

Preservación del ritmo sinusal a largo plazo por amiodarona en la fibrilación auricular

JORGE GALPERIN, PABLO A. CHIALE, MARCELO V. ELIZARI

Hospital "Carlos G. Durand" y Hospital "J. M. Ramos Mejía", Buenos Aires

Dirección para separatas: Dr. Jorge Galperin, Lafinur 2932, 8º "A", (1425) Buenos Aires, Argentina

La preservación del ritmo sinusal en pacientes con fibrilación auricular paroxística o permanente es relevante desde el punto de vista clínico. La eficacia de las drogas antiarrítmicas clase I es cuestionable y algunos estudios demostraron que son potencialmente peligrosas, aun en ausencia de cardiopatía grave. Con el objeto de mantener el ritmo sinusal luego de la reversión espontánea, eléctrica o farmacológica de la fibrilación auricular permanente o paroxística, se utilizó amiodarona en 40 pacientes (18 hombres y 22 mujeres), con una edad promedio de 53 años (rango: 17 a 86 años). En 21 pacientes la fibrilación auricular era crónica y en 19 de corta duración o paroxística. El diámetro promedio de la aurícula izquierda fue de 52 mm (entre 32 a 72 mm): < 40 mm en 6% de los casos, entre 40 y 49 mm en 38%, entre 50 y 59 mm en 34% y > 60 mm en 22%. La dosis inicial de amiodarona varió entre 400 y 600 mg/día durante 30 días, seguida por 1.000 mg/semana como mantenimiento; en caso de recidiva, la dosis se elevó a 2.000 mg/semana. El seguimiento promedio fue de 4,4 años (entre 1 y 14 años). Se logró mantener el ritmo sinusal en 26 pacientes (65%) durante el último control, tras 1 a 14 años de seguimiento (promedio 4,35 años). No tuvieron recidivas 15 de ellos, mientras que los 11 restantes experimentaron una o más recurrencias. La fibrilación auricular se observó en el último control en 14 pacientes después de 1 a 13 años de seguimiento (promedio 4,57 años). Sin embargo, en esos casos el ritmo sinusal persistió durante largos períodos, con recurrencia de la arritmia o sin ella. En los 25 sujetos que tuvieron recidivas se documentaron 43 episodios de fibrilación auricular, 19 de los cuales pudieron ser atribuidos a interrupción del tratamiento o reducción de la dosis. El porcentaje de persistencia del ritmo sinusal fue de 96,5% al año, 92% a los 2 años y 74% a los 5 años. Hubo efectos colaterales en 7 pacientes (17,5%) (4 oftálmicos, 1 hipertiroidismo, 1 cutáneo y 1 temblor de manos), que remitieron al suspender la medicación (3 casos) o reducir la dosis (4 pacientes). Los resultados favorables de este grupo de pacientes se comparan con los publicados en casos similares con otras drogas y destacan la posibilidad de mantener el ritmo sinusal a largo plazo con amiodarona en pacientes con fibrilación auricular crónica o paroxística, aun en presencia de condiciones adversas, como la presencia de aurículas de gran tamaño. *Rev Arg Cardiol* 1994; 62 (1): 77-82.

Palabras clave Fibrilación auricular - Amiodarona - Recurrencia fibrilación auricular

La fibrilación auricular es la arritmia sostenida de observación más común; su frecuencia se incrementa con la edad y con algunas patologías que afectan de manera directa o indirecta al corazón. Así, la incidencia de fibrilación auricular es de 0,4% en la población adulta y llega al 2-4% en mayores de 60 años.^{1,2} En el estudio de Framingham el 7,2% de la población desarrolló este tipo de arritmias en un seguimiento de 30 años.³ Aunque la etiología de la fibrilación auricular es múltiple, el tipo crónico se asocia a menudo con dilatación y fibrosis auricular.⁴⁻⁶

Estudios epidemiológicos sugieren que sólo

entre el 5-15% de los pacientes con fibrilación auricular sostenida o paroxística carecen de un sustrato cardíaco orgánico evidente.⁷ En el estudio Framingham,³ las anomalías subyacentes más frecuentes, tanto para la fibrilación auricular crónica como para la forma paroxística, fueron la cardiopatía reumática, la insuficiencia cardíaca, la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica. En varios trabajos, incluido éste, se comprobó que la presencia de fibrilación auricular duplica la mortalidad por causa cardiovascular y acorta la expectativa de vida.^{3,8} El riesgo de tromboembolismo cerebral y accidentes cerebrovasculares aumenta 5 veces

