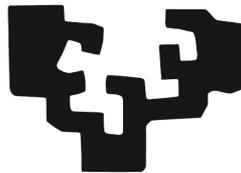


**RESULTADOS DE UN PRIMER PROCEDIMIENTO
DE CRIOABLACIÓN COMO TRATAMIENTO DE
LA FIBRILACIÓN AURICULAR PAROXÍSTICA**

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

LARRAITZ GAZTAÑAGA ARANTZAMENDI

2017

**RESULTADOS DE UN PRIMER PROCEDIMIENTO DE
CRIOABLACIÓN COMO TRATAMIENTO DE LA
FIBRILACIÓN AURICULAR PAROXÍSTICA**

LARRAITZ GAZTAÑAGA ARANTZAMENDI

Director:
JOSE MIGUEL ORMAETXE MERODIO

DEPARTAMENTO DE MEDICINA / MEDIKUNTZA SAILA

2017

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

*Izeiri,
Ekaini,*

*eta maite
zaituztedanoi,*

AGRADECIMIENTOS / ESKER ONAK

A Jose, director, jefe y compañero, por haber confiado en mi y haberme abierto las puertas de la electrofisiología.

A Txules, Marife y Esti, compañeros de arritmias, por sus enseñanzas, ayuda y compañerismo dentro y fuera de la sala.

A todo el equipo de electrofisiología, al equipo de enfermería y a nuestra secretaria, por su colaboración y apoyo en el día a día.

A todos los residentes (muchos ya adjuntos) que han colaborado en la recogida de datos.

A todos los compañero/as de cardiología, y especialmente a aquello/as que con el tiempo se han convertido en buenos amigos/as.

A todos aquellos/as que han aportado a este trabajo (que han sido mucho/as).

Lagunei, urte guzti hauetan beti hor egoteagatik.

Garrantzitsuenei, etxekoei, ahizpa eta familiari, eta bereziki ama eta aitari. Zuen laguntzarik gabe lan hau ezinezkoa zatekeen (beste hainbat eta hainbat bezala).

Eskerrik asko zuen pazientzia eta laguntzagatik. Bihotzez maite zaituztet.

Eta azkenik, nire bizitzako hiru mutilei, Iñaki, Izei eta bidean dagoen Ekaini. Beste ezer baino gehiago maite zaituztet.

Guztioi, eskerrik asko bihotz-bihotzez.

PREÁMBULO

La fibrilación auricular (FA) constituye la arritmia o alteración de ritmo más frecuente de la práctica clínica, con unos datos de prevalencia que la posicionan como una de las “epidemias” cardiovasculares de nuestra época.

En 1909 Lewis obtuvo el primer registro electrocardiográfico de la arritmia, y desde entonces, se han producido incontables avances en su conocimiento y manejo, sobre todo en las últimas décadas, fenómeno que se ve reflejado en las sucesivas guías clínicas dedicadas específicamente a esta arritmia.

De forma muy breve podemos resumir los objetivos principales del tratamiento en dos: por un lado, evitar las complicaciones derivadas de la arritmia, y por otro, conseguir su control sintomático, todo ello de manera estrictamente individualizada. Para este último objetivo contamos con dos armas: los fármacos antiarrítmicos, que aunque pueden conseguir el mantenimiento del ritmo sinusal en algunos casos, presentan limitada eficacia y efectos adversos; y la ablación con catéter, que surgió como alternativa terapéutica invasiva. La primera ablación se llevó a cabo en 1994 por Swartz y Haisaguerre, siendo este último el que 3 años más tarde, plantease el papel de las venas pulmonares en el inicio y mantenimiento de la arritmia. Desde entonces, el aislamiento eléctrico de las venas pulmonares se ha convertido en la piedra angular del tratamiento de la ablación con catéter. Y en apenas dos décadas, la FA se ha convertido en un sustrato cada vez más frecuente en los laboratorios de electrofisiología.

Por otro lado, en electrofisiología en general y en FA en particular, la radiofrecuencia ha sido y sigue siendo la fuente de energía más empleada. No obstante, y a pesar de los grandes avances producidos en este campo, el éxito de los procedimientos dista mucho del resultado de otros sustratos arrítmicos, con un número no despreciable de complicaciones. El número cada vez mayor de pacientes susceptibles de ablación con catéter y las limitaciones que ofrece la radiofrecuencia incitaron la búsqueda de nuevas fuentes de energía, entre las

que se encuentra la crioenergía, que ha emergido con resultados alentadores. Los resultados de los primeros procedimientos de crioablación de FA se conocieron en el 2005, año en el que se aprobó su comercialización en Europa. A pesar de ser una "técnica joven" son cada vez más los centros que la utilizan, lo que se traduce en numerosas publicaciones que la referencian. No obstante, la mayoría de publicaciones provienen de centros de gran volumen de otros países, presentan un seguimiento limitado y/o tienen un tamaño muestral reducido.

En nuestro centro realizamos el primer procedimiento de crioablación de FA en noviembre de 2010. Poco a poco el volumen de pacientes sometidos a la técnica ha ido en aumento, hasta contar con alrededor de 350 procedimientos en la actualidad.

El objetivo principal de este trabajo es ofrecer una visión más fidedigna de los resultados de la crioablación como tratamiento de la FA en nuestro entorno, y mostrar resultados de la vida real. Asimismo, pretendemos evaluar las características y/o parámetros de utilidad durante el procedimiento, y ofrecer unos resultados con un tiempo de seguimiento superior a lo publicado hasta el momento.

ÍNDICE

	Pág.
I. INTRODUCCIÓN	
1. LA FIBRILACIÓN AURICULAR	
1.1. Concepto: definición de la fibrilación auricular.....	19
1.2. Epidemiología.....	19
1.3. Enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo asociados.....	20
1.4. Mecanismos	
1.4.1. Aspectos generales.....	21
1.4.2. Mecanismos electrofisiológicos.....	23
1.5. Presentación clínica. Impacto para el paciente	24
1.6. Diagnóstico	26
1.7. Clasificación	27
2. TRATAMIENTO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR	
2.1. Prevención de los fenómenos tromboembólicos	29
2.1.1. Fármacos antitrombóticos.....	31
2.1.1.1. Antagonistas de la Vitamina K.....	31
2.1.1.2. Los anticoagulantes orales de acción directa.....	32
2.1.1.3. Tratamiento con antiplaquetarios.....	34
2.1.2. Cierre de orejuela izquierda.....	34
2.2. Tratamiento de la arritmia	
2.2.1. Prevención y tratamiento de los factores de riesgo.....	34
2.2.2. ¿Control de frecuencia o control de ritmo?.....	36
2.2.2.1. Tratamiento para el control de frecuencia	37
2.2.2.1.1. Fármacos para control de frecuencia.....	37
2.2.2.1.2. Marcapasos y ablación del nódulo auriculoventricular.....	38
2.2.2.2. Control del ritmo cardiaco.....	38
2.2.2.2.1. Restauración aguda del ritmo sinusal.....	39
2.2.2.2.2. Fármacos antiarrítmicos a largo plazo.....	40
2.2.2.2.3. Ablación con catéter.....	44
a) Indicaciones de la ablación.....	44
b) Técnicas de ablación	46
c) Estrategias de ablación en función del tipo de fibrilación auricular.....	49
d) Fuentes de energía para la ablación.....	50
e) Resultados generales de la ablación con catéter.....	54
f) La anticoagulación peri-procedimiento	57
g) Complicaciones de la ablación.....	58
2.2.2.2.4. Tratamiento quirúrgico de la fibrilación auricular	63

3. CRIOABLACIÓN PARA TRATAMIENTO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR	
3.1. Componentes del sistema de crioablación.....	64
3.2. Formación de la lesión por crioenergía	
3.2.1 Aspectos generales.....	67
3.2.2. Ventajas potenciales de la crioablación.....	68
3.2.3. Características de la lesión criotérmica en las venas pulmonares.....	68
3.3. Resultados clínicos de la crioablación	70
3.4. Complicaciones de la crioablación	73
3.5. La crioablación frente a la radiofrecuencia.....	75
3.5.1. Características del procedimiento.....	77
3.5.2. Efectividad medida como mantenimiento de ritmo sinusal.....	77
3.5.3. Seguridad.....	79
3.5.4. Perspectivas económicas.....	80
II. HIPOTESIS Y OBJETIVOS	
1. HIPÓTESIS	
1.1. Hipótesis principales.....	83
1.2. Hipótesis secundarias.....	83
2. OBJETIVOS	
2.1. Objetivos principales.....	84
2.2. Objetivos secundarios.....	84
III. METODOLOGÍA	
1. DISEÑO.....	87
2. SUJETOS DEL ESTUDIO.....	88
2.1. Procedimiento de ablación.....	88
2.2. Seguimiento posterior.....	93
3. VARIABLES ANALIZADAS	
3.1. Variable principal.....	95
3.2. Variables pre-procedimiento.....	95
3.3. Variables intraprocedimiento.....	95
3.4. Variables de seguimiento.....	96
3.5. Recogida y análisis de datos.....	96

3.6. Definición de variables.....	96
4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	100
IV. RESULTADOS	
1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES	
1.1. Características epidemiológicas.....	105
1.2. Características ecocardiográficas.....	106
1.3. Historia de arritmias y tratamientos previos.....	107
2. CARACTERÍSTICAS Y RESULTADOS DEL PROCEDIMIENTO	
2.1. Generalidades.....	109
2.2. Aplicaciones y aislamiento agudo.....	110
2.3. Ablación simultánea de flúter común.....	119
2.4. Tiempo total de crioablación.....	119
2.5. Datos de fluoroscopia.....	120
2.6. Tratamiento al alta hospitalaria.....	120
3. SEGUIMIENTO Y RESULTADOS A LARGO PLAZO	
3.1. Tiempo de seguimiento.....	121
3.2. Recurrencias durante el periodo de <i>blanking</i>	121
3.3. Recurrencias tras el periodo de <i>blanking</i>	121
3.4. Relación de las recurrencias con las variables analizadas.....	124
3.5. Características y evolución de los pacientes con recurrencias.....	130
3.6. Nuevos procedimientos de ablación.....	130
3.7. Resultado final tras todos los procedimientos	135
4. COMPLICACIONES.....	137
V. DISCUSIÓN	
1. HALLAZGOS PRINCIPALES	
1.1. Justificación de la crioablación en nuestro medio.....	143
1.2. Resultados de efectividad a largo plazo tras un primer procedimiento de ablación.....	145
1.3. Efectividad a largo plazo tras nuevos procedimientos de ablación....	148
1.4. Seguridad de la crioablación.....	149
1.5. Relación de los síntomas con los resultados de la monitorización electrocardiográfica prolongada.....	152

2. OTROS HALLAZGOS	
2.1. Variables relacionadas con las recurrencias.....	154
2.2. Recurrencias en el periodo de <i>blanking</i>	156
2.3. Balón de primera generación vs balón de segunda generación.....	159
2.4. Balón de 28mm vs balón de 23mm.....	161
2.5. Las variantes anatómicas y pruebas de imagen previas al procedimiento.....	164
2.6. Reconexiones intraprocedimiento: el papel de la adenosina y el tiempo de espera.....	166
2.7. El valor de las variables intraprocedimiento para conseguir el aislamiento agudo de las venas pulmonares.....	169
2.8. Hallazgos de los segundos procedimientos.....	172
VI. CONCLUSIONES.....	179
VII. LIMITACIONES.....	183
VIII.BIBLIOGRAFÍA.....	187
IX. ANEXOS	
1. ANEXO 1	
2. ANEXO 2	

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ACO	Anticoagulación oral
ACOD	Anticoagulante oral de acción directa
ACV	Accidente cerebrovascular
AI	Aurícula izquierda
AVK	Antivitamina K
BAV	Bloqueo auriculoventricular
B1G	Balón de primera generación
B2G	Balón de segunda generación
B28	Balón de 28 mm
B23	Balón de 23 mm
CVE	Cardioversión eléctrica
DM	Diabetes mellitus
ECG	Electrocardiograma
Egm	Electrograma
FA	Fibrilación auricular
FFAA	Fármacos antiarrítmicos
HTA	Hipertensión arterial
IBP	Inhibidor de la bomba de protones
ICT	Istmo cavotricuspídeo
IMC	Índice de masa corporal
Lpm	Latido por minuto
NAV	Nodo o nódulo auriculoventricular
PG	Plexo ganglionar
RMN	Resonancia magnética
SAOS	Síndrome de apnea/hipopnea de sueño
TAC	Tomografía axial computerizada
TC	Tronco común (izquierdo)
VCS	Vena cava superior
VP	Vena pulmonar
VPID	Vena pulmonar inferior derecha
VPII	Vena pulmonar inferior izquierda
VPSD	Vena pulmonar superior derecha
VPSI	Vena pulmonar superior izquierda

I. INTRODUCCIÓN

1.- LA FIBRILACIÓN AURICULAR

1.1. Concepto: definición de la fibrilación auricular

Se trata de una alteración de ritmo de origen supraventricular (que se produce por encima del haz de His) que se caracteriza por actividad eléctrica auricular no organizada que se traduce en una contracción auricular inefectiva¹. El registro del ritmo cardíaco es necesario para su diagnóstico, ya sea mediante un electrocardiograma (ECG) de superficie u otras formas de registro. Se considera fibrilación auricular (FA) la arritmia de una duración de al menos 30 segundos^{1,2}, con intervalos RR irregulares y actividad auricular irregular con ausencia de ondas p organizadas en el ECG.

1.2. Epidemiología

La FA es la arritmia cardíaca más frecuente en la población general, y las estimaciones poblacionales calculan que su incidencia y prevalencia continuará incrementándose hasta niveles alarmantes en los próximos años^{3,4}, especialmente en países desarrollados, donde convergen el envejecimiento y el aumento de factores de riesgo relacionados con el estilo de vida, ambos potenciadores de la FA.

La prevalencia de la FA depende del método de detección y de la población estudiada, pero en general se estima una prevalencia general del 1-2%^{3,5}, que aumenta progresivamente con la edad, llegando a porcentajes del 8% en mayores de 80 años^{3,6}. Es más prevalente en varones³, aunque el riesgo estimado de un 25% para padecer FA a lo largo de la vida es el mismo para ambos sexos⁶.

Los estudios poblacionales realizados en España presentan datos concordantes con estudios realizados en otros países⁷. Según el estudio transversal Ofrece realizado en atención primaria, la prevalencia de FA en la población general mayor de 40 años es del 4.4%, por lo que se estima que hay más de 1 millón de pacientes con FA en la población, de los que más de 90.000 están sin diagnosticar⁸.

A pesar de lo llamativo de las cifras, se sospecha que las cifras reales podrían ser mayores a las que conocemos, teniendo en cuenta que muchos pacientes con

palpitaciones muy ocasionales y de corta duración únicamente consultan cuando la alteración progresa y la clínica se hace más duradera. Además no hay que olvidar que entre un 25%-38% de los pacientes puede presentar FA asintomática^{4,9}.

1.3. Enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo asociados

Existen muchas condiciones que se relacionan con un incremento de riesgo de FA. En un importante número de pacientes la FA se relaciona con la presencia de cardiopatía orgánica, pero actualmente sabemos que otros factores, muchos ligados a nuestro estilo de vida, también favorecen su aparición.

La cardiopatía hipertensiva y la cardiopatía isquémica son las alteraciones crónicas más frecuentemente ligadas a la FA. La hipertensión arterial (HTA), aún sin alteración cardíaca establecida, se considera la causa subyacente más frecuente de FA¹⁰, sobre todo por la elevada frecuencia que presenta en la población general. La enfermedad coronaria se asocia a un aumento de riesgo de FA cuando se complica con un infarto agudo de miocardio o insuficiencia cardíaca^{11,12}.

Dado que comparten mecanismos fisiopatológicos comunes, la insuficiencia cardíaca y la FA concurren frecuentemente, y una puede predisponer y exacerbar la otra¹³. Las valvulopatías también aumentan significativamente el riesgo de FA¹⁴, especialmente aquellas que producen estenosis o regurgitaciones significativas. Otras alteraciones cardíacas como las cardiopatías congénitas¹⁵ o la miocardiopatía hipertrófica obstructiva¹⁶ también conllevan un elevado riesgo de presentar FA.

Muchas enfermedades respiratorias también se relacionan con un aumento de riesgo de FA. Entre ellas caben destacar la enfermedad pulmonar obstructiva y el síndrome de apnea/hipopnea del sueño (SAOS)^{17,18}. Dado que este último suele estar con frecuencia infradiagnosticado y su tratamiento puede reducir las recurrencias de FA, parece razonable su detección en pacientes con FA y factores de riesgo^{19,20}.

La obesidad es otro factor de riesgo asociado a la FA, con un incremento progresivo según el índice de masa corporal (IMC)^{21,22}. Además de asociarse a dosis más altas de radiación y complicaciones durante la ablación de FA^{23,24}, su

presencia también aumenta la tasa de recurrencias tras la ablación con catéter²⁵.

La diabetes mellitus (DM) y el síndrome metabólico (que incluye la diabetes) se relacionan tanto con un aumento del riesgo de FA como de sus complicaciones^{26,27}.

La enfermedad renal crónica es otra condición que incrementa el riesgo de FA²⁸, con importantes connotaciones terapéuticas.

Hábitos tóxicos, como el consumo de tabaco y alcohol también aumentan el riesgo de padecer FA, fundamentalmente en casos de consumo significativo^{29,30}. Otros hábitos (en principio más saludables) como la práctica deportiva excesiva (en especial la de resistencia) también se han asociado a la aparición de FA³¹.

También se describen causas desencadenantes reversibles de FA, aunque con mayor riesgo de recidiva a pesar de corregir el factor desencadenante³². Entre ellas destacan el hipertiroidismo³³, la cirugía cardíaca³⁴, procesos infecciosos e inflamatorios (como miocarditis y pericarditis)³⁵ o el embolismo pulmonar agudo³⁶.

Por último, se ha objetivado un aumento de riesgo en familiares de pacientes afectados³⁷. Dado que muchos de los pacientes presentan también algún factor de riesgo previamente mencionado, no queda claro el papel de la genética, pero se acepta que en algunos pacientes existe una base genética que se trasmite a través de un complejo patrón hereditario. A pesar de que se hayan descrito familias con herencia monogénica³⁸⁻⁴⁰, la herencia poligénica de una susceptibilidad genética para desarrollar FA se plantea como el patrón más común^{41,42}, lo que explica pequeños incrementos de riesgo en familiares de primer y segundo grado.

1.4. Mecanismos

1.4.1. Aspectos generales

La FA ocurre cuando alteraciones estructurales o electrofisiológicas alteran el tejido auricular y hacen que forme y propague impulsos anormales.

A pesar de que su mecanismo subyacente continúa siendo objeto de

controversia, se acepta que la FA probablemente corresponda a una compleja interacción multifactorial entre estímulos que causan su iniciación (*triggers* o disparadores) y el sustrato anatómico auricular necesario para su perpetuación⁴³.

. *Triggers*, disparadores o gatillos

Los focos que con más frecuencia producen los extrasístoles que inician la FA provienen de evaginaciones de tejido miocárdico de la aurícula izquierda (AI) que se extienden dentro de las venas pulmonares (VP)^{44,45}. Estas y la unión atriopulmonar presentan singularidades anatómicas y electrofisiológicas que posibilitan su naturaleza arritmogénica. La diversa orientación que presentan las fibras auriculares dentro de las VP y pared posterior de la AI facilitan alteraciones en la conducción de impulso⁴⁶ y los miocitos de las VP presentan potenciales de acción y refractariedad más cortos que los auriculares^{47,48}, fenómenos asociados al mecanismo de reentrada. Fibras aisladas de miocitos pulmonares también presentan automatismo anormal y actividad desencadenada que puede producir focos disparadores⁴⁹. Las VP no solo contribuyen a la iniciación de la FA, sino que también participan en el mantenimiento de la arritmia⁵⁰. Además, están intensamente influenciadas por el sistema autonómico, elemento muy relacionado con el inicio y mantenimiento de la arritmia.

Se han descrito también otros focos desencadenantes no pulmonares, como el seno coronario⁵¹, la vena cava superior (VCS)⁵² o el ligamento de Marshall⁵³.

. Mantenimiento de la FA: sustrato auricular

El mantenimiento de la arritmia es consecuencia de una combinación de cambios electrofisiológicos, estructurales y autonómicos que crean el sustrato para perpetuar la FA⁵⁴. La propia FA produce estas modificaciones en la aurícula, proceso denominado remodelado auricular. Debido a este remodelado eléctrico y anatómico, se ha demostrado que la propia FA es capaz de retroalimentarse y condicionar su perpetuación, lo que clásicamente se conoce como "*atrial fibrillation begets atrial fibrillation*" (la FA genera FA)⁵⁵.

El miocardio auricular sufre cambios progresivos que degeneran en cambios en la matriz extracelular, en la función de los fibroblastos y de las células grasas

(por fibrosis intersticial, dilatación, inflamación e infiltración grasa)⁵⁶⁻⁵⁹, en alteraciones de los miocitos (como hipertrofia y necrosis)^{60,61}, en alteraciones de los canales iónicos (tanto por remodelado de los mismos, como por manejo anormal del calcio intracelular por la redistribución de las conexiones comunicantes)⁶²⁻⁶⁶, así como en cambios en el sistema nervioso autónomo⁶⁷. Todas estas alteraciones, entre las que destaca la fibrosis, condicionan la predisposición a la ectopia, el aumento de la heterogeneidad y las alteraciones de la conducción y de la dispersión de los periodos refractarios, lo que crea un escenario ideal para la perpetuación de la arritmia.

Existen además una serie de factores moduladores (como p.ej. la edad, los factores genéticos, el estado proinflamatorio o la obesidad) que facilitan o dificultan estos mecanismos⁶⁸.

En la FA paroxística predominan los *triggers*, mientras que en fases más avanzadas predomina el sustrato auricular. Debido a este motivo, el aislamiento de las VP en estadios iniciales ofrece mejores resultados de "curación" que en formas más avanzadas.

. El sistema nervioso autónomo y la fibrilación auricular

Cada vez se reconoce más el papel que ejerce el sistema autonómico en el desarrollo y mantenimiento de la FA y tanto la activación simpática como parasimpática han sido implicadas en su génesis⁶⁹.

1.4.2. Mecanismos electrofisiológicos

A pesar de los avances producidos en el estudio de la FA, lo cierto es que su mecanismo electrofisiológico íntimo sigue sin conocerse⁷⁰. Probablemente no exista un único mecanismo electrofisiológico que explique todas las FA, e incluso pueden coexistir y variar en un mismo paciente.

La primera hipótesis propuesta fue la teoría de los múltiples circuitos de reentrada, descrita inicialmente por Moe y apoyada posteriormente por Allesie^{71,72}. Según esta hipótesis, la FA sería consecuencia de la reentrada funcional de varios frentes de onda que se desplazarían a lo largo del tejido auricular excitable (no refractario), migrando, colisionando y autoperepetuándose por la desaparición y generación de nuevos circuitos^{71,73}.

Esta hipótesis fue cuestionada por Haissaguerre et al.⁴⁴, al demostrar que descargas rápidas provenientes principalmente de las VP podrían actuar como desencadenantes, y en algunos casos, también como responsables del mantenimiento de los episodios de FA^{49,74}. Según esta hipótesis focal, la FA no solo se iniciaría sino que también estaría mantenida por un foco de muy alta frecuencia originado en las VP o sus proximidades, cuyos frentes de activación se fraccionan y desorganizan en el tejido circundante, dando lugar a lo que se conoce como conducción fibrilatoria.

Un tercer mecanismo propuesto por Jalife defiende la existencia de rotores⁷⁵, definidos como una forma peculiar de reentrada en espiral, con el centro inactivado debido a la pronunciada curvatura que presenta la misma, curvatura que a su vez limita la velocidad de su propagación⁷⁶. Según esta teoría, los latidos originados en las VP actuarían únicamente como desencadenantes y la FA estaría mantenida por un rotor o vórtice, anclado en la desembocadura de las VP y la pared posterior de la AI^{75,77,78}. Los rotores, producidos como consecuencia de una microrreentrada funcional, activarían localmente el tejido a alta frecuencia y de forma altamente regular, generando frentes de onda que se fragmentarían y propagarían en direcciones recurrentes⁷⁷.

1.5. Presentación clínica. Impacto para el paciente

Los tres mecanismos por el que la FA resulta deletérea se pueden resumir en la presencia de un latido cardíaco rápido e irregular, la pérdida de contracción auricular y la estasis sanguínea auricular. Estas características hacen que la FA presente elevada morbilidad y mortalidad, en relación con las frecuentes hospitalizaciones, alteraciones hemodinámicas y eventos tromboembólicos relacionadas a ella. Se estima que su presencia quintuplica el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular (ACV)⁷⁹, triplica el riesgo de insuficiencia cardíaca^{6,80}, duplica la mortalidad⁷⁹, y aumenta el riesgo de demencia⁸¹.

La presentación clínica de la FA puede ser muy variable, y puede cursar de forma asintomática, debutar con una complicación o producir sintomatología diversa que produce una disminución de la calidad de vida de los pacientes que lo padecen⁸²⁻⁸⁴. Los síntomas más frecuentes son la disnea, cansancio, palpitaciones, opresión torácica, letargo, trastornos de sueño y estrés psicosocial⁸⁵. También puede ocasionar síntomas severos como hipotensión,

síncope, angina, cuadros de insuficiencia cardiaca o shock cardiogénico. Esta variabilidad depende de factores como el estado previo del corazón, el defecto del cese de la actividad auricular contráctil (lo que deriva en caída de gasto cardiaco y resulta importante sobre todo en patologías como por ejemplo la estenosis aórtica), de la respuesta del sistema nervioso vegetativo durante la crisis, así como de la frecuencia de la respuesta ventricular. De hecho, una respuesta ventricular elevada puede influir negativamente en la función ventricular izquierda y facilitar su deterioro, fenómeno descrito como taquimiocardiopatía, presente en aproximadamente un 20-30% de los pacientes con FA. Esta disfunción facilita cuadros de insuficiencia cardiaca, pero el deterioro de la fracción de eyección suele ser reversible una vez restaurado el ritmo sinusal^{86,87}.

Con el objetivo de proporcionar una herramienta simple para la evaluación sintomática de los pacientes, la EHRA (*European Heart Rhythm Association*) propuso una clasificación en el año 2007⁸⁸, posteriormente modificada en 2014⁸⁹. Por medio de esta herramienta el paciente se puede clasificar en 5 clases en función de las limitaciones que produce la arritmia (*Tabla 1*). Los autores que realizaron la modificación objetivaron que los síntomas de la clase 2b identificaron a los pacientes que se beneficiarían del mantenimiento del ritmo sinusal o control del ritmo cardiaco, por lo que proponen emplearlo como umbral para tomar decisiones, aunque esta indicación aún no ha sido validada por otros autores. Estudios posteriores han descrito que mientras un 25-40% de los pacientes con FA no tienen síntomas o estos son leves, un porcentaje considerable (15-30%) refiere síntomas graves o discapacitantes⁹⁰.

Tabla 1: Escala modificada de la *European Heart Rhythm Association* (EHRA) para la clasificación de síntomas de la FA.

Clase	Síntomas	Descripción
1	Ninguno	La FA no causa ningún síntoma
2 a	Leves	La actividad diaria no se ve afectada por los síntomas de la FA
2 b	Moderados	La actividad diaria no se ve afectada por los síntomas de la FA, pero estos suponen un problema para el paciente
3	Graves	La actividad diaria normal está afectada por los síntomas de la FA
4	Discapacitantes	Se interrumpe la actividad diaria normal

1.6. Diagnóstico

A pesar de que pueda parecer sencillo, con frecuencia el diagnóstico puede resultar dudoso y controvertido. Dado que no conocemos su mecanismo subyacente, el diagnóstico no es electrofisiológico, sino electrocardiográfico^{1,91}. El análisis del ECG de superficie revelará los 3 criterios que se deben analizar¹:

- . Intervalos RR irregulares, sin ningún patrón repetitivo (siempre que el nodo auriculoventricular [NAV] conduzca) .
- . Ausencia de ondas p claramente discernibles. Puede haber cierta actividad auricular que genere unas ondas, pero estas van variando en morfología, amplitud, longitud de ciclo y relación con el QRS.
- . La longitud de ciclo auricular, cuando es discernible, es variable (irregularidad auricular) y suele ser de una longitud de ciclo <200 ms (equivalente a >300 latidos por minuto [lpm]).

Otro aspecto a tener en cuenta es la duración mínima para considerar un episodio de las características previamente descritas como FA. Actualmente y de manera arbitraria, se aceptan 30 segundos como el intervalo mínimo para su diagnóstico¹. Esto tiene connotaciones clínicas y terapéuticas, como por ejemplo la eventual necesidad de anticoagulación en pacientes con episodios de menor duración, debate aún pendiente de esclarecer.

A pesar de que el diagnóstico como tal es electrocardiográfico, en todo paciente con FA es necesario complementar este con otras exploraciones⁹¹. El ECG de 12 derivaciones (y no solo tira de ritmo) está recomendado para explorar la presencia de defectos de conducción, isquemia y signos de cardiopatía estructural. Además, se considera necesario indicar un ecocardiograma transtorácico que descarte cardiopatía estructural y permita estimar los tamaños auriculares y la función ventricular, variables importantes para estimar en qué fase de progresión se encuentra la FA, así como para guiar la elección del tratamiento. Asimismo, se deben realizar determinaciones analíticas de hemograma, bioquímica renal y hepática, iones en sangre y hormonas tiroideas. Otras exploraciones no son necesarias de forma rutinaria, aunque deben indicarse ante algunas circunstancias.

1.7. Clasificación

Existen diversas clasificaciones de la FA, pero la más frecuentemente empleada, dado que se trata de una alteración de ritmo progresiva en el tiempo, es la clasificación basada en la duración de los episodios ⁹¹:

.FA paroxística: FA que termina espontáneamente o con intervención en menos de 7 días desde su inicio, con recurrencia variable de los episodios. Esta definición de las guías europeas supone un cambio de definición respecto a guías previas ^{92,93}, donde episodios que requerían cardioversión se consideraban persistentes (a pesar de una duración inferior a 7 días). Aún queda por ver si otras sociedades científicas adoptan este cambio de criterio.

.FA persistente: FA continua que se sustenta más allá de 7 días.

.FA persistente de larga evolución: FA continua de más de 1 año de duración.

.FA permanente: Se utiliza este término cuando se ha decidido no intentar o no se ha conseguido restablecer o mantener ritmo sinusal. No obstante, aceptar la FA representa una actitud que puede cambiar con el tiempo.

Esta distinción del tipo de FA es clínicamente relevante, ya que se corresponde bastante bien con la dependencia de determinados condicionantes mecánicos y su respuesta al tratamiento. Como se ha mencionado en apartados anteriores, en la FA paroxística prevalecen los desencadenantes, a menudo latidos de origen en las VP, por lo que el aislamiento de las VP ofrece mejores resultados que en otras formas de FA. En la FA persistente, la dependencia del sustrato mantenedor es mayor, y cuanto más tiempo lleve (FA persistente de larga duración) más avanzada está la enfermedad y presenta peores resultados a los tratamientos.

Por otro lado, es importante resaltar que cuando el ritmo sinusal se restablece por cardioversión (ya sea eléctrica o farmacológica), la duración real de los episodios no se puede conocer. Además, ambas formas (paroxísticas y persistentes) pueden coexistir en el mismo paciente. Si los pacientes sufren episodios tanto paroxísticos como persistentes, se empleará el tipo más frecuente para su clasificación ⁹¹.

La mayoría de pacientes comienzan con episodios autolimitados y paroxísticos, que inexorablemente con el tiempo se convierten en persistentes en muchos de ellos⁹⁴.

A pesar de no estar incluida en esa clasificación, no se debe olvidar la existencia de la denominada FA silente, que cursa con episodios asintomáticos, habitualmente paroxísticos, y que está detrás de muchos ACV criptogénicos⁹⁵.

Existen otros "tipos" de FA que no se incluyen en esta clasificación temporal. Se habla de FA diagnosticada por primera vez cuando se trata de un primer episodio de FA, independientemente de la duración de la arritmia o de la presencia y gravedad de los síntomas relacionados con la misma¹. La FA aislada hace referencia a la FA que aparece en pacientes menores de 60 años sin evidencia de patología cardiopulmonar clínica o estructural (por ecocardiograma) incluyendo la HTA o DM. No obstante, debido a la variabilidad de las definiciones, las guías aconsejan no utilizarlo para guiar decisiones terapéuticas^{91,92}. La FA no valvular se define como aquella que aparece en ausencia de estenosis mitral reumática¹, válvulas protésicas o reparación mitral⁹². Por último, también se describen otros patrones de FA en referencia a su causa subyacente (como p. ej. la FA en atletas, la FA focal o la FA postoperatoria), pero las últimas guías no aconsejan su uso en la práctica clínica debido a la falta de evidencia que lo respalda.

2.- TRATAMIENTO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

El objetivo de todo paciente con FA es doble: por una parte, el tratamiento de la arritmia en sí, que incluye a su vez la prevención y el control de factores de riesgo asociados a la FA y el tratamiento de la arritmia una vez se ha instaurado, y por otro, la prevención de las complicaciones tromboembólicas.

2.1. Prevención de fenómenos tromboembólicos

Las alteraciones funcionales (pérdida de función contráctil) y químicas (liberación de sustancias procoagulantes) que se producen durante la FA le confieren un estado de hipercoagulabilidad o protrombótico que facilitan la creación de coágulos^{96,97}. La manifestación clínica más frecuente y a la vez temida que produce la embolización de estos coágulos es el ictus isquémico cerebral, aunque también puede afectar a cualquier otra región. Es importante tener en cuenta que la creación y embolización de coágulos puede suceder en cualquier tipo de FA, por lo que el tratamiento preventivo es el mismo independientemente del tipo de FA (paroxístico, persistente o permanente)⁹⁸.

La anticoagulación oral (ACO) ha demostrado reducir el riesgo tromboembólico en todos los pacientes con FA⁹⁹ pero las complicaciones hemorrágicas que puede acarrear (especialmente el riesgo de sangrado intracraneal¹⁰⁰) hacen que se deba considerar el riesgo tromboembólico y el riesgo hemorrágico para cada paciente de forma individualizada. La decisión de anticoagular se tomará cuando el beneficio de la anticoagulación supere al riesgo de sangrado.

Existen diferentes escalas para calcular el riesgo embólico del paciente, derivados de grandes estudios realizados en pacientes con FA no valvular, entre las que destacan el CHADS₂, el ATRIA y el CHA₂DS₂-VASc¹⁰¹⁻¹⁰³. Estos modelos incluyen una combinación de factores que se ha demostrado que asocian riesgo tromboembólico en pacientes con FA. Entre estas escalas la más generalizada (y la que se recomienda en las últimas guías europeas y americanas) es el CHA₂DS₂-VASc, que asigna una puntuación a cada factor de riesgo que representan sus siglas (C= insuficiencia cardiaca, H= hipertensión arterial, A= 2 puntos si edad > 75 años, D= diabetes mellitus, S= stroke en inglés o ictus, con 2 puntos, V = enfermedad vascular, A= 1 punto si edad > 65 años y Sc= 1 punto para sexo femenino) para calcular el riesgo embólico y en consecuencia el

beneficio de iniciar la anticoagulación¹⁰³. Con esta escala podemos dividir a los pacientes en 3 grandes grupos: aquellos con una puntuación de 0, de 1 o ≥ 2 en hombres y ≥ 3 en mujeres. Cuando el CHA₂DS₂-VASc es ≥ 2 en hombres y ≥ 3 en mujeres con FA no valvular, existe consenso para recomendar el inicio de la terapia anticoagulante^{91,92} ya que todos los estudios realizados hasta la fecha coinciden que el beneficio supera el riesgo en prácticamente todos los pacientes¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. La actuación en pacientes con una puntuación de 1 es más controvertida, ya que están poco representados en ensayos clínicos y el punto asignado no tiene el mismo valor. Por ejemplo, si el punto se debe únicamente al sexo femenino se aconseja no anticoagular. En los pacientes varones con una puntuación de 1 y mujeres con una puntuación de 2, las guías aconsejan considerar el inicio de la terapia anticoagulante, aunque recalcan la importancia del juicio clínico en cada caso en particular para tomar la decisión terapéutica de estos pacientes. Por último, se estima que los pacientes sin factores de riesgo, es decir, aquellos con una puntuación de 0 no se benefician del tratamiento antitrombótico. En lo que respecta a pacientes con FA valvular (estenosis mitral moderada o grave, así como la presencia de válvulas protésicas mecánicas), se recomienda el tratamiento con fármacos antivitaminas K (AVK) en todos los pacientes. Además de los factores de riesgo mencionados y ya incluidos en las escalas de riesgo, puede que en un futuro factores como los biomarcadores se puedan utilizar para una mejor estratificación de los pacientes¹⁰⁷.

La evaluación del riesgo de sangrado más empleado en la práctica clínica es el sistema HAS-BLED (H= hipertensión, A= alteración de la función renal o hepática [1 punto para cada uno], S= ictus, B= historia o predisposición de sangrado, L= INR lábil, E= edad superior a 65 años, D= consumo de fármacos o alcohol simultáneo y excesivo [1 punto para cada uno])¹⁰⁸. Cada factor suma un punto, considerándose riesgo elevado cuando la puntuación suma ≥ 3 . Ello no implica una razón para no iniciar o suspender la anticoagulación, pero se considera un signo de alerta para tener precaución y controlar los factores que generan esa puntuación¹⁰⁹. A pesar de que se trata de una escala con moderado poder predictivo, los estudios que lo han comparado con otras escalas la avalan como la más fidedigna^{109,110}.

2.1.1. Fármacos antitrombóticos

No es objeto de este trabajo profundizar en el tratamiento anticoagulante de los pacientes con FA, por lo que se describen someramente las opciones terapéuticas disponibles hoy en día.

2.1.1.1. Antagonistas de la Vitamina K: warfarina, acenocumarol o Sintrom® en nuestro medio

Bloquean de forma lenta la formación de múltiples factores activos de la coagulación que dependen de la vitamina K, y debido a su estrecha ventana terapéutica requieren una monitorización periódica para individualizar las dosis según análisis de laboratorio. Numerosos estudios han demostrado su utilidad para disminuir el riesgo tromboembólico, con una reducción de hasta un 64% de eventos que avala su uso⁹⁹.

A pesar de haber sido y de seguir siendo los fármacos más empleados en la práctica clínica, presentan una serie de limitaciones de gran relevancia: por un lado presentan interacciones farmacológicas y alimenticias frecuentes, y por otro existen características clínicas e incluso genéticas que condicionan la estabilidad de la anticoagulación dentro del rango terapéutico recomendado. En este contexto cabe resaltar que la protección frente a los ACV se produce cuando el paciente se encuentra con un INR (*international normalized ratio*) entre 2 y 3¹¹¹. Los pacientes con mal control de la anticoagulación, estimado mediante el tiempo en el que el paciente se encuentra en rango terapéutico (TRT), tienen mayor posibilidad de complicaciones, tanto embólicas como hemorrágicas¹¹² y se estima que el porcentaje de pacientes con un inadecuado control de la anticoagulación podría llegar a ser hasta de un 40%¹¹³.

