitaciones, fatiga, disnea y ocasionalmente mareo.¹ Sus complicaciones más importantes son el compromiso hemodinámico y tromboembólico.² La pérdida de las contracciones auriculares organizadas predispone a la formación de trombos principalmente en la orejuela izquierda.⁵ Recientemente se ha destacado su participación importante en el riesgo potencial de tromboembolia sistémica.^{6,7} Se estima que en Estados Unidos aproximadamente se presentan 80,000 casos por año de eventos vasculares cerebrales (EVC), atribuibles a FA,⁸ el estudio Framingham reportó riesgo de 1.5% para el grupo de edad de 50-59 años y 23.5% en personas > 80 años.⁴

La ecocardiografía bidimensional se ha utilizado como el método estándar para la evaluación de la anatomía auricular y el diagnóstico de masas auriculares.⁹ Sin embargo, el apéndice auricular izquierdo (AAI) es una estructura cardíaca difícil de examinar a través del acercamiento precordial, por lo que la ecocardiografía transesofágica (ETE) ofrece mejores imágenes de la aurícula izquierda y particularmente del AAI. Esta técnica es utilizada para evaluar la presencia de eco-contraste espontáneo, trombos en la aurícula izquierda y AAI,⁹ así como las mediciones de la velocidad de flujo en el AAI, propuestos como métodos de evaluación de su función y para valorar el riesgo de desarrollar trombosis.² Debido a la superioridad de la ETE en descartar trombosis auricular, se realiza ahora la cardioversión eléctrica en forma temprana, sin necesidad de anticoagulación previa.^{10,11}

El objetivo primario del estudio fue demostrar la utilidad del ETE como guía en la toma de decisión para realizar la CVE, en aquellos pacientes con fibrilación auricular que se presentaron al servicio de urgencia, debido al riesgo potencial de eventos tromboembólicos durante y después del procedimiento. Este método permite detectar la presencia de flujo lento en aurícula izquierda y/o trombosis auricular como indicadores de ries-

go de eventos tromboembólicos, esto ofrece una clara ventaja en cuanto a tiempo, al permitir realizar en forma temprana la CVE y aumentar la probabilidad de restablecimiento del ritmo sinusal.

Material y métodos

De enero de 1996 a febrero de 1999 estudiamos 80 pacientes consecutivos que acudieron al Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de FA; fueron 34 hombres y 46 mujeres, con edades de 37 a 87 años, promedio 61 ± 12 años (*Tabla I*). En todos los pacientes se obtuvo autorización por escrito para su inclusión al estudio. Se les realizó historia clínica y exploración física completa, electrocardiograma (ECG), monitoreo ECG continuo, toma de muestra para niveles de anticoagulación, tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial (TTP), plaquetas y en los pacientes que recibían anticoagulantes orales niveles de coeficiente internacional normalizado (INR), electrolitos séricos y gasometría capilar, ecocardiografía transtorácica (ETT) y ETE con equipo Aloka modelo SSD-870 con sonda esofágica biplanar. La dimensión de la aurícula izquierda se realizó en eje mayor paraesternal, representada por la distancia entre el borde trasero del eco de la pared aórtica posterior y del eco posterior de la aurícula izquierda, al final de la sístole. Por vía transesofágica en ambos planos longitudinal y transversal se valoró la presencia de eco contraste espontáneo

Tabla I. Datos clínicos de los pacientes con fibrilación auricular sometidos a cardioversión eléctrica.

Parámetros		
Edad (años)	61 ± 12 años	
Sexo		%
Masculino	32	42.7
Femenino	43	57.5
Tiempo de evolución de la FA		
< 2 semanas	61	81
≥ 2 semanas y < 6 semanas	12	16
≥ 6 semanas y < 1 año	2	3
Patología subyacente		
FA aislada	12	16
Hipertensión arterial sistémica	30	40
Cardiopatía reumática	18	24
Cardiopatía isquémica	12	16
CIA	1	1.33
Síndrome WPW	1	1.33
Cardiomiopatía dilatada	1	1.33

FA: fibrilación auricular, CIA: comunicación interauricular, WPW: Wolf Parkinson White.

Tabla II. Hallazgos ecocardiográficos.