Tabla 1

	Fibrilación auricular crónica	Fibrilación auricular paroxística	p
Nº pacientes	21	19	NS
Duración promedio tratamiento (años)	4,2	4,7	NS
Edad promedio (años)	59	48	NS
Dosis semanal amiodarona (g)	1.570	1.315	NS
Diámetro aurícula izquierda (mm)	54,6	48,7	NS

en los pacientes con esta arritmia.⁹ El embolismo cerebral asintomático es relativamente frecuente, como ha sido detectado en estudios necrópsicos y confirmado hace poco tiempo *in vivo*.¹⁰ El riesgo de embolia periférica también está significativamente aumentado.³

Por otra parte, se sabe que la fibrilación auricular puede producir considerable deterioro hemodinámico, con disminución de hasta el 25% del volumen sistólico secundaria a la pérdida de la contracción auricular, en pacientes con insuficiencia cardíaca.¹¹ La mejoría de la capacidad funcional y de la función sistólica, así como la regresión de la dilatación cardíaca luego de la reversión, son evidencias indirectas de los efectos adversos de la fibrilación auricular.¹² Una frecuencia cardíaca elevada por tiempo prolongado, como puede ocurrir en estos pacientes, es capaz de generar deterioro de la función sistólica y dilatación ventricular (cardiomiopatía por taquicardia).

Cabe señalar que varios estudios demostraron que la posibilidad de mantener el ritmo sinusal es mucho menor en fibrilaciones auriculares antiguas (mayores de 1 año) y en presencia de aurículas izquierdas de gran tamaño (diámetro ecográfico > 50 mm).¹³⁻¹⁵

Las consideraciones precedentes indican que las consecuencias de la fibrilación auricular sobre la expectativa y calidad de vida son de tal magnitud que el mantenimiento del ritmo sinusal

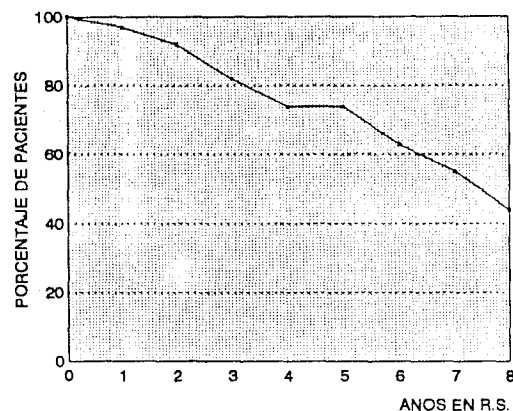


Fig. 1. Porcentaje de pacientes que se mantienen en ritmo sinusal al momento de su control anual.

tiene beneficios incuestionables. Diversos trabajos han revelado que la fibrilación auricular tiende a recidivar luego de la reversión.^{15, 16} Por ello se han utilizado distintos fármacos antiarrítmicos para mantener el ritmo sinusal. Las drogas antiarrítmicas de clase I han mostrado relativa eficacia profiláctica y su uso tiene importantes riesgos adicionales.¹⁷ Con la intención de prevenir la recidiva de la arritmia en pacientes con fibrilación auricular paroxística o crónica revertidos de manera farmacológica o eléctrica, utilizamos dosis bajas de amiodarona teniendo en cuenta su elevada eficacia antiarrítmica y que los efectos colaterales por lo general son poco significativos con estas dosis.¹⁸⁻²⁰

MATERIAL Y METODO

Fueron incluidos 40 pacientes, 21 con fibrilación auricular crónica y 19 con fibrilación auricular paroxística, luego de obtener la reversión a ritmo sinusal por medios farmacológicos o eléctricos. Toda fibrilación auricular que persistió durante más de 3 días fue considerada crónica y la que tuvo una duración menor como paroxística, cualquiera sea el carácter espontáneo o provocado de la reversión. Se trataba de 18 varones y 22 mujeres, con edades comprendidas