Debido a la importancia de mantener niveles de anticoagulación estables y en rango se ha propuesto la escala SAME-TT₂R₂ basada en variables clínicas (sexo femenino, edad <60 años, al menos dos comorbilidades, estrategia de control de ritmo, tabaquismo y raza) que predice el inadecuado control de la ACO¹¹⁴.

Por lo previamente expuesto, es recomendable identificar a aquellos pacientes que tienen una mayor probabilidad de no conseguir una anticoagulación óptima con fármacos AVK, ya que se asocian a una mayor tasa de eventos embólicos y hemorrágicos¹¹².

2.1.1.2. Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD): Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban y Edoxaban

Hoy en día se dispone de 4 fármacos anticoagulantes orales directos, denominados ACOD (anticoagulantes de acción directa). Actúan como inhibidores directos de la trombina (dabigatran) o como inhibidores directos del factor X activado (rivaroxaban, apixaban y edoxaban). Su eficacia fue demostrada por medio de ensayos clínicos en los que se comparaba cada uno de ellos frente a la warfarina (RELY¹¹⁵, ROCKET-AF¹¹⁶, ARISTOTELE¹¹⁷ y ENGAGE¹¹⁸). Posteriores metaanálisis han concluido que los ACOD se asocian a una significativa reducción de ACV, embolismos sistémicos y sangrado mayor, a una reducción del ACV hemorrágico, y a una disminución de la mortalidad por todas las causas¹¹⁹.

Todos los ACOD presentan un rápido inicio de acción y menor probabilidad de interacciones con otros fármacos o alimentos, pero su principal valor terapéutico radica en un margen terapéutico amplio que permite una anticoagulación uniforme, predecible y fiable desde la primera dosis y hace innecesarios los controles sistemáticos que requieren los AVK. No obstante, presentan una semivida corta, por lo que la adherencia al tratamiento resulta crucial para conseguir el beneficio deseado. Por otro lado, todos los ACOD tienen mayor o menor eliminación renal, por lo que en general se aconseja realizar pruebas periódicas para evaluar la función renal y no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia renal severa¹¹⁵⁻¹¹⁸. Tampoco ha sido aprobado su uso en pacientes con valvulopatía mitral o prótesis valvulares, en los que los AVK siguen siendo la única opción terapéutica.

No existen ni parece que vayan a existir ensayos comparativos directos entre los ACOD para decidir cuál es el mejor de los cuatro, por lo que la decisión se debe basar en las características individuales de los pacientes, tolerabilidad y dosificación del fármaco, que se resumen brevemente en la *Tabla 2*.

Las ventajas que ofrecen los ACOD los han posicionado como tratamiento de primera elección cuando existe indicación para iniciar la anticoagulación en las últimas guías europeas⁹¹. No obstante, a pesar de que su uso en la práctica clínica aumenta rápidamente, se estima que en España la cifra de su utilización no supera el 20%¹²⁰. Estas cifras resultan alarmantes teniendo en cuenta que las cifras de pacientes con FA no valvular mal anticoagulados supera el 40%¹¹³.

Tabla 2: Principales características de los anticoagulantes de acción directa.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Nombre comercial	Pradaxa®	Xarelto®	Eliquis®	Lixiana®
Dosis (mg)	150/12h, 110/12 h	20/24h, 15/24h	5/12h, 2,5/12h	60/24h, 30/24h
Eliminación renal	80%	33%	30%	50%
Reducción de dosis con	Verapamil, amiodarona, quinidina, peso <60kg edad>80; 75-79 si HASBLED ≥ 3, ACICr 30-50ml/min	Quinidina, AclCr<50 y > 30ml/min	Diltiazem, 2 criterios de : edad <80, <60kg o Cr 1,5mg/dl	Verapamil, quinidina Inhibidores Pgp: eritromicina, dronedarona, ciclosporina, ketokonazol, AclCr 30-50 ml/min
No administrar junto a	Dronedarona, ciclosporina, tracolimus, inhibidores de proteasa, azoles, rifampicina, carbamacepina, fenobarbital	Dronedarona, azoles, inhibidores de proteasa	Azoles, inhibidores proteasa, rifampicina, carbamacepina, fenobarbital	Rifampicina, carbamacepina, fenobarbital
No administrar si	AclCr <30ml/min	AclCr<30ml/min	AclCr <30ml/min	AclCr <30ml/min
Precauciones	Evaluación periódica de la función renal (antes y durante)		Pruebas hepáticas antes de su inicio	Pruebas hepáticas antes de su inicio
Puntos Fuertes**	Máxima eficacia frente ictus isquémico (150) Máxima seguridad frente hemorragia (110)	Dosis única	Máxima seguridad frente hemorragia No dispepsia Menor eliminación renal	Máxima seguridad frente hemorragia (60) No dispepsia

ACICr: aclaramiento de creatinina, Cr: creatinina sérica. En general se aconseja no utilizar ninguno de los ACOD en insuficiencia renal severa. **Los puntos fuertes derivan de observaciones y opiniones de diversos autores, dado que no existen datos comparativos reales entre los ACOD.

Debido a su alto coste económico agudo, y con el fin de regular la elección de uno de los dos tipos de anticoagulantes, el ministerio de Sanidad Español ha publicado varios informes (en 2013 y 2016) sobre criterios y recomendaciones generales para el uso de lo nuevos ACO en la prevención del ictus y la embolia sistémica. En ellos mantiene a los AVK como tratamiento de primera elección y coloca a los ACOD como una alternativa en situaciones específicas^{121,122}.

Por último, parece que el argumento en contra de los ACOD por la ausencia de antídoto desaparecerá en breve, dado que parece inminente la disponibilidad de nuevos antídotos como el andexanet alfa¹²³ o la aripazina¹²⁴, además del ya comercializado idurizumab¹²⁵ para el dabigatran.

2.1.1.3. Tratamiento con antiplaquetarios

Está demostrado que el tratamiento con AVK es superior al tratamiento antiagregante para la reducción de eventos tromboembólicos, tanto en monoterapia como en doble terapia (aspirina y clopidogrel)^{126,127}. En cuanto a los ACOD, el apixaban es el único que se ha comparado con aspirina, con resultados favorecedores para el primero¹²⁸. Además, el uso de antiagregantes aumenta el riesgo de sangrado, con tasas de sangrado similares a los que presentan los ACO¹²⁷⁻¹²⁹.

Debido a estas razones, las últimas guías europeas no recomiendan el uso de tratamiento antiagregante para profilaxis tromboembólica en la FA.

2.1.2. Cierre de orejuela izquierda

Dado que la orejuela izquierda es la principal fuente de trombos en pacientes con FA no valvular¹³⁰, su oclusión surgió como terapia no farmacológica para prevención de fenómenos embólicos, especialmente en aquellos pacientes con complicaciones o contraindicaciones para el tratamiento con ACO. La exclusión se puede realizar quirúrgicamente o de forma percutánea. Con este último fin existen dos dispositivos en uso en España, el sistema Watchman de Boston Scientific y el sistema Amplatzer Amulet de Abbott.

Se ha demostrado que la oclusión de la orejuela puede reducir el riesgo de ACV en pacientes con contraindicaciones para la ACO^{131,132}, aunque todavía con altas tasas de complicaciones relacionadas con el procedimiento^{133,134}.

En el momento actual, las guías europeas recomiendan que se puede considerar el cierre de orejuela para pacientes con alto riesgo de ictus y contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante crónico pero con un grado de indicación IIb. No obstante, recalcan la necesidad de estudios que evalúen su verdadera utilidad en pacientes que realmente no son candidatos a anticoagulantes o que hayan sufrido un ACV durante el tratamiento con ACO, así como estudios comparativos con los ACOD.

2.2. Tratamiento de la arritmia

2.2.1. Prevención y tratamiento de los factores de riesgo

Uno de los aspectos esenciales del tratamiento consiste en prevenir la aparición

y desarrollo de agentes causales ligados al aumento de riesgo de FA, así como conseguir un control óptimo de las comorbilidades asociadas.

La mayoría de medidas que tienen impacto en la prevención de FA se relacionan con los hábitos de vida, e incluyen una alimentación saludable, la práctica moderada de ejercicio físico o evitar el tabaquismo y consumo excesivo de alcohol. Además de controlar agentes causales de la FA (como los hábitos tóxicos) estas recomendaciones reducen el riesgo de obesidad, así como la aparición de HTA y DM, que aumentan el riesgo de FA y de cardiopatías, que igualmente aumenta la probabilidad de presentar la arritmia.

La pérdida de peso en pacientes obesos es (o debería ser) un pilar del tratamiento. Se ha comprobado que la reducción de peso intensiva y mantenida, además de controlar otros factores de riesgo cardiovascular, lleva a menos recurrencias y síntomas de la FA ^{135,136}.

En esta línea, el control de factores de riesgo que asocia el SAOS, y su tratamiento mediante ventilación con presión positiva también pueden reducir las recurrencias arrítmicas ^{19,137}.

Otro factor crucial que debe formar parte del tratamiento integral del paciente es el buen control de la presión arterial, ya que una tensión arterial elevada aumenta el riesgo de FA (además del riesgo cardiovascular general), así como el riesgo de ACV y complicaciones hemorrágicas. Su adecuado tratamiento reduce la incidencia de FA, especialmente cuando se realiza con fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina como los IECA/ARA2 y en pacientes con insuficiencia cardiaca o hipertrofia ventricular izquierda ¹³⁸⁻¹⁴⁰.

Asimismo, los bloqueadores de los receptores de la aldosterona también han mostrado reducir la incidencia de FA en pacientes con disfunción ventricular e insuficiencia cardiaca en combinación con los IECA y los betabloqueantes ¹⁴¹.

Los betabloqueantes se asocian a una reducción de FA de nueva aparición en pacientes con insuficiencia cardiaca que están en ritmo sinusal ¹⁴², así como las recurrencias sintomáticas de la FA ¹⁴³, aunque esto pueda deberse a que debido al control de frecuencia los episodios sean asintomáticos.

Otros fármacos como las estatinas han mostrado cierto efecto en la FA postoperatoria ¹⁴⁴ sin efectos en otros contextos. De igual modo, fármacos como los ácidos grasos omega 3 tampoco han demostrado un efecto convincente ¹⁴⁵.

2.2.2. ¿Control de frecuencia o control de ritmo?

La decisión de optar por mantener el ritmo sinusal o actuar únicamente sobre el control de la respuesta ventricular durante FA sigue siendo un tema actual sujeto a controversia.

Los diversos estudios comparativos (entre los que destacan el AFFIRM y el RACE) entre el control de ritmo mediante fármacos antiarrítmicos (FFAA) y el control de frecuencia con tratamiento anticoagulante¹⁴⁶⁻¹⁵⁰, así como metaanálisis posteriores¹⁵¹, no han encontrado diferencias significativas entre ambas estrategias, aunque sí cierta tendencia favorable al control de frecuencia. Esto podría explicarse por los efectos adversos de los FFAA empleados y por el aumento de eventos en el grupo de control de ritmo al retirar el tratamiento anticoagulante de forma precoz.

No obstante, análisis posteriores han mostrado datos favorables al control de ritmo. El análisis por subgrupos del metaanálisis de Chatterjee et al. ha mostrado una reducción de mortalidad en pacientes menores de 65 años en el brazo de control de ritmo¹⁵¹ y un subanálisis del estudio AFFIRM indica que mantener el ritmo sinusal (independientemente del brazo de tratamiento) se asocia a mejor pronóstico¹⁵². En esta misma línea, se ha objetivado que la capacidad de ejercicio y la calidad de vida mejoran con el mantenimiento del ritmo sinusal^{153,154}.

El corto seguimiento de la mayoría de estudios se postula como otro factor que pueda influir en los resultados generales neutros demostrados hasta el momento. De hecho, hay estudios observacionales que demuestran superioridad del control de ritmo a partir de los 4 años de seguimiento¹⁵⁵.

Otro aspecto a destacar es que los estudios comparativos entre ambas estrategias se desarrollaron antes de que la ablación con catéter fuese una práctica común como lo es hoy en día. Estudios en marcha como el EAST¹⁵⁶ y el CABANA¹⁵⁷ arrojarán luz sobre si el tratamiento moderno para el control del ritmo cardiaco (que incluye la ablación con catéter), el tratamiento combinado y el inicio precoz de los tratamientos llevan a una reducción de las complicaciones cardiovasculares.

Como norma general, la decisión de control del ritmo o de la frecuencia deberá ser individualizada, teniendo en cuenta las características del paciente,

evolución de la arritmia y sintomatología asociada, así como sus preferencias. También hay que tener presente que ambas estrategias pueden fallar a corto y largo plazo, por lo que decisiones alternativas a la inicial deben ser reconsideradas en cada caso en particular.

2.2.2.1. Tratamiento para control de frecuencia

En pacientes con FA, la respuesta ventricular se controla por las propiedades de conducción del NAV. Dado que en ausencia de tratamiento la respuesta ventricular puede llegar a ser muy rápida y esto puede resultar nocivo (por su capacidad para producir alteraciones hemodinámicas y sintomatología), el control de la frecuencia es un pilar fundamental del tratamiento de la FA.

Lo que queda menos establecido es el corte de frecuencia cardiaca permitido. Tras el estudio RACE II¹⁵⁸, las guías recomiendan un control laxo (considerado como frecuencia cardiaca en reposo <110 lpm) salvo que el paciente persista sintomático a pesar del mismo (lo cual por otra parte no es infrecuente¹⁵⁹), en cuyo caso se recomienda un control más estricto de dicha frecuencia.

2.2.2.1.1. Fármacos para el control de frecuencia

Para el control de la frecuencia cardiaca se utilizan los betabloqueantes, los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (verapamilo y diltiazem) y la digoxina.

Los betabloqueantes bloquean los receptores adrenérgicos y son los fármacos de primera línea para el control de la frecuencia cardiaca en todos los pacientes⁹¹ (incluidos aquellos con insuficiencia cardiaca), por su gran utilidad para el control de la respuesta ventricular en respuesta al ejercicio físico o estrés.

Los calcioantagonistas no dihidropiridínicos proporcionan un razonable control de la frecuencia cardiaca de los pacientes con FA, aunque se debe evitar su uso en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida debido a su efecto inotrópico negativo¹⁶⁰. Se emplean principalmente cuando no se toleran o están contraindicados los betabloqueantes.

En cuanto a la digoxina, aunque consigue peor control de la respuesta ventricular (especialmente con los esfuerzos), puede ser útil en pacientes con

escasa actividad, insuficiencia cardiaca o hipotensión arterial. Su uso se ha puesto en tela de juicio recientemente por la aparición de estudios que la asociaban a mayor mortalidad^{161,162}, que se puede explicar por dosis excesivas, por lo que la tendencia actual es recomendar su uso a dosis bajas en asociación de otros fármacos cuando no se consigue buen control de la frecuencia en monoterapia con los mismos.

Por último, la amiodarona también puede utilizarse para control de frecuencia, ya que produce enlentecimiento de la conducción por el NAV. No obstante, debido a sus efectos adversos se reserva como última opción y se aconseja utilizarla únicamente cuando el objetivo de frecuencia cardiaca no se consigue con tratamiento combinado con betabloqueantes o calcioantagonistas más digoxina.

2.2.2.1.2. Marcapasos y ablación del nódulo auriculoventricular

La indicación de marcapasos puede resultar de utilidad para optimizar el tratamiento frenador o realizar posteriormente una ablación del NAV. Esta última indicación se restringe a pacientes en los que no se consigue un adecuado control de síntomas (ya sean palpitaciones, clínica de insuficiencia cardiaca o sospecha de taquimiocardiopatía) bajo tratamiento farmacológico de la frecuencia cardiaca o mediante intervenciones para el control de ritmo. El implante de marcapasos y ablación del NAV son procedimientos relativamente simples y con bajo riesgo a largo plazo, sobre todo cuando el marcapasos se implanta semanas antes y se programa a frecuencias elevadas transitoriamente tras la ablación^{163,164}. En pacientes seleccionados, la ablación del NAV y el implante de un marcapasos han mostrado mejoría de los parámetros de capacidad de ejercicio, función ventricular, calidad de vida, síntomas relacionados con la FA y visitas e ingresos hospitalarios¹⁶⁵.

2.2.2.2. Control del ritmo cardiaco

Cuando se opta por mantener el ritmo sinusal, la actuación se puede plantear temporalmente como el control agudo del ritmo cardiaco o como tratamiento a largo plazo. Con este último fin existen dos opciones principales, que consisten en la administración de FFAA por un lado y la ablación con catéter por otro, así como combinaciones de ambas.

2.2.2.2.1. Restauración aguda del ritmo sinusal

Existen dos posibilidades para conseguir restaurar el ritmo sinusal de forma aguda: los FFAA (cardioversión farmacológica) o la CVE (cardioversión eléctrica).

Los FFAA pueden restaurar el ritmo sinusal en aproximadamente el 55% de los pacientes con FA de reciente aparición¹⁶⁶. La administración de flecainida y propafenona (tanto por vía intravenosa como oral) es eficaz para la cardioversión farmacológica¹⁶⁷, pero su uso está restringido a pacientes sin cardiopatía estructural. Además, con ambos fármacos se puede indicar su autoadministración, estrategia denominada "pill in the pocket". Esto puede resultar atractivo para pacientes seleccionados con episodios poco frecuentes de FA paroxística, una vez establecida previamente la seguridad de esta estrategia en el hospital¹⁶⁸.

El vernakalant es un nuevo antiarrítmico para pacientes con FA de menos de 7 días, que se puede emplear en presencia de insuficiencia cardiaca leve (NYHA I-II) y pacientes con cardiopatía isquémica, siempre que no presenten hipotensión arterial o estenosis aórtica grave. Presenta una eficacia descrita del 50-70% de manera rápida y segura¹⁶⁹.

Por último, la amiodarona se puede emplear en pacientes con insuficiencia cardiaca o cardiopatía isquémica.

En cuanto a la CVE, revierte rápida y eficazmente la FA a ritmo sinusal y es el método de elección para pacientes con grave deterioro hemodinámico y FA de nueva aparición. La tasa de conversión a ritmo sinusal (aunque sea transitoria) es muy alta (90%)¹⁷⁰, y su eficacia puede incrementarse aumentando la intensidad de la descarga inicial, administrando choques bifásicos, modificando la posición de los parches o administrando FFAA previos o durante el procedimiento^{171,172}. Además, los antiarrítmicos administrados antes del procedimiento incrementan la probabilidad de mantener el ritmo sinusal a largo plazo¹⁷³. Para su realización se requiere ayuno previo, sedación y monitorización continua de la presión arterial y la oximetría¹⁷⁴.

Independientemente del método de cardioversión, dado que por sí sola conlleva un riesgo inherente de ACV en pacientes no anticoagulados¹⁷⁵, en ambos casos se debe tener en cuenta la necesidad de anticoagulación. Los

pacientes que lleven más de 48 horas o si se desconoce cuándo empezó la arritmia, deben estar anticoagulados durante al menos 3 semanas antes de la cardioversión y con un INR entre 2 y 3 para los AVK, y después continuar con el tratamiento durante al menos 4 semanas más (salvo aquellos con indicación de ACO crónica, en quienes esta se debe mantener indefinidamente). Otra opción para realizar una cardioversión precoz es la realización de un ecocardiograma transesofágico, que puede excluir la presencia de la mayoría de trombos intracavitarios y así permitir la cardioversión inmediata¹⁷⁶. Los ACOD muestran datos de seguridad en pacientes tratados crónicamente con estos fármacos¹⁷⁷, además de reducir el tiempo de espera hasta la cardioversión¹⁷⁸.

2.2.2.2.2. Fármacos antiarrítmicos a largo plazo

A pesar de que los FFAA muestran una eficacia limitada para el mantenimiento del ritmo sinusal a medio y largo plazo, y su uso se vea limitado por sus efectos adversos (con frecuencia en forma de proarritmia)¹⁴⁷⁻¹⁵², su empleo sigue siendo el método más empleado como tratamiento preventivo de la FA. Debido a sus limitaciones, el objetivo del tratamiento debe ser la reducción del número, duración y sintomatología de los episodios de FA, más que su completa desaparición¹⁴³.

Las recomendaciones de la guías consideran el tratamiento antiarrítmico en pacientes con FA recurrente (sea paroxística o persistente) con síntomas significativos a pesar de un adecuado control de la frecuencia durante los episodios. Estas indicaciones se basan en la existencia de varios metaanálisis y revisiones sistemáticas que han confirmado la limitada eficacia de los FFAA, a la vez que plantean señales de preocupación en relación con los efectos adversos y mortalidad derivada de estos^{143,179,180}.

La prescripción de un fármaco antiarrítmico debe ser meditada e individualizada para cada paciente, siendo la seguridad el primer principio a prevalecer. El fármaco a administrar se elige en función de la presencia o no de cardiopatía y en función del tipo y grado de esta. En la *Figura 1* se recoge un esquema de la últimas guías. Como se puede observar, la amiodarona (a pesar de haber demostrado su eficacia^{143,181}) se relega muchas veces a última elección debido a sus frecuentes efectos adversos¹⁸².

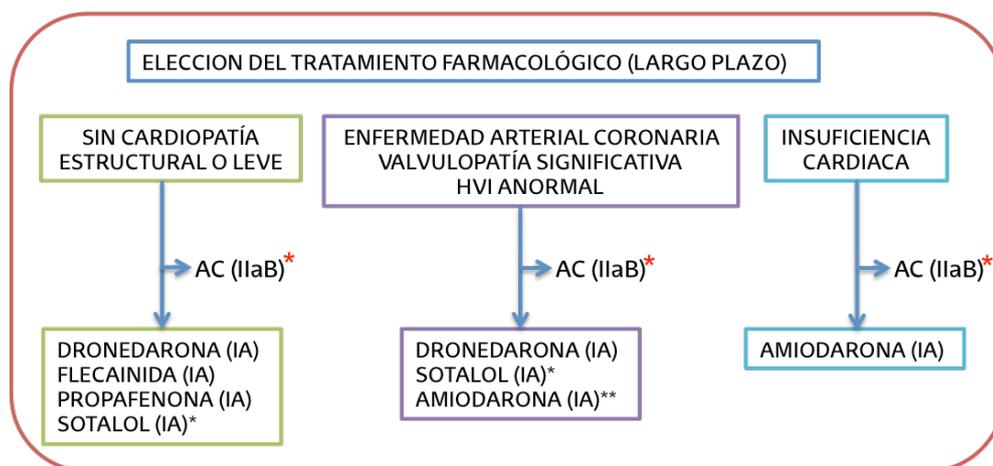


Figura 1: Elección del tratamiento farmacológico en función de la presencia y tipo de cardiopatía (adaptado de las guías europeas de FA del 2016). AC: ablación con catéter. * En todos los casos queda a elección del paciente la posibilidad de optar por la AC, con una indicación IIaB, aunque en pacientes con insuficiencia cardíaca y taquimiocardiopatía, la AC constituye la primera línea de tratamiento.* El sotalol requiere evaluación del riesgo proarrítmico.** La amiodarona se relega a segunda línea de tratamiento por sus efectos secundarios.

A continuación describiremos brevemente los principales FFAA que se emplean como tratamiento de la FA en nuestro entorno. Sus dosis habituales, efectos adversos principales y signos de alerta se muestran en la *Tabla 3*.

. **Flecainida y propafenona:** Pertenecen al grupo de fármacos inhibidores del canal de sodio. Solo deben administrarse en pacientes sin cardiopatía estructural, en los que son efectivos y seguros^{173,181}, pero están contraindicados en aquellos con cardiopatía¹⁸³. El uso de estos medicamentos requiere el uso concomitante con un bloqueante del NAV, dado que pueden convertir la FA a flúter auricular (denominado flúter IC) y ellos no enlentecen la respuesta del NAV, pero sí la del propio flúter, lo que puede facilitar una conducción muy rápida de esta última arritmia a los ventrículos.

. **Amiodarona:** Es un fármaco bloqueante multicanal con diversos mecanismos de acción, lo que lo convierte en el fármaco antiarrítmico más eficaz actualmente disponible^{143,181}. No obstante, su uso está limitado por sus múltiples y frecuentes efectos adversos¹⁸². A nivel cardiovascular produce bradicardia, enlentecimiento del NAV y prolongación del intervalo QT, aunque son más frecuentes sus efectos extracardiacos. Requiere vigilancia hepática, pulmonar y tiroidea por su toxicidad en estos órganos. La toxicidad hepática se manifiesta por elevación de transaminasas, la toxicidad pulmonar se puede manifestar de forma aguda (hipersensibilidad aguda) o como proceso crónico con fibrosis intersticial. A nivel tiroideo puede producir tanto hipotiroidismo

como hipertiroidismo, efectos que pueden persistir después de interrumpir la terapia, debido a su vida media muy larga por depósito en el tejido adiposo.

. **Dronedaron:** Es un fármaco diseñado para parecerse a la amiodarona pero con menos efectos adversos. Actúa como bloqueador multicanal con eficacia superior al placebo¹⁸⁴ pero inferior a la amiodarona¹⁸⁵. Está contraindicada para pacientes con insuficiencia cardiaca, disfunción ventricular izquierda grave o FA permanente (como frenador)^{186,187}. Su perfil de seguridad lo sitúa como uno de los fármacos de primera elección, aunque se creó cierto revuelo tras la advertencia emitida por la FDA en relación a algunos casos descritos de hepatotoxicidad¹⁷⁹. Con objeto de reducir los efectos adversos y optimizar su eficacia, se ha probado el uso combinado de una dosis baja de dronedarona combinada con ranolazina y se ha demostrado su eficacia con un buen perfil de seguridad¹⁸⁸, pero de momento no existe suficiente evidencia para su recomendación¹⁸⁹.

. **Sotalol:** Es un bloqueador de potasio con efecto betabloqueante no selectivo. Posee pocos efectos secundarios no cardiovasculares, pero prolonga el intervalo QT y produce bradicardia, lo que le confiere importante potencial proarrítmico en población de riesgo^{190,191}. No obstante, hay estudios que avalan su eficacia y seguridad¹⁹¹.

Otros fármacos como la quinidina y disopiramida son menos empleados para el control del ritmo cardiaco. Este último puede ser útil en la FA mediada por un efecto vagal (en atletas o durante el sueño)¹⁹².

Tabla 3: Dosis, contraindicaciones y precauciones principales, y signos de alerta de los principales FFAA.

Fármaco	Dosis	Contraindicaciones y precauciones	Signos de alerta *
Flecainida (clase I)	100/12h	<i>Contraindicada</i> si AclCr < 50 mg/ml, hepatopatía CI o FEVI reducida. <i>Precaución</i> si ENS, ENAV o trastornos de conducción. Inhibidores del CYP2D6 (p.ej. fluoxetina, ADT) aumentan su concentración	Prolongación QRS basal >25%
Propafenona (clase I)	150-300/8h	<i>Contraindicada</i> si CI o FEVI reducida. <i>Precaución</i> si ENS, ENAV o trastornos de conducción, afección renal o hepática y asma. Aumenta la concentración de digital y warfarina	Prolongación QRS basal >25%
Amiodarona (clase III)	600 en 4sem 400mg 4sem, 200ng/24h	<i>Precaución</i> con fármacos que prolongan el intervalo QT, ENS o NAV y trastornos de conducción. <i>Reducir</i> dosis de AVK y digital. Aumento de riesgo de miopatía con estatinas. <i>Precaución</i> si enfermedad hepática preexistente	Prolongación QT >500ms
Dronedarona (clase III)	400mg/12h	<i>Contraindicada</i> si NYHA III-IV, insuficiencia cardíaca inestable, tratamiento fármacos que prolongan el intervalo QT o inhibidores potentes CYP3A4 (p.ej. verapamilo, diltiazem, azoles) y AclCr < 30 mg/ml. <i>Reducir</i> dosis de digital, bbloq, algunas estatinas. Aumento de Cr de 0,1-0,2 mg/dl común, no refleja deterioro de función renal. <i>Precaución</i> si enfermedad hepática preexistente	Prolongación QT >500ms
Sotalol (clase III)	80-160/12h	<i>Contraindicado</i> si HVI significativa, insuficiencia cardíaca sistólica, asma, prolongación preexistente del QT, hipopotasemia, AclCr < 50 mg/ml. <i>Ajustar</i> dosis con cuidado si alteración renal moderada	Prolongación QT >500ms, prolongación QT > 60ms

AclCr: aclaramiento de creatitina, CI: cardiopatía isquémica, FEVI : fracción de eyección de ventrículo izquierdo, ENS: enfermedad nodo sinusal, ENAV: enfermedad del nodo auriculoventricular, ADT: antidepresivos tricíclicos, AVK: antivitaminas K, IC: insuficiencia cardíaca, bbloq:betabloqueantes, Cr: creatitina, HVI: hipertrofia ventricular izquierda.

Además de los FFAA descritos, están en estudio otros fármacos como la celivarona y la budiodarona (derivados de la amiodarona)¹⁹³ o el MK-0448, el XEN-D0101 y el AVE0118 (fármacos selectivos auriculares)⁹¹.

Por último, dado que los FFAA además de su efecto antiarrítmico poseen riesgo de inducir arritmias (efecto proarrítmico), las guías recomiendan la realización de ECG de 12 derivaciones de forma periódica para identificar aquellos pacientes de riesgo, estrategia que ha demostrado su eficacia en algunos estudios^{173,190,194}.

2.2.2.2.3. Ablación con catéter

Como se ha descrito en el apartado previo, los FFAA pueden ser eficaces a largo plazo solo en una minoría de pacientes con FA, sin olvidar los efectos secundarios que puede asociar su uso prolongado. En este escenario, la ablación percutánea con catéter, propuesta hace años, ha supuesto un avance muy importante en el tratamiento de la FA, dado que en pacientes seleccionados, se ha demostrado que es más efectiva que el tratamiento con FFAA¹⁹⁵⁻¹⁹⁸. Además, los datos de eficacia y seguridad demostrados han hecho que se establezca como una alternativa eficaz para mantener el ritmo sinusal, aspecto que se ve reflejado por niveles de evidencia más elevados en las sucesivas guías de FA^{91,92,199}. No obstante, hay que tener en cuenta que existen diferentes tipos de FA y pacientes con características muy diversas, por lo que no se puede generalizar la técnica a todos ellos. En primer lugar, hay que valorar si está indicado proceder a la ablación de FA, y una vez decidido que el paciente puede ser candidato, se debe valorar la estrategia que más va a favorecer a ese paciente en particular.

a) Indicaciones de la ablación

A la hora de indicar la ablación con catéter, conviene tener en cuenta dos aspectos relevantes. Primero, la fase de la enfermedad: si la FA es paroxística, persistente o persistente de larga evolución, el tamaño de la AI y lo prolongado de la historia de FA. En general, cuanto más avanzada la enfermedad, mayor tamaño de AI y mayor tiempo en FA persistente, peores son los resultados. Segundo, la experiencia del operador y del centro donde se va a realizar la intervención, ya que la mayoría de los estudios publicados sobre los que se sustentan las indicaciones actuales se refieren a resultados de centros con gran experiencia^{2,91}. Además, la mayoría de los estudios aleatorizados publicados incluyen a pacientes muy seleccionados con FA paroxística, con edades de 50-55 años, diámetro auricular medio de 40mm y sin cardiopatía estructural, lo que subraya la importancia en la selección de pacientes candidatos para la ablación. Por último, hay que tener presente que la ablación con catéter es una técnica cada vez más demandada pero no exenta de complicaciones, que se sitúan entre un 2,9 - 7%^{2,91,200}. Por ello, toda indicación se debe establecer después de sopesar y discutir con el paciente los posibles riesgos y beneficios.

En las guías de actuación en FA, las indicaciones se clasifican en función del tipo de FA que presenta el paciente:

. Indicaciones de ablación en FA paroxística

El paciente con FA paroxística sintomática recurrente, con AI no dilatada, sin cardiopatía estructural y sin factores de riesgo cardiovascular asociados es a priori el candidato ideal para ablación de FA. En pacientes con FA sintomática la ablación con catéter se considera una indicación IA cuando es refractaria al menos a 1 fármaco antiarrítmico de clase I o III, y una indicación IIaB como tratamiento de primera línea^{201,202}. Cuanto más precoz sea la intervención, mejores resultados se pueden conseguir, evitando el remodelado auricular y la progresión a FA persistente.

. Indicaciones de ablación en FA persistente

En la FA persistente los resultados de la ablación con catéter son inferiores a los resultados en FA paroxística, reflejo de una enfermedad avanzada y sin la técnica idónea conocida para su abordaje. Por ello, se considera que la ablación con catéter es razonable para la FA persistente sintomática que no responde o cuando el paciente no tolera al menos un fármaco antiarrítmico de clase I o clase III, con una indicación clase IIa y nivel de evidencia C⁹¹. Se podría considerar como tratamiento de primera línea siempre en casos seleccionados y centros con amplia experiencia, con indicación clase IIb y nivel de evidencia C².

. Indicaciones de ablación en FA asintomática

El principal beneficio de la ablación es la mejoría en la calidad de vida como resultado de la eliminación de los síntomas relacionadas con la arritmia, por lo que las guías actuales no contemplan la FA asintomática como indicación de ablación. De la misma manera, el deseo de retirar la ACO no debe ser un criterio de selección⁹¹. No obstante, está por ver si la ablación con catéter puede mejorar la supervivencia o reducir los ACV a largo plazo, por lo que futuras evidencias pueden cambiar las indicaciones actuales^{156,157}.

b) Técnicas de ablación

El aislamiento eléctrico de las VP constituye el principal objetivo de la ablación con catéter^{1,2,91,92,203}. No obstante, aún queda por definir una estrategia óptima aplicable a todas las formas de FA, desde paroxística a persistente de larga evolución, así como tampoco se conoce el mejor abordaje tras las recurrencias post-procedimiento.

A continuación describiremos brevemente las diversas técnicas complementarias a la ablación exclusiva de las VP, comenzando por esta última:

. Aislamiento de venas pulmonares

Desde que en 1998 Haissaguerre et al.⁴⁴ describieron las VP como disparadores de la FA, su aislamiento eléctrico se ha convertido en la piedra angular de la ablación con catéter. A pesar de que inicialmente se diseñaron estrategias de aislamiento segmentario de las VP arritmogénicas^{44,74,204}, estudios posteriores avalan el aislamiento a un nivel antral de todas las VP²⁰⁵⁻²⁰⁸. El objetivo consiste en la eliminación o disociación de los potenciales venosos registrados por un catéter multipolar²⁰⁸⁻²¹⁰ y/o bloqueo de salida de la VP^{211,212}. El uso de un catéter circular como guía y confirmación del aislamiento eléctrico de las VP muestra mejores resultados que el uso de un único catéter²¹³.

El aislamiento eléctrico de las VP se consigue en un altísimo porcentaje de pacientes durante el procedimiento. Lo que aún sigue por conocerse es la manera de conseguir un aislamiento duradero de las VP, lo cual se considera un elemento de relevancia en relación a recurrencias arrítmicas de la FA tras los procedimientos de ablación²¹⁴.

.Técnicas complementarias al aislamiento de venas pulmonares

- Líneas de ablación

Las líneas adicionales de ablación simulan las lesiones que se realizan en procedimientos como el Cox-Maze-III²¹⁵⁻²¹⁷. Las zonas más habituales son el techo de la AI conectando ambas VP superiores, el istmo mitral (región entre la válvula mitral y la VP inferior izquierda [VPII]), y la línea anterior que une la línea de techo cerca de las lesiones circunferenciales derechas o izquierdas y el anillo

mitral²¹⁵. La realización de líneas se relaciona con mayores tasas de flúter izquierdo en el seguimiento²¹⁸, especialmente en presencia de bloqueo incompleto^{215,219,220}.

Por otro lado, en pacientes con historia previa de flúter auricular común o inducibilidad del mismo, se recomienda ablación del mismo istmo cavo-tricuspidé (ICT)^{2,221}.

- Ablación de focos no pulmonares

Los focos no pulmonares se identifican en una proporción no desdeñable de pacientes, especialmente en formas no paroxísticas^{222,223} y su eliminación se relaciona con la terminación de la FA²²⁴. Estos focos se pueden localizar en ambas aurículas^{74,225}, y se han descrito como zonas de origen la pared posterior de la AI, la VCS, la vena cava inferior, la crista terminalis, la fosa oval, el seno coronario, detrás de la crista de Eustaquio, el ligamento de Marshall y zonas adyacentes a los anillos valvulares^{52,224,226-228}. En este contexto, hay autores que defienden el aislamiento empírico de estructuras como el seno coronario o la VCS²²⁹, pero metaanálisis posteriores no han demostrado que sea superior a la técnica habitual de aislamiento de las VP²³⁰.

- Ablación de electrogramas auriculares complejos (CFAES)

Se definen como electrogramas (egm) complejos aquellos egm con potenciales muy fragmentados o con una longitud de ciclo muy corto² y se postula que pueden ser reflejo del sustrato de la FA y por lo tanto potencial zona de interés para su ablación^{231,232}. A pesar de haberse descrito mejores resultados cuando se consigue terminación de la FA mediante esta técnica²³³, la misma es cuestionada por muchos autores²³⁴.

- Ablación de frecuencias dominantes

Consiste en la ablación de áreas que muestran frecuencias superiores a zonas circundantes mediante análisis espectral de los registros obtenidos mediante sistemas de navegación tridimensional²³⁵, que se han relacionado con áreas relevantes para el mantenimiento de la FA²³⁶. Además, las zonas de frecuencias dominantes parecen guardar correlación con las zonas de rotores identificadas por mapeo óptico²³⁷, lo que permite un abordaje más sencillo. No obstante, en

pacientes con FA persistente la ablación de frecuencias dominantes no ha demostrado aportar beneficio adicional²³⁸.

- Ablación extensa de la pared posterior (*debulking* de la pared posterior)

Consiste en realizar ablaciones extensas sobre las VP abarcando la mayor parte de la pared posterior o incluso realizar ablación directamente sobre la misma. Su principal ventaja es la eliminación empírica de *triggers* que provienen de la pared posterior, que puede ser considerada como una extensión de las VP desde un punto de vista embriológico, anatómico y electrofisiológico²³⁹. Además, hay estudios que sugieren la importancia de la pared posterior tanto en la génesis como en el mantenimiento de la arritmia²⁴⁰.

- Ablación de zonas de bajo voltaje

Consiste en la ablación focal de zonas que muestran bajo voltaje (definidos normalmente como zonas con egm <0.5 mV de amplitud bipolar que cubren >5% de la aurícula²⁴¹) en los mapas electroanatómicos realizados durante el procedimiento de ablación. Estas zonas corresponderían a zonas de fibrosis²⁴², por lo que sus defensores lo consideran parte del abordaje para corregir el sustrato que mantiene la FA²⁴³.

- Ablación de plexos ganglionares

La evidencia de la importancia del sistema nervioso autonómico en la génesis y mantenimiento de la FA suscitó interés en la ablación de plexos ganglionares (PG) localizados en las aurículas como parte del tratamiento invasivo de la FA²⁴⁴. Estos ganglios se localizan fundamentalmente en 6 regiones auriculares, aunque son los 4 plexos principales localizados en la AI los que se abordan (PG superior izquierdo, PG inferior izquierdo, PG anterior derecho y PG inferior derecho). Se sitúan en la grasa epicárdica del borde antral de las VP y pueden localizarse por medio de estimulación a alta frecuencia²⁴⁴⁻²⁴⁶. Hasta el momento no se ha descrito la ablación exclusiva de los PG como tratamiento para la FA, aunque la combinación con otras técnicas puede resultar beneficiosa en algunos pacientes²⁴⁴.