Parámetros		
DSAI	45 ± 8 mm	
FE	61 ± 7.5%	
Contraste espontáneo AI	%	
Ausente	35	44
Mínimo	40	50
Importante	5	6
Flujo en apéndice auricular izquierdo	%	
Presente	78	97.5
Ausente	2	2.5
Trombos en orejuela izquierda	2	2.5

DSAI: Diámetro sistólico de aurícula izquierda, FE: Fracción de expulsión, AI: Aurícula izquierda.

en aurícula izquierda, tipo de patrón de flujo en apéndice auricular izquierdo (AAI) descritos por García Fernández^{5,9} como: tipo I caracterizado por flujo bien definido de tipo bifásico presente en pacientes con ritmo sinusal, tipo II de menor amplitud que semeja morfología de “dientes de sierra” y tipo III en donde no se identifica por Doppler la existencia de flujo, así como la presencia de trombos intracavitarios.

A la semana poscardioversión, en todos los pacientes se valoró la función contráctil de la aurícula izquierda a través de la medición de la velocidad pico de la onda “A” del flujo transmitral en eje apical cuatro cámaras.

Protocolo: En todos efectuamos inducción anestésica con midazolam a dosis de 0.01-0.15 mg/kg, a los pacientes que no recibían anticoagulantes orales se les administró 10,000 UI de heparina por vía intravenosa, monitoreo ECG continuo, la CVE se realizó con monitor/desfibrilador Physio-control Lifepak 9B en modo sincrónico.

Análisis estadístico

Se utilizó el paquete estadístico Epi-info versión-6 de la Universidad de Atlanta; para las características poblacionales se utilizaron medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y medidas de dispersión (rango, desviación estándar), para el análisis de variables cuantitativas se utilizó el análisis de varianza, prueba t-Student para los datos pareados y Kruskal-Wallis, para las variables cualitativas se utilizó la prueba χ^2 con significancia estadística de $p < 0.05$. Los resultados se expresan en media ± una desviación estándar.

Resultados

De los 80 pacientes, cinco fueron excluidos por presencia de trombo o flujo lento importante en

la AI; la duración de la fibrilación auricular fue de menos de dos semanas en 61 pacientes, ≥ 2 semanas y < 6 semanas en 13 y en seis pacientes ≥ 6 semanas y < 1 año. Los antecedentes de patología previa se describen en la *Tabla I*. El promedio de la frecuencia ventricular previo a la cardioversión fue de 146 ± 16.4 latidos por minuto (rango de 120 a 180), 26 pacientes tenían antecedente de FA, 32% de los pacientes recibían anticoagulantes; con respecto al estado clínico 89% se encontraban en clase funcional (CF) I de la New York Heart Association (NYHA) y sólo 11% en CF II ó III. Todos los pacientes fueron sometidos a CVE, promedio 1.5 ± 0.67 descargas por paciente (extremos 1-3), el promedio de umbral de desfibrilación auricular para la restauración satisfactoria del ritmo sinusal fue de 148 ± 84 Joules. El promedio de seguimiento fue de 8.7 ± 5.7 meses.

Hallazgos ecocardiográficos. El diámetro promedio de la AI fue de 45 ± 8.4 cm (extremos 29-60), la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo de $61 \pm 7.5\%$; el grado de contraste espontáneo en la AI fue ausente en 35 pacientes, mínimo en 40 e importante en cinco, en cuanto a flujo en el AAI, 78 tenían tipo II y dos tipo III, en dos pacientes detectamos trombos en AAI (*Tabla II*). La función contráctil de la AI valorada a la semana poscardioversión, mostró recuperación más rápida en los pacientes con FA de menos tiempo de evolución 42.35 ± 20.30 vs 32.40 ± 16.35 (cm/sec).