Tabla 2

	Edad promedio	Rango	Fibrilación auricular crónica	Fibrilación auricular paroxística	Diámetro promedio aurícula izquierda	Rango
Grupo 1	66,6	37-85	7	8	48,64	32-58
Grupo 2	54,3	25-84	3	8	47,22	35-71
Grupo 3	38,79	17-74	11	3	58,25	45-72

RITMO SINUSAL PERMANENTE

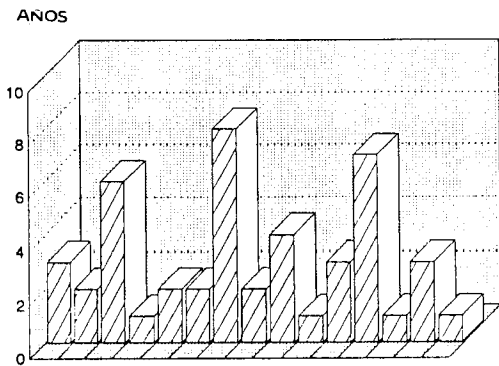


Fig. 2. Años de mantenimiento en ritmo sinusal, sin recidivas. Un paciente por barra.

entre 17 y 86 años (promedio: 53 años).

Las cardiopatías de base fueron: valvulopatía mitral en 22 pacientes (20 operados: 13 reemplazos valvulares y 7 comisurotomías), valvulopatía aórtica en 3 (1 sometido a reemplazo valvular), cardiopatía isquémica en 7, hipertensión arterial en 4 y miocardiopatía hipertrófica en 1. En 3 pacientes no hubo evidencia alguna de cardiopatía. El diámetro de la aurícula izquierda varió entre 32 y 72 mm (promedio: 52 mm). En 6% de los casos fue < 40 mm, en 38% entre 40 y 49 mm y en 56% \geq 50 mm.

Una vez lograda la reversión espontánea, farmacológica o eléctrica de la arritmia, se administró amiodarona por vía oral en dosis inicial de 400 a 600 mg/día durante 30 días y 200 mg diarios 5 días por semana (1.000 mg semana-

les) a continuación. Cuando se produjeron recidivas, la dosis semanal fue aumentada a 2.000 mg.

Los pacientes fueron evaluados a intervalos trimestrales, o menores en caso de síntomas relacionados o no con las arritmias, mediante examen clínico y electrocardiográfico y se efectuó control ecocardiográfico anual. En 50% de los casos se realizó un estudio hemodinámico previo a la decisión quirúrgica. Las variables analizadas fueron comparadas utilizando la prueba de Student. Valores de $p \leq 0,05$ fueron considerados significativos.

RESULTADOS

Al realizar la última evaluación, el promedio de seguimiento fue de 4,4 años (entre 1 y 14 años). En 19 pacientes se administraron 2.000 mg/semana por recidiva de la arritmia, en 11.500 mg/semana y en 20 casos 1.000 mg/semanales. La dosis total de amiodarona para cada uno varió entre 56 y 836 g (media 304,2 g).

Como se observa en la tabla 1, los portadores de fibrilación auricular crónica eran más añosos, tenían mayor diámetro de aurícula izquierda y recibieron una dosis semanal de amiodarona mayor, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

La figura 1 ilustra la persistencia del ritmo sinusal en los 40 pacientes. El ritmo sinusal al año de tratamiento se mantuvo en el 97,5% de los casos, un porcentaje ligeramente inferior (92%) a los 2 años, y 74% de los pacientes presentó ritmo sinusal a los 5 años.

Las figuras 2, 3 y 4 resumen los resultados del seguimiento y de acuerdo con éste se dividió a

RITMO SINUSAL CON RECIDIVAS DE F.A.

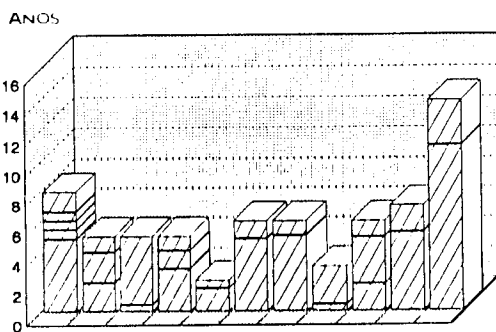


Fig. 3. Pacientes que se mantienen en ritmo sinusal al último control. Cada línea horizontal que interrumpe las barras muestra un episodio de recidiva de fibrilación auricular revertido.