- Ablación de rotores

Los rotores se definen como ondas reentrantes rotatorias localizadas, que se desplazan a lo largo de trayectorias complejas y son capaces de mantener la FA²⁴⁷. Muestran una frecuencia dominante por lo que pueden ser susceptibles de ablación²⁴⁸. Su abordaje suscita gran interés en la actualidad, pero la evaluación de rotores presenta alta complejidad computacional y existe controversia en relación a sus resultados^{249,250}. Se desconoce el papel de la ablación de rotores en el tratamiento de la FA⁹¹, algo que está por validar por nuevos estudios en marcha²⁵¹.

c) Estrategias de ablación en función del tipo de fibrilación auricular

. FA paroxística

Dado que en esta forma priman los disparadores o *triggers*, que en la inmensa mayoría se inician en el área de las VP, la ablación va dirigida al aislamiento eléctrico completo de todas las VP^{252,253}, con una elevada tasa de éxito intraprocedimiento independientemente de la fuente de energía empleada^{254,255}.

La necesidad de actuar sobre el sustrato se debe evaluar en futuras intervenciones derivadas de las recurrencias, aunque en la mayoría de pacientes con recurrencia de FA paroxística, la reconducción de alguna VP aislada durante el primer procedimiento constituye un hallazgo universal^{214,256}.

. FA persistente

A diferencia de la FA paroxística, en las formas persistentes predomina el sustrato como consecuencia del remodelado eléctrico y anatómico que la propia FA produce. Por este motivo, se han propuesto estrategias más extensas que la ablación de las VP (descritas en el apartado previo). No obstante, no queda claro cuántas cosas hay que hacer ni en qué orden, y lo cierto es que a día de hoy no existe suficiente información para su indicación²⁵⁷⁻²⁶⁰. Además, dado que el aislamiento de las VP ha demostrado no ser inferior a estrategias más extensas^{257,261}, una ablación sencilla puede resultar una estrategia aceptable en un primer procedimiento de FA persistente⁹¹.

A pesar de la disparidad existente en cuanto a resultados de ablación, es prácticamente universal la obtención de peores resultados que en la FA paroxística.

No obstante, también conviene tener en cuenta que muchas veces no está claro el límite entre formas paroxísticas y persistentes, y que dentro del espectro de pacientes con FA persistente existen pacientes con características muy dispares.

d) Fuentes de energía para la ablación

El objetivo de la ablación con catéter es la destrucción del sustrato arritmogénico, para lo cual nos valemos de energía. La radiofrecuencia (RDF) ha sido y sigue siendo la fuente de energía más empleada para todos los sustratos arrítmicos, incluida la FA. No obstante, presenta una serie de limitaciones que han fomentado la búsqueda de otras fuentes de energía, entre las que se incluye la crioenergía, que aunque aún lejos de sustituir a la RDF, hoy en día es la que mayor aceptación ha tenido^{200,262}.

A continuación describiremos las características más relevantes de las distintas fuentes de energía empleadas para la ablación con catéter de la FA:

. Gold estándar: Radiofrecuencia

La RDF consiste en una corriente alterna de alta frecuencia (300KHz-1MHz) y su suministro depende de la creación de un circuito eléctrico con la participación del cuerpo humano como uno de sus componentes²⁶³. La corriente se aplica al tejido mediante el electrodo de un catéter y se suministra de forma unipolar entre el electrodo y un electrodo dispersivo o indiferente situado en la piel del paciente²⁶³.

El mecanismo principal por el que la RF produce daño tisular es el mediado térmicamente, produciendo daños irreversibles a partir de 55-65°C²⁶³. Los cambios en el tejido miocárdico suceden inmediatamente tras la aplicación, creando una lesión por necrosis coagulativa, con una fase de fibrosis posterior que se prolonga durante aproximadamente 2 meses²⁶³.

Las lesiones se realizan aplicando RDF punto a punto o con aplicaciones continuas mientras se moviliza el catéter a lo largo de la zona de interés.

Durante la ablación, la zona de tejido contigua al electrodo es la que más se calienta. Las zonas más profundas se calientan por conducción del calor desde la zona inmediatamente en contacto con el electrodo, pero de una manera mucho más lenta (fenómeno denominado latencia térmica), lo que limita la creación de lesiones transmurales²⁶³.

El objetivo es crear una lesión del tamaño adecuado minimizando las posibilidades de aumentos de impedancia relacionados con la creación de coágulos en el electrodo debidos a un sobrecalentamiento (generalmente cuando el tejido supera los 100°C). Para monitorizar la energía se pueden controlar la impedancia y la temperatura, aunque ninguno se correlaciona bien con el tamaño de la lesión. Para la medición de temperatura se utilizan sensores localizados en la punta del electrodo, pero la refrigeración pasiva de la sangre circulante hace que la temperatura máxima se consiga milímetros por debajo de la superficie endocárdica²⁶⁴. Con objeto de prevenir el sobrecalentamiento se ha extendido el uso de electrodos de ablación irrigados, lo que permite aumentar la potencia durante la aplicación, y así lograr lesiones mayores y más profundas^{207,265}. Una cuestión que limita su utilidad es que pueden crear lesiones en estructuras vecinas por fuera de la zona de la lesión diana. Además, a pesar de reducir la producción de coágulos, también pueden presentar aumentos de impedancia en relación a sobrecalentamiento.

Otro determinante fundamental del tamaño de la lesión es el buen contacto entre electrodo y tejido, que disminuye la disipación del calor y consigue lesiones más fiables. En esta línea se han comercializado catéteres que permiten estimar la fuerza de contacto que se basan en la medición de la impedancia local²⁶⁶⁻²⁶⁸. No obstante, a pesar de la generalización de su uso y de haber demostrado una mayor eficacia con fuerzas de contacto adecuadas en la mayoría de estudios²⁶⁹⁻²⁷¹, hacen falta más estudios prospectivos randomizados a gran escala para validar su superioridad y establecer los parámetros que garanticen mayores tasas de éxito a largo plazo.

El uso de catéteres multipolares (PVACTM y nMARQTM) es otro de los avances introducidos para facilitar el abordaje con RDF. Ambos son catéteres espirales que sirven para diagnóstico y ablación, con el objetivo de realizar el aislamiento de la VP con una única o pocas aplicaciones. La eficacia aguda de ambos sistemas es comparable a la RDF punto a punto^{272,273}. No obstante, presentan un

elevado riesgo potencial de complicaciones asociadas, ya que estudios recientes sugieren un aumento de estenosis pulmonar^{274,275}, eventos tromboembólicos^{274,276}, lesiones esofágicas²⁷⁷ y fístula atrioesofágica²⁷⁸. De hecho, el nMARQ™ ha sido recientemente retirado del mercado.

Por último, un complemento de uso generalizado cuando se emplea la RDF es el uso simultáneo de sistemas de navegación electroanatómicos que permiten una reconstrucción anatómica tridimensional precisa de las VP y la AI. Para ello se crean campos eléctricos y electromagnéticos a través de la colocación de parches en la piel del paciente. Existen diferentes sistemas que se han empleado con éxito en la ablación de la FA: CARTO™ (Biosense Webster, Diamond Bar, CA, Estados Unidos), NavX™ (Abbott, anteriormente St. Jude Medical, Chicago, IL, Estados Unidos) y el más reciente Rhythmia™ (Boston Scientific, Marlborough, MA, Estados Unidos). Además, permiten integrar imágenes previas de tomografía axial computerizada (TAC) y resonancia magnética (RMN) para conseguir anatomías más reales²⁷⁹. Hay estudios que muestran mejora en seguridad y eficacia^{280,281} y aunque otros muestran datos más contradictorios²⁸², su uso es de práctica habitual.

. Nuevas alternativas a la radiofrecuencia convencional: técnicas “single shot”

El aislamiento de las VP es la piedra angular de toda ablación de FA y el hecho de que lograr lesiones permanentes, contiguas y transmurales siga siendo un desafío real con una larga curva de aprendizaje ha estimulado la búsqueda de otras técnicas y fuentes de energía. Así, con objeto de facilitar el procedimiento de ablación con respecto al punto a punto, se han introducido sistemas de catéter balón, denominados “single shot” (disparo único), que incluyen el uso de la crioenergía, laser, ultrasonidos o RDF.

- Crioablación

Es el sistema de ablación por balón más establecido hoy en día. Como detallaremos más adelante en profundidad, el sistema de crioablación consiste en la aplicación de frío que se emite a través de un balón que se impacta en las VP y se conecta a una consola que regula la emisión de óxido nitroso (N₂O) que determina un enfriamiento de la interfase electrodo-tejido, provocando una

esfera de hielo que provoca lesión tisular por daño celular directo y por daño vascular.

- Láser (*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*)

La ablación con energía láser se basa en la emisión de un haz de luz de alta intensidad monocromática y coherente. Este haz penetra en el tejido, donde se absorbe y dispersa. Ambos fenómenos dependen del diámetro del haz del láser y de las propiedades ópticas del tejido. La absorción de láser produce efecto fototérmico en el tejido, produciendo daño tisular por calentamiento ²⁸³.

El catéter que se utiliza para la ablación de FA de momento aceptado en Europa es el VGLB (*Visually Guided Laser Balloon*, HeartLight, CardioFocus, Inc. Marlborough, MA, Estados Unidos). Este sistema permite la visualización directa del tejido durante la ablación gracias al endoscopio incorporado en el extremo proximal del balón y el material por el que está compuesto permite deformarlo para adaptar su tamaño a las medidas y características de diferentes VP ²⁸⁴. La actual generación permite la administración de diferente energía (5,5W-12W) en diferentes regiones anatómicas, lo que permite aplicar mayores energías en la pared anterior (normalmente más gruesa) y menor en la pared posterior, lo que le confiere seguridad ²⁸⁵.

Los estudios publicados hasta el momento han demostrado que el balón permite crear lesiones transmurales y duraderas siempre que exista buen contacto ²⁸⁶. Asimismo, lo avalan como un sistema eficaz y seguro ^{287,288}.

- Ultrasonidos: HIFU

La técnica de ablación mediante ondas de ultrasonidos se denomina *High Intensity Focused Ultrasound* (HIFU). Esta técnica deposita ondas mecánicas en el tejido, produciendo daño tisular por efecto térmico y mecánico ²⁸³.

El catéter HIFU fue el primer sistema de balón aprobado en Europa. Consiste en un sistema de doble balón: el balón distal integra un cristal de ultrasonidos y el proximal (relleno de dióxido de carbono) crea una superficie parabólica en la base del balón distal. Las ondas de ultrasonido se reflejan anterógradamente creando un anillo de ultrasonidos a 4mm del balón. Existen diferentes tamaños

de balón, con un lumen central que permite realizar angiografía de las VP para su posicionamiento ²⁸⁹.

A pesar de demostrar que se trataba de una técnica eficaz ^{290,291} fue retirada del mercado por su alta incidencia de fístulas atrioesofágicas ²⁹².

- Radiofrequency Hot Balón (RHB)

El balón de RDF (Hayama Arrhythmia Institute, Kanagawa, Japan) consiste en un balón expandible que se adapta a diversos tamaños y formas de VP, y se rellena de una solución salina y de contraste ionizado. El balón integra un electrodo espiral, que es la fuente de RDF y un termopar que mide la temperatura. Tiene un sistema de agitación especial que mezcla continuamente el suero salino y mantiene el balón en una única temperatura, lo que reduce el riesgo de carbonización. Tiene un lumen para manipularlo a través de un catéter guía y una vez posicionado el fluido interno se calienta hasta 70-75°C ²⁹³. Durante la ablación se realiza enfriamiento esofágico de esta estructura para impedir su sobrecalentamiento ²⁹⁴. Los estudios iniciales presentan una prometedora combinación de eficacia y seguridad ²⁹⁵, pero hacen falta más que lo corroboren.

e) Resultados generales de la ablación

A pesar de que en el documento de consenso de ablación de FA del 2007 se propusieron una serie de pautas para lograr establecer una definición universal de éxito de la ablación con catéter, esta es muy variable de unos estudios a otros. Así, mientras que algunos estudios han definido el éxito como ausencia de episodios de FA sintomáticos durante el seguimiento, otros lo han definido como la ausencia de cualquier episodio de FA (sintomática o asintomática). Una tercera definición utilizada es el control de la FA, determinado por una reducción de la carga arrítmica de FA superior al 90%. Incluso se describe una cuarta definición, que es la proporción de pacientes libres de FA en un periodo de tiempo o en un ECG o Holter tras la ablación ².

Independientemente de la nomenclatura utilizada para definir el éxito del procedimiento de ablación, esta ha mostrado evidente superioridad para mantenimiento de ritmo sinusal frente a los FFAA en diversos estudios y metaanálisis, tanto en formas paroxísticas como en persistentes ¹⁹⁵⁻¹⁹⁸, pero sus resultados distan de los obtenidos en otros sustratos arrítmicos. Aunque los

datos publicados sean de índole muy diversa, en general se considera que el éxito de un único procedimiento ronda el 57%, que asciende a 71% tras múltiples procedimientos¹⁹⁵.

Cabe mencionar que debido a la transitoriedad que pueden presentar las arritmias que ocurren durante los primeros meses tras el procedimiento, se define un periodo de *blanking* (periodo de cegamiento), establecido en los primeros 3 meses tras el procedimiento. Las arritmias que suceden durante este periodo, por otro lado frecuentes²⁹⁶, no se consideran "fracaso" del procedimiento, y salvo que se especifique lo contrario, las recurrencias arrítmicas se contabilizan después de que haya transcurrido². No obstante, su significado clínico es controvertido, y a pesar de que parece que su aparición se relaciona con recurrencias posteriores, actualmente no hay una clara indicación para acortar su duración ni para establecer una actitud unánime frente a los episodios que suceden durante dicho periodo.

El tipo de FA es uno de los puntos claves del éxito. Se considera que los pacientes con FA paroxística tienen un 70% de probabilidad de mantener ritmo sinusal frente al 50% de los pacientes con FA persistente^{195,257,297}. Otros factores propios de paciente relacionados con un peor resultado son el mayor tiempo de evolución de la FA, el mayor tamaño de la AI, la extensión de la fibrosis auricular o la presencia de comorbilidades como la apnea del sueño, obesidad, HTA, DM o hipercolesterolemia². El efecto deletéreo que ejercen la evolución de estos factores en la progresión de la enfermedad es una cuestión a tener en cuenta, por lo que su control debe formar parte de una atención integral al paciente en todas las fases del tratamiento⁹¹.

Otro punto clave relacionado con la tasa de éxito es el tiempo de seguimiento. Muchos estudios aportan datos de recurrencia con un seguimiento aproximado de un año, cuando la recurrencia muy tardía (después de dicho espacio de tiempo) no es inusual. Se describe un declinar progresivo de los resultados, con una tasa de recurrencias por año de entre 3-9%, siendo mayor para pacientes con FA persistente²⁹⁸⁻³⁰⁰. En esta línea, los estudios con mayores tiempos de seguimiento (12 años), describen datos de éxito de entre el 28% y el 59% tras un único procedimiento^{301,302}.

Además, hay que tener en cuenta el tipo de monitorización empleada durante el seguimiento, más aún si tenemos en cuenta que muchos pacientes presentan

recurrencias asintomáticas^{303,304}. Dado que lo más habitual es la monitorización electrocardiográfica, resulta inevitable subestimar las recurrencias ocurridas durante el periodo no registrado. Cuanta más intensa la monitorización, mayor probabilidad de detectar recurrencias, tanto sintomáticas como asintomáticas. A pesar de que en muchos estudios se utiliza el Holter de 24 horas como método de seguimiento, se considera que monitorizaciones de una duración inferior a 4 días no detectan una considerable proporción de recurrencias³⁰⁵. En estudios publicados el Holter de 7 días se considera un método rentable para detección de FA en el seguimiento post-ablación. Se estima que es capaz de detectar aproximadamente el 70% de las recurrencias con un valor predictivo negativo del 40%^{306,307}. El uso de dispositivos implantables permite tiempos de seguimiento mayores, lo que conlleva mayor eficacia, aunque tampoco son 100% específicos, tienen límite de memoria e implican un procedimiento mínimamente invasivo³⁰⁸.

Otro punto a considerar es que muchos de los pacientes requieren más de un procedimiento de ablación. Datos extraídos de diversos estudios muestran que cada paciente se somete a una media de 1,3-1,5 procedimientos²⁹⁷ y aproximadamente un 50% requiere más de un procedimiento³⁰⁹.

Resulta importante resaltar que un hallazgo universal de procedimientos de ablación consecutivos es la reconexión de alguna VP aislada en el primero^{214,310}. Por ello, conseguir un aislamiento duradero de las VP se considera un pilar clave de la ablación con catéter. Dos de las estrategias utilizadas durante el primer procedimiento para detectar futuras reconexiones son el tiempo de espera y el uso de adenosina intravenosa. Se ha observado que mayores tiempos de espera conllevan mayor detección de reconexiones agudas^{311,312}, y aunque no ha sido validado por otros, algunos autores establecen como corte de punto óptimo un tiempo de espera de 35 minutos³¹³. En cuanto a la adenosina, ha demostrado ser capaz de restablecer la excitabilidad y conducción venoatrial por hiperpolarización de cardiomiocitos de las VP en presencia de lesiones no definitivas³¹⁴. Se describió inicialmente para desenmascarar la conducción latente de las VP tras aplicaciones de RDF³¹⁵, con una tasa de reconexiones del 21-35%^{316,317}. En cuanto a la reducción de FA en el seguimiento, hay estudios que defienden su utilidad^{316,318} y otros que no han encontrado diferencias³¹⁹. La posibilidad de reducir las reconexiones tardías tras un primer procedimiento de

crioablación evaluando las reconexiones agudas con adenosina ha sido también motivo de estudio. La tasa de reconexiones agudas es inferior a lo descrito para la RDF, con cifras que oscilan entre 0 y 14%³²⁰⁻³²³ y existe poca evidencia acerca de la relación con recurrencias a largo plazo.

Finalmente, no hay que olvidar que el objetivo primordial de la ablación con catéter es la mejoría sintomática, por lo que además de tener en cuenta las recurrencias arrítmicas, la evaluación de la calidad de vida de los pacientes debe tenerse en cuenta a la hora de evaluar los resultados. Estudios no aleatorizados han demostrado mejoría de la calidad de vida de los pacientes sometidos a ablación, incluso a pesar de presentar recurrencias tras la misma³²⁴. Estudios observacionales posteriores han observado que la calidad de vida se correlaciona con la presencia de episodios de FA³²⁵. Asimismo, estudios aleatorizados que comparan la ablación con tratamiento con FFAA han objetivado mejoría de calidad de vida en los pacientes sometidos a ablación, mientras que la mejoría en los pacientes con FFAA es insignificante. Además, la mejoría de calidad de vida se hace evidente desde el principio y se mantiene constante durante el seguimiento^{198,326,327}.

f) La anticoagulación peri-procedimiento

En los últimos años se han publicado muchos estudios en relación al manejo de la anticoagulación peri-procedimiento de ablación de FA, y en vista de sus resultados, las guías actuales recomiendan continuar con la ACO con AVK hasta la ablación (con un INR entre 2 y 3)³²⁸. Los estudios disponibles hasta el momento también son favorables a la no discontinuación de los ACOD en centros con experiencia^{329,330}.

El procedimiento de ablación supone un riesgo embólico por sí mismo, dado que deja significativas áreas de endotelio dañado que pueden condicionar la formación de trombos. A esto hay que añadir que la ablación requiere de la colocación de 1 a 3 catéteres en la AI por punción transeptal, lo que hace crucial la anticoagulación durante el procedimiento. Dado que el trombo puede llegar a formarse en la vaina transeptal casi de forma inmediata tras la realización de la punción, se aconseja iniciar la anticoagulación con heparina antes o inmediatamente después de la punción transeptal y posteriormente mantener un tiempo de coagulación activada superior a 300 segundos durante todo el

procedimiento.

Tras la ablación, el periodo protrombótico persiste durante varias semanas o meses, por lo que tras la retirada de vainas se considera que la anticoagulación ha de ser reiniciada precozmente (dentro de las primeras 4-6 horas, ya sea con AVK o ACOD), y se debe mantener al menos durante 8 semanas en todos los pacientes⁹¹.

A pesar de que haya estudios observacionales que han evidenciado que el perfil de riesgo embólico en pacientes sometidos a ablación es comparable al de una población sin historia de FA^{331,332}, no se dispone de estudios controlados que lo avalen, por lo que a día de hoy, después de los 2 meses de tratamiento obligado para todos los pacientes, la continuación o no del tratamiento anticoagulante debe basarse en la presencia o ausencia de factores de riesgo tromboembólico, y seguir las recomendaciones generales, independientemente de la presencia o ausencia de FA documentada tras el procedimiento.

g) Complicaciones de la ablación con catéter

La ablación de FA supone uno de los procedimientos técnicos más complejos dentro de la electrofisiología invasiva, por lo que no es de extrañar una mayor incidencia de complicaciones que en otros sustratos arrítmicos más sencillos. Aunque en general se considere una técnica segura, se estima que un 5-7% de los pacientes puede sufrir complicaciones graves derivadas de la misma⁹¹. No obstante, cabe destacar que la tasa de complicaciones mayores muestra una tendencia a la baja a nivel mundial: 6% en 2005³³³, 4,5% en 2010³³⁴ y 2,9% en 2013³³⁵. A nivel europeo, la tasa de complicaciones se sitúa actualmente en torno a un 2,5-4,5%^{200,262}.

A continuación detallaremos brevemente las posibles complicaciones derivadas de la ablación con catéter:

. Derrame pericárdico y taponamiento

El derrame pericárdico puede cursar desde forma asintomática hasta producir taponamiento cardíaco en su extremo más grave. El derrame asintomático, probablemente infradiagnosticado, suele ser benigno, con una tasa de hasta un 13% cuando se realizan ecocardiogramas transtorácicos post-procedimiento de

forma rutinaria³³⁶. El taponamiento, en contra, es la complicación potencialmente mortal más frecuente, con una incidencia del 0,9 - 1,3%^{262,334,335,337} (con mayor incidencia en mujeres³³⁷) y causante del 25% de los fallecimientos.

Estas complicaciones se relacionan con tiempos más largos de procedimiento³³⁸, con la necesidad de punción transeptal (mayor riesgo cuantas más punciones³³⁹), con la manipulación de los catéteres en la AI y con las aplicaciones de energía en su interior. Puede manifestarse bruscamente o de manera insidiosa y gradual durante el procedimiento, o incluso, aunque más raramente, después de más de una hora del procedimiento³⁴⁰. Ante la sospecha hay que confirmar el diagnóstico para proceder al drenaje inmediato, sin olvidar que en ocasiones la causa que lo produce requiere actuación quirúrgica. Por esta razón se considera que las ablaciones se deben realizar en centros con apoyo quirúrgico².

. Complicaciones tromboembólicas

Es una de las complicaciones más significativas de la ablación de FA (aunque no inherente a la ablación, sino a todo intervencionismo cardíaco) con una incidencia del 0,6-1%^{335,341}. No obstante, la incidencia de microembolismos silentes diagnosticados por resonancia magnética es mucho mayor (del 7-38%)^{276,342-344}, sobre todo con el uso de catéteres no irrigados³⁴². A pesar de su alta incidencia, de momento no se ha probado la relación de los microembolismos con un declinar neurocognitivo^{345,346}.

Como ha sido mencionado en apartados anteriores, la ablación representa un momento de elevado riesgo trombótico, y los trombos formados constituyen una fuente potencial para ACV, embolismo coronario o periférico. Para disminuir su riesgo se recomienda mantener constantemente las vainas heparinizadas y niveles de anticoagulación óptimos durante todo el procedimiento, así como niveles mantenidos de anticoagulación óptimos previos.

. Embolismo aéreo

La causa más frecuente de embolismos aéreos es la introducción de aire en la vaina del transeptal, con la retirada del dilatador o de los catéteres. Una

manifestación común es en forma de bloqueo auriculoventricular (BAV) o elevación del ST en cara inferior, normalmente con resolución espontánea, aunque pueden ser fuente de ACV. Con el fin de evitar la entrada de aire al sistema, se aconseja ser muy cuidadoso cuando se manipulan vainas largas^{347,348}.

. Lesión esofágica, fístula atrioesofágica, lesión de la inervación vagal periesofágica

A pesar de su variabilidad, la pared posterior de la AI y VP guardan estrecha relación con el esófago y estructuras periesofágicas (con una distancia < 5mm en el 40% de los pacientes³⁴⁹) por lo que la energía aplicada puede resultarles dañina.

La presencia de afectación esofágica y úlceras es frecuente cuando se realizan endoscopias, entre un 2-27%^{350,351}, aunque suelen desaparecer en 2-3 semanas bajo tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP).

La incidencia de fístula atrioesofágica es baja, de un 0,015-0,2%^{350,352} pero constituye una de las complicaciones más temidas por su elevada mortalidad, lo que lo sitúa como segunda causa de muerte más frecuente³⁵². Suele presentarse típicamente tras 2-6 semanas de la ablación, y hace falta una elevada sospecha clínica para un diagnóstico precoz que facilite su tratamiento³⁵³.

Las ramas del vago periesofágicas que controlan el peristaltismo gástrico también pueden afectarse durante la ablación y aunque en su mayoría cursan de forma asintomática³⁵², pueden producir clínica digestiva como náuseas, vómitos, hinchazón y dolor abdominal. Se tratan los casos sintomáticos, con resolución de la afectación en la mayoría de casos en un período de 6 meses³⁵⁴. Cuando los síntomas persisten se describen terapias más agresivas³⁵². Por otro lado, a pesar de ser una complicación no deseada, la afectación del plexo periesofágico se ha relacionado con mejores resultados clínicos tras la ablación³⁵⁵.

. Estenosis de venas pulmonares

Se define como una reducción del diámetro de una VP, diagnosticada mediante TAC o RMN. Clínicamente es a menudo silente, pudiendo producir síntomas muy variables como tos, disnea, dolor, hemoptisis o infecciones recurrentes, por lo que se requiere un alto grado de sospecha para su diagnóstico.

Resultaba mucho más frecuente en los inicios de la ablación por aplicaciones dentro de las VP, con una clara disminución de incidencia en la actualidad, que se sitúa en torno a un 2,9%³³⁴.

. Parálisis frénica

La gran cercanía de las VP derechas (especialmente la superior) con el nervio frénico derecho lo hace vulnerable durante las ablaciones sobre las mismas³⁵⁶. Es más frecuente con la crioablación, siendo su complicación más frecuente, por lo que sus características se detallan en el apartado de complicaciones de la crioablación (página 74).

. Complicaciones relacionadas con el acceso vascular

Son las complicaciones más frecuentes, no inherentes a la ablación de FA y que suceden con una incidencia del 1,4-1,7%^{200,335}. Suceden más frecuentemente en mujeres por sus características anatómicas³⁵⁷. Incluyen hematoma, sangrado retroperitoneal, fístulas arteriovenosas o pseudoaneurismas. La mayoría de ellas pueden ser manejadas de forma conservadora o compresión, aunque otras veces requieren cierre percutáneo o cirugía abierta para su resolución³⁵⁸.

. Oclusión coronaria aguda

Se trata de una complicación muy poco frecuente que sucede debido a embolia o efecto directo de las aplicaciones de la arteria circunfleja al aplicar en el istmo mitral o seno coronario³⁵⁹.

. Pericarditis

Dado que resulta inevitable algún grado de inflamación epicárdica y pericárdica durante la ablación, se estima que probablemente se trate de una entidad infradiagnosticada², con una frecuencia descrita del 3,3%²⁶².

Por otro lado, las recurrencias inmediatas (definidas como aquellas que acontecen los primeros 3 días) se pueden relacionar con pericarditis en un 33% de los casos, siendo su causa inflamatoria³⁶⁰.

. Defectos septales iatrogénicos

La necesidad de realizar punción transeptal (una o varias) y mantener el/los catéter/es durante un tiempo prolongado conlleva la posibilidad de producir defectos septales iatrogénicos, que pueden llegar a ser persistentes³⁶¹. No obstante, hasta el momento no se ha demostrado que estos defectos residuales se asocien a secuelas clínicas.

. Lesión valvular mitral

Es una complicación muy poco frecuente, que normalmente sucede al intentar posicionar un catéter circular en la VPII³⁶². Cuando sucede se nota resistencia en su motilidad y aunque se puede liberar con la manipulación cuidadosa del catéter³⁶³, en ocasiones puede requerir incluso cirugía para su liberación³⁶⁴.

. Exposición a la radiación

La ablación de FA es una técnica que requiere tiempos de exposición a escopia prolongados, lo que puede producir lesiones cutáneas, malignidad o anomalías genéticas³⁶⁵. Por todo ello, se deben emplear todas las medidas que disminuyen esta exposición.

Por otro lado, la obesidad es un grave factor determinante a la exposición, ya que se requieren dosis mayores de radiación para obtener imágenes radiológicas de calidad²³.

. Muerte

A pesar de que la ablación de FA se considera segura, infrecuentemente pueden surgir complicaciones devastadoras que deriven en el fallecimiento del paciente. Se estima un riesgo de muerte del 0,06-0,2%³³⁵, siendo el taponamiento su causa más frecuente. En esta línea, se describe una muerte en ablación de FA en el registro español de ablación de 2015 en relación a taponamiento cardiaco.

2.2.2.2.4. Tratamiento quirúrgico de la fibrilación auricular

Existen diferentes técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la FA. Históricamente la técnica de referencia se conoce como Maze (laberinto en inglés) o Cox-Maze (Cox fue el cirujano que lo describió) que consiste en la realización de múltiples incisiones a nivel de diferentes estructuras anatómicas de ambas aurículas convirtiéndolas en laberintos (maze) que impiden la propagación del impulso eléctrico para mantener la FA^{366,367}. No obstante, y a pesar de ofrecer excelentes resultados³⁶⁸, es una técnica muy poco extendida debido a su complejidad técnica.

En los últimos años, se han simplificado las lesiones y se han integrado diversas fuentes de energía que han propulsado el resurgir de la cirugía. Hoy en día se aceptan como lesiones básicas el aislamiento de las VP, su conexión con el anillo mitral y la ligadura o aislamiento de la orejuela izquierda³⁶⁹. Por otro lado, las diversas fuentes de energía, siendo las más utilizadas la RDF, microondas y crioablación, permiten reproducir las lesiones del Maze sin necesidad de incisiones y suturas largas en zonas complicadas³⁷⁰. Otra opción que parece mejorar los resultados consiste en el abordaje híbrido endocárdico-epicárdico entre electrofisiólogos y cirujanos, aunque hacen falta más estudios, algunos ya en marcha, para su validación³⁷¹.

En general, las técnicas quirúrgicas se aplican a pacientes que se someten a cirugía por otro motivo (con una indicación IIa A)⁹¹, siendo menos habitual el uso de la cirugía solo para tratamiento de la arritmia.

En cuanto a los resultados, existen muchas publicaciones sobre las distintas alternativas, aunque de índole muy heterogénea. En líneas generales, los principales estudios presentan un éxito en torno a un 70% a los 12 meses³⁷². De hecho, un reciente metaanálisis muestra mejores resultados que con la ablación con catéter, aunque a expensas de una elevada tasa de complicaciones (28%)³⁷³. Por último, la reducción de carga arrítmica tras la cirugía tampoco se ha relacionado con disminución de la mortalidad³⁷⁴.

3.- CRIOABLACIÓN PARA TRATAMIENTO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

3.1. Componentes del sistema de crioablación

El sistema de ablación por Crioabalon Arctic Front™ está compuesto por varios elementos. Su base, el criobalón, consiste en un catéter de 10,5 Fr con balones de poliuretano y poliéster montados en su extremo distal. Se introduce en la AI a través de una vaina deflectable de 15F (FlexCath™, Medtronic CryoCath LP, diámetro interno 12Fr) que se conecta externamente con la CrioConsola™ (Medtronic CryoCath LP). La consola contiene el tanque refrigerante y se conecta a la vaina por medio de un cable eléctrico y el cable coaxial umbilical de gas (Figura 2).

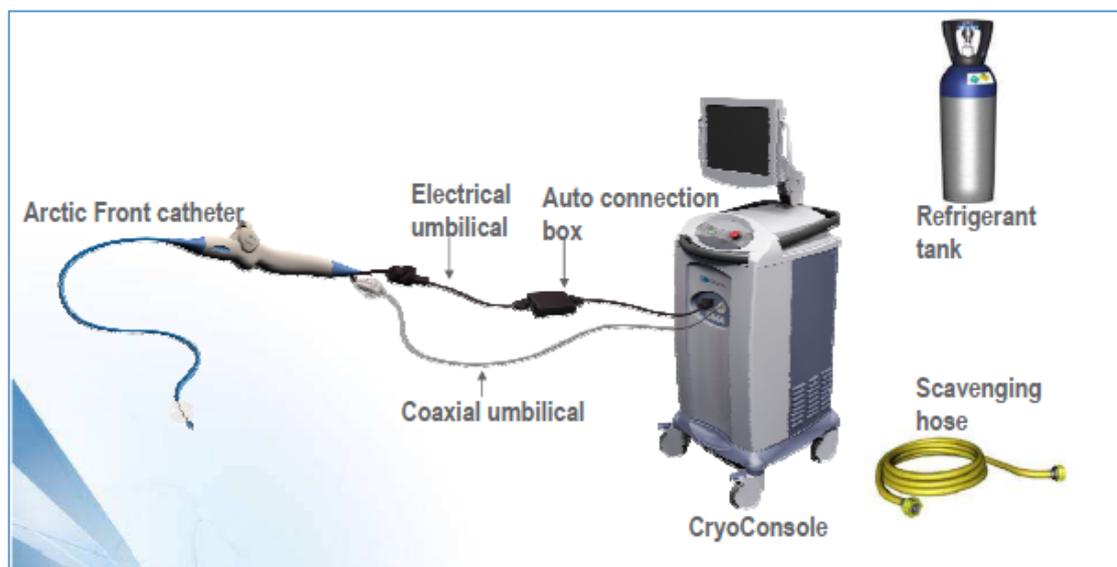


Figura 2: Componentes del sistema de crioablación. Cortesía de Medtronic.

Existen dos tamaños de criobalón, de 23mm (B23) y 28mm (B28) y dos generaciones, el Arctic Front™ o balón de primera generación (B1G) y el Arctic Front Advance™, también denominado balón de segunda generación (B2G). También existe, pero fue retirado del mercado y se encuentra pendiente de reintroducir el balón de tercera generación. Todos ellos se componen de doble balón como sistema de seguridad, son compatibles con guías de 0,032-0,035 pulgadas y tienen una longitud de 102cm. El B1G y B2G presentan una punta distal de 10mm.

El catéter de criobalón contiene varios elementos (*Figura 3*): 1) una luz que permite la inyección de refrigerante al balón interno; 2) una luz de escape para facilitar su eliminación; 3) un canal que permite la introducción del catéter guía de soporte que a su vez monitoriza los potenciales venosos, permite la inyección de contraste para asegurar un posicionamiento y oclusión adecuada de la VP, así como la monitorización de la presión de la VP; 4) un termopar en la región proximal que facilita la monitorización de la temperatura del balón interno; y por último, 5) integra un mecanismo de deflexión que se controla desde el mango del catéter.

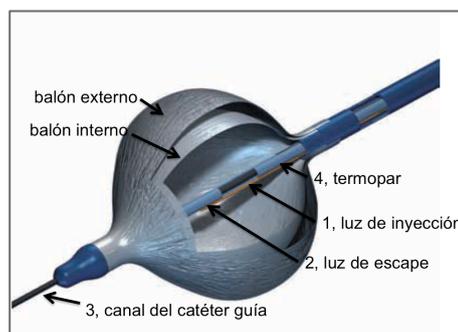


Figura 3: Criobalón. Imagen cedida por Medtronic

La ablación se realiza mediante el N_2O presurizado que se trasmite desde la consola hasta la zona distal del balón interno, donde se produce un cambio de líquido a gas. Justo antes de alcanzar el balón interno, el criorefrigerante se presuriza aun más para maximizar la caída de la temperatura mediante el efecto Joule-Thompson (mayor enfriamiento que se produce cuando un gas no-ideal altamente comprimido se expande a una región de baja presión). El vapor absorbe el calor de alrededor y retorna a la consola desde una luz que mantiene el vacío. La consola cuenta con múltiples sistemas de seguridad para una entrega segura del N_2O y el retorno del calor para evitar cualquier peligro.

Ambas generaciones de balón comparten la misma estructura basal. No obstante, en el B1G el N_2O se inyectaba al mismo a través de cuatro orificios inyectoros dirigidos a la porción inmediatamente distal al ecuador, produciendo un enfriamiento no uniforme, y en consecuencia, comprometiendo la producción de la lesión. Los B2G están equipados con ocho poros inyectoros posicionados más distalmente, lo que facilita un aumento de flujo de N_2O y un enfriamiento más homogéneo en la superficie entre el ecuador y la punta del balón³⁷⁵. En la *Figura 4* se muestra la diferencia entre los balones. Las ventajas entre los dos tipos de balón acarrearán una disminución del tiempo de las aplicaciones de 300 a 240 segundos con el B2G. Incluso hay evidencias a que un tiempo de aplicación de 180 segundos no es inferior con el uso de este balón³⁷⁶.

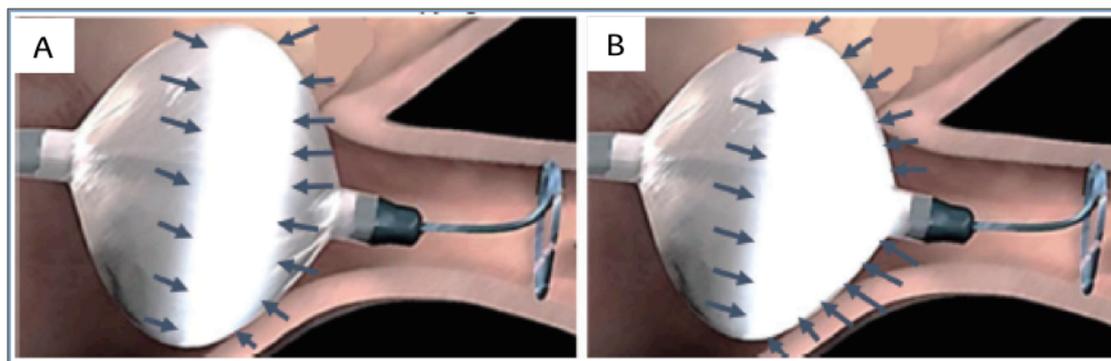


Figura 4: Diferente perfil de enfriamiento de las dos generaciones de balón. A: Balón de primera generación (B1G). B: Balón de segunda generación (B2G). Imágenes cedidas por Medtronic.