Seguimiento. La CVE fue exitosa en 74 (98.6%) de los 75 pacientes; el enfermo en el que no fue efectiva, tenía hipertiroidismo. Durante el seguimiento, que fue de dos a 28 meses (promedio 8.7 ± 5.7), se presentó recaída en 11 pacientes (promedio 3.4 ± 2.9 meses posteriores a la cardioversión). No se presentó ninguna complicación de eventos tromboembólicos relacionados con el procedimiento, solamente un paciente cursó con enfermedad vascular cerebral de tipo trombótico doce meses después. Con respecto al tratamiento poscardioversión, 97% de los pacientes recibió digoxina, la asociación farmacológica más frecuente fue con quinidina (57.3%) y 9% con digoxina-amiodarona (*Tabla III*). Aunque seis pacientes, que recibieron la asociación digoxina-quinidina, tuvieron recaída, no hubo diferencia estadísticamente significativa con respecto a la asociación con otros fármacos. El manejo de los pacientes que tuvieron recaída fue nueva CVE en 3 y en el resto se continuó el tratamiento an-

tiarrítmico y anticoagulación sistemática a largo plazo.

La patología más frecuentemente asociada fue hipertensión arterial y en segundo lugar cardiopatía reumática. Los indicadores de recaída poscardioversión fueron: diámetro de AI > 50 mm, 51.11 ± 6.91 vs 44.60 ± 7.77 , respectivamente ($P < 0.05$), > 2 cardioversiones para conseguir la restauración del ritmo sinusal ($P 0.02$) y más de 200 Joules utilizados ($p = < 0.05$). Finalmente con respecto a la recuperación de la función contráctil de la AI evaluada una semana después de la cardioversión, fue más rápida en el grupo de pacientes con duración de la fibrilación auricular de menos de dos semanas de evolución 0.28 ± 0.056 vs 0.18 ± 0.019 m/sec ($p = 0.06$) (Tabla III).

Discusión

La pérdida de la función contráctil de la AI se asocia a estasis del flujo sanguíneo, que resulta en incremento del riesgo de formación de trombos en la aurícula y tromboembolia sistémica.¹⁰ Estudios recientes con ETE han demostrado la presencia de trombos en 12 a 26% de los pacientes con FA, así mismo la presencia de eco-contraste espontáneo importante en la AI y ausencia de flujo en el AAI, que son considerados como indicadores de riesgo de tromboembolia sistémica.¹¹

La cardioversión eléctrica (CVE) ha sido utilizada desde 1962 para restaurar el ritmo sinusal, con

lo que mejoran los síntomas clínicos y el estado hemodinámico. La CVE en la FA está asociada a un mínimo pero significativo incremento en la incidencia de embolia sistémica especialmente en pacientes con duración desconocida o mayor a 48 horas 5.0 a 7.0%,^{12,13} basado en que la formación del trombo en la AI requiere de 48 a 72 hrs,¹⁴ por lo que se recomienda apoyarlo en lo establecido por el American College of Chest Physicians iniciar con anticoagulación tres semanas previas al procedimiento y continuar por cuatro semanas después de la CVE,^{1,15} con niveles de coeficiente internacional normalizado (INR) entre 2.0 y 3.^{16,17} lo que reduce el riesgo entre 0 y 1.6%.¹⁸ Nosotros consideramos que la primera alternativa en el manejo de estos pacientes debe ser la CVE inmediata, especialmente en los de corta duración de la FA, etiología no reumática, diámetro moderadamente aumentado de la AI (40-55 mm), y haber descartado por ETE la presencia de contraste espontáneo importante en AI, parámetro que se ha relacionado con estasis del flujo sanguíneo y anomalías hematológicas que incrementan el riesgo de tromboembolia.^{2,9} De acuerdo a Beppu y cols este último hallazgo se clasifica en tres grados (ausente, mínimo e importante);² por otra parte, esta técnica diagnóstica ha permitido obtener la evaluación de la estructura anatómica y función del AAI,¹⁹ identifica trombos con alta sensibilidad y especificidad (94 y 100%, respectivamente), cuya incidencia puede ser tan alta como la reportada por Aschenberg y cols. (29%);^{13,20}

Tabla III. Tratamiento y seguimiento.