FIBRILACION AURICULAR EN EL ULTIMO CONTROL

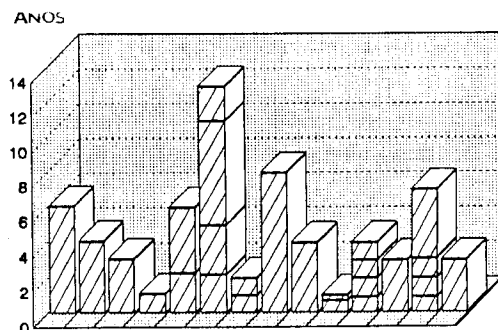


Fig. 4. Pacientes que se encontraban en fibrilación auricular al último control habiéndose mantenido previamente en ritmo sinusal, excepto en los momentos marcados con líneas horizontales que interrumpen las barras, que muestran recidivas.

Tabla 3

Diagnóstico	N° de pacientes	Seguimiento por años	Recidiva fibrilación auricular		Ritmo sinusal	
			No	Sí	Sí	No
Valvulopatías	(25)	(4,24)	(6)	(19)	(12)	(13)
Reemplazo valvular atrial	13	4,08	4	9	4	9
Comisurotomía mitral	7	3,86	1	6	3	4
Reemplazo valvular aórtico	1	7	1		1	
Mitrales no operados	2	2,5	0	2	2	0
Aórticos no operados	2	7	0	2	2	0
Cardiopatía isquémica	7	4,29	6	1	7	0
Fibrilación auricular idiopática	3	3,67	0	3	3	0
Cardiopatía hipertensiva	4	6,75	2	2	3	1
Miocardiopatía hipertensiva	1	3	1		1	
Total	40	4,43	15	25	26	14

Seguimiento por años = promedio de años de seguimiento. Entre paréntesis valores totales para valvulopatías.

los pacientes en tres grupos: grupo 1, los sujetos que mantuvieron ritmo sinusal sin recidivas (fig. 2), donde se ve que este ritmo persistió durante un promedio de 3 años (1 a 8), grupo 2, o con recidivas (fig. 3), en el que todos los pacientes tuvieron recidivas (entre 1 y 4 episodios), representadas por líneas que interrumpen las barras correspondientes. El seguimiento de estos pacientes abarcó un período promedio de 6 años (2-14 años). El grupo 3 (fig. 4) está constituido por los que presentaron fibrilación auricular en el último control. Entre éstos, 8 no tuvieron nuevos episodios durante el seguimiento y 6 presentaron entre 1 y 3 recidivas. El seguimiento de estos casos hasta que desarrollaron fibrilación auricular por última vez varió entre 1 y 13 años (promedio 4,57). El promedio de mantenimiento en ritmo sinusal no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos.

En los 25 pacientes que tuvieron recidivas, se documentaron 43 episodios de fibrilación auricular, 19 de los cuales pudieron ser atribuidos a interrupción del tratamiento o reducción de la dosis.

En la tabla 2 se comparan el carácter crónico y paroxístico de la fibrilación auricular y el diámetro auricular izquierdo en los 3 grupos. El diámetro promedio de la aurícula izquierda fue significativamente mayor en el tercer grupo, con respecto a los anteriores ($p < 0,02$).

La tabla 3 relaciona los resultados del tratamiento con la cardiopatía de base.

Es menester destacar que los pacientes que presentaron fibrilación auricular en el último control en su mayoría eran portadores de val-

vulopatías y en ellos la recidiva fue muy frecuente, a diferencia de lo que ocurre en los coronarios.

Se observaron efectos colaterales significativos en 7 pacientes (hipertiroidismo en 1, seudocirosis en 1, temblor de manos en otro y molestias oculares en 4), entre los cuales se disminuyó la dosis en 4 y se interrumpió el tratamiento en 3.