El catéter Achieve™ (Medtronic, Minnesota, Estados Unidos) (Figura 5) constituye un elemento crucial del sistema de crioablación, ya que cumple dos funciones fundamentales: por un lado sirve de catéter guía para movilizar el criobalón y por otro permite la visualización directa de los potenciales venosos durante las aplicaciones. De esta manera, se obvia la necesidad de realizar una segunda punción



Figura 5: Catéter Achieve™. Sirve como guía y para monitorizar los potenciales venosos. Imagen cedida por Medtronic.

transeptal y/o la necesidad de intercambio de catéteres dentro de la AI, lo que reduce el tiempo de escopia y procedimiento respecto al uso del catéter circular convencional³⁷⁷. En lo que respecta a la monitorización de los potenciales venosos en tiempo real, se describen cifras de hasta un 76% con el B2G, frente a un 49% descritas con el B1G³⁷⁸. Y este porcentaje puede aumentar hasta un 83% con el balón de tercera generación, ya que su novedad radica en una punta un 40% más corta³⁷⁹. Este mayor porcentaje de visualización podría facilitar estrategias individualizadas de ablación teniendo en cuenta el tiempo hasta el aislamiento de la VP³⁸⁰, y probablemente las estrategias individualizadas reducirán el tiempo de las aplicaciones y en consecuencia la incidencia de complicaciones. No obstante, habrá que esperar a que vuelva a comercializarse para comprobar estos hechos.

La monitorización en tiempo real permite conocer datos relacionados con recurrencias tardías³⁸¹, lo cual resulta crucial. Sus mayores críticas son que no está del todo establecido su resolución espacial en comparación con el gold-estándar que es el catéter espiral convencional³⁸² y que en número no

despreciable de casos se requiere una posición más avanzada dentro de la VP para conseguir la estabilidad del balón, que conlleva menores posibilidades de visualización de potenciales, especialmente en el tronco común (TC) izquierdo y en la VP inferior derecha (VPID)^{378,383}.

3.2. Formación de la lesión por crioenergía

3.2.1. Aspectos generales

El mecanismo por el que la crioenergía produce daño celular y tisular subyace en una combinación de daño celular directo (atribuible a la formación de hielo intra y extracelular), afectación vascular y respuesta inmunológica^{384,385}. Este complejo mecanismo de lesión ocurre tanto en el proceso de congelación como a posteriori, y se puede dividir en tres fases secuenciales: la fase de congelamiento-descongelamiento, la fase hemorrágica-inflamatoria y una última fase de fibrosis, que se completa más allá de los 3 meses³⁸⁵.

Durante la primera fase, la hipotermia comienza enlenteciendo el metabolismo celular. El enfriamiento progresivo produce la formación de hielo, inicialmente en el espacio extracelular (cuando la temperatura cae por debajo de -15°C) y después en el intracelular (con temperaturas inferiores a -40°C)³⁸⁶. Estos cristales de hielo producen una disrupción mecánica a nivel celular y cambios bioquímicos que derivan en daños celulares irreversibles³⁸⁷. Simultáneamente a la formación de hielo, comienza el daño vascular³⁸⁸ y la activación de la respuesta inmunológica. La alteración microvascular progresiva ocurre debido a una cascada de efectos que finalmente derivan en cese sanguíneo y consecuente isquemia.

Tras completar la fase de congelación, el tejido vuelve pasivamente a su temperatura (efecto de descongelación). En esta fase el daño tisular se induce por dos mecanismos: por un lado, la recrystalización y fusión del hielo intra y extracelular aumentan la disrupción de la arquitectura tisular^{389,390}, y por otro, la restauración de la microcirculación se asocia a una respuesta microvascular hiperémica caracterizada por hemorragia e inflamación. Esta congestión vascular resultante produce necrosis isquémica en las zonas circundantes a la región central, lo que conlleva la extensión de la destrucción tisular³⁸⁷.

La última fase comienza simultáneamente a la descongelación y se caracteriza

por inflamación reactiva, seguida de la reparación tisular y formación de fibrosis. En las siguientes semanas el proceso culmina con la generación de una lesión madura, que presenta una región central de bordes bien definidos rodeados por un borde estrecho de muerte celular variable³⁸⁸.

3.2.2. Ventajas potenciales de la crioablación

Debido a las diferencias en el mecanismo de la producción de la lesión, la crioablación presenta una serie de ventajas sobre la RDF para el aislamiento de las VP:

- La formación de hielo en la zona de contacto del catéter durante la congelación produce crioaderencia del catéter, manteniendo el catéter fijo y estable. Esto resulta especialmente útil para la ablación de regiones anatómicamente complejas. El descongelamiento posterior es rápido, lo que permite movilizar el catéter sin problemas una vez terminada la aplicación.
- El daño criotérmico produce una lesión homogénea bien delimitada que es menos arritmogénica que las lesiones producidas por RDF³⁸⁸.
- La lesión por crioenergía preserva la integridad ultraestructural del tejido. A corto plazo esto conllevaría menor riesgo de perforación miocárdica y daño esofágico durante la ablación^{388,391}. A largo plazo, la mínima contracción tisular que se observa tras la cicatrización supondría una menor incidencia de estenosis de VP^{392,393}.
- La menor disrupción endotelial producida por la lesión se traduce en una menor activación plaquetaria y menor tendencia trombogénica³⁹⁴ lo que reduce el riesgo de formación de coágulos y riesgo tromboembólico³⁹⁵.
- La crioablación resulta menos dolorosa, por lo que requiere menor dosis farmacológica para la sedación³⁹⁶.

3.2.3. Características de la lesión criotérmica en las venas pulmonares

. Transmuralidad de la lesión

Con las mejoras técnicas del B2G, estudios animales demostraron lesiones transmurales y circunferenciales con aplicaciones de 4 minutos en todas las VP, en comparación a un 60% con el B1G³⁹⁷.

De igual manera, el análisis de biomarcadores muestra cifras más elevadas con el uso de B2G, lo que indicaría lesiones más profundas³⁹⁸.

En cuanto a las diferencias entre el B23 y B28, estudios caninos con el B2G muestran mejores oclusiones y menores temperaturas con el B23, con consecuente formación de lesiones más transmurales con el uso de este último³⁹⁹.

. Extensión de la lesión

El estudio de la lesión por medio de mapas electroanatómicos con el B1G mostró que la lesión es más ostial con el B23, en comparación con las lesiones del B28, que son más antrales^{400,401}, motivo por el que probablemente se ha extendido el uso de este (mayor del 80% según datos suministrados por Medtronic). Con el uso de B2G de 28mm, además de conseguir lesiones de mayor transmuralidad (como se ha comentado en el apartado previo), tanto los estudios en animales³⁹⁹ como los mapas electroanatómicos en humanos muestran una lesión antral más extensa y circunferencial, lo que produce un *debulking* posterior de la AI⁴⁰². No obstante, hay una publicación que muestra una amplia zona de la pared posterior no ablacionada con la crioablación (en comparación con la RDF)⁴⁰³.

. Durabilidad de la lesión

Las mejoras del B2G también se ven reflejadas en la durabilidad de la lesión. Mientras que con el B1G se describen tasas de reconexión del 54%-68%^{404,405}, la tasa de reconexiones descrita para el B2G es mucho menor. Así, a los 3 meses del procedimiento el 91% de las venas persisten aisladas en un estudio en el que los 21 pacientes se someten a nuevos procedimientos⁴⁰⁶. Datos de segundos procedimientos más allá de los 3 meses también muestran cifras elevadas de aislamiento duradero, con cifras entre un 69-74,5%^{381,407}. La VPID es la que mayores tasas de reconexión presenta en prácticamente todos los estudios⁴⁰⁷⁻⁴⁰⁹, aunque cabe resaltar que en prácticamente todos los pacientes se utiliza el B28. Un tiempo inferior a 60 segundos para conseguir una temperatura $\leq -40^{\circ}\text{C}$ ⁴¹⁰ o la suma de un tiempo a aislamiento ≤ 60 segundos sumado al recalentamiento (hasta 0°C) ≥ 10 segundos³⁸¹ se han relacionado con la durabilidad de la lesión en análisis de segundos procedimientos. Asimismo, otros parámetros que se

han relacionado con el aislamiento duradero son la temperatura mínima alcanzada, el tiempo de recalentamiento, la temperatura nadir y el número de aplicaciones³⁸¹.

3.3. Resultados clínicos de la crioablación

Con los datos disponibles hasta día de hoy, en general se puede decir que la crioablación permite el aislamiento agudo de las VP en un 92-100% de las mismas^{378,411-414}, con un éxito clínico a un año entre un 73 y un 86% en FA paroxística^{320,378,411,414} y entre un 45 y un 69% en FA persistente^{411,415,416}. Los resultados son variables entre las diversas publicaciones, y entre las dos generaciones de balón utilizados.

En las *Tablas 4 y 5* se muestran de manera esquemática los resultados de los resultados agudos y crónicos de los principales estudios (no randomizados) publicados con ambas generaciones de balón.

Los primeros estudios que evaluaron los resultados a corto y largo plazo de la crioablación con balón se realizaron con el B1G. Los estudios iniciales, no randomizados y con inclusión de FA paroxística y persistente, mostraban unas tasas de desconexión aguda intraprocedimiento del 87-99% y tasas de éxito clínico a largo plazo (entre 6 y 36 meses) entre un 52 y un 86%^{412,417-420}. En esta línea, un estudio sistemático que incluía datos de 1308 pacientes, mostró un aislamiento del 97,5% de las VP, con un 73% de pacientes libres de FA tras 1 año de seguimiento en FA paroxística (519 pacientes) y un 45% en FA persistente (84 pacientes)⁴¹¹. Posteriormente se publicó el STOP-AF, el primer estudio randomizado, prospectivo y multicéntrico que comparó la crioablación (en FA paroxística) con los FFAA, con un aislamiento del 98,2% de todas las VP (97,6% de pacientes, aunque con uso añadido de un catéter focal en un 17% de los mismos) y un éxito a largo plazo del 69,9%⁴²¹. Datos de metaanálisis más recientes (con inclusión de 1037 pacientes) sitúan la tasa de éxito con el B1G en un 58% tras al menos un año de seguimiento (con inclusión de tanto formas paroxísticas como persistentes)⁴²².

Tabla 4: Éxito agudo y a largo plazo con el uso del balón de primera generación en estudios no randomizados.

Estudio	n	FAp (n)	Aislamiento agudo	Éxito a largo plazo
Malmborg, et al. ⁴¹⁷	43	79%	91%	52% a 9 meses
Neumann, et al. ⁴²³	346	85%	97%	74% a 12 meses (FAp) 52% a 24 meses (FA per)
Klein, et al. ⁴²⁴	21	100%	95%	86% a 6 meses
Van Belle, et al. ⁴²⁰	141	100%	99%	55% a 15 meses
Chun, et al. ⁴¹²	27	100%	98%(1 aplicación)	70% a 9 meses
Defaye, et al. ⁴²⁵	117	79%	87%(1 aplicación)	69% a 12 meses (FAp) 45% a 12 meses (FA per)
Vogt, et al. ⁴²⁶	605	96%	91%	62% a 30 meses
Ferrero-de Loma, et al. ⁴²⁷	63	63%	95%	72% a 2 años (FAp) 36% a 2 años (FAper)
Aytemir, et al. ⁴²⁸	236	80%	99%	81% a 18 meses (FAp) 50% a 18 meses (FA per)
Rao, et al. ⁴²⁹	51	100%	97%	57 % a 36 meses

FAp: FA paroxística, FAper: FA persistente. El éxito agudo se refiere al aislamiento agudo de las VP durante el procedimiento. El éxito a largo plazo se define como libre de FA en el tiempo mencionado.

La mayor eficacia del B2G también se reflejó en el ámbito clínico, con una mayor tasa de aislamiento agudo y crónico. Los estudios no randomizados muestran datos de aislamiento agudo de VP de un 90-100% y tasas de éxito clínico a 1 año entre un 77 y un 90% con el B2G^{320,378,414,430-434} (Tabla 5). Los tres metaanálisis más recientes que comparan el B2G con la RDF presentan un éxito general tras 1 año en FA paroxística entre un 65,5% y un 82% con el B2G y del 70% en FA persistente, aunque con mucha heterogeneidad entre los estudios analizados^{422,435,436}.

Tabla 5: Éxito agudo y a largo plazo con el uso del balón de segunda generación en estudios no randomizados.

Estudio	n	FAP (n)	Éxito agudo	Éxito a largo plazo
Kenigsberg, et al. ⁴⁰²	43	80%	100%	95% a 6 meses
Aryana, et al. ⁴³¹	200	72%	100%	84% a 12 meses
Straube et al. ⁴³⁷	120	52%	100%	85% a 12 meses
Furnkranz, et al. ³⁷⁸	55	72%	100%	84% a 12 meses
Di Giovanni, et al. ⁴³³	50	100%	100%	84% a 12 meses
Liu, et al. ⁴³⁴	68	74%	93%	90% a 12 meses
Bordignon, et al. ³⁹⁸	33	79%	100%	85% a 6 meses
Chierchia, et al. ⁴³⁸	42	100%	100%	83% a 12 meses
Metzner, et al. ⁴¹⁴	50	72%	100%	80% a 12 meses
Ciconte, et al. ³⁷⁶	143	79%	100%	80% a 12 meses
Aryana, et al. ⁴³⁹	633	75%	98%	77% a 12 meses

FAP: FA paroxística. El éxito agudo se refiere al aislamiento agudo de las VP durante el procedimiento. El éxito a largo plazo se define como libre de FA en el tiempo mencionado.

En cuanto a los estudios comparativos entre ambas generaciones, aunque en general los datos son favorables para el nuevo balón, no todos los estudios han demostrado diferencias en el aislamiento agudo ni éxito a largo plazo (Tabla 6).

Los pacientes con FA persistente están menos representados en número en los estudios y metaanálisis realizados hasta el momento. Se han descrito cifras de éxito clínico del 45-50% con el B1G^{411,427} y del 60-82% con el B2G^{415,416,440,441} tras 1 año de seguimiento. Además, hay trabajos que proponen la utilización del criobalón en localizaciones extrapulmonares como el techo o el istmo mitral, con éxitos de un 71 y un 52% en FA persistente y persistente de larga duración respectivamente⁴⁴².

Otro punto de interés radica en el número de aplicaciones que requieren las VP para su aislamiento crónico. En esta línea, inicialmente la casa comercial aconsejaba una aplicación "bonus", pero estudios como datos de metaanálisis posteriores han demostrado que la estrategia sin aplicación "bonus" puede ser tan efectiva como aquella que incluye aplicaciones de seguridad para ambas generaciones de balón^{436,443-446} con la ventaja de ofrecer un menor número de complicaciones⁴³⁶.

Además de los factores previamente mencionados que se han relacionado con el éxito de la técnica, algunas variantes anatómicas también han mostrado influir sobre los resultados de la misma. En esta línea, la presencia de un TC

izquierdo se postuló como un factor desfavorable ⁴⁴⁷, aunque estudios posteriores no han mostrado diferencias en la evolución de los pacientes con esta variante ^{423,448}. Otras anatomías descritas que derivan en peores resultados son el índice de ovalidad ⁴⁴⁹ y algunas particularidades anatómicas únicamente identificables por pruebas de imagen tridimensionales previas ⁴⁵⁰, uno de los motivos por el que algunos autores defienden su uso.

Tabla 6: Estudios que comparan resultados entre el balón de primera y el balón de segunda generación.

Estudio	n	Aislamiento agudo p	Éxito a 1 año P
Aryana, et al. ⁴³⁴			
B1G	140	92%	80%
B2G	200	98%	84%
		0,036	0,289
Straube, et al. ⁴⁴⁰			
B1G	364	99%	85%
B2G	120	100%	85%
		0,43	1
Furnkranz, et al. ³⁸⁰			
B1G	50	98%	64%
B2G	55	100%	84%
		0,48	0,008*
Di Giovanni, et al. ⁴³⁶			
B1G	50	100%	66%
B2G.	50	100%	84%
		1	0,038*
Liu, et al. ⁴³⁷			
B1G	57	88%	60%
B2G	68	93%	90%
		0,352	<0,001*

B1G: balón de primera generación. B2G: balón de segunda generación. * Estadísticamente significativo.

Por último, la mayoría de estudios reflejan el éxito de los procedimientos a un año, pero son menos los datos de resultados a largo plazo. Con el B1G, se describe un declinar del éxito con el paso del tiempo, con cifras de un 58 y un 62% de éxito a los 28 y 30 meses respectivamente tras 1 único procedimiento ^{426,451} y de un 47% a los 5 años ⁴²³. Respecto al B2G, un estudio a 2 años que incluye 40 pacientes con FA paroxística describe una tasa de éxito del 67% ⁴⁵².

3.4. Complicaciones de la crioablación

En el apartado de complicaciones de la ablación con catéter han sido descritas las posibles complicaciones derivadas del procedimiento de ablación en líneas

generales. En este apartado mencionaremos más en detalle complicaciones relacionadas expresamente con la crioablación:

. Parálisis frénica

La parálisis frénica derecha (en especial el de la VP superior derecha [VPSD]) es con mucha diferencia la complicación más frecuente de la crioablación^{411,439}. El mecanismo postulado para la lesión del nervio frénico con la crioablación parece axonal y se caracteriza por degeneración Walleriana, con alto potencial para regeneración y recuperación neuronal⁴⁵³. Consistente con esto, más de un 80% de las parálisis se resuelven tras 1 año⁴⁵⁴. Por ello, las alteraciones se clasifican como transitorias o persistentes. A pesar de que la parálisis transitoria puede alcanzar una frecuencia de hasta un 20%, la forma persistente suele ser mucho menos frecuente, oscilando entre un 0-4% en la mayoría de estudios^{418,420,426,439,455,456}. Comparando las dos generaciones de balón, la parálisis se describe con más frecuencia con el B2G^{444,457,458}, y el tiempo de recuperación también parece ser mayor con su uso⁴⁵⁷.

Con objeto de disminuir esta complicación, las ablaciones de las VP derechas se realizan con un posicionamiento más proximal del balón en la VP⁴⁵⁹ y bajo captura frénica con estimulación eléctrica continua a alta salida de pulso, interrumpiéndose la aplicación ante cualquier disminución de intensidad de la contracción diafragmática. El registro del potencial de acción diafragmático con la DI modificada es otra técnica frecuentemente empleada para una detección precoz de esta complicación⁴⁶⁰. El uso combinado de estas técnicas puede disminuir la incidencia de la parálisis, habiéndose descrito descensos de hasta el 1,5%⁴⁶¹.

No obstante, no son las únicas técnicas descritas con el fin de evitar la complicación. Recientemente se ha descrito que la estimulación de la VCS y subclavia a bajas salidas se relaciona con una detección aún más precoz de la complicación⁴⁶². Asimismo, también se han descrito otras técnicas como el uso del ecocardiograma intracardiaco o la monitorización de presión torácica externa⁴⁶³.

Por último, mencionar que a pesar de tratarse de algo extremadamente inhabitual, también se ha descrito la afectación del nervio frénico izquierdo tras aplicaciones distales en la VP superior izquierda (VPSI)^{464,465}.

. Afecciones esofágicas

La presencia de úlceras digestivas se ha descrito hasta en un 13-19% con la crioablación^{466,467}, y son más frecuentes con el B2G en relación a bajas temperaturas esofágicas. Para disminuir esta tasa de ulceraciones se han descrito varias técnicas, y se aconseja suspender la ablación cuando la temperatura esofágica cae por debajo de 15°C⁴⁶⁸, así como no dar aplicaciones superiores a 240 segundos, evitar temperaturas de aplicación inferiores a -60°C, reducir el tiempo de las aplicaciones o no dar aplicaciones extra⁴⁶⁹.

La fístula atrioesofágica, aunque muy infrecuente (<1/10000)⁴⁷⁰, también ha sido descrita para la crioablación^{469,471,472}, sobre todo con aplicaciones criotermales sobre la VPII⁴⁷⁰.

En cuanto a la afectación de las ramas del vago periesofágicas, su afectación asintomática se ha descrito con la crioablación con una incidencia de un 9%⁴⁷³.

. Afecciones pulmonares

Debido a la cercanía de las estructuras pulmonares, tanto su parénquima como su vasculatura pueden afectarse durante las crioaplicaciones, lo que puede producir tos y hemoptisis en los pacientes (aunque la incidencia de esta última sea muy poco frecuente)⁴⁷⁴⁻⁴⁷⁶. De hecho, la formación de hielo sobre el parénquima bronquial parece un hallazgo frecuente no relacionado con la temperatura mínima durante las aplicaciones sobre la VPSI⁴⁷⁶. A pesar de que los hallazgos pulmonares y la clínica que producen parecen autolimitarse en el tiempo, actualmente se desconocen sus efectos a largo plazo.

. Estenosis de venas pulmonares

A pesar de que inicialmente se creía que la crioablación era inmune a la estenosis pulmonar, se han descrito casos (aunque muy pocos) con esta técnica y con ambas generaciones de balón^{421,477}, con una incidencia del 0,17% de necesidad de intervención por este motivo⁴¹¹.

3.5. La crioablación frente a la radiofrecuencia

Las dos técnicas de ablación han sido descritas en apartados previos; el uso de la RDF requiere aislar punto a punto las VP y se vale de la utilización de mapas

electroanatómicos para guiar la ablación (Figura 6). Se trata de una técnica muy dependiente del operador, ya que presenta requerimientos técnicos exigentes que conllevan una empinada curva de aprendizaje². En contraposición, el uso de la crioablación no requiere el uso coadyuvante de mapas electroanatómicos y presenta una menor curva de aprendizaje por su mayor sencillez técnica, ya que la energía se aplica mediante un disparo de forma circular sobre el antro pulmonar con objeto de conseguir una lesión circular y uniforme^{419,478}.

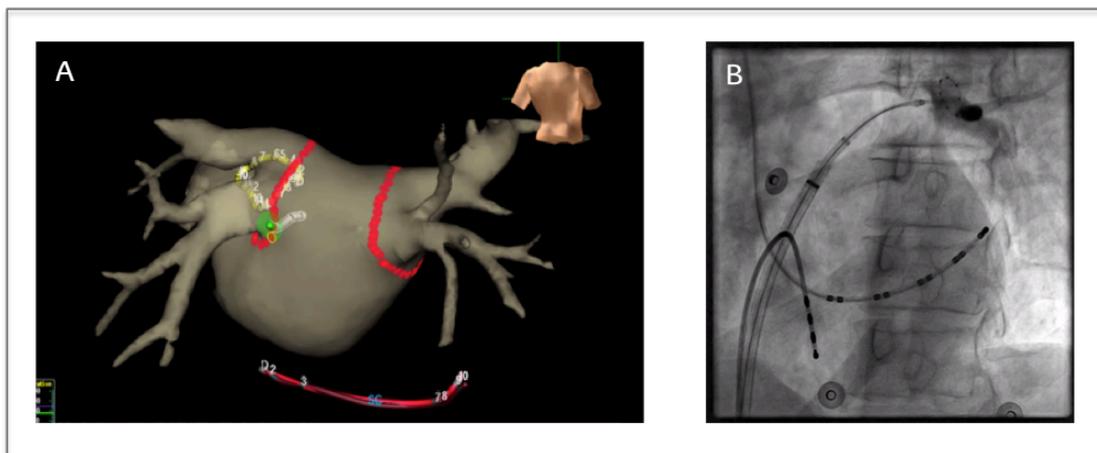


Figura 6: A: Lesiones punto a punto de la RDF (bolas rojas alrededor de las venas en la imagen). B: Única lesión con el criobalón, posicionado en la vena pulmonar superior izquierda en la imagen.

A pesar de la creciente utilización de la crioablación y conocer cada vez más datos acerca de su efectividad, es importante conocer los resultados de estudios que lo comparan con la RDF, ya que hasta el momento la ablación con RDF es considerada el gold-estándar de los procedimientos de ablación de FA.

Entre los estudios publicados hasta el momento, caben destacar el Fire and Ice, el mayor estudio multicéntrico aleatorizado publicado hasta el momento²⁵⁵, el Freeze-AF²⁵⁴, el primer estudio randomizado, y un reciente metaanálisis llevado a cabo por Cardoso et al.⁴²² que reúne 22 estudios comparativos (5 randomizados y 17 no randomizados), con un seguimiento superior a 1 año y que incluye los dos previamente mencionados. Este metaanálisis incluye pacientes con FA paroxística y persistente (aunque con una representación mucho menor de este segundo subgrupo) e incluye los estudios (salvo dos) de pacientes con FA paroxística que más tarde han sido publicados como metaanálisis por el grupo de Chen et al.⁴³⁵.

Con objeto de simplificar la comparación, se muestran por apartados las diferencias entre ambas técnicas:

3.5.1. Características del procedimiento

En principio parece que el tiempo de procedimiento es mayor para el uso de la RDF, pero con menor uso de la escopia durante la misma. No obstante, no todos los datos apoyan esta afirmación:

Los dos estudios randomizados principales (Fire and Ice y Freeze-AF), el metaanálisis del conjunto total de estudios analizados por Cardoso et al. y el metaanálisis de Chen et al., concluyen que el tiempo de procedimiento es más largo cuando se emplea la RDF (aunque con solapamiento de tiempos si tenemos en cuenta la desviación estándar). No obstante, el análisis conjunto de los 5 estudios randomizados incluidos en el metaanálisis de Cardoso et al., así como el análisis del subgrupo que compara la RDF guiado con fuerza de contacto y el B2G, no muestran diferencias estadísticamente significativas sobre este aspecto ⁴²².

Lo mismo sucede en el análisis de tiempo de fluoroscopia. Este resulta más largo para la crioablación tanto en el Fire and Ice, en el Freeze AF (a pesar de que los tiempos teniendo en cuenta las desviaciones estándar también se solapan) y en el análisis conjunto de los 5 estudios randomizados. No obstante, el análisis de los 22 estudios en conjunto, el análisis del subgrupo fuerza de contacto frente al B2G, ni el análisis de estudios comparativos de pacientes con FA paroxística muestran diferencias significativas en el tiempo de escopia ^{422,435}.

Sin embargo, es importante recalcar que los datos referentes a la duración del procedimiento y tiempo de escopia son muy heterogéneos entre los diversos estudios analizados en todos los metaanálisis publicados hasta el momento ^{422,435,479,480}.

3.5.2. Efectividad medida como mantenimiento de ritmo sinusal

El metanaálisis de Cardoso et al., aunque con moderada heterogeneidad, confirma los datos publicados hasta el momento en los principales estudios, como el Freeze-AF y el Fire and Ice (ambos realizados en pacientes con FA paroxística), que no muestran diferencias en las recurrencias arrítmicas entre

los grupos.

El objetivo de efectividad, medido como el mantenimiento "libre de FA" tras más de 12 meses no resulta significativamente diferente entre los grupos entre 19 estudios y un total de 7411 pacientes, con unos datos de éxito del 69% con la crioablación (2223/3218 pacientes libres de FA) frente a un 63% para la ablación con RDF (2648/4193 pacientes, OR 1,12; IC 95% 0,97–1,29; p= 0,13). Este resultado es consistente tanto cuando se excluyen los estudios observacionales, con un total de un 62,4% pacientes sin FA en el grupo de crioablación (406/651) frente a un 61% en el grupo de RDF (400/655, OR 1; IC 95% 0,65–1,56; p= 0,99), tanto cuando se analiza el mantenimiento de ritmo sinusal sin el uso de FFAA tras 1 primer procedimiento (8 estudios y 4760 pacientes, con un 62,6% de pacientes en el grupo de crioablación frente a un 48,5% en el grupo de RDF, OR 1,29; IC 95% 0,93–1,80; p= 0,13), así como en el subgrupo de pacientes con FA paroxística (66% [1569/2365] libres de FA con la crioablación, frente a un 62% [2294/3690] con la RDF, OR 1,11; IC 95% 0,73–1,69; p= 0,61)⁴²².

Si analizamos la efectividad teniendo en cuenta los avances tecnológicos de ambas técnicas, seguimos sin observar diferencias, aunque en ambos casos los resultados son significativamente mejores con las nuevas generaciones. El mantenimiento de ritmo sinusal fue de un 78,1% (888/1137) para el B2G y de un 78,2% (269/344) para la RDF con la tecnología fuerza de contacto en el metaanálisis de Cardoso et al., (OR 1,04; IC 95% 0,71–1,51; p= 0,84)⁴²².

Cabe mencionar que existen 2 estudios randomizados (incluidos en el metaanálisis de Cardoso et al. y Chen et al.) que muestran cifras favorables hacia una técnica, uno a favor de la RDF con catéter irrigado (aunque sin diferencias en el resultado cuando se conseguía el aislamiento de las 4 VP con una u otra técnica⁴⁸¹) y otro a favor de la crioablación con el B1G, aunque con el uso coadyuvante de catéter focal cuando no se conseguía el aislamiento solo con el balón⁴⁸².

A pesar de que las recurrencias como arritmias que no son FA puedan considerarse más una complicación derivada de la ablación que como fallo del procedimiento, la mayoría de estudios lo incluyen dentro de la efectividad del mismo. Cabe resaltar que estas arritmias no-FA (p.ej. flúter común, flúter atípico o taquicardia auricular) pueden resultar incluso más sintomáticas que la propia FA en algunos pacientes. En el metaanálisis de Cardoso et al., la comparación

entre 7 estudios y 2018 pacientes, muestra una menor incidencia de estas arritmias en el brazo de la crioblación (6,7% [78/1153] con RDF vs 2,8% [24/865] con la crioblación, OR 0,46; IC 95% 0,26–0,83; $p < 0,01$). Aunque las ablaciones por fuera de las VP también pueden contribuir a este resultado (que no se puede analizar dentro del metaanálisis por falta de datos al respecto), el Fire and Ice, que solo incluye la ablación de VP en ambos brazos, también demostró una tendencia hacia una mayor tasa de flúter y taquicardia auricular con el uso de la RDF (0,8% con la crioblación vs 2,7% con la RDF, $p=0,09$). No hay datos a gran escala que referencien únicamente al B2G, aunque pequeños estudios evidencian diferencias a su favor⁴⁸³.

La necesidad de nuevos procedimientos debido a recurrencias clínicas es común a ambas energías. A pesar de que dos de los metaanálisis más recientes no muestran diferencias al respecto^{422,484}, existen estudios relevantes que describen una mayor necesidad de nuevos procedimientos con una u otra técnica. En concreto, se ha publicado uno que refiere menor necesidad de nuevos procedimientos con la RDF⁴⁸¹, y tres que muestran una menor necesidad de nuevos procedimientos con la crioblación, dentro de los que se incluye un subanálisis del Fire and Ice^{339,439,485}. Este subestudio también muestra una menor necesidad de cardioversiones y una menor tasa de rehospitalización por todas las causas y por causa cardiovascular, así como una significativa mejoría en la calidad de vida de los pacientes sometidos a la ablación con crioenergía⁴⁸⁵.

3.5.3. Seguridad

En líneas generales no se ha demostrado que ninguna de las dos técnicas presente una tasa de complicaciones superiores a la otra, aunque con matices en cuanto al tipo de las mismas.

En el metaanálisis de Cardoso et al., tanto el derrame pericárdico como el taponamiento son menos frecuente en el brazo de la crioblación (0,8% [25/3113] de derrames vs 2,1% [84/4004] con la RDF, OR 0,44; IC 95% 0,28–0,69; $p < 0,01$, y 0,3% [7/1922] de taponamientos con la crioblación vs 1,4% [44/3198] con la RDF, OR 0,31; IC 95% 0,15–0,64; $p < 0,01$). Esta diferencia se mantiene en el subanálisis de FA paroxística. Los autores del metaanálisis relacionan la menor incidencia de derrame con un menor tiempo de los procedimientos y con la

necesidad de una única punción transeptal con la crioablación. Por otro lado, no existen suficientes datos en el metaanálisis para comprobar si el uso de fuerza de contacto puede reducir la incidencias de estas complicaciones. El Fire and Ice, que incluye esta tecnología, no muestra diferencias al respecto (1,3% de derrame pericárdico con RDF vs 0,3% con crioablación, $p=0,22$), aunque no se analizan las complicaciones en función al tipo de catéter empleado.

En contra, existe un mayor porcentaje de parálisis frénicas en pacientes sometidos a crioablación, aunque cabe mencionar que en todas ellas la inmensa mayoría son transitorias. Así, en el metaanálisis de Cardoso et al., la parálisis del nervio frénico al alta solo se objetivó con la crioablación, con una incidencia del 1,7% (34/2041, OR 7,40; IC 95% 2,56–21,34; $p < 0,01$). La mayoría de las parálisis se resolvieron a corto plazo, siendo muy rara la parálisis más allá de los 12 meses (4/1716, 0,2%)⁴²².

En relación al resto de complicaciones, no parece haber diferencias entre las dos técnicas en cuanto a las complicaciones vasculares, ACV o complicaciones esofágicas, con cifras muy bajas para estas dos últimas^{255,422,435}. Por último, un estudio describe una mayor tasa de defectos septales con la crioablación⁴⁸⁶, aunque se desconoce su efecto clínico y hacen falta más estudios que corroboren estas diferencias.

3.5.4. Perspectivas económicas

No hay estudios que comparen directamente las dos tecnologías en cuanto a coste-efectividad, pero la menor tasa de nuevos procedimientos y hospitalizaciones cardiovasculares en el seguimiento de los pacientes incluidos en el Fire and Ice mostraron un menor coste para la crioablación en el análisis económico posterior⁴⁸⁷.

Por otro lado, aunque ambas técnicas parecen ser coste-efectivos cuando se comparan con FFAA en gente joven, esto es contingente al coste de la ablación, determinada en gran medida por la industria⁴⁸⁸⁻⁴⁹¹.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1.- HIPÓTESIS

1.1. Hipótesis principales

- La crioablación constituye una técnica efectiva como primera opción invasiva para el tratamiento de la FA paroxística en nuestro medio.
- La crioablación constituye una técnica segura como primera opción invasiva para el tratamiento de la FA paroxística en nuestro medio.

1.2. Hipótesis secundarias

- La optimización del tamaño del balón según la anatomía angiográfica del paciente no influye en las recurrencias a largo plazo.
- La presencia de un TC no influye en las recurrencias a largo plazo.
- Los datos del primer procedimiento se correlacionan con las reconexiones a largo plazo.
- La adenosina puede resultar útil para valorar la reconexión aguda de las VP.

2.- OBJETIVOS

2.1. Objetivos principales

- Demostrar la efectividad de la crioablación como técnica de ablación de la FA tras al menos 18 meses de seguimiento tras procedimientos realizados por un único grupo en nuestro medio. La efectividad se medirá en comparación a otras series de crioablación y a series históricas de procedimientos de ablación con RDF, que a día de hoy constituye el gold-estándar de las ablaciones.
- Demostrar la seguridad de la crioablación como técnica de ablación de la FA tras al menos 18 meses de seguimiento tras procedimientos realizados por un único grupo en nuestro medio. Los datos de seguridad se compararán con datos de complicaciones derivadas de procedimientos de crioablación y RDF publicados.
- Correlacionar los síntomas de los pacientes tras 3 meses de periodo de *blanking* con los hallazgos de la monitorización electrocardiográfica prolongada.

2.2. Objetivos secundarios

- Valorar si el tipo de balón elegido en función de la angiografía se relaciona con los resultados a largo plazo.
- Valorar la influencia de un TC en las recurrencias a largo plazo.
- Analizar las variables del primer procedimiento relacionadas con el aislamiento agudo de las VP.
- Analizar las variables del primer procedimiento relacionadas con la reconexión de las VP a largo plazo.
- Demostrar la utilidad de la adenosina para desenmascarar la reconexión aguda y su valor en predecir recurrencias a largo plazo.
- Analizar las variables relacionadas con las recurrencias clínicas.
- Analizar la relación de las recurrencias que suceden durante el periodo de *blanking* con las recurrencias posteriores.

III. METODOLOGÍA

1.- DISEÑO

Se trata de un estudio prospectivo observacional, en el que se ha realizado seguimiento a la cohorte de pacientes sometidos a la técnica de crioablación como tratamiento de la FA paroxística. Los procedimientos han sido realizados por un grupo de cuatro operadores en dos centros: el Hospital Universitario de Basurto y la Clínica IMQ Zorrotzaurre.

El estudio fue aprobado por los Comités Éticos de ambas instituciones.

2.- SUJETOS DEL ESTUDIO

Fueron incluidos los pacientes con FA paroxística mayores de 18 años a los que se indicó un procedimiento de ablación con catéter para tratamiento de su arritmia. La indicación de la mayoría de pacientes fue realizada por un electrofisiólogo tras su valoración en una consulta de arritmias, aunque algunos pacientes fueron derivados por su cardiólogo clínico. Las indicaciones estuvieron sujetas a las descritas en las guías clínicas actuales.

Se excluyeron pacientes que habían sido sometidos a ablaciones previas de FA por RDF y a aquellos pacientes que presentaban formas principalmente persistentes de FA. No se excluyeron pacientes por presencia de cardiopatía ni características basales.

Todos los pacientes eran pacientes mayores de edad y firmaron el consentimiento informado previo al procedimiento.

2.1. Procedimiento de ablación

Los anticoagulantes orales fueron suspendidos 1 o 2 días antes del procedimiento, con paso a heparina en caso del Sintrom. Los FFAA se suspendieron en la mayoría de pacientes durante 5 vidas medias.

No se solicitó prueba de imagen de forma rutinaria previo al procedimiento, aunque a un porcentaje de pacientes se le realizó TAC o RMN para valoración de las VP.

Excepto en los primeros casos, el procedimiento se realizó bajo sedoanalgesia, aunque hubo unos pocos pacientes que precisaron de anestesia general e intubación orotraqueal por mala tolerancia a la medicación. En la mayoría de procedimientos un anestesista estuvo presente y fue la persona encargada de controlar la medicación.

El personal de enfermería y auxiliar de enfermería se encargó de la preparación del paciente. La preparación comprende el rasurado de las zonas de punción, el control de la presión arterial no invasiva, la monitorización electrocardiográfica, la antisepsia del paciente y la preparación del material a utilizar.

El personal de enfermería de electrofisiología realizó la punción de la vena braquial siempre que fue posible. Posteriormente se procedió a las punciones

de la vena femoral derecha (2 o 3 en función de la cateterización de la vena braquial). A través de las punciones se avanzaron los catéteres diagnósticos: un catéter decapolar 6F (Viking™, Boston Scientific, Malborough, MA, Estados Unidos) para cateterización del seno coronario (por vena braquial o femoral en ausencia de la misma) y un catéter tetrapolar o decapolar 6F (Viking™, Boston Scientific, Malborough, MA, Estados Unidos) que se posicionó inicialmente en la región hisiana para guiar la punción transeptal, posteriormente en ventrículo derecho para estimulación ventricular rápida durante la angiografía y finalmente en VCS para estimulación frénica. A través de la punción femoral superior se avanzaron una guía larga para vaina SL1 (Abbott, Chicago, IL, Estados Unidos) y la aguja de Brockenbourg, y se procedió a la punción transeptal por guía anatómica⁴⁹². Tras la punción se inició la anticoagulación sistémica con heparina intravenosa para mantener unos niveles de anticoagulación de ACT en torno a 300 s. Se realizó lavado de la vaina larga con suero heparinizado y se procedió a la angiografía auricular izquierda con contraste yodado bajo estimulación ventricular rápida (320 ms de ciclo de estimulación), para lo que previamente se avanzó el catéter tetra o decapolar hasta ápex de ventrículo derecho y se comprobó su correcta captura. Tras la angiografía se caracterizó el número y tamaño de las VP para decidir entre los dos tamaños de balón disponibles (28mm y 23mm, descritos en el capítulo de crioablación, apartado de componentes de la crioablación, página 64).