Parámetros	No.	%	P
Total de cardioversiones			
Una	47	63	—
Dos	22	29	—
Tres	6	8	—
Tratamiento poscardioversión			
Digoxina-quinidina	43	57	—
Digoxina-propafenona	15	20	—
Digoxina-verapamil	8	11	—
Digoxina-amiodarona	7	9	—
Verapamil	2	3	NS
Indicadores de recaída poscardioversión			
Diámetro sistólico AI	> 50 mm		0.05
Total de cardioversiones	> 2		0.02
Joules empleados	> 200		0.05
Total de pacientes sometidos a CE	75	94	
Velocidad pico de la onda "A" del flujo transmitral			
< 2 semanas	0.28 ± 0.056	61	—
> 2 semanas	0.18 ± 0.019	19	0.06

FA: fibrilación auricular, CVE: cardioversión eléctrica, AI: aurícula izquierda.

las mediciones de la velocidad del flujo han identificado subgrupos de pacientes con alta incidencia de contraste espontáneo o formación de trombos.²¹

La CVE inmediata tiene como finalidad restablecer el ritmo sinusal en forma más rápida que con la terapia convencional que utiliza a menudo semanas de anticoagulación y/o otras farmacoterapias antes de la CVE, con lo que se dificulta el éxito final en la consecución y mantenimiento del ritmo sinusal. En palabras del doctor Klein "la fibrilación auricular engendra fibrilación auricular", por lo que es muy importante efectuar la cardioversión de manera precoz, que se traduce en recuperación más temprana de la función contráctil de la AI y de sus condiciones hemodinámicas, así mismo se disminuye el riesgo de tromboembolia, acortamos el tiempo de anticoagulación y el riesgo de hemorragia.¹³ Todos los pacientes recibieron tratamiento después de la CVE con warfarina sódica durante cuatro semanas y a largo plazo en caso de requerirlo. Para el mantenimiento del ritmo sinusal se utilizaron varias combinaciones, entre ellas digoxina-quinidina, digoxina-verapamil, digoxina-propafenona, digoxina-amiodarona o bien el uso de un solo fármaco.

Conclusiones

La CVE bajo guía de ETE ofrece clara ventaja en cuanto al tiempo. Nuestro grupo de trabajo sugiere que la CVE debe ser considerada como

la primera alternativa de manejo en todos los pacientes con FA, en especial en los de FA de corta duración, sin antecedente de patología (FA aislada o de etiología no reumática), en quienes se haya descartado por ETE la presencia de eco-contraste espontáneo importante en AI, trombos especialmente localizados en el AAI y haber establecido por Doppler la presencia de flujo en el AAI. Consideramos estos tres parámetros como indicadores de riesgo de eventos tromboembólicos poscardioversión, lo que permite realizar la CVE sin necesidad de anticoagulación previa. Por otro lado, estamos de acuerdo que por alteraciones en la contracción auricular poscardioversión los pacientes deberán recibir manejo con anticoagulación sistemática por vía oral con cumarínicos del tipo de la warfarina durante un mínimo de cuatro semanas, antiarrítmicos como quinidina, verapamil, propafenona y/o amiodarona solos o combinados con digoxina para el mantenimiento del ritmo sinusal. En nuestra experiencia, que no es motivo de análisis de este trabajo, prescribimos en mayor porcentaje la quinidina que es uno de los fármacos más utilizados en el tratamiento de los trastornos del ritmo auricular. Su eficacia resulta de sus efectos sobre la velocidad de conducción y repolarización en el potencial de acción²² al inhibir cuatro diferentes canales de potasio en el tejido cardíaco auricular.

Referencias

1. PRYSTOWSKY EN, BENSON W JR., FUSTER V, HART RG, KAY GN, MYERBURG RJ, ET AL: *Management of patients with atrial fibrillation*. Circulation 1996; 93: 1262-1277.
2. FATKIN D, FENELEY M: *Stratification of thromboembolic risk of atrial fibrillation by transthoracic echocardiography and transesophageal echocardiography: the relative role of left atrial appendage function, mitral valve disease, and spontaneous echocardiographic contrast*. Prog Cardiovasc Dis 1996; 39: 57-68.
3. STODDARD MF, DAWKINS PR, PRINCE CR, AMMASH NM: *Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study*. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 452-459.
4. MACKSTALLER LL, ALPERT JS: *Atrial fibrillation: a review of mechanism, etiology, and therapy*. Clin Cardiol 1997; 20: 640-650.
5. OMRAN H, JUNG W, RABAHIEH R, SCHIMPF R, WOLPERT C, HAGENDORFF A, ET AL: *Left atrial chamber and appendage function after internal atrial defibrillation: a prospective and serial transesophageal echocardiographic study*. JACC 1997; 29: 131-138.
6. STROKE PREVENTION IN ATRIAL FIBRILLATION INVESTIGATORS: *Stroke prevention in atrial fibrillation study*. Circulation 1991; 84: 527-539.
7. CARLSSON J, TEBBE U, ROX J, HARMJANZ D, HAERTEN K, NEUHAUS KL ET AL: *Cardioversion of atrial fibrillation in the elderly*. Am J Cardiol 1996; 78: 1380-1384.
8. LARAGH JH, SONNENBLICK EH, SCHEIDT SS, ALDERMAN MH, MIURA DS, MATZ R: *Atrial*