DISCUSION

Los resultados de este estudio muestran la factibilidad de preservar el ritmo sinusal a largo plazo en un elevado porcentaje de pacientes con fibrilación auricular crónica o paroxística por la administración de dosis bajas de amiodarona, con baja incidencia de efectos colaterales limitantes. Ello ocurre aun en presencia de factores que conspiran contra el mantenimiento del ritmo sinusal, como la cronicidad de la arritmia, aurículas izquierdas con dilatación marcada y edad avanzada. Estos resultados son similares a los comunicados en época reciente por Chun,²¹ que tuvo un rango de mantenimiento actuarial del ritmo sinusal a 1, 2 y 5 años, de 0,87; 0,80 y 0,57 respectivamente, que son algo menores a los nuestros, pero en pacientes que no pudieron mantener el ritmo sinusal durante $2,3 \pm 1,4$ tratamientos previos con otras drogas. Esto es común también para otros trabajos similares en los que sólo utilizaron amiodarona cuando no tuvieron éxito con otros fármacos, mientras que nosotros la empleamos desde el inicio del estudio.

Una limitación de nuestro trabajo así como

de otros similares es la carencia de un grupo control. Sin embargo, esto se puede suplir comparando nuestros resultados con el seguimiento de pacientes tratados con otras drogas o sin tratamiento. Diversas drogas de la clase I se han empleado para prevenir la recidiva de la fibrilación auricular paroxística o crónica; la más utilizada es la quinidina, de eficacia limitada. En efecto, la persistencia de ritmo sinusal al año de tratamiento con esta droga oscila entre el 50 y 60% de los casos,^{17, 22-24} aunque en un estudio sólo el 50% mantuvo el ritmo sinusal a los 6 meses.²⁵ Estas cifras, con las debidas reservas por diferencias en las características de la población, son por cierto significativamente inferiores a las descritas en nuestro estudio. Además, un hecho de capital importancia es que la mortalidad fue 2,9 veces mayor en los pacientes tratados con quinidina que en los que recibieron placebo.¹⁷ Los resultados obtenidos con disopiramida, procainamida, propafenona y flecaína no fueron más satisfactorios debido a la ineficacia y/o magnitud de los efectos colaterales.²⁶⁻³⁵

Las dosis de amiodarona utilizadas en este estudio fueron bien toleradas. Sólo se observó 1 caso de hipertiroidismo, que respondió de manera satisfactoria al tratamiento, y ningún paciente desarrolló toxicidad pulmonar.

Ante un paciente con fibrilación auricular crónica debemos evaluar la relación riesgo-beneficio al indicar tratamiento para mantener una frecuencia ventricular aceptable (con digitálicos, beta-bloqueantes, bloqueantes cálcicos), más el uso de anticoagulantes y/o antiagregantes, o revertir la arritmia y tratar de mantener el ritmo sinusal. El fiel de la balanza se inclinaría hacia esta última opción, considerando que se disponga de una droga suficientemente efectiva y con mínimos riesgos. Con respecto a ello, los resultados de nuestro estudio muestran que el tratamiento con dosis bajas de amiodarona es capaz de permitir un control adecuado de la arritmia por períodos prolongados, con baja incidencia de efectos colaterales limitantes. Por otra parte, debemos considerar la utilidad adicional de este fármaco en pacientes que además de la fibrilación auricular presentan arritmias ventriculares, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, etc. Otro aspecto a tener en cuenta es que en los sujetos mayores de 75 años el uso de anticoagulantes aún es controvertido.³⁶ Nuestros resultados muestran que la amiodarona puede ser considerada en la actualidad como una de las alternativas terapéuticas más confiables y seguras para el mantenimiento

del ritmo sinusal en pacientes que han presentado fibrilación auricular.

SUMMARY

LONG-TERM SINUS RHYTHM PRESERVATION WITH AMIODARONE IN ATRIAL FIBRILLATION

Background and objectives

Sinus rhythm preservation in patients with paroxysmic or permanent atrial fibrillation is clinically relevant. The class I antiarrhythmic drugs have not reached desirable levels of efficacy and, in some trials, it has been shown that these drugs may be potentially dangerous, even in absence of severe cardiopathy. The aim of our study was to evaluate the efficacy of oral amiodarone in maintaining sinus rhythm after spontaneous, electrical or pharmacological reversion of permanent or paroxysmic atrial fibrillation.