En el periodo analizado se utilizaron dos tipos de balones, el B1G, utilizado en los pacientes iniciales, y el balón Advance o B2G. Las características de estos balones han sido descritas en el capítulo de crioablación (apartado de componentes de la crioablación, página 64).

Tras la angiografía, un catéter guía de 0,035 pulgadas de 260 cm se posicionó en la VPSI y la vaina SL1 se intercambiò por el catéter deflectable FlexCath™ (Medtronic, Minneapolis, MN, Estados Unidos). Debido a que presenta un diámetro externo de 15Fr, antes de su introducción se predilatò la vena femoral con un dilatador de 22Fr. Aunque en ocasiones resulta dificultoso avanzar el FlexCath™ a través de la punción transeptal (sobre todo en la transición del dilatador al catéter), la colocación del catéter guía en la VPSI nos facilitò el acceso en todos los casos⁴⁵⁹. Tras el intercambio, se aspiraron 15-20ml de sangre

para extraer las posibles burbujas de aire y se comenzó el lavado con suero heparinizado, que se mantuvo hasta el final del procedimiento.

Una vez montado y conectado el sistema de criobalón con el catéter multipolar (Achieve™, Medtronic, Minneapolis, MN) en su interior, se avanzó a través del FlexCath™ para comenzar el mapeo de las VP. El catéter Achieve™ sirve para guiar el sistema y siempre debe preceder al balón para evitar posibles traumas derivados de un criobalón más rígido⁴⁵⁹.

En los pacientes iniciales (hasta marzo 2011) no se disponía del catéter multipolar Achieve™, por lo que tanto las comprobaciones de actividad de potenciales venosos como su aislamiento posterior se realizaron con intercambio del balón por otro catéter multipolar (Lasso®, Biosense Webster, Diamond Bar, CA, Estados Unidos).

Normalmente se procedió a la cateterización de las VP comenzando por la VPSI (o TC si presente), seguido por la VP II, después la VPSD y finalmente la VP ID, aunque puntualmente el operador pudo decidir utilizar otro orden debido a posibles dificultades en la manipulación de los catéteres. No se realizó mapeo de todas las VP antes de comenzar con las aplicaciones. Una vez registrados los potenciales venosos con el catéter multipolar en cada VP, se procedió a la colocación del catéter balón utilizando las marcas visibles en el mango del mismo y se valoró la correcta oclusión de la vena con guía fluoroscópica. Con este fin se inyectó contraste yodado de forma manual. A partir de octubre de 2012 si el paciente se encontraba en ritmo sinusal se realizó estimulación desde la VP para comprobar la conducción venoatrial, y en todos los casos se valoró la oclusión de forma cualitativa, dándole un valor de 1 a 4 (de muy pobre a excelente). Tras conseguir un sellado adecuado (requiriendo para ello en ocasiones la movilización del catéter guía a otra rama, su avance en la vena o angulaciones del sistema) se inyectó suero salino para lavar el contraste. Cuando la oclusión no fue óptima a pesar de recolocar el balón, se utilizó la maniobra "pull-down" durante la aplicación, sobre todo en las VP inferiores. Siempre se intentó posicionar el catéter multipolar para registrar potenciales venosos durante la aplicación, aunque se primó la estabilidad y grado de oclusión de la VP en beneficio de una mejor aplicación. Tras estos pasos se iniciaron las aplicaciones. Con el B1G las aplicaciones se mantuvieron durante 5 minutos (300 s) y con el B2G se redujeron hasta 4 minutos (240 s). Desde enero

de 2013 comenzamos a probar aplicaciones de 180 s siempre que objetivásemos que la VP se aislaba dentro del primer minuto de la aplicación. Las aplicaciones se suspendieron sistemáticamente si la temperatura descendía por debajo de -65°C (hasta 2013), o por debajo de -60°C (desde entonces), para evitar daños colaterales.

El aislamiento de las VP derechas se realizó bajo estimulación frénica y mediante el registro del potencial de acción diafragmático mediante la derivación DI modificada. Para la estimulación frénica se avanzó el catéter tetrapolar o decapolar utilizado previamente para estimulación ventricular hasta la VCS y por encima del nivel de ablación y se estimuló a un ciclo de 1500ms a alta salida (a 20mV y 2ms de anchura de pulso). La captura frénica se comprobó mediante la palpación manual del costado derecho, que se mantuvo durante toda la aplicación. La derivación DI modificada se preparó desde el inicio del procedimiento. Para ello se utilizaron dos electrodos de superficie, posicionados a 16cm, uno 5 cm por encima de la apófisis xifoides y el otro en el margen costal derecho (Figura 7)⁴⁶⁰. Ante sospecha de pérdida de captura o disminución del tamaño del potencial diafragmático, se suspendió la aplicación y se probó otra posición que evitase este fenómeno.

La vena se consideró aislada si presentaba bloqueo bidireccional (bloqueo de entrada valorado de forma basal y bloqueo de salida valorado por estimulación desde la VP a 20mV de salida con anchura de pulso de 2ms).

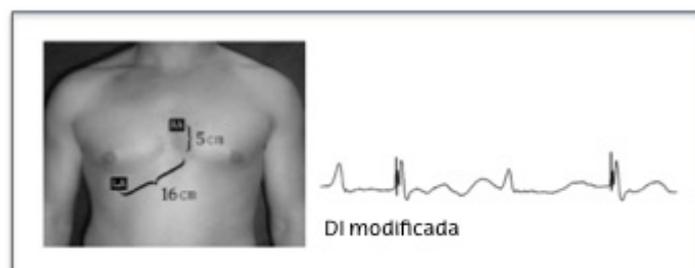


Figura7: Imagen de la preparación de la derivación DI modificada. La disminución $>30\%$ del tamaño del potencial precede a la parálisis frénica, por lo que ante su aparición se debe suspender la aplicación de inmediato.

A partir de octubre 2012, tras conseguir el aislamiento de la VP se inyectaron dosis fijas de 12 mg de adenosina intravenosa (independientemente de su efecto) para desenmascarar reconexiones agudas. Si la VP reconectaba se daba una nueva aplicación y se volvía a testar adenosina. Si no recurría tras adenosina se daba la vena por aislada y se continuaba con la siguiente VP. En

algunos pacientes no se administró adenosina por decisión del operador principal.

Tras aislar todas las VP, si el paciente se encontraba en FA se procedió a la cardioversión eléctrica o farmacológica (decisión individualizada) para restablecer el ritmo sinusal. Ya en ritmo sinusal se remapearon las VP. Si alguna presentaba conducción se procedió a reaislar la misma.

Una vez remapeadas las venas, se dieron por finalizados los procedimientos y se administró protamina para revertir el efecto de la heparina circulante.

En algunos pacientes, tras el aislamiento de las VP se decidió realizar ablación del ICT para tratamiento de flúter auricular común. Para ello se avanzó el catéter de ablación por RDF hasta la aurícula derecha a través del FlexCath™. una vez retirado el sistema de criobalón, La técnica de ablación del ICT consiste en aplicar pulsos de RDF, realizando una o varias líneas de lesiones que consigan bloqueo bidireccional del ICT, comprobado por maniobras de estimulación simultáneas o posteriores. La ablación del ICT se realizó en todos los casos en ritmo sinusal.

Tras retirar los catéteres se procedió a la compresión manual de las punciones y se retiró la medicación sedante. Los pacientes sometidos a anestesia general fueron extubados en la sala de electrofisiología. Se pautó reposo absoluto de la extremidad inferior utilizada (habitualmente la derecha) durante un mínimo de 6 horas, aconsejando reposo hasta la mañana siguiente. Los pacientes fueron trasladados a su habitación o a una unidad de corta estancia en función del tipo de anestesia y necesidad de intubación orotraqueal. Se inició el tratamiento anticoagulante la misma noche del ingreso ante ausencia de complicaciones. La decisión del tipo de anticoagulante se valoró de forma conjunta con el paciente.

Los pacientes del estudio fueron dados de alta hospitalaria a las 24 horas en ausencia de complicaciones. A todos ellos se les pautó tratamiento anticoagulante y protectores gástricos durante al menos dos meses. Los FFAA se suspendieron siempre que las venas se hubiesen aislado de manera satisfactoria.

2.2. Seguimiento posterior

Tras el alta se realizó seguimiento presencial a todos los pacientes en las consultas externas. El tratamiento anticoagulante se mantuvo durante al menos dos meses y posteriormente en función de recidivas, necesidad de cardioversiones y riesgo individual de cada paciente^{2,91}.

En la consulta se evaluaron las recurrencias y la situación clínica del paciente. Si refería palpitaciones no documentadas se solicitaron pruebas para correlacionar los síntomas con el ritmo cardiaco. Los tres primeros meses se consideraron como periodo de *blanking*, y a pesar de documentar las recurrencias de este periodo, no se consideraron como recurrencias para el análisis^{2,91}.

Se clasificaron las recurrencias en dos tipos: se consideró recurrencia objetivada aquella FA o taquiarritmia documentada por ECG o Holter (24 horas o de larga duración), y se etiquetaron como recurrencias clínicas no objetivadas las palpitaciones que el paciente refirió como similares o no a las previas, aunque no estuviesen documentadas. Los pacientes sin recurrencias documentadas fueron llamados telefónicamente para corroborar que se encontraban libres de síntomas.

En función del momento y características de la recurrencia objetivada se consideró con el paciente la actitud a seguir y la necesidad de nuevos procedimientos. En el caso de optar por la realización de un segundo procedimiento se valoró el realizarlo de nuevo con crioenergía o utilizar RDF. En el caso de optar por un nuevo procedimiento por crioablación el procedimiento fue similar a lo descrito para el primer procedimiento. En el caso de optar por RDF el protocolo difiere. Todas las ablaciones por RDF se realizaron bajo anestesia general, intubación orotraqueal y guiados por el sistema de navegación NavX Velocity™ (Abbott, antes St Jude Medical, Chicago, IL, Estados Unidos). Para ello se colocaron parches del sistema de navegación sobre la piel del paciente. Tras realizar las punciones y la punción transeptal se avanzaron hasta la AI un catéter de ablación irrigado y un catéter multipolar. Se realizó la reconstrucción anatómica de las VP y AI. Las aplicaciones de RDF son focales, punto a punto (ver apartado fuentes de energía para la ablación, radiofrecuencia, página 50). Se procedió al aislamiento de las venas reconectadas y se valoró la necesidad de aplicaciones fuera de las VP.

Los pacientes sin recurrencias objetivadas tras el primer procedimiento (a los asintomáticos y a los que referían episodios que no habían sido documentados) fueron contactados telefónicamente para colocación de un sistema de monitorización Holter de una semana (nECG Minder, Nuubo, España) con dos objetivos: correlación clínico-electrocardiográfica de los episodios de palpitaciones no documentadas hasta ese momento y para valorar la presencia de recurrencias asintomáticas.

3.- VARIABLES ANALIZADAS

3.1. Variable principal

La variable principal es el mantenimiento de ritmo sinusal durante el seguimiento, sin tener en cuenta el periodo de *blanking* (definido como los 3 meses post-ablación).

3.2. Variables pre-procedimiento

-Variables sociodemográficas: edad, sexo e IMC.

-Variables clínicas basales: comorbilidades (presencia de HTA, enfermedad coronaria, dislipemia, DM, vasculopatía, historia de ACV, SAOS, historia de roncadador), historia de su FA (duración, número de episodios, FFAA probados, puntuación en la escala de CHA₂DS₂-VASc), datos ecocardiográficos (fracción de eyección del ventrículo izquierdo, tamaño de la AI).

3.3. Variables intraprocedimiento

- Anatomía de las 4 VP y variantes anatómicas.

- La presencia de un TC izquierdo.

- El tamaño del balón utilizado.

- En cada una de las VP y en cada aplicación:

. El ritmo de la vena.

. La presencia de conducción bidireccional (potenciales venosos en la vena y presencia de conducción desde la VP a AI bajo estimulación desde la VP).

. Visibilidad o no de los potenciales venosos durante la aplicación.

. El grado de oclusión conseguido con el balón (cuantitativamente en una escala de 1 al 4).

. Tiempo medido en segundos: hasta alcanzar temperatura de 0°C, hasta alcanzar la temperatura meseta o plateau, el tiempo a desconexión (si fue visible durante la aplicación) y el tiempo de recalentamiento del balón.

. Temperaturas alcanzadas: en el plateau o meseta, la mínima alcanzada, y la temperatura en la desconexión (si los potenciales fueron visibles durante la aplicación que aisló la vena).

- . El bloqueo bidireccional.
 - . La administración de 12 mg de adenosina intravenosa y su efecto.
 - . La reconexión en el remapeo.
 - . La presencia de reacciones vagales.
 - . La presencia de conexiones epicárdicas.
- Número de aplicaciones necesarias para el bloqueo bidireccional.
 - Tiempo hasta la comprobación final.
 - Complicaciones durante el procedimiento.
 - Tiempo total de crioablación (por venas y la suma de todas).
 - Tiempo de escopia utilizado en el procedimiento (en minutos).

3.4. Variables de seguimiento

- Complicaciones: clínica, pruebas diagnósticas y terapéuticas.
- Tratamientos farmacológicos.
- Variable principal (mantenimiento de ritmo sinusal tras los 3 meses del periodo de *blanking*).

3.5. Recogida y análisis de datos

Los datos se recogieron en el ingreso y durante el seguimiento:

- . En el ingreso se recogieron los datos pre-procedimiento (del paciente y de la historia clínica) y las relacionadas con el procedimiento en hojas de recogida de datos creadas con este fin (Anexo 1).
- . Durante el seguimiento la información se recogió de las consultas de seguimiento, de los registros de Holter implantados durante el seguimiento y de las consultas telefónicas realizadas a los pacientes.

3.6. Definición de variables

- . **FA paroxística:** FA que termina espontáneamente o con intervención en menos de 7 días desde su inicio.
- . **FA persistente:** FA continua que se sustenta más allá de 7 días
- . **Presencia de TC:** Se consideró la presencia de TC cuando durante la angiografía realizada en la proyección fluoroscópica oblicua anterior izquierda a 30° las dos venas izquierdas avocaban en un ostium común. Dentro de los TC

diferenciamos dos tipos: el TC extracardiaco, definido como aquel en el que la bifurcación de la VPSI y VPII era extracardiaca; y el TC intracardiaco, considerado como tal cuando la división de las dos VP izquierdas sucedía a nivel de la silueta cardiaca sin que identificásemos una carina discernible. En este último tipo de TC, las aplicaciones se administraron en sus dos ramas de manera independiente (por lo que las aplicaciones se describen como aplicaciones sobre la VPSI y la VPII en el capítulo de resultados).

. **Oclusión o sellado de la VP:** se puntuó de 1 a 4 sobre 4 la oclusión de manera cualitativa, de la siguiente manera:

1: muy mal sellado: fuga alrededor de la vena, en principio no se aplica con este sellado.

2: la vena está ocluida aunque presenta fuga tanto desde arriba como desde abajo.

3: la vena está ocluida y la mayoría de contraste queda dentro de la vena aunque una pequeña parte fuga (no está completamente ocluida).

4: sellado perfecto: la vena está completamente ocluida por el balón, todo el contraste queda dentro de la VP, sin fugas.

. **Tiempos medidos en segundos:** (Figura 8)

- Tiempo a 0°C: tiempo hasta que la temperatura alcanza los 0°C.
- Tiempo a plateau: tiempo hasta alcanzar la fase de meseta o plateau .
- Tiempo a desconexión: momento desde el inicio de la aplicación en la que se consigue el aislamiento de la VP (esto únicamente en las venas en las que los potenciales fueron visibles durante la aplicación) .
- Tiempo de recalentamiento del balón: tiempo desde que la temperatura asciende de -30°C a +15°C.
- Tiempo a 0°C: tiempo hasta que la temperatura alcance los 0° (desde el final de la aplicación).
- Tiempo a +15°C: tiempo hasta que la temperatura alcance los +15°C (desde el final de la aplicación).

. **Temperaturas alcanzadas (en °C):** (Figura 8)

- En el plateau o meseta: temperatura a la que se inicia la fase meseta o plateau.

- Mínima: temperatura mínima alcanzada durante la aplicación.
- En la desconexión: temperatura a la que se aísla la VP (esto únicamente en las venas en las que los potenciales fueron visibles durante la aplicación).

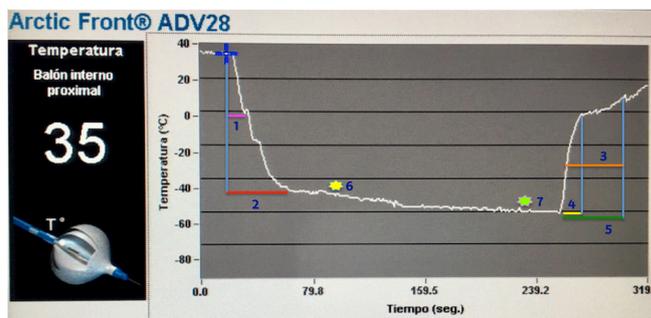


Figura 8: Tiempos y temperaturas medidos en el procedimiento. 1: tiempo a 0°C, 2: tiempo a meseta, 3: tiempo de recalentamiento desde -30°C a 15°C, 4: tiempo de recalentamiento a 0°C, 5: tiempo de recalentamiento hasta +15°C. 6: temperatura plateau o meseta, 7: temperatura mínima alcanzada.

. **Bloqueo bidireccional (Figura 9):** Bloqueo de entrada (ausencia de potenciales venosos en el ostium de la VP) y bloqueo de salida (ausencia de conducción venoatrial bajo estimulación desde la VP).

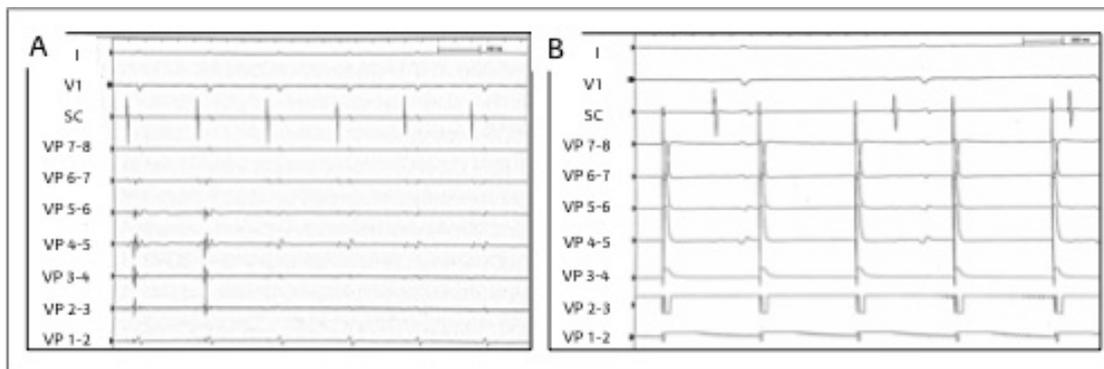


Figura 9: A: En la figura se observa el aislamiento de la VP durante la aplicación (bloqueo de entrada). B: estimulación desde la VP, que muestra bloqueo de salida. SC: egm del catéter posicionado en seno coronario, VP: registro de los egm de los polos del catéter multipolar dentro de la vena pulmonar.

- . **Reacción vagal:** bradicardización en forma de pausa sinusal o BAV de una duración superior a 3 s.
- . **Respuesta positiva a la adenosina (Figura 10):** Recuperación transitoria de la conducción de la VP previamente aislada tras 12 mg intravenosos de adenosina.
- . **Tiempo de espera hasta el remapeo:** El tiempo transcurrido desde el aislamiento de la VP hasta la comprobación final (realizada una vez aisladas todas las VP).

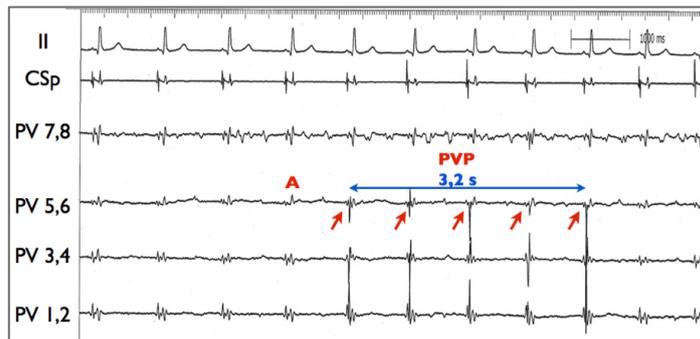


Figura 10: Ejemplo de respuesta positiva a la adenosina. SC: seno coronario (electrogramas registrados con el catéter posicionado en SC), VP: vena pulmonar (registros del catéter multipolar dentro de la VP), PVP: potencial de vena pulmonar. Las flechas rojas indican la reconexión transitoria de 3,2 s tras la administración de adenosina intravenosa.

- . **Reconexión en el recalentamiento:** Recuperación de la conducción inmediatamente después de finalizar la aplicación, durante la subida de la temperatura del balón.
- . **Reconexión en el remapeo:** Recuperación de la conducción de la VP previamente aislada en el remapeo final.
- . **Conexiones epicárdicas:** Se consideró que las VP ipsilaterales presentaban conexiones epicárdicas cuando el aislamiento de una de ellas producía el aislamiento de ambas (tras haber valorado que ambas conducían inicialmente con registro distal de los potenciales.)
- . **Recurrencia objetivada:** Episodio de FA/flúter o taquicardia auricular de una duración superior a 30 s documentado por electrocardiograma o Holter.
- . **Recurrencia no objetivada:** Episodios no documentados de palpitaciones referidas por el paciente.
- . **Importante mejoría sintomática:** Se definió como tal el hecho de presentar menos de un episodio arrítmico anual sintomático durante el seguimiento.

4.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizaron frecuencias y porcentajes para el análisis descriptivo de las variables cualitativas, y medias y desviaciones estándar (DE), así como medianas y rango intercuartílico (RIC) para las variables cuantitativas.

Para la comparación de variables cualitativas se empleó la prueba Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher. Para la comparación de las variables cuantitativas según variables cualitativas dicotómicas se utilizaron la prueba t-test de comparación de medias o el test no paramétrico de Wilcoxon en caso de no cumplirse el requisito de normalidad. Para la comparación de las variables cuantitativas según variables cualitativas politómicas se utilizó el Análisis de la Varianza o el test no paramétrico de Kruskal-Wallis en caso de no cumplirse el requisito de normalidad.

Se analizó la influencia de diferentes factores sobre la recurrencia mediante los modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox. En primer lugar se realizaron los análisis univariantes para estudiar la influencia de cada uno de los factores sobre la recurrencia individualmente. Una vez identificadas las variables que individualmente resultaron estar significativamente asociadas a la recurrencia, se realizó el análisis multivariante para ver la influencia conjunta de dichos factores. Para ello, se consideraron como posibles variables independientes aquellos factores que habían resultado con $p < 0,15$ en los análisis univariantes. En el modelo final únicamente se consideró aquellas variables con $p < 0,05$. Los datos se presentan como hazard ratio (HR) junto con el intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

Se compararon los tiempos de espera de las VP mediante la prueba no paramétrica de los rangos con signo de Wilcoxon para datos apareados.

Se estimaron las curvas de supervivencia para recurrencia a los 12 meses, 18 meses y 5 años mediante el método de Kaplan-Meier. Para comparar las curvas de supervivencia entre diferentes grupos de pacientes se utilizó el test log-rank.

Para estudiar la influencia de las variables medidas durante el procedimiento sobre el aislamiento de las VP se utilizaron los modelos de regresión logística. Los datos se presentan como odds ratio (OR) junto con el IC 95%. En aquellas variables que resultaron estar significativamente asociadas a aislamiento, se

estimo el mejor punto de corte de la variable que maximizara la suma de la sensibilidad y especificidad.

En todos los análisis se consideró un resultado estadísticamente significativo para $p < 0,05$. Los análisis se realizaron mediante el programa SAS for Windows statistical software, version 9.2 (SAS Institute, Inc., Carey, NC).

IV. RESULTADOS

1.- CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

1.1. Características epidemiológicas

Las características basales de los 170 pacientes incluidos se muestran en la *Tabla 7*. La mayoría de pacientes incluidos fueron hombres (77,64%), con una edad media de $56,37 \pm 9,25$ años. Los factores de riesgo cardiovasculares más frecuentes fueron la HTA y la dislipemia. Ocho pacientes habían presentado ACV, todos ellos con recuperación completa y sin secuelas. Veinte estaban diagnosticados de SAOS, y otros 4 fueron diagnosticados en el seguimiento. Setenta y dos pacientes (42,35%, entre los que se incluyen los SAOS) aceptaban ser roncadores. Presentaban un IMC medio de $26,68 \pm 3,54$ kg/m² (mínimo 29,21- máximo 39,47 kg/m²) y 111 (65,29%) presentaban algún grado de sobrepeso, bien leve (51,17%) u obesidad (14,11%).

Tabla 7: Características basales de los pacientes incluidos.

	n (%) (total 170)
Edad (años), media \pm DE	56,37 \pm 9,25
Sexo (hombre/mujer)	132 (77,64) / 38 (22,35)
Fumador / ex	17/ 24 (10/14,12)
HTA	36 (21,18)
Diabetes mellitus	4 (2,35)
Enfermedad arterial coronaria	7 (4,12)
Dislipemia	40 (23,53)
Vasculopatía	5 (2,94)
Cardiopatía	11(6,47)
Insuficiencia cardiaca	2(1,18)
Taquimiocardiopatía	3 (1,76)
ACV previo	8 (4,71)
SAOS /probable	20 / 4 (11,76/2,35)
Roncador	72 (42,35)
CHA ₂ DS ₂ -VASc	
0	82 (48,24)
1	57 (33,53)
1 mujer	20 (11,76)
2	19 (11,18)
>2	12 (7,05)
IMC	
<25	59 (34,7)
25-30	87 (51,17)
>30	24 (14,11)

HTA: hipertensión arterial, ACV: accidente cerebrovascular, SAOS: síndrome de apnea de sueño, IMC: índice de masa corporal, DE: desviación estándar. Los datos se presentan en número y porcentaje excepto si se indica lo contrario.

Entre los pacientes con cardiopatía, 4 presentaban cardiopatía isquémica, 2 cardiopatía hipertensiva, 1 miocardiopatía enólica, 1 válvula aórtica bicúspide, 1 hipertensión pulmonar, 1 miocardiopatía hipertrófica y 1 miocardiopatía dilatada incipiente.

Dos pacientes habían presentado cuadros de insuficiencia cardiaca: uno en el contexto de un episodio de FA rápida, y otro en relación a cardiopatía enólica y taquimiocardiopatía. Hubo otros dos pacientes que presentaron taquimiocardiopatía durante su evolución. La disfunción ventricular se resolvió en los 3 casos tras recuperar el ritmo sinusal.

En cuanto al riesgo embolígeno, la mayoría presentaban una puntuación en la escala de CHA₂DS₂-VASc de 0 o 1. Veinte de los 57 pacientes incluidos en este último grupo presentaban una puntuación de 1 por el hecho de ser mujer. La máxima puntuación fue de 4 puntos, presente en 6 pacientes.

1.2. Características ecocardiográficas

Los datos ecocardiográficos se muestran en la *Tabla 8*. Todos excepto 5 pacientes (165/170, 97,06%) presentaban fracción de eyección de ventrículo izquierdo conservada. Las disfunciones ventriculares guardaban relación con las cardiopatías previamente descritas.

En cuanto a las dimensiones auriculares, la mayoría presentaban una AI de tamaño normal (55,88%) o ligeramente dilatada (40%).

Tabla 8: Características ecocardiográficas de los pacientes.

	n (%)
FEVI normal ^{*1}	165 (97,06)
FEVI ligeramente deprimida ^{*2}	3 (1,76)
FEVI moderadamente deprimida ^{*3}	2 (0,59)
AI no dilatada ^{*4}	95 (55,88)
AI ligeramente dilatada ^{*5}	68 (40)
AI moderadamente dilatada ^{*6}	7 (4,12)

FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo, AI: aurícula izquierda. *1: FEVI ≥52%, *2: FEVI 45-52%, *3: FEVI 35-45%, *4: diámetro en proyección anteroposterior (AP) <38-40mm en mujeres y hombres respectivamente o área ≤20 cm², *5: diámetro AP 39-42mm/41-46mm o área 20-30cm², *6: diámetro AP 43-46mm/47-52mm o área 30-40cm².

1.3. Historia de arritmias y tratamientos previos

En la *Tabla 9* se resumen los datos del historial arrítmico de los pacientes. Presentaban FA de 3,96 ± 3,21 años de evolución, con un mínimo de 0.1 años y un máximo de 15 años desde el primer episodio diagnosticado.

Tabla 9: Historia de arritmias y tratamientos probados.

	n (%) (total 170)		n (%) (total 170)
Años de FA, media \pm DE	3,96 \pm 3,21	Flecainida	139 (81,76)
Episodios persistentes	15 (8,82)	Propafenona	14 (8,23)
CV previa	38 (22,35)	Dronedarona	32 (18,82)
Flúter previo	41 (24,11)	Amiodarona	46 (27,06)
Ablaciones previas	26 (15,29)	Sotalol	15 (8,82)
Flúter	22 (12,94)	Betabloqueantes	80 (47,06)
Otros sustratos	6 (3,52)	Calcioantagonistas	9 (5,29)
Número FFAA probados, media \pm DE	1,46 \pm 0,8	Efectos adversos FFAA	31 (19,25)
0	9 (5,29)	Anticoagulados	62 (36,47)
1	94 (55,29)	Sintrom	42 (67,74)
2	49 (28,82)	ACOD	20 (31,25)
≥ 3	18 (10,58)	Antiagregados	43 (25,29)

FA: fibrilación auricular, FFAA: fármacos antiarrítmicos, CV: cardioversión (eléctrica o farmacológica), ACOD: anticoagulante oral directo, DE: desviación estándar. Los datos se presentan como número y porcentaje excepto si de indica lo contrario.

Quince de los pacientes habían presentado algún episodio de FA persistente (a pesar de que en el momento de la ablación presentaban formas predominantemente paroxísticas). Un 22,35% (38/170) había sido sometido a cardioversión previa (farmacológica o eléctrica).

El sustrato arrítmico más frecuente de ablación previa fue el flúter común (22/170,13%). Otros sustratos ablacionados fueron: vía accesoria (en 3 pacientes, en dos de los cuales también se ablacionó el ICT), taquicardia intranodal (en 2 pacientes) y taquicardia auricular (en 1 paciente).

Los pacientes habían probado una media de 1,46 \pm 0,8 FFAA. La mayoría (94/170, 55,29%) fueron remitidos a ablación tras haber probado un fármaco, aunque 9 no habían probado ninguno. Entre los FFAA destaca la flecainida, utilizada en 139 pacientes (81,76%, en 126 de forma continua y en 13 a demanda). La amiodarona fue el segundo antiarrítmico más utilizado y se probó en 46 pacientes (27,06%).

Treinta y un pacientes que habían probado FFAA presentaron algún efecto adverso (31/161, 19,25%). Estos fueron significativamente más frecuentes en los pacientes que tomaron amiodarona (22/46 de pacientes con efectos adversos [47,82%]) que en aquellos que probaron otro(s) FFAA, 9/115 [7,82%], $p < 0,001$). El efecto adverso más prevalente fue la alteración tiroidea (presentado en 15/22 pacientes [68,18%]).

En cuanto a la prevención tromboembólica, 62 pacientes tomaban tratamiento anticoagulante en el momento de la ablación (Figura 11). De ellos, 16 pacientes presentaban una puntuación de 0 en la escala de CHA₂DS₂-VASc, 24 pacientes una puntuación de 1 (entre ellos 10 mujeres), 11 pacientes una puntuación de 2 (8 mujeres) y otros 11 presentaban una puntuación superior a 2 puntos. Por otro lado, 3 pacientes con riesgo ≥ 2 (sin contar el hecho de ser mujer) no estaban anticoagulados. Por último, 43 pacientes tomaban antiagregantes (10 de ellos por otros motivos no relacionados con la FA).

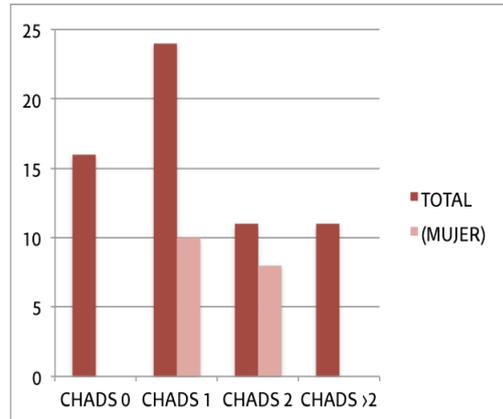


Figura 11: Pacientes anticoagulados previo al procedimiento. En color oscuro se muestra el número total de pacientes y en color más claro el número de mujeres dentro de ese grupo. CHADS hace referencia a la escala CHA₂DS₂-VASc.

2.- CARACTERÍSTICAS Y RESULTADOS DEL PROCEDIMIENTO

2.1. Generalidades

La mayoría de procedimientos se realizaron bajo sedoanalgesia superficial. Veintitrés pacientes fueron sometidos a anestesia general, 20 por decisión inicial y 3 por mala tolerancia a la sedación.

En 22 pacientes se realizó prueba de imagen previa (TAC o RMN) para valorar la anatomía de las VP. Cinco de ellos presentaban TC izquierdo, de los que dos eran TC extracardiacos.

A su llegada a la sala de electrofisiología 153 pacientes presentaban ritmo sinusal y 17 FA. No obstante, 78 de los pacientes totales (45,88%) presentó algún episodio de FA durante el procedimiento.

* Anatomía y material empleado

Tras la angiografía se identificaron 36 pacientes con TC izquierdo (36/170, 21,18%), de los que 16 eran TC extracardiacos (16/170, 9,41%). Dado que en los TC intracardiacos las aplicaciones se administraron en ambas ramas de la vena, se analizan como VPSI y VPII de forma independiente.

Se utilizó el B1G en 61 pacientes y el B2G en los 109 siguientes (*Figura 12*). El B28 fue más utilizado que el B23 (72,94% y 18,24% respectivamente). En los pacientes en los que se utilizó el B1G se optó por el B28 en 38/61 (62,29%), por el B23 en 16/61 (26,22%) y en 7 pacientes se utilizaron ambos balones (7/61, 11,47%). En aquellos realizados con el B2G, se eligió el B28 en 86/109 (79,89%), el B23 en 15/109 (13,76%) y ambos en 8/109 (7,33%), ($p=0,061$).

Las características basales de los pacientes en los que se utilizaron las dos generaciones de balón no mostraron diferencias significativas, aunque el B1G se utilizó en mayor proporción en pacientes que habían presentado algún episodio persistente (9/61, 14,75% de pacientes con episodios persistentes con el B1G vs 6/109, 5,5% de pacientes con únicamente episodios paroxísticos, $p=0,041$).

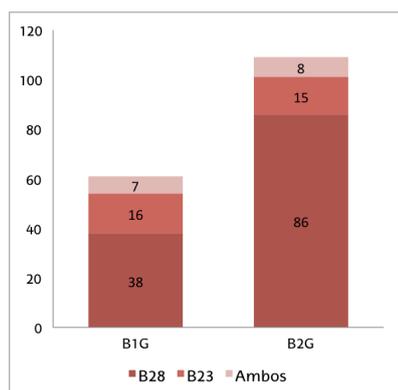


Figura 12: Relación entre el tipo y número de balón. El balón de 28mm (B28) fue el más utilizado. B1G: balón de primera generación, B2G: balón de segunda generación. Ambos hace referencia al número de pacientes en el que se utilizaron ambos balones.

2.2. Aplicaciones y aislamiento agudo

Del total de 664 VP, se canalizaron 663 (1 VPID no pudo ser canalizada durante el procedimiento, pero se demostró su existencia en prueba de imagen posterior). De las VP canalizadas, 19 se encontraban basalmente aisladas (1 VPSI, 7 VPIL y 11 VPID, aunque no se puede descartar su aislamiento por aplicaciones previas), por lo que se identificaron 644 VP susceptibles de aislamiento. No obstante, a todas las VP basalmente aisladas excepto a una VPID se les administró una aplicación.

Además de las dos VP mencionadas no tratadas, hubo otras 6 que por complicaciones durante el procedimiento tampoco recibieron aplicaciones (4 por taponamiento [1VPSI, 1VPSD y 2 VPID], y 2 por parálisis frénica [2VPID]).

Tras un total de 1370 aplicaciones de crioablación se aislaron 619 VP (en la *Tabla 10* se detalla el número de aplicaciones por VP). Esto corresponde a un 96,11% de las VP susceptibles (619/644) y a un 97,02% de las VP intentadas (619/638) (*Figura 13*). Las VP no aisladas fueron 1 VPIL, 6 VPSD y 12 VPID. El aislamiento de todas las VP se consiguió en 149/170 (87,64%) de todos los pacientes, en 149/169 (88,16%) de los pacientes con VP canalizadas y en 149/165 (90,3%) de los pacientes en el que se intentó el aislamiento de todas las VP.

Tabla 10: Aplicaciones administradas por VP.

VP totales	n VP aplicadas	n aplicaciones	Media \pm DE
TC (n=16)	16	31	1,9 \pm 1,1
VPSI (n=154)	153	313	2,04 \pm 1,03
VPIL (n= 154)	154	340	2,2 \pm 1,31
VPSD (n= 170)	169	352	2,08 \pm 1,09
VPID (n=170)	164	335	2,04 \pm 1,19

n VP aplicadas: número de VP que recibieron aplicaciones. VP: vena pulmonar, TC: tronco común, VPSI: vena pulmonar superior izquierda, VPIL: vena pulmonar inferior izquierda, VPSD: vena pulmonar superior derecha, VPID: vena pulmonar inferior derecha, DE: desviación estándar.

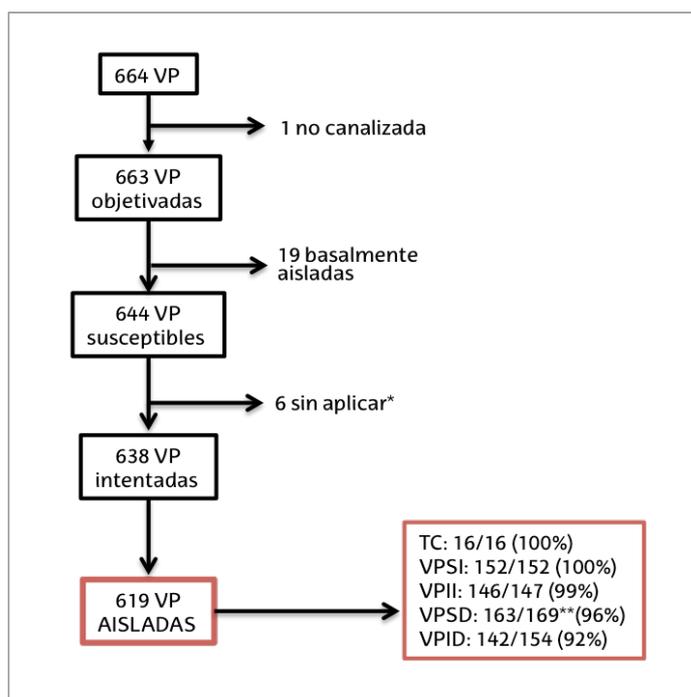


Figura 13 : Diagrama de flujo de resultado agudo del procedimiento. Se aplicó crioenergía en 638 VP, de las que se consiguieron aislar 619. En el cuadro de la derecha se muestra el porcentaje de aislamiento por VP, en aquellas VP en el que se intentó su aislamiento. VP: vena pulmonar. TC: tronco común, VPSI: vena pulmonar superior izquierda, VPIL: vena pulmonar inferior izquierda, VPSD: vena pulmonar superior derecha, VPID: vena pulmonar inferior derecha. *No se aplicó por complicaciones (ver texto). ** En 1 VPSD no se continuó con las aplicaciones por parálisis frénica.