- fibrillation and stroke prevention: a symposium.* Cardiovasc Rev 1997; 18: 11-27.
9. PONGRATZ G, BRANDT-POHLMANN M, HENNEKE KH, POHLE C, ZINK D, GEHLING G, ET AL: *Platelet activation in embolic and preembolic status of patients with nonrheumatic atrial fibrillation.* Chest 1997; 111: 929-933.
 10. GARCÍA FERNÁNDEZ MA, TORRECILLA EG, SAN ROMAN D, AZEVEDO J, BUENO H, MORENO MM, ET AL: *Left atrial appendage Doppler flow patterns: implications on thrombus formation.* Am Heart J 1992; 124: 955-960.
 11. LEUNG DY, GRIMM RA, KLEIN AL: *Transesophageal echocardiography-guided approach to cardioversion of atrial fibrillation.* Prog Cardiovasc Dis 1996; 39: 21-32.
 12. SETO TB, TAIRA DA, TSEVAT J, MANNING WJ: *Cost-effectiveness of transesophageal echocardiographic-guided cardioversion: A decision analytic model for patients admitted to the hospital with atrial fibrillation.* JACC 1997; 29: 122-30.
 13. ORSINELLI DA: *Current recommendations for the anticoagulation of patients with atrial fibrillation.* Prog Cardiovasc Dis 1996; 39: 1-20.
 14. MANNING WJ, SILVERMAN DI, KEIGHLEY CS, OETTGEN P, DOUGLAS PS: *Transesophageal echocardiographically facilitated early cardioversion from atrial fibrillation using short-term anticoagulation: final results of a prospective 4.5 years study.* J Am Coll Cardiol 1995; 25: 1354-1361.
 15. GRIMM RA, STEWART WJ, BLACK IW, THOMAS JD, KLEIN AL: *Should all patients undergo transesophageal echocardiography before electrical cardioversion of atrial fibrillation.* J Am Coll Cardiol 1994; 23: 533-541.
 16. TRAVEL ME: *Atrial fibrillation: problems in management.* Chest 1996; 110: 1089-1091.
 17. MEHTA D, BARUCH L: *Thromboembolism following cardioversion of common atrial flutter.* Chest 1996; 110: 1001-1003.
 18. ZEPPELLINI R, SCHÖN F, GHENO G, DROZDZ J, BALZERET A, CUCCHINI F, ET AL: *Left atrial appendage systolic forward flow.* Am J Cardiol 1995; 75: 204-206.
 19. MANNING WJ, WEINTRAUB RM, WAKSMONSKI CA, HAERING JM, ROONEY PS, MASLOW AD, ET AL: *Accuracy of transesophageal echocardiography for identifying left atrial thrombi.* Ann Intern Med 1995; 123: 817-822.
 20. LI YH, LAI LP, SHYU KG, HWANG JJ, KUAN P, LIEN WP: *Clinical implications of left atrial appendage flow patterns in nonrheumatic atrial fibrillation.* Chest 1994; 105: 748-752.
 21. LAUPACIS A, ALBERS GW, DALEN JE, DUNN MI, JACOBSON AK, SINGER DE: *Antithrombotic therapy in atrial fibrillation.* Chest 1998; 114: 579S-589S.
 22. NENOV NI, CRUMB WJ, PIGOTT JD, HARRISON LH, CLARKSON CW: *Quinidine interactions with human atrial potassium channels.* Circ Res 1998; 83: 1224-1231.