Methods and results

We studied 40 patients with atrial fibrillation, 18 men and 22 women, with a mean age of 53 years (range 17 to 86). In 21 patients the arrhythmia was chronic and in 19 it was paroxysmic. The average size of left atrium was 52 mm (range 32 to 72): less than 40 mm in 6% of the cases, between 40 and 49 mm in 38%, between 50 and 59 mm in 34% and more than 60 mm in 22%. For the first 30 days the patients received between 400 and 600 mg of amiodarone daily, and thereafter they received 1000 mg weekly. In case of relapse the dose of amiodarone was increased to 2000 mg weekly. Patients were followed for an average of 4.4 years (range 1 to 14). Twenty-six patients (65%) maintained sinus rhythm at last control visit. Eleven of them had had one or more repeat episodes of atrial fibrillation. In the 14 patients who presented atrial fibrillation at last control visit, sinus rhythm had been present for long periods of time. Among the 25 patients who relapsed, 43 episodes of atrial fibrillation were detected, 19 of which could be related either to treatment reduction or discontinuation. Sinus rhythm was maintained in 97.5%, 92% and 74% of the patients at the end of 1, 2 and 5 years, respectively. Side effects were observed in only 7 patients (17.5%), three required discontinuation of treatment.

Conclusions

Our results show that amiodarone allows maintenance of sinus rhythm for a prolonged period of time in patients with previous chronic or paroxysmic atrial fibrillation, even in the presence of adverse conditions as is a much enlarged left atrium.

BIBLIOGRAFIA

1. Ostrandler LD Jr, Brandt RL, Kjelsberg MO, Epstein FH: Electrocardiographic findings among the adult population of a total natural community. Tecumseh, Michigan. *Circulation* 1965; 31: 888-898.
2. Petersen P, Godtfredsen J: Atrial fibrillation: a review of course and prognosis. *Acta Med Scand* 1984; 216: 5-9.
3. Kannel WB, Wolf PA: Epidemiology of atrial fibrillation. In: Falk RH, Podrid PJ (eds): *Atrial fibrillation: mechanisms and management*. Raven Press, New York, 1992.
4. Lie JT, Hammond PI: Pathology of the senescent heart: anatomic observations on 237 autopsy studies of patients of 90 to 105 years old. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 552-564.