En la *Tabla 11* se muestra la relación de VP aisladas en función del tipo de balón utilizado por intención de tratar. No hubo diferencias significativas en función del número de balón utilizado (se aislaron todas las VP en 110/124 pacientes con el B28 (88,7%), en 25/31 con el B23 (80,64%) y en 14/15 (93,33%) con el uso de ambos balones ($p=0,45$). Con el B1G se consiguió el aislamiento de todas las VP en 53/61 pacientes (86,88%) y con el B2G en 96/109 (88,07%), ($p=0,82$).

Tabla 11: Aislamiento agudo de las VP en función del tipo de balón utilizado (por intención de tratar).

	B1G				B2G				Total
	28mm	23mm	Ambos	Total	28mm	23mm	Ambos	Total	
TC	3/3	-	-	3/3	11/11	-	2/2	13/13	16/16
VPSI	34/35 ^a	16/16	7/7	57/58	75/75	15/15	6/6	96/96	153/154 ^a
VPIL	35/35	16/16	7/7	58/58	74/75	15/15	6/6	95/96	153/154 ^b
VPSD	35/38 ^a	16/16	7/7	58/61	84/86 ^a	13/15	8/8	105/109	163/170 ^b
VPID	35/38 ^a	14/16 ^a	5/7 ^a	54/61	78/86 ^{a,c}	13/15 ^a	8/8	99/109	153/170 ^b
Total	142/149	62/64	26/28	230/241	325/333	58/60	30/30	408/423	638/664

Con el B1G el 95,43% de las VP estaban aisladas al final del procedimiento (4 de las 11 VP no se aislaron por complicaciones previas). Con el B2G quedaron aisladas el 96,45% de las VP (3 de las 15 no se aislaron por complicaciones previas). TC: tronco común, VPSI: vena pulmonar superior izquierda, VPIL: vena pulmonar inferior izquierda, VPSD: vena pulmonar superior derecha, VPID: vena pulmonar inferior derecha, B1G: balón de primera generación, B2G: balón de segunda generación, 28mm: balón de 28mm, 23mm: balón de 23mm. ^a: VP sin aplicaciones por complicaciones previas. ^b: no se tiene en cuenta si la VP estaba previamente aislada, ya que se aplicó sobre ella, ^c: VP no canalizada.

En todos los pacientes en los que se utilizó doble balón se había optado inicialmente por el B28. Con el B1G se cambió por el número 23 para aislar 3 VP II, 1 VPSD y 3 VPID. Con el B2G se utilizó el balón más pequeño para aislar 1 VP II y 7 VPID.

*** Bloqueo bidireccional**

Se realizó estimulación desde la VP en 562 VP (562/619, 90,79% de las VP aisladas [14 TC, 132 VPSI, 131 VP II, 158 VPSD y 127 VPID]), objetivando ausencia de conducción venoatrial en todas ellas.

En 23 pacientes se realizó estimulación desde estructuras adyacentes (orejuela izquierda y aurícula derecha) para comprobar que los egm se correspondían con señales de campo lejano.

*** Reconexión tardía**

En el remapeo se objetivaron 56 VP reconectadas (56/619, 9,04%) en 43 pacientes (25,29%): 2 TC, 15 VPSI, 13 VP II, 19 VPSD y 7 VPID. No hubo diferencias entre el número de VP reconectadas y la generación de balón utilizado (23 VP [10%] en 17 pacientes [27,86%] con el B1G y 33 VP [8%] en 26 pacientes [23,85%] con el B2G, $p=0,67$). En la *Tabla 12* se muestra la relación entre el tiempo de espera y las reconexiones tardías por cada VP. Debido al orden empleado en el abordaje de las VP, el tiempo de espera en las VP izquierdas fue mayor que en las derechas ($45,14 \pm 13,29$ minutos vs $15,39 \pm 10,05$ minutos respectivamente, $p < 0,001$). Tanto en la VPSD y VPID se objetivaron más reconexiones tardías con tiempos de espera más prolongados, mientras que en las VP izquierdas la diferencia no resultó significativa.

Se reaislaron todas las VP reconectadas, con un tiempo de espera posterior medio de 5 ± 5 minutos.

Tabla 12: Relación entre el tiempo de espera y la reconexión tardía por VP.

VP	n ^a (%)	Tiempo de espera, min	p
TC	16	45,56 ± 7,21	
Reconexión tardía	2 (12,5)	45 ± 7,07	1
No reconexión tardía	14	45,64 ± 7,48	
VPSI	152	52,68 ± 18,15	
Reconexión tardía	15 (9,86)	53,39 ± 18,01	0,87
No reconexión tardía	137	49,6 ± 14,59	
VPII	146	37,21 ± 14,53	
Reconexión tardía	13 (8,9)	39,61 ± 40	0,39
No reconexión tardía	133	36,99 ± 14,74	
VPSD	163	22,42 ± 11,01	
Reconexión tardía	19 (11,65)	29,52 ± 8,44	0,0003*
No reconexión tardía	144	21,52 ± 10,99	
VPID	142	8,75 ± 8,59	
Reconexión tardía	7 (4,92)	21,14 ± 12,34	0,0071*
No reconexión tardía	135	8,73 ± 8,06	

^a: Número de VP tras excluir las VP basalmente aisladas y las que no se aislaron. VP: vena pulmonar, TC: tronco común, VPSI: vena pulmonar superior izquierda, VPII: vena pulmonar inferior izquierda, VPSD: vena pulmonar superior derecha, VPID: vena pulmonar inferior derecha.

* Resultado estadísticamente significativo.

* Adenosina

Se administró adenosina a un total de 346 VP de 108 pacientes (de los que se empleó el B2G en 101). En 57 de ellos se administró en todas las VP aisladas, y en el resto a decisión del operador fundamentalmente debido a la tolerancia del paciente al procedimiento y/o a la administración previa de este fármaco. Se objetivó reconexión transitoria en 12 VP (3,4%) de 10 pacientes (9,2%). Dos pacientes presentaron dicha reconexión en dos VP (uno en las dos VP izquierdas y otro en la VPII y la VPSD). La relación entre la administración de adenosina y la reconexión se muestra en la *Tabla 13*. Las VP izquierdas presentaron más respuesta positiva a la adenosina que las VP derechas. Nueve de las 12 VP con respuesta positiva a la adenosina fueron aisladas durante la primera aplicación.

La reconexión tras adenosina se objetivó en 1/27 (3,4%) de las VP con el B1G y en 11/319 (3,4%) VP con el B2G (p=0,74).

Tras la reconexión con adenosina se volvió a administrar crioenergía sobre las VP. Tras la nueva aplicación sobre la VP, se volvió a administrar adenosina en 9 de las 12 VP, sin objetivar reconexión en ninguna de ellas.

En el remapeo final, 30 VP con respuesta negativa a adenosina (30/346, 8,7%) habían reconectado (2 TC, 7 VPSI, 7 VPII, 13 VPSD y 1 VPID). En un paciente en el que se aplicó crioenergía sobre la VPSD tras haber presentado respuesta positiva a la adenosina se objetivó reconexión tardía en el remapeo en esa VP.

Tabla 13: La relación entre la administración de adenosina y la reconexión por VP.

VP	Adenosina, n	Adenosina +, n	%
TC	14	0	0
VPSI	82	5	6,09
VPII	76	6	7,9
VPSD	98	1	1
VPID	76	0	0

Adenosina +: reconexión de la VP tras la administración de la adenosina. VP: vena pulmonar, TC: tronco común, VPSI: vena pulmonar superior izquierda, VPII: vena pulmonar inferior izquierda, VPSD: vena pulmonar superior derecha, VPID: vena pulmonar inferior derecha.

* Respuesta vagal

Doce pacientes (9 con el B28 y 3 con el B23) presentaron respuesta vagal durante el procedimiento durante aplicaciones sobre la VPSI. Dos de los mismo también la presentaron durante la aplicación sobre la VPII. Dos de los pacientes precisaron estimulación transitoria, sin necesidad de más intervenciones.

* Conexiones epicárdicas

En 15 pacientes se demostró conexión epicárdica entre VP ipsilaterales, 11 entre VP izquierdas y 4 entre VP derechas.

*** Los datos sobre las características de las aplicaciones, la visualización de los egm durante las aplicaciones y las variables relacionadas con el aislamiento de la primera aplicación provienen de los procedimientos realizados a partir del 31 de octubre de 2012. Corresponden a 112 pacientes y 431 VP (entre los que se encuentran 13 pacientes con TC extracardiaco y un paciente en el que no se consiguió canalizar la VPID).

* Características de las aplicaciones administradas

Hubo 6 pacientes que recibieron una única aplicación por VP, aunque la mayoría precisaron de más aplicaciones. En cuanto a las VP, hubo 7 TC (7/13, 53,85%), 49 VPSI (49/99, 49,49%), 52 VPII (52/99, 52,53%), 49 VPSD (49/112, 43,75%) y 54 VPID (54/110, 49,09%) que recibieron una única aplicación.

El tiempo previsto de las aplicaciones fue de 300 segundos cuando se utilizó el B1G (en dos pacientes) y de 240 segundos con el B2G. Se decidió acortar el tiempo de aplicación a 180 segundos en 10 VPSI, en 8 VPII, en 8 PVSD y en 4 VPID tras objetivar aislamiento de la VP en los primeros 60 segundos.

En las tablas 14-18 muestran las características de las aplicaciones administradas por VP.

Tabla 14: Aplicaciones sobre el TC: 22 aplicaciones sobre 13 TC extracardiacos.

	n (total 22)		n (total 22)		n (total 13)
Sellado					
II	3	Reconexión		Aislada 1	7
III	6	recalentamiento	5		
IV	13				
Ver egm	14	Aplicaciones de seguridad	1	Aislada 2	4
T ^a mín, °C, media±DE	-50,11±6,99	Aplicaciones tras adenosina +	1	Aislada > 3	2
Aplicaciones abortadas	5 ^a	Aplicaciones por reconexión tardía	3	No aislada	0

DE: desviación estándar. Aplicaciones abortadas: aplicaciones suspendidas antes de lo previsto. ^a: 3 por haber alcanzado temperatura excesivamente baja, 2 por no haber alcanzado suficiente temperatura. Aislada 1: VP aislada durante la primera aplicación, Aislada 2: VP aislada durante la segunda aplicación, Aislada >3: VP que requirió 3 o más aplicaciones para su aislamiento.

Tabla 15: Aplicaciones sobre la VPSI: 173 aplicaciones sobre 99VP.

	N (total 173)		n (total 173)		n (total 99)
Sellado					
II	7	Reconexión		Aislada 1	49
III	38	recalentamiento	7		
IV	128				
Ver egm	83	Aplicaciones de seguridad	17	Aislada 2	33
T ^a mín, °C, media±DE	-49,9 ± 12,37	Aplicaciones tras adenosina +	4	Aislada > 3	17
Aplicaciones abortadas	40 ^a	Aplicaciones por reconexión tardía	9	No aislada	0

DE: desviación estándar. Aplicaciones abortadas: aplicaciones suspendidas antes de lo previsto. ^a: 17 por haber alcanzado temperatura excesivamente baja, 13 por no haber alcanzado suficiente temperatura, 1 por problemas técnicos, 6 por decisión del operador, 1 por dolor del paciente, 2 por reacciones vagales. Aislada 1: VP aislada durante la primera aplicación, Aislada 2: VP aislada durante la segunda aplicación, Aislada >3: VP que requirió 3 o más aplicaciones para su aislamiento.

Tabla 16: Aplicaciones sobre la VP II: 193 aplicaciones sobre 99 VP.

	N (total 193)		n (total 193)		n (total 99)
Sellado					
II	54	Reconexión		Aislada 1	52 ^b
III	80	recalentamiento	5		
IV	59				
Ver egm	85	Aplicaciones de seguridad	9	Aislada 2	23
T ^a mín, °C, media±DE	-47,17±9,9	Aplicaciones tras adenosina +	6	Aislada > 3	26
Aplicaciones abortadas	49 ^a	Aplicaciones por reconexión tardía	7	No aislada	1

DE: desviación estándar. Aplicaciones abortadas: aplicaciones suspendidas antes de lo previsto. ^a: 16 por haber alcanzado temperatura excesivamente baja, 28 por no haber alcanzado suficiente temperatura, 1 por problemas técnicos, 4 por decisión del operador, Aislada 1: VP aislada durante la primera aplicación, Aislada 2: VP aislada durante la segunda aplicación, Aislada >3: VP que requirió 3 o más aplicaciones para su aislamiento. ^b: 5VP se encontraban basalmente aisladas.

Tabla 17: Aplicaciones sobre la VPSD: 216 aplicaciones sobre 112 VP.

	n (total 216) ^a		n (total 216)		n (total 112)
Sellado		Reconexión recalentamiento	0	Aislada 1	64
II	30				
III	60				
IV	122				
Ver egm	116	Aplicaciones de seguridad	12	Aislada 2	34
T ^a mín, °C, media±DE	-52,79± 8,54	Aplicaciones tras adenosina +	2	Aislada > 3	10
Aplicaciones abortadas	64 ^b	Aplicaciones por reconexión tardía	12	No aislada	4

^a: En 4 aplicaciones no iniciales no se comprobó el sellado. DE: desviación estándar. Aplicaciones abortadas: aplicaciones suspendidas antes de lo previsto. ^b: 25 por haber alcanzado temperatura excesivamente baja, 12 por no haber alcanzado suficiente temperatura, 3 por pérdida de captura frénica verdadera, 17 por pérdida de captura frénica falsa por movilización del catéter, 3 por problemas técnicos, 4 por decisión del operador. Aislada 1: VP aislada durante la primera aplicación, Aislada 2: VP aislada durante la segunda aplicación, Aislada >3: VP que requirió 3 o más aplicaciones para su aislamiento.

Tabla 18: Aplicaciones sobre la VPID: 219 aplicaciones sobre 110 VPDI (2 VPID no recibieron aplicaciones).

	n (total 219) ^a		n (total 219)		n (total 110)
Sellado		Reconexión recalentamiento	0	Aislada 1	58 ^c
II	62				
III	78				
IV	77				
Ver egm	86	Aplicaciones de seguridad	9	Aislada 2	25
T ^a mín, °C, media±DE	-48,61± 7,52	Aplicaciones tras adenosina +	0	Aislada > 3	19
Aplicaciones abortadas	67 ^b	Aplicaciones por reconexión tardía	5	No aislada	8

^a: En dos aplicaciones no iniciales no se comprobó el sellado. DE: desviación estándar. Aplicaciones abortadas: aplicaciones suspendidas antes de lo previsto. ^b: 12 por haber alcanzado temperatura excesivamente baja, 34 por no haber alcanzado suficiente temperatura, 1 por pérdida de captura frénica verdadera, 13 por pérdida de captura frénica falsa por movilización del catéter, 1 por problemas técnicos, 6 por decisión del operador. Aislada 1: VP aislada durante la primera aplicación, Aislada 2: VP aislada durante la segunda aplicación, Aislada >3: VP que requirió 3 o más aplicaciones para su aislamiento. ^c: 5 VPID se encontraban basalmente aisladas, y en otra VPID no se comprobó su aislamiento tras la primera aplicación.

* Visualización de egm durante las aplicaciones

Se visualizaron egm en un total de 383/809 aplicaciones (47,34%) en las que se utilizó el B2G (*Figura 14*): en 14/22 aplicaciones sobre el TC (63,63%), en 83/170 sobre la VPSI (48,82%), en 85/190 sobre la VPDI (44,73%), en 115/212 sobre la VPSD (54,24%) y en 86/215 sobre la VPID (40%). Con el B1G (empleado en 2 pacientes), únicamente se visualizaron egm en 1 de las 4 aplicaciones suministradas a la VPSD y en 1/15 aplicaciones totales (6,66%).

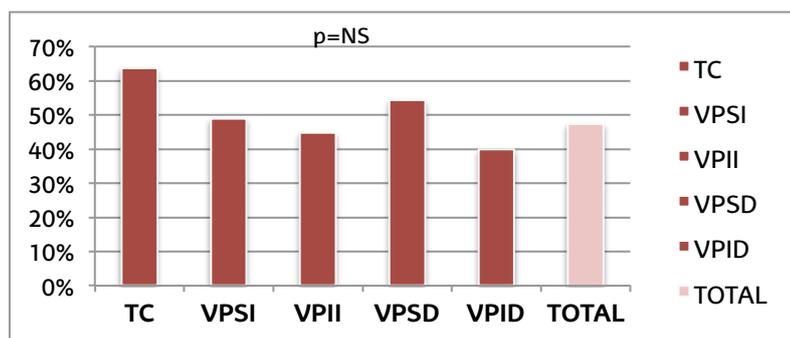


Figura 14: Visualización de los egm durante las aplicaciones con el B2G. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes venas pulmonares. TC: tronco común, VPSI: vena pulmonar superior izquierda, VPIL: vena pulmonar inferior izquierda, VPSD: vena pulmonar superior derecha, VPID: vena pulmonar inferior derecha.

* Variables relacionadas con el aislamiento durante la primera aplicación

Con el fin de evitar el efecto que pueda ejercer el hecho de administrar varias aplicaciones sobre una misma VP y que varias VP pertenezcan a un mismo individuo, sólo se analizaron las primeras aplicaciones y por VP.

El sellado de grado 4 se relacionó con el aislamiento tras la primera aplicación en todas las VP, con los valores de sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo que se muestran en la *Tabla 19*. Con el sellado de grado 4 se aislaron el 81,48% de las VP (176/216), mientras que con sellados inferiores se aislaron el 40,39% (82/203).

Tabla 19: Aislamiento de la VP durante la primera aplicación en función del sellado.

VP (n)	Aisladas total, (%)	Sellado <4 aisladas	Sellado 4 Aisladas	p	S	E	VPP, %
TC (13)	10 (77)	4/7	6/6	0,0035*	0,6	1	100
VPSI (97 ^a)	74, (75)	13/22	61/75	0,043*	0,81	0,39	81,33
VPIL (93 ^b)	56 (60)	27/63	29/30	<0,001*	0,50	0,97	96,68
VPSD (112)	65 (58)	17/47	48/65	<0,001*	0,73	0,64	73,85
VPID (104 ^c)	53(51)	21/64	32/40	<0,001*	0,59	0,83	80,95

^a: En una VPSI con sellado 4 no se comprobó su aislamiento por difícil posicionamiento, y 1 se encontraba basalmente aislada, ^b: seis VPIL se encontraban basalmente aisladas, ^c: en 2 VPID no se realizaron aplicaciones, en otra con sellado de 3 no se comprobó aislamiento y 5 se encontraban basalmente aisladas. Se consiguió sellado de 4 durante la primera aplicación en 6 TC (46%), en 75 VPSI (77%), en 30 VPIL (32%), en 65 VPSD (58%) y en 40 VPID (38%). VP: vena pulmonar, TC: tronco común, VPSI: vena pulmonar superior izquierda, VPIL: vena pulmonar inferior izquierda, VPSD: vena pulmonar superior derecha, VPID: vena pulmonar inferior derecha. *Resultado estadísticamente significativo. S: sensibilidad, E: especificidad, VPP: valor predictivo positivo.

En cuanto a los tiempos y temperaturas medidas durante las aplicaciones, las variables asociadas al aislamiento en todas las VP fueron la temperatura meseta, la temperatura mínima y el tiempo de recalentamiento (*Figura 15*). Los puntos de corte de estas variables se muestran en la *Tabla 20*. El tiempo a 0°C y

el tiempo a meseta no mostraron relación en ninguna VP, mientras que el tiempo de aplicación presentó relación con el aislamiento de ambas VP inferiores ($p=0,0002$ en ambas).

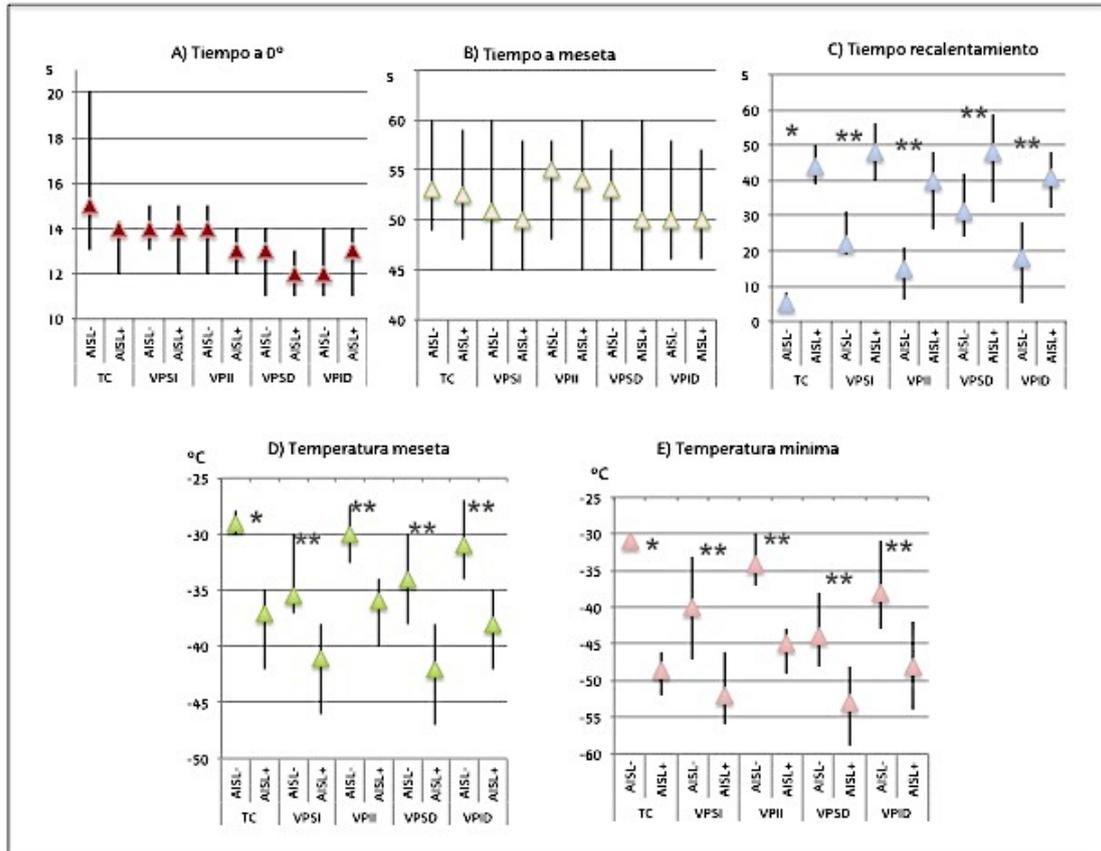


Figura 15: Relación entre diversos tiempos (A, B y C) y temperaturas (D, E) medidas durante el procedimiento con el aislamiento agudo (en la primera aplicación y por VP). Aisl-: VP no aislada, Aisl+: VP aislada, TC: tronco común, VPSI: vena pulmonar superior izquierda, VPIL: vena pulmonar inferior izquierda, VPSD: vena pulmonar superior derecha, VPID: vena pulmonar inferior derecha. * Resultado estadísticamente significativo (* $p<0,05$ / ** $p<0,0001$).

Tabla 20: Puntos de corte (junto con su sensibilidad y especificidad) de las variables relacionadas con el aislamiento durante la primera aplicación.

VP	T ^a meseta, °C			T ^a mínima, °C			Tiempo recalentamiento,s		
	Punto corte	S	E	Punto corte	S	E	Punto corte	S	E
VPSI	-38,01	0,77	0,77	-43,99	0,92	0,65	32	0,87	0,78
VPIL	-33	0,83	0,75	-39	0,9	0,81	22,99	0,81	0,86
VPSD	-39,01	0,74	0,77	-48,01	0,78	0,74	49,02	0,49	0,87
VPID	-35	0,76	0,79	-43,99	0,72	0,84	32	0,79	0,9

VP: vena pulmonar, VPSI: vena pulmonar superior izquierda, VPIL: vena pulmonar inferior izquierda, VPSD: vena pulmonar superior derecha, VPID: vena pulmonar inferior derecha. S: sensibilidad, E: especificidad. Los puntos de corte en el TC no se pueden calcular por falta de número de muestra.

En todas las VP se objetivó una relación estadísticamente significativa entre el sellado y la temperatura mínima alcanzada (Tabla 21).

Tabla 21: Relación entre el sellado y la temperatura mínima por VP.

VP	Tª sellado 4, °C Mediana, RIC	Tª sellados <4, °C Mediana, RIC	p
TC	-51 (-48,-55)	-46 (-42,-51)	0,035*
VPSI	-51 (-45,-56)	-46 (-38,-48)	0,008*
VPIL	-48 (-44,-56)	-38 (-22,-45)	<0,001*
VPSD	-52 (-48,-59)	-44 (-40,-49)	<0,001*
VPID	-47 (-42,-54)	-39 (-36,-44)	<0,001*

TC: tronco común, VPSI: vena pulmonar superior izquierda, VPIL: vena pulmonar inferior izquierda, VPSD: vena pulmonar superior derecha, VPID: vena pulmonar inferior derecha, RIC: rango intercuartilico. * Resultado estadísticamente significativo.

Las VP con egm visibles durante las aplicaciones, mostraron tiempos y temperaturas de aislamiento variables que se muestran en la tabla *Tabla 22*.

Tabla 22: Tiempo y temperatura media de las aplicaciones con aislamiento visible.

VP	Aislada con egm visible	Tiempo a aislamiento s, media ± DE	Temperatura aislamiento (°C) media ± DE
TC	7	39 ± 8,48	-35,71 ± 3,87
VPSI	46	56,83 ± 41,88	-36,91 ± 14,51
VPIL	31	56,69 ± 34,47	-32,79 ± 10,66
VPSD	33	50,70 ± 41,46	-34,18 ± 10,75
VPID	15	42,47 ± 17,49	-34,53 ± 13,29

VP: vena pulmonar, TC: tronco común, VPSI: vena pulmonar superior izquierda, VPIL: vena pulmonar inferior izquierda, VPSD: vena pulmonar superior derecha, VPID: vena pulmonar inferior derecha, DE: desviación estándar.

Las temperaturas alcanzadas durante las aplicaciones no mostraron diferencias en relación al ritmo que presentaba la VP durante su tratamiento.

No hubo diferencias en la reconexión en el remapeo con todas las variables previamente descritas (ni con las características basales de los pacientes ni con los parámetros intraprocedimiento descritos).

2.3. Ablación simultánea de flúter común

Tras el procedimiento de crioablación, en 10 pacientes se realizaron líneas de RDF en el ICT para ablación de flúter común, consiguiéndose bloqueo bidireccional del ICT en todos los casos.

2.4. Tiempo total de crioablación

El tiempo total de crioablación empleado durante los procedimientos fue de $30,44 \pm 11,46$ minutos. Este fue significativamente mayor en los procedimientos en los que se utilizó el B1G ($39,64 \pm 9,98$ minutos frente a $25,29 \pm 8,69$ minutos cuando se empleó el B2G, $p < 0,001$).

2.5. Datos de fluoroscopia

El tiempo medio de fluoroscopia empleado fue de $39,51 \pm 15,33$ minutos ($44,3 \pm 15,21$ minutos con el B1G y $36,73 \pm 14,83$ minutos con el B2G, $p=0,003$). Estos tiempos incluyen el tiempo de fluoroscopia de aquellos pacientes que se sometieron a ablación de flúter común durante el mismo procedimiento.

2.6. Tratamiento al alta hospitalaria

Todos los pacientes fueron dados de alta con tratamiento anticoagulante e IBP. El tratamiento anticoagulante utilizado fue el sintrom en 90 pacientes, y un ACOD en los 80 restantes (rivaroxaban en 43, dabigatran en 23 y apixaban en 14). Tres pacientes fueron dados de alta bajo FFAA, dos de ellos por recurrencias durante el ingreso, y otro por decisión médica.

3.- SEGUIMIENTO Y RESULTADOS A LARGO PLAZO

3.1. Tiempo de seguimiento

El tiempo de seguimiento medio fue de 43 ± 14 meses, con un mínimo de 21 y máximo de 74 meses. Un paciente falleció durante el seguimiento (a los 29 meses del procedimiento) por causas no cardiovasculares.

3.2. Recurrencias durante el periodo de *blanking*

Un total de 70 pacientes (41%) presentaron recurrencias arrítmicas documentadas durante los 3 primeros meses tras el procedimiento: 57 en el primer mes (de los que 33 no volvieron a presentar más en el periodo de *blanking*), 29 en el segundo (8 de novo) y 27 en el tercero (4 de novo). Todas las recurrencias documentadas fueron por FA.

Catorce de los pacientes con recurrencias en el periodo de *blanking* fueron cardiovertidos en ese periodo, y a 20 se les pautó tratamiento con FFAA.

No hubo diferencias entre los pacientes con recurrencias en el periodo de *blanking* en relación a sus características basales (edad, sexo, factores de riesgo, IMC), parámetros ecocardiográficos (tamaño de la AI y fracción de eyección de ventrículo izquierdo) o datos del procedimiento (presencia de TC, administración de adenosina y aislamiento de todas las VP).

3.3. Recurrencias tras el periodo de *blanking*

Durante el periodo de seguimiento, 61 pacientes presentaron recurrencias objetivadas (36%). El tiempo medio hasta la recurrencia fue de $13,08 \pm 11$ meses (mínimo de 3 y máximo de 49 meses). Otros 31 pacientes (18%) refirieron algún episodio de palpitaciones no objetivadas.

Las curvas de supervivencia en función del tiempo se muestran en la *Figura 16*. A los doce meses, 136 pacientes (80%) se encontraban libres de FA, a los 18 meses, el éxito descendió a un 72,94% (124 pacientes libres de FA) y a los 2 años a un 69,41% (118 pacientes sin FA). Posteriormente, la tasa de pacientes libres de FA fue de un 67,06% (114 pacientes) a los 3 años, de un 64,71% (110 pacientes) a los 4 años y de un 64,12% (109 pacientes) a los 5 años.

En 34 de los 61 pacientes que presentaron recurrencias (55,73%), estas se objetivaron durante el primer año y a los 18 meses habían recurrido el 75,4% (46 de los 61 pacientes).

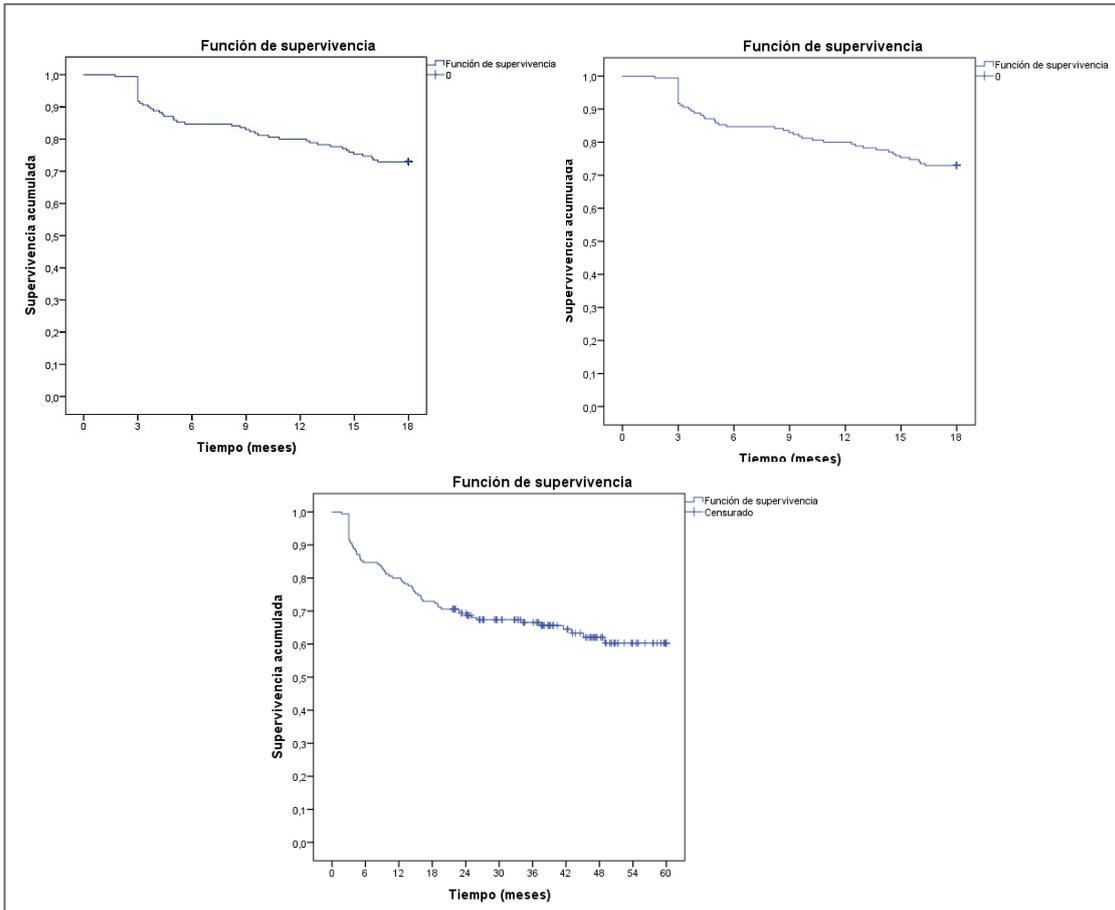


Figura 16: Curvas de Kaplan Meier que muestran la tasa de pacientes libres de FA a lo largo del tiempo. Los 3 primeros meses se consideran periodo de *blanking*, por lo que las recurrencias se contabilizan a partir del tercer mes. A: Curva de pacientes libres de FA a los 12 meses. B: Curva de pacientes libres de FA a los 18 meses. C: Curva de pacientes libres de FA a los 5 años.

Durante el primer año el éxito disminuyó un 20% y posteriormente las recurrencias presentaron un incremento anual progresivamente menor (Figura 17). A los 24 meses, el éxito disminuyó un 11% respecto al primer año (69,41% de pacientes libres de FA), un 2% a los 3 y 4 años (67,06% y 64,71% respectivamente) y un 1% a los 5 años (64,12%).

Analizando los resultados en función de la disminución de la carga arritmica, 126 pacientes (74%) referían importante mejoría clínica en relación a la disminución de episodios de FA al final del seguimiento. Concretamente, de los 61 pacientes con recurrencias, 11 presentaron un único episodio de FA en el seguimiento entre los meses 4 y 37 (con un seguimiento mínimo posterior de 18 meses tras los mismos) y en 2 de ellos se inició tratamiento con FFAA. Otros 2

pacientes presentaron 2 recurrencias (menos de un episodio por año) y en otros 4 se inició tratamiento con FFAA tras los primeros episodios, con lo que referían menos de un episodio anual.

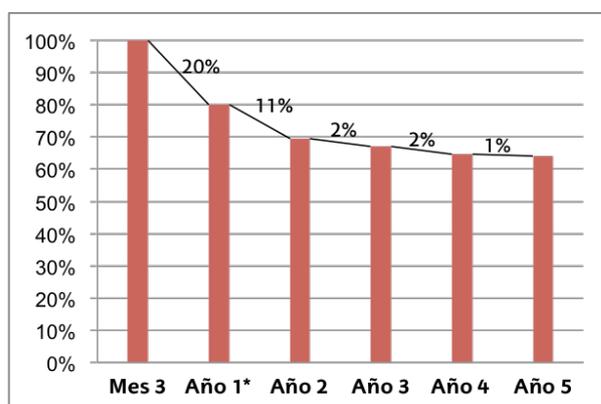


Figura 17: Porcentaje de pacientes libres de FA por año de seguimiento. *El primer año comienza tras los 3 meses de periodo de *blanking*.

Por otro lado, 5 de los pacientes sin recurrencias objetivadas tomaban FFAA al final del seguimiento; 3 de ellos por evidencia de extrasistolia (supraventricular y ventricular), otro porque se iniciaron en el periodo de *blanking* y otro por palpitations no objetivadas (con Holter de 1 semana sin arritmias). Por lo tanto, la tasa de paciente libres de FA sin FFAA fue del 77,05% (131/170) a 12 meses, del 70% a 18 meses (119/170) y del 61,17% (104/170) al final del seguimiento.

* Resultados de la monitorización de larga duración

Se monitorizó con Holter de larga duración a 55 pacientes sin recurrencias objetivadas hasta ese momento (55/111, 49,54%), a 22 con recurrencias no documentadas (22/33, 66,66%) y a 33 asintomáticos (33/78, 42,3%). En dos de los pacientes que hasta entonces referían episodios que no habían sido documentados previamente, se evidenció FA de al menos 30 segundos en la monitorización de 1 semana, por lo que se incluyeron en el grupo de pacientes con recurrencias. Otros cinco pacientes con recurrencias no objetivadas presentaron palpitations durante la monitorización, con evidencia de extrasistolia ventricular en 2 pacientes, de extrasistolia supraventricular en otros 2 y de taquicardia sinusal en otro. Los otros 48 registros de Holter de 15 pacientes que referían recurrencias no objetivadas y de 33 asintomáticos mostraron ritmo sinusal sin otras alteraciones.

3.4. Relación de las recurrencias con las variables analizadas

En la Tablas 23-28 se muestra la relación entre las variables clínicas y ecocardiográficas, los datos de procedimiento y del seguimiento con las recurrencias clínicas documentadas tras el periodo de *blanking*.

Tabla 23: Relación entre los parámetros clínicos y del procedimiento con la recurrencia de FA en el seguimiento (variables cuantitativas, expresadas como media \pm DE).

Parámetro	Recurrencia (n=61)	Libres FA (n=109)	p
Edad (años)	57 \pm 10,32	56,02 \pm 8,6	0,51
Años de FA	4,5 \pm 3,19	3,6 \pm 3,2	0,01*
IMC (kg/m ²)	26,69 \pm 4,15	26,68 \pm 3,18	0,99
Tiempo total crioablación (min)	32,15 \pm 11,71	29,48 \pm 11,25	0,087

IMC: índice de masa corporal, DE: desviación estándar. * Resultado estadísticamente significativo.

Tabla 24: Relación entre los parámetros clínicos y la recurrencia de FA en el seguimiento (variables cualitativas).

Parámetro	Recurrencia n (%)	p	Parámetro	Recurrencia n (%)	p
Sexo, Hombre (n=132) Mujer (n= 38)	45 (34,09) 18 (42,11)	0,36	Cardiopatía, Si (n= 11) No (n= 159)	4 (36,36) 57 (35,85)	1
Tipo FA, Par (n=155) Per (n=15)	49 (31,61) 12 (80)	0,0002*	ACV, Si (n= 8) No (n= 162)	2 (25) 59 (36,42)	0,71
Fumador, Si (n= 17) No (n= 153)	5 (29,41) 56 (38,6)	0,55	Insuficiencia cardiaca, Si (n= 2) No (n= 159)	2 (100) 59 (35,12)	0,12
HTA, Si (n= 36) No (n= 134)	15 (41,67) 46 (34,33)	0,41	Taquimiocardiopatía, Si (n= 3) No (n= 167)	1 (33,33) 60 (35,93)	1
DM, Si (n= 4) No (n= 166)	2 (50) 59 (35,54)	0,61	SAOS, Si (n= 24) No (n= 146)	12 (50) 49 (33,56)	0,11
EAC, Si (n= 7) No (n= 163)	3 (42,86) 58 (35,58)	0,7	Roncador, Si (n= 40) No (n= 130)	28 (38,89) 33 (33,67)	0,48
Dislipemia, Si (n= 40) No (n= 130)	13 (32,5) 48 (36,92)	0,61	CHA ₂ DS ₂ -VASC 0 o 1 mujer (n=102) 1 hombre o \geq 2 (n=68)	35 (34,31) 26 (38,23)	0,48

Par: paroxístico, Per: paroxístico con algún episodio persistente, HTA: hipertensión arterial, DM: diabetes mellitus, EAC: enfermedad arterial coronaria, ACV: accidente cerebrovascular, SAOS: síndrome de apnea obstructiva de sueño. * Resultado estadísticamente significativo.

Tabla 25: Relación entre los parámetros anatómicos y la recurrencia de FA durante el seguimiento.

Parámetro ecocardiográfico	Recurrencia n (%)	P	Parámetro anatomía VP	Recurrencia n (%)	p
Tamaño AI, Normal (n=95)	19 (20)	<0,0001*	TC, Si (n= 36)	14 (38,89)	0,67
Dilatada, ligera(n= 68)	37 (54,41)		No (n= 134)	47 (35,07)	
Dilatada, moderada (n= 7)	5 (71,43)		TC extracardiaco, Si (n= 16)	6 (37,5)	0,61
FEVI, Normal (n=165)	60 (36,36)	0,65	No (n= 154)	55 (35,71)	
Deprimida (n=5)	1 (20)				

AI: aurícula izquierda, FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo, TC: tronco común.

* Resultado estadísticamente significativo.

Tabla 26: Relación entre el balón utilizado y el ritmo cardíaco durante el procedimiento con la recurrencia de FA en el seguimiento.

Parámetro	Recurrencia n (%)	P	Parámetro	Recurrencia n (%)	p
Tipo Balón, B1G (n= 61)	29 (47,54)	0,0017*	Llegada RS, Si (n= 153)	54 (35,29)	0,63
B2G (n= 109)	32 (29,36)		No (n= 17)	7 (41,18)	
Tamaño Balón, B28(n= 124)	43 (34,68)	0,86	FA durante, Si (n= 78)	29 (37,18)	0,74
B23(n= 31)	12 (38,71)		No (n= 92)	32 (34,78)	
Ambos (n= 15)	6 (40)				

B1G: balón de primera generación, B2G: balón de segunda generación, B28: balón de 28mm, B23: balón de 23mm, RS: ritmo sinusal.* Resultado estadísticamente significativo.

Tabla 27: Relación entre los parámetros intraprocedimiento y la recurrencia de FA en el seguimiento.

Parámetro	Recurrencia n (%)	P	Parámetro	Recurrencia n (%)	p
Adenosina, Si (n= 108)	33 (30,56)	0,056	VP aisladas todas, Si (n= 149)	50 (33,56)	0,09
No (n= 62)	28 (45,16)		No (n= 21)	11 (52,38)	
Adenosina +, Si (n= 11)	2 (18,18)	0,49	VPSI aislada, Si (n= 153)	54 (35,29)	0,37
No (n= 97)	31 (36,87)		No (n= 1)	1 (100)	
Reconexión tardía ^a , Si (n= 43)	22 (51,16)	0,016 *	VPII aislada, Si (n= 153)	54 (35,53)	1
No (n= 127)	39 (30,71)		No (n= 1)	1 (100)	
Conexión epicárdica, Si (n=15)	5 (33,33)	0,83	VPSD aislada, Si (n= 163)	56 (34,36)	0,09
No (n=155)	56 (36,13)		No (n= 7)	5 (71,43)	
Reacción vagal, Si (n= 12)	2 (16,67)	0,21	VPID aislada, Si (n= 153)	52 (33,99)	0,12
No (n= 158)	59 (37,34)		No (n= 17)	9 (52,94)	

^a: La reconexión tardía es valorable en las VP aisladas (se excluyen aquellas no intentadas y basalmente aisladas). VP: vena pulmonar, VPSI: vena pulmonar superior izquierda, VPII: vena pulmonar inferior izquierda, VPSD: vena pulmonar superior derecha, VPID: vena pulmonar inferior derecha. El TC no se muestra porque todos los TC fueron aislados durante el procedimiento.* Resultado estadísticamente significativo.

Tabla 28: Relación entre los parámetros de seguimiento y la recurrencia de FA en el seguimiento.

Parámetro	Recurrencia n (%)	p
Recurrencias durante el <i>blanking</i> , Si (n= 70) No (n= 100)	41 (58,57) 20 (20)	<0,0001*
Recurrencias en el 1 ^{er} del <i>blanking</i> Si (n= 57) No (n= 113)	30 (52,63) 31 (27,43)	0,0012*
Recurrencias en el 2 ^o mes del <i>blanking</i> Si (n= 40) No (n= 130)	29 (93,10) 34 (24,11)	<0,0001*
Recurrencias en el 3 ^{er} mes del <i>blanking</i> Si (n= 27) No (n= 143)	26 (96,30) 35 (24,48)	<0,0001*
CVE <i>blanking</i> , Si (n= 14) No (n= 56)	8 (57,14) 33 (58,93)	0,9
FFAA <i>blanking</i> , Si (n= 20) No (n= 50)	15 (75) 26 (52)	0,078

CVE: cardioversión eléctrica, FFAA *blanking*: inicio fármacos antiarrítmicos durante el *blanking*.

* Resultado estadísticamente significativo.

En la *Tabla 29* se recogen los resultados del análisis univariante y multivariante realizados por regresión de Cox. No hubo diferencias en la tasa de recurrencia de FA en relación a la edad sexo ni presencia de factores de riesgo. Las variables pre-procedimiento relacionadas con las recurrencias en el análisis univariante fueron la presencia de insuficiencia cardiaca, el tipo de FA (*Figura 18*), el tiempo de evolución de la FA y el tamaño de la AI. No obstante, dado que únicamente dos pacientes habían presentado cuadros de insuficiencia cardiaca, a pesar de que esta variable muestra relación significativa en el análisis estadístico, su valor es limitado.

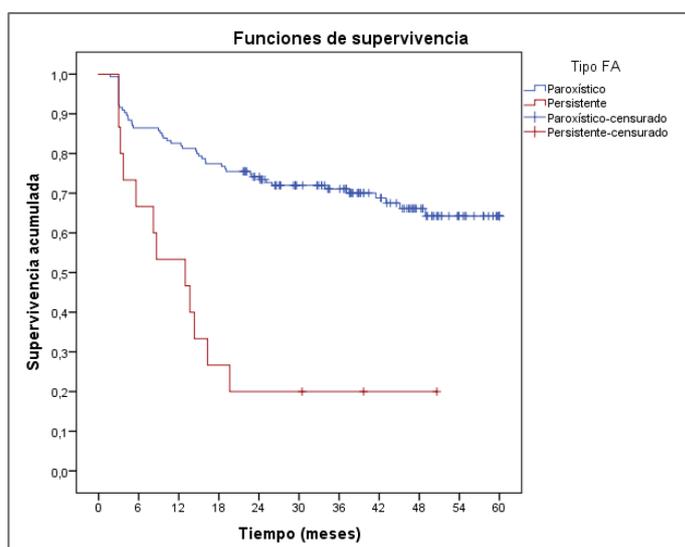


Figura 18: Curva de Kaplan Meier en función del tipo de FA basal. Persistente (en rojo) hace referencia a pacientes con algún episodio persistente previo a la ablación (aunque todos ellos presentaban formas predominantes de FA paroxística).

Tabla 29: Análisis univariante y multivariante de las variables relacionadas con la recurrencia de FA en el seguimiento por regresión de Cox.

	UNIVARIANTE			MULTIVARIANTE		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Edad	1,01	0,98-1,04	0,44			
Sexo, Hombre	REF					
Mujer	1,24	0,7-2,2	0,45			
Tipo FA, Paroxística	REF					
Persistente	4,02	2,19-7,65	<0,0001*	2,81	1,4-5,66	0,003*
Fumador (sí)	0,78	0,78-21,96	0,6			
HTA	1,28	0,71-2,29	0,4			
DM	147	0,36-6,05	0,59			
EAC	1,14	0,36-3,64	0,82			
Dislipemia	0,83	0,45-1,54	0,56			
Cardiopatía	1,17	0,42-3,22	0,76			
ACV	0,72	0,17-2,97	0,65			
Insuficiencia cardiaca	5,16	1,25-21,3	0,023*			
Taquimiocardiopatía	0,94	0,13-6,77	0,95			
SAOS	1,65	0,88-3,1	0,12			
Roncador	1,24	0,75-2,05	0,4			
CHA ₂ DS ₂ VAsC, 0	REF					
1	0,97	0,54-1,73	0,91			
2-4	1,43	0,75-2,71	0,28			
IMC	0,99	0,93-1,07	0,96			
Años FA	1,04	0,99-1,09	0,06			
Dilatación AI	3,69	2,14-6,38	<0,0001*	3,18	1,73-4,7	0,0001*
FEVI	0,6	0,08-4,39	0,62			
Presencia TC	1,2	0,66-2,19	0,54			
TC extracardiaco	1,08	0,47-2,51	0,85			
Tipo balón						
B2G	REF					
B1G	1,52	0,91-2,53	0,1			
Número balón						
B28	REF					
B23	1	0,53-1,91	0,98			
Ambos	1,1	0,47-2,6	0,81			
Adenosina	0,72	0,43-1,19	0,19			
Reconexión tardía	1,74	1,03-2,93	0,04*			
Reacción vagal	0,42	0,1-1,71	0,22			
Aislado todo	0,56	0,29-1,08	0,08			
VPSI aislada	0,07	0,009-0,56	0,01*			
VPSD aislada	0,32	0,13-0,79	0,01*	0,23	0,08-0,64	0,005*
Tiempo total crio	1	1-1,001	0,36			
Blanking +	4,12	2,41-7,06	<0,0001*			
Blanking 1 +	2,49	1,5-4,11	0,0004*			
Blanking 2 +	11,17	6,47-19,3	<0,0001*	3,94	2,27-6,82	<0,0001*
Blanking 3 +	12,07	6,88-21,17	<0,0001*			

REF: valor de referencia, HTA: hipertensión arterial, DM: diabetes mellitus, EAC: enfermedad arterial coronaria, ACV: accidente cerebrovascular, SAOS: síndrome apnea obstructiva del sueño, IMC: índice de masa corporal, AI: aurícula izquierda, FEVI: fracción de eyección ventrículo izquierdo, TC: tronco común, B2G: balón se segunda generación, B1G: balón primera generación, B28: balón de 28mm, B23: balón de 23mm, VPSI: vena pulmonar superior izquierda, VPSD: vena pulmonar superior derecha, Crio: crioablación, *Blanking+*: recurrencias durante el periodo de *blanking*, *Blanking 1+*, *2+*, *3+*: recurrencias durante el primer, segundo y tercer mes del periodo de *blanking*. * Resultado estadísticamente significativo.

Entre las variables intraprocedimiento, ni la presencia de TC ni el número de balón utilizado se relacionaron con mayores tasas de recurrencia. Los pacientes en los que se utilizó el B1G presentaron más recurrencias que aquellos en los que se empleó el B2G (OR 2,18; IC95% 1,13-4,18; $p=0,019$), pero la diferencia no resultó significativa tras corregir la relación en función del seguimiento (los pacientes en los que se utilizó el B1G contaban con un seguimiento medio de $58,9 \pm 8$ meses y aquellos en los que se empleó el B2G de $34,2 \pm 8,4$ meses, *Figura 19A*). No hubo diferencias significativas en relación al número de balón empleado con las dos generaciones de balón (*Figura 19B y C*).

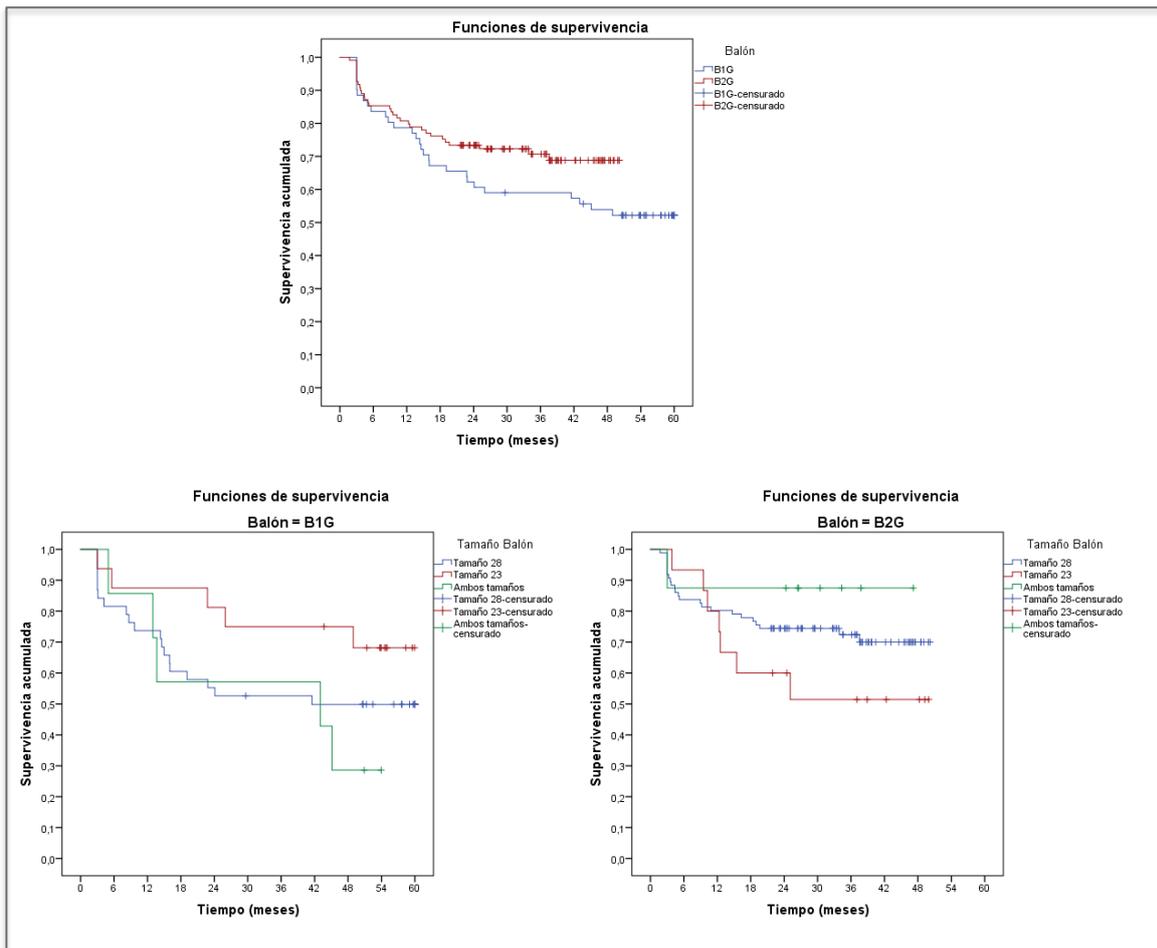


Figura 19: Curvas de Kaplan Meier en función del balón utilizado. A: B1G (balón de 1ª generación) vs B2G (balón de 2ª generación). Al final del seguimiento el 52,5% de los pacientes en los que se utilizó el B1G mostró recurrencias frente al 70,6% de los pacientes en los que se empleó el B2G ($p=0,1$). Al año, un 78,68% de pacientes del grupo del B1G y un 81,65% del grupo del B2G se encontraban libres de FA. A los 18 meses la diferencia aumentó, con un 65,57% de pacientes en el grupo del B1G frente a un 77,06% en el grupo del B2G, aunque sin alcanzar significación estadística. B y C: Relación entre las recurrencias en función del número de balón empleado con el B1G y B2G. B: Con el B1G un 50%, 68,8% y 28,6% de los pacientes se encontraban libres de FA con el B28, B23 y ambos balones respectivamente, sin que se detectasen diferencias estadísticamente significativas entre ellos. C: Con el B2G, la tasa de pacientes libres de FA fue de un 72,1%, 53,3% y 87,5% con el con el B28, B23 y ambos balones respectivamente, sin que se detectasen diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

En cuanto a las reconexiones intraprocedimiento, los pacientes en los que se administró adenosina mostraron menos recurrencias, aunque la diferencia no resultó estadísticamente significativa en el análisis de regresión. Aquellos que mostraron reconexión tardía de alguna VP presentaron más recurrencias, con diferencias estadísticas en el análisis univariante. Asimismo, el aislamiento de todas las VP mostró cierta tendencia a un menor riesgo de recurrencia, siendo la diferencia estadísticamente significativa para la VPSI y la VPSD.

Las recurrencias del periodo de *blanking* demostraron una significativa relación con recurrencias posteriores, sobre todo aquellas que habían sucedido en el segundo y tercer mes (*Figura 20*). De hecho, un 67,21% de los pacientes (41/61) con recurrencias documentadas había presentado recurrencias en los tres primeros meses post-procedimiento.

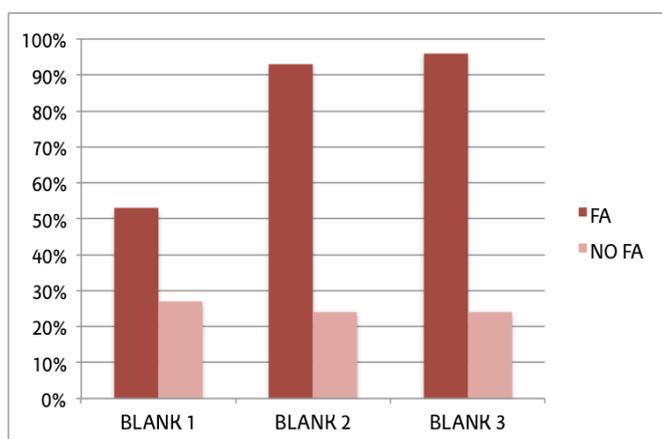


Figura 20 : Relación entre las recurrencias durante los 3 primeros meses y posteriores.

En color más oscuro se muestran los pacientes con algún episodio de FA durante los meses de *blanking* con recurrencia posterior. En color más claro, aquellos con recurrencias de FA sin recurrencias en el *blanking*. BLANK: periodo de *blanking*, 1-3: mes del periodo de *blanking*.

Por último, el análisis multivariante (*Tabla 30*) reflejó que las variables independientes relacionadas con la recurrencia de FA fueron el tipo de FA basal, el tamaño de la AI, el no aislamiento de la VPSD y las recurrencias durante el periodo de *blanking*.

Tabla 30: Análisis multivariante por regresión de Cox.

Variable	HR	IC 95%	P
Recurrencias durante el <i>blanking</i>	3,94	2,27-6,82	<0,0001*
Dilatación de la aurícula izquierda	3,18	1,73-4,7	0,0001*
Tipo FA (persistente ^a vs paroxística pura)	2,81	1,4-5,66	0,003*
VPSD aislada	0,23 ^b	0,08-0,64	0,005*

^a: Persistente hace referencia a los pacientes que presentaron algún episodio de FA persistente. VPSD: vena pulmonar superior derecha. ^b: factor protector. * Resultado estadísticamente significativo.

3.5. Características y evolución de los pacientes con recurrencias

De los 61 pacientes con recurrencias, 50 (81,96%) recurrieron como FA paroxística, 9 (14,75%) como FA persistente, y dos como flúter atípico (3,27%). Cinco de los 11 pacientes con recurrencias no paroxísticas habían presentado algún episodio persistente previo al procedimiento de ablación.

Tras las recurrencias, se optó por diferentes actitudes terapéuticas (Figura 21):

- En 35 pacientes se optó por nuevo procedimiento de ablación, entre los que encontraban 7 de los pacientes que recurrieron como FA persistente. Al final del seguimiento, tres pacientes se encontraban pendientes de decidir si proceder o no a nueva ablación. En todos excepto en un paciente (con enfermedad de nodo sinusal) se pautaron FFAA previamente al segundo procedimiento. El fármaco elegido fue la flecainida en todos salvo en 5 (en 3 se pautó dronedarona y en 2 se optó por sotalol). Los 3 pacientes pendientes de realizar un probable nuevo procedimiento se encontraban con FFAA al final del seguimiento.
- En dos pacientes que recurrieron con FA sostenida y bien tolerada, de acuerdo con ellos se optó por control de frecuencia en FA permanente.
- Once pacientes no tomaban FFAA al final del seguimiento (de los que nueve presentaron un único episodio arrítmico).
- En 10 pacientes se inició tratamiento con FFAA que se mantuvo al final del seguimiento. Ocho de los pacientes tomaban flecainida de forma continua y 2 a demanda (con la prescripción "pill in the pocket").

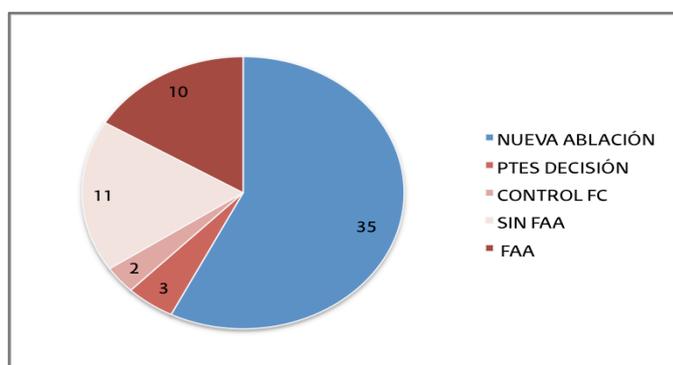


Figura 21: Actitudes terapéuticas en los 61 pacientes con recurrencias. Ptes: pendientes, FC: frecuencia cardíaca, FFAA: fármacos antiarrítmicos.

3.6. Nuevos procedimientos de ablación

El tiempo medio entre procedimientos de ablación de los 35 pacientes con nuevos procedimientos fue de 16 ± 13 meses (mínimo 4 - máximo 56 meses).

Los procedimientos se realizaron a los 6 ± 7 meses tras haber evidenciado la recurrencia tras el periodo de *blanking* (mínimo 1 - máximo 34 meses).

Veinte y seis de los 35 pacientes sometidos a nuevos procedimientos fueron hombres, con una edad media de $55,91 \pm 10,91$ años. No hubo diferencias en relación a las características basales entre los pacientes sometidos y no a nuevos procedimientos salvo en el tipo de FA inicial y en el tamaño de la AI (los pacientes sometidos a nuevos procedimientos habían presentado más episodios persistentes y presentaban una AI de mayor tamaño). Otras diferencias entre los pacientes fueron el tipo de balón empleado durante el primer procedimiento y la presencia de recurrencias en el periodo de *blanking*: los pacientes sometidos a nuevos procedimientos habían sido sometidos al primer procedimiento en mayor proporción con el B1G y habían presentado más recurrencias durante el periodo de *blanking*. Las proporciones de estas características se muestran en la *Tabla 31*. El tiempo total de crioablación del primer procedimiento fue significativamente más largo en aquellos que precisaron de nuevos procedimientos ($33,96 \pm 12,03$ minutos frente a $29,51 \pm 11,17$ minutos en los pacientes sin nuevos procedimientos, $p=0,04$).

Tabla 31: Diferencias de los pacientes sometidos a nuevos procedimientos en relación al tipo de FA basal, tamaño de la AI, el balón utilizado durante el primer procedimiento y la presencia de recurrencias en el periodo de *blanking*.

Característica	n (%)	P	Característica	n (%)	P
Tipo FA , Paroxístico	28 (18,06)	0,016*	Balón, B1G	19 (31,15)	0,01*
Persistente	7 (46,67)		B2G	16 (14,68)	
Tamaño AI, Normal	11 (11,58)	0,001*	<i>Blanking</i> , Recurrencia	29 (41,43)	<0,0001*
Dilatada	24 (32)		No recurrencia	6(6)	

Persistente hace referencia a los pacientes que habían presentado algún episodio de FA persistente previo al primer procedimiento. AI: aurícula izquierda, B1G: balón de primera generación, B2G: balón de segunda generación. Como se puede observar, la mayoría de pacientes sometidos a nuevo procedimiento presentaban AI dilatada (24/35, 68,57%) y habían presentado recurrencias en los 3 meses tras el procedimiento (19/35, 82,85%).* Resultado estadísticamente significativo.

En cuatro de los pacientes sometidos a nueva ablación no se había conseguido el aislamiento de todas las VP en el procedimiento índice.

Siete de los 35 pacientes habían recurrido como FA persistente (de los que previamente 4 habían presentado algún episodio persistente) y 28 como FA paroxística. Para los segundos procedimientos se optó por RDF en 21 pacientes y por nuevo procedimiento de crioablación en 14. Seis de los 7 pacientes con FA persistente fueron sometidos a nueva ablación por RDF.

* Hallazgos del segundo procedimiento

En los pacientes sometidos a segundos procedimientos se objetivó reconexión de alguna VP en 32 de ellos (32/35, 91%), con un total de 78 VP reconectadas y una media de $2,22 \pm 1,13$ VP por paciente ($2,57 \pm 0,96$ en los pacientes sometidos a ablación con el B1G y $1,81 \pm 1,22$ en aquellos en los que se utilizó el B2G, $p=0,085$). En los 3 pacientes sin VP reconectadas se había utilizado el B2G en el primer procedimiento y todos ellos recurrieron en forma de FA persistente. En las *Tablas 32 y 33* se muestra la relación entre el balón utilizado en el primer procedimiento con el tipo y número de VP reconectadas.

Se consiguió el aislamiento de todas las VP con conducción venoatrial (las VP reconectadas y aquellas que no se pudieron aislar durante el procedimiento índice). En 14 pacientes, entre los que se encontraban los pacientes sin VP reconectadas, se realizaron líneas adicionales de ablación: 13 entre los pacientes en los que utilizó RDF (a decisión del operador: línea mitral, línea de techo, VCS, zonas focales con egm fragmentados) y en un paciente en el que se optó por crioablación, en el que se aplicó crioenergía sobre el techo de la AI entre las dos VP izquierdas.

Tabla 32: Relación entre las VP reconectadas y el tipo de balón utilizado durante el primer procedimiento de ablación.

VP reconectadas	B1G, n (%)	B2G, n (%)
VP total	49 (71,01)	29 (49,15)
TC	2/2 (100)	3/3 (100)
VPSI	15/17 (88,23)	8/13 (61,53)
VPII	11/16 ^a (68,75)	6/13 (46,15)
VPSD	13/17 ^b (76,47)	7/15 ^a (46,66)
VPID	8/17 ^b (47,05)	5/15 ^a (33,33)

^a: Una VP no se pudo aislar durante el primer procedimiento, ^b: 2 VP no se pudieron aislar durante el primer procedimiento. VP: vena pulmonar, TC: tronco común, VPSI: vena pulmonar superior izquierda, VPII: vena pulmonar inferior izquierda, VPSD: vena pulmonar superior derecha, VPID: vena pulmonar inferior derecha.

Tabla 33: Relación entre las VP reconectadas y el tipo de balón utilizado durante el primer procedimiento de ablación.

n VP reconectadas	B1G, n (%), total 19	B2G, n (%), total 16
0	0	3 (18,75)
1	2 (10,53)	3 (18,75)
2	8 (42,11)	5 (31,25)
3	5 (26,32)	4 (25)
4	4 (21,05)	1 (6,25)

VP: vena pulmonar, TC: tronco común, VPSI: vena pulmonar superior izquierda, VPII: vena pulmonar inferior izquierda, VPSD: vena pulmonar superior derecha, VPID: vena pulmonar inferior derecha.

Un paciente con respuesta positiva a adenosina (en 1 VP) y 11 pacientes con reconexiones tardías (en 13 VP) durante en procedimiento índice fueron sometidos a una segunda ablación. La VP reaislada tras adenosina positiva (una VP II) había reconectado, así como 8 de las VP con reconexiones tardías (4 VPSI, 3 VP II y 1 VPSD). Las otras 5 VP con reconexión tardía en el procedimiento índice persistían aisladas (2 VPSI, 2 VPSD y 1 VP ID).

*** Aislamiento crónico de las venas pulmonares en nuevos procedimientos**

**** Se analizaron las VP de los 17 pacientes sometidos a un segundo procedimiento en los que la primera ablación se realizó a partir del 31 de octubre de 2012.**

Un 65% de las VP habían reconectado en el segundo procedimiento (33/51; 3 TC, 9 VPSI, 7 VP II, 8 VPSD y 6 VP ID) en 14 pacientes, $1,9 \pm 1,3$ VP por paciente. En 3 pacientes todas las VP se encontraban aisladas. Dos VP con conducción venoatrial no se pudieron aislar durante el primer procedimiento.

Los datos del análisis de variables asociadas a reconexión se muestran en la *Tabla 34*. Las VP aisladas con un sellado de 4, con temperaturas meseta y mínimas más bajas y tiempos de recalentamiento más largos mostraron menos reconexiones. El tiempo de aplicación total sobre la VP, el tiempo en alcanzar 0°C y el tiempo a meseta no mostraron diferencias entre las VP con y sin reconexión. El análisis de regresión logística mostró como parámetros relacionados con la reconexión el sellado de grado 4 y los tiempos de recalentamiento. Los puntos de corte fueron los siguientes: temperatura mínima de -43,02°C (sensibilidad de 0,57 y especificidad de 0,74), tiempo de recalentamiento de 25,96 segundos (sensibilidad de 0,42 y especificidad de 0,86), tiempo de recalentamiento a 0°C de 8 segundos (sensibilidad de 0,64 y especificidad de 0,79) y tiempo de recalentamiento a 15°C de 26,02 segundos (sensibilidad de 0,61 y especificidad de 0,71).

Tabla 34: Parámetros relacionados con el aislamiento a largo plazo de las VP.

Parámetro	Aislada (mediana, RIC)	Reconectada (mediana, RIC)	P	OR	IC 95%	p
Sellado (%)						
4 (REF)	45,21%					
<4	25%		0,023*	2,48	1,12-5,19	0,025*
Temp meseta (°C)	-38 (-34,-42)	-34 (-31,-39,5)	0,026*	1,04	0,98-1,11	0,15
Temp mín (°C)	-48 (-42,-54)	-42,5 (-37,-49)	0,021*	1,04	0,99-1,09	0,063
Tiempo recal, s	39 (29,51)	30,5 (19,43)	0,014*	0,97	0,95-0,99	0,025*
Recal a 0°C,s	10 (9,12)	8 (6,9)	0,0005*	0,83	0,74-0,93	0,002*
Recal a 15°C,s	33 (24,42)	24 (17,35)	0,001*	0,95	0,93-0,98	0,004*

REF: valor de referencia, Temp: temperatura, Mín: mínima, Recal: recalentamiento. Los datos se presentan como mediana, RIC (rango intercuartílico) excepto en el caso del sellado. * Resultado estadísticamente significativo.

En los primeros procedimientos se había objetivado la visualización en 23VP, de las que 9 VP habían reconectado y 14 no. El tiempo a aislamiento no mostró una relación estadísticamente significativa (OR 1,02; IC 95% 0,99-1,04; p=0,101), aunque su capacidad predictiva se puede considerar alta (AUC, área bajo la curva ROC=0,81). Se estableció un punto de corte de 79,94 segundos, con una sensibilidad de 0,67 y especificidad de 0,93. La temperatura de aislamiento mostró un OR de 0,85 (IC 95% 0,71-1,01; p=0,06), con un punto de corte de -33°C, y menor valor predictivo.

* Resultados de los segundos procedimientos

Tras el segundo procedimiento, dos pacientes en los que se optó por crioablación no fueron valorables por tiempo de seguimiento insuficiente y 12/33 (36,36%) presentaron recurrencias tras el periodo de *blanking*. Entre ellos se encontraban los 3 pacientes sin VP reconectadas en el segundo procedimiento. No hubo diferencias en la tasa de recurrencia en relación a la fuente de energía empleada durante el segundo procedimiento (8/21, 38,1% en los que se utilizó RDF recurrieron frente a 4/12, 33,33% en los que se optó por crioablación, p=1) ni en relación a las líneas adicionales de ablación (recurrieron 6 pacientes en los que se realizaron líneas (6/14, 42,85%) frente a 6 pacientes (6/21, 28,57%) en los que se optó por reaislamiento de VP (p=0,85). Recurrieron un 25% de los pacientes con FA paroxística (7/28) y un 71% de pacientes con FA persistente (5/7, p=0,11).

En los 12 pacientes con recurrencias se inició tratamiento con FFAA (Figura 22). Posteriormente, en dos pacientes el tratamiento se suspendió por ausencia de episodios arrítmicos. Cuatro de ellos fueron sometidos a más procedimientos

invasivos: dos a un tercer intento de ablación y dos a implante de marcapasos y ablación de NAV. En 4 pacientes se consiguió buen control sintomático con FFAA y otros dos seguían bajo tratamiento, aunque pendientes de evolución.

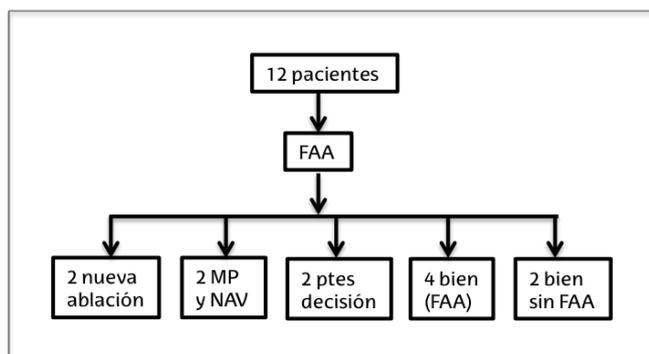


Figura 22: Evolución de los pacientes con recurrencias tras el segundo procedimiento de ablación. FFAA: fármacos antiarrítmicos, MP: marcapasos, NAV: ablación de nodo auriculoventricular, ptes: pendientes.

En los pacientes sometidos a un tercer procedimiento de ablación se optó por RDF en un paciente que recurrió como FA persistente y por crioablación en el paciente que recurrió como FA paroxística (en ambos casos se utilizó la misma fuente de energía que durante el segundo procedimiento). En ambos pacientes se identificó 1 VP reconectada: el TC en el paciente sometido a RDF (había sido reaislado en el segundo procedimiento) y la VPID en el paciente sometido a crioablación (se describió como aislada en el segundo procedimiento). En el procedimiento bajo RDF se realizaron líneas de ablación adicionales. Tras los terceros procedimientos, el paciente en el que se utilizó RDF presentó recurrencia de FA, aunque se encontraba bien controlado bajo FFAA al final del seguimiento. El paciente sometido a tres crioablaciones se encontraba asintomático tras 1 año desde la última ablación.

3.7. Resultado final tras todos los procedimientos

Tras $40 \pm 14,6$ meses de seguimiento desde la última intervención y una media de $1,2 \pm 0,4$ procedimientos por paciente, 132/168 (78,57%) se encontraban libres de FA (125/168, 74,4% sin FFAA), 36/168 (21,42%) habían presentado recurrencias y dos (2/170, 1,17%) no fueron valorables por tiempo insuficiente desde el segundo procedimiento. (Figura 23).

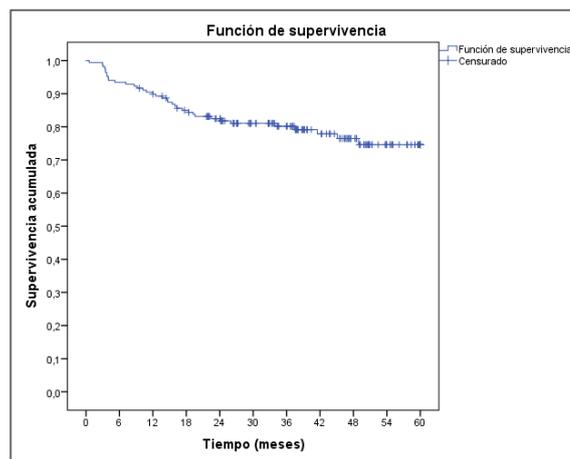


Figura 23: Curva de Kaplan Meier que muestra la tasa de pacientes libres de FA desde el último procedimiento de ablación.

* Tratamiento al final del seguimiento

En la *Tabla 35* se muestra la relación entre los fármacos que tomaban los pacientes y su estado clínico en lo referente a las recurrencias arrítmicas. Más pacientes con recurrencias se encontraban bajo tratamiento con FFAA, betabloqueantes y ACO. Cinco de los pacientes libres de FA tomaban FFAA por extrasistolia (3 pacientes), por recurrencias en el periodo de *blanking* tras el primer procedimiento (1 paciente) y por palpitaciones no objetivadas (el paciente restante). En los otros 2 pacientes sin FA, el tratamiento antiarrítmico se mantuvo tras el segundo procedimiento. No hubo diferencias en la toma de IECA/ARAII o estatinas entre los pacientes con y sin recurrencias objetivadas.

Tabla 35: Fármacos que tomaban los pacientes al final del seguimiento.

Fármaco	Libres FA (132) n (%)	Recurrencia (36) n (%)	Total (170 ^a)	p
FFAA	7 (5,3)	22 (61,11)	29	<0,0001*
Bbloq/CaA	29 (21,97)	22 (61,11)	51	<0,0001*
IECA/ARAII	23 (17,42)	8 (22,22)	31	0,51
Estatina	24 (18,18)	10 (27,78)	34	0,2
ACO	22 (16,67)	15 (41,67)	37	0,0013*

^a: Los dos pacientes no valorables no estaban anticoagulados y 1 de ellos tomaba betabloqueantes. FFAA: fármacos antiarrítmicos. BBloq: betabloqueante, CaA: Calcioantagonista, ACO: anticoagulante oral. * Resultado estadísticamente significativo.

4.- COMPLICACIONES

Diecisiete pacientes (10%) presentaron un total de 20 complicaciones (11,76%, 3 pacientes presentaron 2 complicaciones) durante alguno de los 207 procedimientos a los que fueron sometidos, lo que supone un 9,66% por procedimiento (los 170 índices y 37 nuevos procedimientos, de los que 185 se realizaron con crioablación), detallados en la *Tabla 36*. De ellos, sólo 2 de 207 procedimientos (los dos casos de taponamiento) quedarían incluidos dentro de los eventos adversos mayores "MACE" (del inglés *Mayor Adverse Cardiovascular Events*).