5. Anderson KR, St John-Sutton MG, Lie JT: Histopathological types of cardiac fibrosis in myocardial disease. *J Pathol* 1979; *128*: 79-85.
6. Manyari DE, Patterson C, Johnson D, Melendez L, Kotuk WJ, Cape RDT: Atrial and ventricular arrhythmia in asymptomatic elderly subjects. Correlation with left atrial size and left ventricular mass. *Am Heart J* 1990; *119*: 1069-1076.
7. Brand FN, Abbott RD, Kannell WB, Wolf PA: Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. *JAMA* 1985; *254*: 3449-3453.
8. Cameron A, Schwartz MJ, Kronmal RA, Kosinski AS: Prevalence and significance of atrial fibrillation in coronary artery disease (CASS registry). *Am J Cardiol* 1988; *61*: 714-717.
9. The Boston area anticoagulation trial fibrillation investigators: The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990; *323*: 1505-1511.
10. Feinberg WM, Seeger JF, Carmody RF, Anderson DC, Hart RG, Pearce LA: Epidemiologic features of asymptomatic cerebral infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1990; *250*: 2340-2344.
11. Alpert JS, Petersen P, Godtfredsen J: Atrial fibrillation natural history, complications and management. *Ann Res Med* 1988; *39*: 41-52.
12. Gosselink ATM, Smith AJ, Crijns HJGM: Improvement of peripheral blood flow after cardioversion of atrial fibrillation. *Circulation* 1992; *86* (4) (Suppl I): I-70.
13. Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH, Verwer R, Lie KI: Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 1991; *68*: 41-46.
14. Dittrich HC, Erickson JS, Schneiderman T, Balcky AR, Savides T, Nicod PH: Echocardiographic and clinical predictors for outcome of elective cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1989; *63*: 193-197.
15. Deth M, Chassat C, Roy D, Mercier LA: Doppler echocardiographic predictors of recurrence of atrial fibrillation after cardioversion. *Am J Cardiol* 1988; *62*: 723-726.
16. Flugelman MY, Hasin Y, Katznelson N, Kriwisky M, Shefer A, Gotsman MS: Restoration and maintenance of sinus rhythm after mitral valve surgery for mitral stenosis. *Am J Cardiol* 1984; *54*: 617-619.
17. Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, Hewitt P, Chalmers TC: Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. *Circulation* 1990; *82*: 1106-1116.
18. Sheldon RS, Brent Mitchell L, Duff HJ, Wyse DG, Manyari DE, with the technical assistance of Reynolds K: Right and left ventricular function during chronic amiodarone therapy. *Am J Cardiol* 1988; *62*: 736-740.
19. Rosenbaum MB, Chiale PA, Halpern MS, Nau GJ, Przybylski J, Levi RJ, Lazzari JO, Elizari MV: Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. *Am J Cardiol* 1976; *38*: 934-944.
20. Middlekauff HR, Wiener I, Saxon LA, Stevenson WG: Low-dose amiodarone for atrial fibrillation: time for a prospective study. *CA Ann Intern Med* 1992; *116*: 1017-1020.
21. Chun S, Sager P, Stevenson W, Nademanee K, Middlekauff H, Singh B: Amiodarone is highly effective in maintaining sinus rhythm in refractory atrial fibrillation/flutter. *West AL VAMC & UCLA Med Ctrs, Los Angeles, CA. JACC* 1993; *21* (2): 203A.
22. Sodermak T, Yarisson B, Olson A: Effect of quinidine on maintaining sinus rhythm after conversion of atrial fibrillation or flutter. A Multicenter study from Stockholm. *Br Heart J* 1975; *37*: 486-492.
23. Hartel G, Louhija A, Konttinen A: Value of quinidine in maintenance of sinus rhythm after electric conversion of atrial fibrillation. *Br Heart J* 1970; *32*: 57-60.
24. Hillested L, Bjelkelund C, Dole J: Quinidine in maintenance of sinus rhythm after electroversion of chronic atrial fibrillation. A controlled clinical study. *Br Heart J* 1971; *33*: 518-521.
25. Jull-Moller S, Edvardsson N, Rehnqvist-Ahlberg N: Sotalol versus quinidine for the maintenance of sinus rhythm after direct current conversion of atrial fibrillation. *Circulation* 1990; *82*: 1932-1939.
26. Podrid PJ, Schoenberger A, Lown B: Precipitation of congestive heart failure by oral disopyramide. *N Engl J Med* 1980; *302*: 614-617.
27. Szekely P, Sideris DA, Batson GA: Maintenance of sinus rhythm after atrial fibrillation. *Br Heart J* 1970; *32*: 741-746.
28. Anderson JL, Gilbert EM, Albert BG: Prevention of symptomatic recurrences of paroxysmal atrial fibrillation in patients initially tolerating antiarrhythmic therapy. A multicenter double-blind, crossover study of flecainide and placebo with transtelephonic monitoring. Flecainide supraventricular tachycardia study group. *Circulation* 1989; *89*: 1557-1570.
29. Berns E, Rinkenbergl RL, Yeang MK: Efficacy and safety of flecainide acetate for atrial tachycardia or fibrillation. *Am J Cardiol* 1987; *59*: 1337-1341.
30. Josephson MA, Ikeda N, Singh BN: Effects of flecainide on ventricular function: clinical and experimental correlations. *Am J Cardiol* 1984; *53*: 95B-100B.
31. Falk RH: Flecainide induced ventricular tachycardia and fibrillation in patients treated for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1989; *111*: 107-111.
32. Antman EM, Beamer AD, Cautillon C: Long-term oral propafenone therapy for suppression of refractory symptomatic atrial fibrillation and atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1988; *12*: 1005-1011.
33. Davis S, Podrid PJ, Novrit B: Safety of long-term propafenone therapy for cardiac arrhythmia: experience with 774 patients. *J Electrophysiol* 1987; *1*: 580-590.
34. Karlson BW, Tortensson I, Abjorn C: Disopyramide in the maintenance of sinus rhythm after electroversion of atrial fibrillation: a placebo controlled one year follow-up study. *Eur Heart J* 1988; *9*: 284-290.
35. Wooks K: Disopyramide and quinidine in maintenance of sinus rhythm after electroversion: a controlled study. *Hong Kong Cardiol Soc* 1979; *6*: 137.
36. Ferguson JJ: Meeting highlights. *Circulation* 1993; *88*: 349-351.