Tabla 36: Complicaciones por número de pacientes sometidos a la ablación y por el número de procedimientos.

	n	(%) pacientes (total 170)	(%) procedimientos (total 207*)
Total	20	11,76	9,66
Pericarditis	2	1,17	0,96
Taponamiento	2	1,17	0,96
Parálisis frénica	6	3,53	2,89 / 3,24CB
Transitoria	5	2,94	2,41 / 2,7CB
Persistente	1	0,58	0,48/ 0,54 CB
Complicaciones vasculares	6	3,53	2,89
Fístula	3	1,76	1,45
Pseudoaneurisma	2	1,17	0,96
Hematoma	1	0,58	0,48
Elevación del ST transitoria	2	1,17	0,96
Depresión respiratoria severa	1	0,58	0,48
Hematuria franca	1	0,58	0,48

* De los 207 procedimientos 185 se realizaron con crioablación, y 22 con RDF. CB: crioablación.

No hubo diferencias en la incidencia de complicaciones generales en relación al sexo del paciente, características basales o generación de balón empleado.

Las pericarditis se trataron con tratamiento médico oral con antiinflamatorios, con resolución en pocos días.

Los dos taponamientos se drenaron mediante pericardiocentesis urgente durante los procedimientos, sin complicaciones agudas y con retirada del drenaje en pocas horas sin necesidad de más intervenciones. Uno de los taponamientos se diagnosticó tras haber aislado 3 de las 4 VP (salvo la VPID), y la otra tras el aislamiento de la VP11. Ambas ocurrieron durante la manipulación de los catéteres, una durante la manipulación del catéter espiral multipolar en la orejuela izquierda y la otra durante la recanalización de los catéteres a través de una punción transeptal dificultosa que acarreó la salida del sistema a la aurícula

derecha en varias ocasiones. Tras el diagnóstico y tratamiento, los procedimientos se dieron por finalizados, por lo que los pacientes quedaron con alguna VP sin aislar.

La parálisis frénica fue la complicación más frecuente, y sucedió en 6 pacientes (3.53%) en 207 procedimientos (185 con crioablación, 3,24%). Todos excepto uno se solucionaron tras un período de 6 meses. El paciente con parálisis frénica persistente se encuentra asintomático. Los datos sobre las aplicaciones que causaron la complicación se detallan en la *Tabla 37*. La parálisis frénica sucedió durante el aislamiento de la VPSD en 5 casos, en 3 de ellos con el balón de 23mm (B2G) y en dos con el balón de 28mm (uno con el B1G y otro con el B2G). En el sexto paciente la parálisis se produjo durante el aislamiento de la VPID, con el B2G de 28mm, y esta fue la parálisis frénica persistente. No hubo diferencias en la incidencia de parálisis en relación al tipo de balón utilizado, ni en la generación (1/61,1,7% con el B1G vs 5/111, 4,5 % con el B2G, $p = 0,43$) ni en el número 3/139, 2,16% con el B28 y 3/46, 6,42% con el B23, $p = 0,16$).

Tabla 37: Características de las aplicaciones causantes de las parálisis frénicas durante los procedimientos de ablación.

VP	Balón	n aplic	Sellado	T ^a mín, °C	T aplicado,s	Aislada
VPSD	B1G 28 mm	2	4	-49	319	Sí
VPSD	B2G 23 mm	1	4	-54	108	Sí**
VPSD	B2G 23 mm	1	4	-58	190	Sí
VPSD	B2G 23 mm	2	2*	-37*	480	Parcial
VPSD	B2G 28 mm	2	4	-55	297 s	Sí
VPID	B2G 28 mm	1	3	-46	115 s	No

VP: vena pulmonar, VPSD: vena pulmonar superior derecha, VPID: vena pulmonar inferior derecha, n aplic: número de aplicaciones administradas, sellado: sellado de la aplicación causante, T^a mín: T^a mínima alcanzada en la aplicación causante, T aplicado: tiempo total aplicado en la vena. *En una aplicación previa se había conseguido T^a mín de -65°C con sellado de 4. **Aislamiento con egm visibles durante la aplicación.

En cuanto a las complicaciones vasculares, 5 pacientes presentaron 6 complicaciones vasculares; 1 paciente presentó fístula y pseudoaneurisma femoral y requirió cirugía, 2 pacientes fistulas AV asintomáticas que no requirieron tratamiento y se han solucionado durante el seguimiento ecográfico, 1 paciente un pseudoaneurisma que se trató con éxito mediante inyección de trombina durante el ingreso, y otro paciente un hematoma que aumentó el tiempo de hospitalización aunque sin necesidad de transfusión.

En dos pacientes se evidenció elevación del ST transitoria durante el procedimiento, con resolución espontánea y sin impedimentos para continuar el mismo.

Un paciente presentó depresión respiratoria severa tras la sedación, que recuperó tras ventilación manual. Posteriormente el procedimiento continuó sin más incidencias bajo sedación superficial.

Finalmente, en un segundo procedimiento realizado con RDF y bajo anestesia general, un paciente presentó hematuria franca derivada del sondaje urinario con repercusión analítica y necesidad de trasfusiones.

V. DISCUSIÓN

1.- HALLAZGOS PRINCIPALES

Los principales hallazgos de este estudio observacional prospectivo han sido los siguientes: 1) la crioablación constituye una técnica efectiva como primer tratamiento invasivo en pacientes con FA paroxística por un grupo de operadores en dos centros de nuestro medio, 2) el resultado de efectividad presenta un declinar progresivo con el paso de los años, por lo que el seguimiento prolongado de los pacientes resulta indispensable para valorar la efectividad de la técnica con propiedad, 3) la crioablación presenta una aceptable, aunque no menospreciable tasa de complicaciones, y 4) existe escasa correlación entre los síntomas y la recurrencia objetivable al final del seguimiento mediante la monitorización de larga duración.

1.1. Justificación de la crioablación en nuestro medio

El aislamiento de las VP es una técnica establecida para tratamiento de la FA. El número de pacientes que se somete a la técnica es cada vez mayor, y se estima que irá incrementando debido a la "epidemia" de FA actual, sobre todo en países desarrollados. De hecho, se ha convertido en el tercer sustrato más ablacionado en España según los datos del último registro de ablación, que recoge los datos de 82 centros estatales, entre los cuales se encuentra nuestro centro²⁰⁰. Sesenta de estos centros realizaron un total de 2640 procedimientos de ablación de FA en 2378 pacientes en 2015. No obstante, cabe recalcar que aunque 3 de cada 4 laboratorios realice ablaciones de FA, el número medio de procedimientos continúa siendo bajo. Menos de la mitad de los centros que lo practican hacen más de 50 procedimientos anuales y un 38% de centros comunican menos de 25 ablaciones al año. No hay que olvidar que las cifras de resultados de ablaciones de FA provienen de grandes centros de alto volumen, por lo que el dato previo resulta preocupante, sobre todo si tenemos en cuenta que la ablación de FA con RDF (que sigue siendo la fuente de energía más empleada) supone una exigente técnica junto a una ardua curva de aprendizaje³³³, que resulta al menos difícil de conseguir con los pocos procedimientos por centro que se realizan en nuestro medio. En contra, los resultados de la crioablación parecen mucho más reproducibles⁴⁹³, lo que puede facilitar su mayor aceptación en centros de bajo y medio volumen. Esto, sumado a los datos de efectividad y seguridad que ha

mostrado en numerosos estudios lo posiciona como una alternativa atractiva al punto a punto habitual. De hecho, es la única técnica adicional a la RDF que se menciona en las últimas guías europeas de FA. Aún así, la inmensa mayoría de estos estudios proviene de centros extranjeros, y lo que resulta más importante, reflejan resultados tras cortos tiempos de seguimiento.

Nuestro estudio es un reflejo de la actividad de la vida real en un centro de medio volumen de nuestro entorno, con un seguimiento superior a lo descrito hasta el momento. El 20% de los procedimientos que se describen en el registro español se realizaron con crioenergía, pero se dispone de muy poca información acerca de sus resultados. De hecho, hasta el momento, sólo disponíamos de 3 estudios estatales que cuentan con un número muy limitado de pacientes y con un seguimiento máximo de 20 meses. El primero en publicarse fue una serie de 63 pacientes sometidos a ablación con el B1G, con un seguimiento medio de 5,5 meses (2,6-16,6), aunque sólo 34 completaron los 12 meses⁴²⁷. Mostraban un éxito de un 79,4% en FA paroxística y de un 43,8% en FA persistente sin FFAA a 1 año. En 2014 se publicó una serie de las mismas dimensiones (en los que un 76% presentaba FA paroxística), en el que utilizaron ambos balones y con un seguimiento medio de 12 ± 8 meses. Estimaban un mantenimiento de ritmo sinusal en un 69% y 51% a 1 y 2 años respectivamente, sin detallar los resultados en función del tipo de FA⁴⁹⁴. Por último, también existe un estudio randomizado que compara la RDF con la crioablación, con mejores resultados para el primero⁴⁸¹. Se trata del estudio COR, en el que comparan 25 pacientes en cada brazo con seguimiento mediante sistemas de monitorización implantables. A pesar de que la crioablación muestra peores resultados, cabe destacar que con esta técnica realizaron dos aplicaciones por VP sin más aplicaciones en caso de persistir conducción venoatrial, y que los resultados no fueron diferentes en los pacientes en los que se consigue el aislamiento de todas las VP, con cifras de éxito a un año del 67% con la crioablación frente a un 68% con la RDF. No podemos establecer una comparación directa con ninguno de los estudios descritos debido a las diferencias tanto en la estrategia de ablación, como en la muestra de pacientes como en el seguimiento que describen. No obstante, al igual que en todos ellos, nuestros datos, con la inclusión de un mayor número de pacientes y seguimiento a largo plazo, avalan la crioablación como una técnica efectiva en nuestro medio.

Por último, cabe resaltar que actualmente se encuentra en marcha el RECABA⁴⁹⁵, un registro observacional multicéntrico (en el que participa nuestro grupo) sobre crioablación a nivel estatal, que pretende incluir 1000 pacientes sometidos a crioablación por FA paroxística o persistente. Esperamos que sus resultados, previstos para 2020, nos ofrezcan más datos sobre la práctica clínica real de la técnica, los detalles de la intervención y sus complicaciones, así como información sobre las posibles estrategias de seguimiento y los resultados a largo plazo de los pacientes incluidos.

1.2. Resultados de efectividad a largo plazo tras un primer procedimiento de ablación

A pesar de que las guías de actuación hacen hincapié en la necesidad de resultados a largo plazo de las nuevas tecnologías para ablación de FA², la inmensa mayoría de publicaciones sobre crioablación ofrece datos de 1 año o año y medio, siendo muy pocos los que relatan los resultados a muy largo plazo. Esto supone una limitación de los resultados publicados, dado que el sustrato que inicia y/o mantiene la FA y su modificación fisiológica con los años hace que el éxito a corto plazo no tenga por qué predecir resultados a muy largo plazo.

Nuestros resultados de éxito a 1 año de un 80% son superponibles a la mayoría de estudios de crioablación publicados hasta el momento^{376,414,439}. Posteriormente, el éxito inicial disminuye progresivamente, hasta cifras del 64% (61% sin FFAA) a los 5 años. Esta cifra es similar al 61,1 % que describen Vogt et al. a los 5 años en 451 pacientes, con un 97% de formas paroxísticas, tras un único procedimiento⁴²⁶. El otro estudio que ofrece resultados a 5 años es el de Neumann et al.⁴²³. En este último, un 53% de los 163 pacientes con FA paroxística, se mantiene libre de FA, lo que supone, igual que en nuestro caso, un descenso de un 17% respecto al primer año. A diferencia de nuestro caso, en ambos casos utilizaron únicamente el B1G, realizaron aplicaciones focales adicionales y el uso del doble balón fue mayor (47,7% en el estudio de Vogt et al.). Un tercer estudio unicéntrico de 205 pacientes que estudió la recurrencia a 3 años, también realizado con el B1G, mostró cifras de éxito de un 78% a 1 año, pero con caída a un 53% a los 2 y hasta a un 34% a los 3 años. Los propios autores explican tan sorprendente descenso por presencia de focos no pulmonares, remodelado auricular y progresión de la enfermedad.

Estos resultados de descenso progresivo con el paso de los años son comparables a estudios a largo plazo realizados con RDF, que aunque también suponen una minoría, son más numerosos que los realizados con crioablación^{298,496,497}. En general, en todos ellos se describe un descenso del éxito inicial, con tasas finales variables, aunque resulta difícil su comparación por las diferentes estrategias y poblaciones que estudian. A 3 años, Fiala et al⁴⁹⁶ describieron un éxito de un 56% en 110 pacientes con FA paroxística, cifra similar al 56% que refieren Bertaglia et al.⁴⁹⁷ a los 6 años, aunque estos últimos incluyen pacientes con FA no paroxística y realizan línea mitral. Ouyang et al.²⁹⁸ describieron un 46,6% de éxito a los 5 años en pacientes con FA paroxística y uso de sistemas de navegación tridimensional. Un estudio publicado por Steinberg et al. más recientemente, presenta el seguimiento tras 66 meses de mediana de pacientes libres de FA tras 1 año desde el procedimiento, mostrando un 21,8% de recurrencias tardías en este subgrupo de pacientes inicialmente respondedores³⁰⁰. Comparando estos datos con los nuestros, podríamos decir que nuestros resultados son mejores, o al menos no inferiores a los descritos para la RDF, aunque sin olvidar que estos últimos no incluyen los resultados de tecnologías actuales como por ejemplo los catéteres con medición de fuerza de contacto.

Todos los estudios publicados coinciden en que la mayoría de recurrencias suceden durante el primer año, con un descenso posterior de un 3-9% anual^{498,499}. Nuestro caso no es una excepción, y tras un 20% de recurrencias en el primer año, estas presentan un aumento de un 4,2% anual.

Parece que la tendencia de la recurrencia de FA sigue el mismo patrón con RDF y crioablación, pero de momento no se dispone de estudios comparativos directos con resultados a muy largo plazo. Lo habitual es la descripción de la tasa de éxito a 1 año o 18 meses, y a este tiempo, la inmensa mayoría de estudios y metaanálisis demuestra una efectividad similar para ambas fuentes^{254,255,339,422,435,452,480,484,500}. Entre estos estudios, la tasa de éxito descrita para pacientes con FA paroxística tras 12-18 meses de seguimiento medio ronda entre un 65,4-80,1% y un 60,1-81,3% para la crioablación y la RDF respectivamente^{255,339,422,456,480,484,501}. Los estudios comparativos con mayor tiempo de seguimiento son dos estudios observacionales realizados en pacientes con FA paroxística, el retrospectivo de Kardos et al. y el prospectivo

pareado por puntaje de propensión de Knetch et al., que cuentan con 24 y 28 meses de seguimiento medio. Los primeros describen tasas de éxito de un 67% para la crioablación y de un 65,5% para la RDF (con el uso del B2G y catéteres con fuerza de contacto), mientras que los segundos muestran un 55% y 56% de pacientes libres de FA (con el B1G y sin la nueva tecnología de RDF). Además, cabe resaltar que en este último estudio el éxito agudo intraprocedimiento se consiguió en un 72% de los pacientes, cifra inferior a lo habitual.

Por otro lado, cabe destacar que a pesar de que todas las recurrencias se cuentan como "fracasos" del procedimiento, pueden presentar muy diversas características que los diferencian. En nuestro estudio, 11 de los 61 pacientes con recurrencias (18%) presentaron un único episodio de FA (9 de ellos sin FFAA) y 6 más presentaron menos de un episodio de recurrencia anual (9,8%). Este perfil de diferentes patrones ha sido previamente descrito en otros estudios^{300,502}, y conlleva una importante implicación terapéutica. Además hay que tener presente que el objetivo de la ablación es la mejoría sintomática, por lo que estos pacientes, a pesar de no estar "curados", reflejan algún grado de éxito del procedimiento. Probablemente debido a estos matices, una de las definiciones de éxito de la FA es la disminución de la carga arrítmica, objetivo que parece más real que la completa desaparición de eventos en al menos un subgrupo de pacientes.

También resulta de interés la baja tasa de flúter de los pacientes sometidos a crioablación. En nuestro estudio solo dos de los 61 pacientes (3,27%) presentaron recurrencias en forma de flúter atípico. Esta baja incidencia de arritmias que no son FA ha sido descrita previamente con la crioablación, y es significativamente menor que con el uso de la RDF, con la que se han descrito cifras de hasta un 31%⁵⁰³. A pesar de que las lesiones por fuera de las VP también pueden contribuir a su creación, estudios que solo incluyen el aislamiento de las VP también muestran una menor tasa con el uso de crioenergía^{255,483}. La estabilidad del sistema de crioablación permite lesiones más homogéneas, mientras que las lesiones punto a punto de la RDF parecen más susceptibles para crear "gaps" que pueden facilitar estas arritmias⁴⁸³, normalmente derivadas de microentradas alrededor de las VP o macroentradas alrededor de barreras anatómicas. Además, pueden presentar una respuesta ventricular

más elevada, por lo que pueden ser incluso más sintomáticas que la propia FA⁵⁰⁴.

Por último, no se debe olvidar que resulta prácticamente imposible contabilizar todas las recurrencias de FA, sobre todo si tenemos en cuenta que muchos pacientes recurren con episodios asintomáticos^{303,304,505}. A mayor tiempo de monitorización, mayor probabilidad de detectar recurrencias, tanto sintomáticas como asintomáticas. En este contexto, ha sido demostrado que una monitorización inferior a 4 días subestima una elevada proporción de recurrencias^{305,506}, y que el Holter de 7 días de duración, sistema que hemos empleado en nuestro estudio se puede considerar un método de detección rentable^{306,307}. No obstante, dado que muy pocos utilizan métodos de detección implantables⁴⁸¹, nuestros resultados siguen siendo comparables a otros estudios en lo que a infraestimación de eventos se refiere.

1.3. Efectividad a largo plazo tras nuevos procedimientos de ablación

A pesar de que los resultados de un único procedimiento de ablación puedan considerarse aceptables, y dado que en la mayoría de pacientes con recurrencias se objetivan VP reconectadas, muchos de los pacientes con recurrencias se someten a nuevos procedimientos de ablación con el fin de "finalizar" el trabajo comenzado. Se estima que aproximadamente cada paciente se somete a una media de 1,3-1,5 procedimientos^{297,334}, con mejoría de los resultados tras los mismos⁵⁰⁷. En nuestro caso, 35 pacientes fueron sometidos a nuevos procedimientos, lo que supone un 20,6% y tras una media de 1,2 procedimientos por paciente, el porcentaje de pacientes libres de FA aumentó de un 64% a un 78%. Cifras similares se han descrito con la crioablación a largo y corto plazo con el uso de ambas generaciones de balón. En la serie de Vogt et al.⁴²⁶ el 24% de los 541 pacientes fueron sometidos a nuevos procedimientos, aumentando el éxito de un 61,6% hasta un 74,9%, 76,2%, y 76,9% tras 1, 2 y 3 nuevos procedimientos. Los estudios a un año con el B2G también reflejan mejoría de los resultados, con un aumento de un 71,6% a un 84,3% de éxito tras someter a nuevos procedimientos a un 16,6% de pacientes en la serie de Miyazaki et al.⁵⁰⁸.

Resultados similares han sido descrito para pacientes sometidos a ablación con RDF, con un aumento de éxito de un 59% a un 79-81% tras nuevos

procedimientos de ablación en pacientes con FA paroxística^{297,299}, y con un 10-37% de pacientes sometidos a nuevos procedimientos^{2,299,509}.

Por otro lado, a pesar de que realizar nuevos procedimientos de ablación resulte una actitud generalizada, últimamente se han publicado datos que describen una menor necesidad de segundos procedimientos con el uso de la crioablación. Un subanálisis del Fire and Ice demostró que un 11,8% de pacientes precisaron de una nueva ablación frente a un 17,6% en el brazo de la RDF ($p=0,03$) y Straube et al., también mostraron una tendencia (aunque no significativa) a una menor necesidad de menos procedimientos (6% vs 14,6%)³³⁹.

Otra cuestión a mencionar es la fuente de energía que se ha de emplear para segundos procedimientos. Tras un primer procedimiento de crioablación, la mayoría de centros que han publicado sus resultados optaron por la RDF^{431,432,445,510,511}. En nuestro caso se decidió la fuente de forma individualizada, y optamos por RDF en 21 de los segundos procedimientos y por la crioablación en 14, sin diferencias en resultados posteriores (38,1% en los que se utilizó RDF recurrieron tras este segundo procedimiento frente a un 33,33% en los que se optó por crioablación, $p=1$). Al igual que nosotros, el grupo de Vogt empleó una estrategia individualizada, con tasas de éxito similares para las dos tecnologías. En otro estudio publicado por Schade et al., los 47 segundos procedimientos fueron realizados de nuevo con crioablación con un éxito de un 60%⁵¹². Probablemente una nueva crioablación sea suficiente cuando se prevé reaislar las VP en pacientes con FA paroxística, mientras que la RDF sería la elegida ante la idea de realizar otras intervenciones, por las características de la primera ablación (dificultad para ocluir/aislar alguna VP), así como por el tipo de recurrencia (aunque otro tipo de intervenciones más allá del reislamiento de las VP incluso en un segundo procedimiento no esté demostrado). Por otro lado, dado que las nuevas generaciones de balón presentan baja tasa de reconexiones de VP^{406,409,513}, hacen falta más estudios para dilucidar la fuente de energía más óptima para segundos procedimientos.

1.4. Seguridad de la crioablación

La ablación con catéter de la FA es una de las intervenciones más complejas que se realizan en los laboratorios de electrofisiología, por lo que no es de extrañar que sus riesgos sean superiores a los de otros sustratos arrítmicos. En general, la

cifra de complicaciones mayores (definida como aquellas que resultan en daño permanente o muerte, requieren intervención o prolongan la hospitalización más de 48 horas²) descritas ronda entre un 2,5-7%^{91,200,262}.

En nuestro estudio, un total de 17 pacientes presentaron 20 complicaciones durante un total de 207 procedimientos, lo que supone un 10% de complicaciones por paciente y 9,7% por procedimiento. La cifra pueda parecer elevada debido al hecho de haber contabilizado todos los efectos adversos. Si únicamente contamos las complicaciones mayores, la cifra desciende a 8 complicaciones (3,86%) en 7 pacientes (4,11%), cifra comparable al resto de publicaciones, y únicamente 2 pacientes (1,17%) presentaron efectos adversos "MACE". Además, cabe subrayar que la mayor parte de nuestras complicaciones, concretamente las sucedidas a un 6% de los pacientes y en un 5% de los procedimientos, corresponden a complicaciones no exclusivas de la ablación de FA. Entre ellos destacan las complicaciones vasculares (3 fístulas, 2 pseudoaneurismas y 1 hematoma) con una incidencia de 3,5% por paciente y 2,9% por procedimiento, cifra ligeramente superior a lo descrito para este tipo de procedimiento, que ronda entre un 1% y un 1,8%^{411,422,514,515}. A pesar de que el calibre de 15 Fr que presenta el FlexCathTM parece que podría favorecer esta complicación, no se ha demostrado un aumento de la misma en comparación a procedimientos realizados con RDF^{422,516}. En nuestro caso tan solo el paciente con fístula y pseudoaneurisma simultáneos requirió tratamiento quirúrgico de la complicación, y no observamos diferencias entre hombres y mujeres, a pesar de que han sido más frecuentemente descritas en este último grupo por sus características anatómicas. Por otro lado, el uso de imagen ecográfica y la inserción de los catéteres por ambas venas femorales (en vez de dos punciones muy cercanas sobre la misma vena) podría asociarse a una menor tasa de complicaciones vasculares.

La incidencia del resto de complicaciones fue muy similar a la descrita en la literatura. La complicación más frecuente que se describe con la crioablación es la parálisis frénica, y fue también la más frecuente en nuestro estudio. Se objetivó en 6 pacientes (3,5%) en un total de 185 procedimientos (3,2%), lo que parece una incidencia aceptable. En esta línea, un reciente metaanálisis de FA paroxística describe una incidencia de un 3,3%⁴³⁵. Además, únicamente uno de ellos persistió más allá de 1 año (0,6%), cifra acorde a lo publicado hasta el

momento^{423,455}. Se postula que esta baja incidencia de parálisis persistente se debe al mecanismo de degeneración Walleriana con alto potencial regenerativo⁴⁵³.

A pesar de la diversidad de resultados entre diversos grupos, en general se describe un mayor riesgo de parálisis frénica para el B2G^{517,518}. Así, el metaanálisis de Andrade et al. arroja cifras de 6,34% para el B1G, mientras que se describen tasas entre un 3,5 y 19% para el B2G^{413,519}. En nuestra serie, hubo un caso con el B1G y 5 con el B2G, diferencia que no resulta significativa, probablemente por el bajo número de pacientes y eventos. Tampoco evidenciamos diferencias significativas en cuanto al tamaño del balón (2,4% con el B28 frente a un 6,5% con el 23), a pesar de que en principio el riesgo parece mayor con el uso del balón más pequeño^{418,420,520}. Este hecho se ha explicado por una aplicación más distal en la VP⁵²¹, aunque el uso exclusivo del B28 no ha eliminado esta complicación⁵²². La sobredimensión del balón puede resultar en una distorsión mecánica de la VP que provoque una menor distancia al nervio, y su impacto físico puede producir parálisis⁵²³. La forma y anatomía de la VP también pueden facilitar esta complicación, ya que un mayor ostium facilita un prolapso más distal del balón (mismo motivo que podría explicar la mayor incidencia con el B23), por lo que se aconsejan posiciones proximales en el abordaje de la VPSD^{459,524}. A pesar de adquirir esta y otras medidas para disminuir la tasa de parálisis frénica^{460,461}, su incidencia sigue siendo una limitación de la técnica, que aunque transitoria y aceptable, sigue requiriendo esfuerzos para poder disminuir su riesgo de aparición.

Por otro lado, nuestra única parálisis frénica persistente sucedió con el B28 de segunda generación en la VPID. Varias hipótesis pueden explicar este hecho: por un lado, a pesar de evitar posicionamientos avanzados en la VPSD de forma meticulosa puede que no procediésemos igual con la VPID por el menor riesgo que presenta y por otro, puede que variaciones anatómicas del nervio a la altura de la VPID facilitasen su daño persistente. Además, a pesar de que los estudios anatómicos muestran que el curso del nervio frénico es más cercano a la VP superior derecha que a la inferior derecha⁴⁵³, el B28 de nueva generación ha demostrado capacidad para producir lesiones más amplias y homogéneas que pueden aumentar las posibilidades de lesión nerviosa con aplicaciones en esta VP⁵²².

El taponamiento cardiaco sucedió en dos procedimientos de crioblación (0,9%) y se resolvió en el laboratorio tras pericardiocentesis urgente sin necesidad de más intervenciones. Los dos ocurrieron en los primeros 50 casos con el B1G, y en probable relación a la manipulación de los catéteres. Estudios publicados hasta el momento presentan cifras de taponamiento similares, en torno a 0,8%^{411,435}. Por otro lado, hay metaanálisis que describen un mayor riesgo durante procedimientos con RDF^{422,484}. A pesar de no ser un hecho demostrado, es un dato a tener en cuenta, dado que el taponamiento constituye la primera causa de muerte por ablación de FA².

No hemos objetivado otras complicaciones graves como el ACV, la estenosis de VP o fístulas atrioesofágicas, estas dos últimas más relacionadas con la RDF aunque también descritas para la crioblación^{470,477}. Por último, a pesar de que también los fenómenos embólicos son raros, se han descrito hasta un 8,9% de lesiones asintomáticas por resonancia magnética un día después de la crioblación⁵²⁵, lo que subraya la exigencia de una meticulosa manipulación de los largos catéteres que se emplean en esta técnica. No obstante, no hemos realizado pruebas diagnósticas adicionales para detectar complicaciones que pueden cursar de manera asintomática, como pueden ser las úlceras esofágicas, la estenosis de VP o las embolias silentes, por lo que no podemos asegurar que no hayamos subestimado dichas complicaciones.

1.5. Relación de los síntomas con los resultados de la monitorización electrocardiográfica prolongada

Diversos estudios han mostrado que la tasa de episodios asintomáticos aumenta tras los procedimientos de ablación^{304,526,527}. Esto puede deberse al cambio de patrón de los episodios (más cortos, más lentos y/o más regulares)⁵²⁷, así como a modulaciones que la ablación pueda ejercer sobre el sistema nervioso autónomo²⁴⁴. En esta línea, se ha descrito que entre un 12%-47% de los pacientes pueden presentar episodios únicamente asintomáticos tras el procedimiento^{304,526,527}. Estudios más recientes describen que estos episodios son más frecuentes en pacientes que también presentan episodios sintomáticos⁵²⁷. En nuestro caso, ninguno de los 33 pacientes asintomáticos mostró recurrencias en el registro electrocardiográfico de 7 días. No obstante, no monitorizamos a todos los pacientes asintomáticos ni a los pacientes con

recurrencias documentadas, por lo que no podemos concluir la tasa total de eventos asintomáticos.

Por otro lado, entre los pacientes con palpitaciones no documentadas, el registro Holter de 7 días mostró recurrencias de FA hasta el momento no identificadas en dos pacientes (9,09%) y ritmo sinusal (aunque sin clínica en ese momento) en otros 15 (68,18%). En otros 5 pacientes (22,72%), la clínica que relataban los pacientes se correlacionó con episodios que no eran FA (concretamente extrasistolia supra o ventricular en 4 pacientes y taquicardia sinusal en otro). Cifras similares mostró el estudio de Tondo et al., en el que el 29% de los pacientes refería persistencia de los síntomas en ausencia de recurrencias arrítmicas⁵²⁸. Estos hallazgos subrayan la escasa correlación entre los síntomas y el tipo de recurrencia. Por otro lado, todos los pacientes que referían algún episodio arrítmico (aunque fuese muy ocasional) fueron incluidos en el grupo de pacientes con recurrencias no objetivadas, por lo que puede que hayamos infraestimado la capacidad del Holter de 7 días para dilucidar la causa de las palpitaciones no documentadas. En esta línea, conocer la verdadera naturaleza de los episodios muy esporádicos puede resultar dificultosa y requerir de otros sistemas cuando pueda ser necesaria alguna decisión terapéutica. No obstante, el hecho de que el tratamiento anticoagulante debe basarse en el riesgo tromboembólico del paciente y no en la presencia de recurrencias arrítmicas^{2,91}, y las palpitaciones muy esporádicas de nuestros pacientes fueron bien toleradas, no creemos que utilizar estrategias más invasivas hubiese cambiado el manejo de estos pacientes.

2.- OTROS HALLAZGOS

2.1. Variables relacionadas con las recurrencias tardías

El análisis multivariante por regresión de Cox ha mostrado como factores predictores independientes de las recurrencias tardías (más allá de los 3 meses): 1) el tipo de FA basal, 2) el tamaño de la AI, 3) el no aislamiento de la VPSD y 4) las recurrencias durante el periodo de *blanking*. Otros factores relacionados con las recurrencias en el análisis univariante han sido los años de evolución de la FA, el haber presentado episodios de insuficiencia cardiaca previos, el no aislamiento de la VPSI y la presencia de reconexiones intraprocedimiento, pero estas no alcanzaron significación estadística en el análisis multivariante.

Existen muchos estudios en relación a los predictores de las recurrencias de FA tras la ablación con catéter, realizados fundamentalmente tras procedimientos con RDF. Estos parámetros son importantes para seleccionar y/o anticipar los resultados de la ablación. Los factores predictores más establecidos tanto en estudios observacionales tras crioablación, como en revisiones sistemáticas y metaanálisis tras RDF incluyen la FA no paroxística y el aumento de tamaño de la AI^{2,428,529,530}. La HTA, la edad, la obesidad, los trastornos respiratorios del sueño (el SAOS moderado-severo), la presencia de fibrosis auricular detectada por resonancia magnética, la DM, la hipercolesterolemia, los años de evolución de la FA y los episodios arrítmicos durante el periodo de *blanking* también han mostrado predecir las recurrencias tardías, aunque estos hallazgos no son universales entre diversos estudios^{2,529,531-533}.

Nuestros resultados son acordes con lo descrito hasta el momento. La dilatación de la AI se ha mostrado como un importante predictor de recurrencias tardías (HR de 3,18; IC 95% 1,73-4,7; $p < 0,0001$). Y por otro lado, a pesar de que todos los pacientes de nuestra serie presentaban formas predominantes de FA paroxística, algunos de ellos habían presentado algún episodio persistente, lo que probablemente indica una mayor alteración de sustrato en este subgrupo de pacientes, con consecuente peor evolución. Un 80% de los 15 pacientes que habían presentado algún episodio persistente recurrió, frente a un 31,61% de pacientes con formas únicamente paroxísticas, con un HR de 2,81 (IC 95% 1,4-5,66, $p=0,003$). Ciertamente es que estos resultados resultan sorprendentemente malos incluso para formas puramente

persistentes. No obstante, son muy pocos pacientes, por lo que hay que tomar estos datos con cautela. De hecho, ante la evidencia de que el aislamiento de las VP puede ser igual de efectivo que ablaciones más extensas⁵³⁴, la crioablación parece una alternativa atractiva también para este tipo de FA. Los estudios realizados hasta el momento en pacientes con sólo FA persistente (prácticamente todos con el B2G) estiman tasas de éxito entre un 59-82% a 12 meses (aunque incluyen un porcentaje elevado de pacientes bajo FFAA)^{415,416,440,441,535}. En esta misma línea, los dos estudios comparativos con RDF disponibles muestran cifras de éxito similares para las dos técnicas^{536,537}. Dado que son pocos los datos disponibles, se esperan los resultados de los múltiples estudios en marcha que corroboren la eficacia de la crioablación en pacientes con FA persistente.

Otro factor que ha mostrado una asociación independiente con las recurrencias en nuestro estudio ha sido el no aislamiento de la VPSD. En el análisis univariante el aislamiento de ambas VP superiores mostró relación con las recurrencias tardías, aunque sólo el de la VPSD mantuviese una relación significativa en el análisis multivariante. Anatómicamente las VP superiores presentan un grosor mayor de extensiones miocárdicas⁵³⁸ y se consideran más arritmogénicas que las inferiores^{44,539}. Además, hay estudios que sugieren una más compleja disposición de los miocitos en la VPSD, con mayores propiedades de anisotropía⁴⁹. Esto, unido a que no conseguimos el aislamiento de una única VPSI (por complicación previa) frente a 7 VPSD (2 de ellas por complicaciones) puede explicar los resultados.

Las recurrencias intraprocedimiento y durante el periodo de *blanking* también han mostrado una asociación significativa con las recurrencias a largo plazo (en el análisis univariante y multivariante respectivamente). De hecho, el segundo ha resultado ser un potente predictor independiente, con un HR de 3,94 (IC 95% 2,27-6,82, $p < 0,0001$). Analizaremos estos aspectos con más profundidad más adelante.

El haber presentado episodios de insuficiencia cardiaca también ha presentado relación con las recurrencias tardías. Este hecho ha sido relacionado con la progresión del sustrato arritmogénico, lo que provocaría más recurrencias en ese subgrupo de pacientes⁵⁴⁰. No obstante, dado que únicamente dos pacientes habían presentado cuadros de insuficiencia cardiaca, a pesar de que esta

variable muestra relación significativa en el análisis estadístico, su valor es limitado.

Por último, la generación de balón utilizado ha mostrado diferencias significativas en relación al éxito a largo plazo (47,54% de recurrencias con el B1G frente a un 29,36% con el B2G, $p=0,01$; OR 2,18; IC95% 1,13-4,18; $p=0,019$), pero esta diferencia no se mantuvo en el análisis de regresión de Cox. A pesar de que los mejores resultados con el balón de nueva generación son evidentes⁵⁴¹, los pacientes en los que se utilizó el B1G contaban con un mayor seguimiento ($58,9 \pm 8$ meses frente a $34,2 \pm 8,4$ meses), lo que puede explicar esta discordancia. Además de esperar a tener un mismo seguimiento de los pacientes para poder valorar los resultados, no debemos olvidar que nuestro estudio se trata de un estudio observacional no diseñado para buscar diferencias.

2.2. Recurrencias en el periodo de *blanking*

Nuestro estudio ha mostrado varios aspectos relevantes en relación a las recurrencias que suceden en el periodo de *blanking*: 1) que son frecuentes tras el procedimiento de crioablación, 2) que aumentan el riesgo de recurrencias posteriores y 3) que prácticamente todos los pacientes con recurrencias en el segundo y tercer mes presentan recurrencias tardías (92 y 96% respectivamente).

La mayoría de estudios referentes a las arritmias que suceden en el periodo de *blanking* (también denominadas arritmias del postprocedimiento inmediato o recurrencias tempranas) proceden de procedimientos realizados con RDF. En ellas describen cifras variables que oscilan entre un 16 y 65% (media de 38%)²⁹⁶. En un principio parece que el mecanismo por el que la RDF y la crioenergía producen la lesión podrían suponer una menor incidencia de arritmias en el periodo de *blanking* con el uso de esta segunda fuente^{542,543}, pero esto no ha sido validado por los pocos estudios que han descrito este fenómeno tras la crioablación de FA paroxística. Andrade et al. describen un 50% de recurrencias en un estudio prospectivo con el B1G en 163 pacientes⁵⁴⁴. Con el B2G, dos estudios retrospectivos muestran datos muy dispares. A pesar de utilizar la misma estrategia de ablación, Mugnai et al. refieren una tasa de 9% en 331 pacientes⁵⁰⁰, mientras que Miyazaki et al. declaran un 42% de recurrencias en

108 pacientes⁵⁰⁸. Nuestros resultados de un 40% de recurrencias tempranas son más acordes con este segundo estudio, y se explica su elevada cifra debido a una monitorización más extensa de los pacientes durante este periodo.

Al igual que en todos los estudios previamente mencionados, la mayoría de las recurrencias en nuestro estudio sucedieron durante el primer mes, y 30 de los 57 pacientes (52,63%) con recurrencias en esta primera fase del periodo de *blanking* no volvieron a presentar más recurrencias tras el mismo (con un seguimiento superior a lo descrito en estudios de crioablación previamente mencionados). Ha sido postulado que las arritmias de la fase inicial del periodo de *blanking* pueden responder a mecanismos potencialmente reversibles en relación al procedimiento²⁹⁶, ya que la manipulación de los catéteres y la ablación conllevan un daño miocárdico agudo que produce una respuesta inflamatoria, no inherente a la fuente de energía⁵⁴⁵. Asimismo, durante el procedimiento se producen modificaciones del sistema nervioso autónomo que alteran la conducción miocárdica y la refractariedad. Oswald et al. analizaron estas modificaciones tras la crioablación, y objetivaron un significativo descenso transitorio en la variabilidad de la frecuencia cardiaca que relacionaron con un descenso de la actividad vagal y predominio simpático⁵⁴⁶. Además este fenómeno sucedía sobre todo en el primer mes, lo que facilitaría la aparición de FA durante ese periodo.

A diferencia de la primera fase, las recurrencias más tardías (aunque dentro del periodo de *blanking*) parecen más atribuibles a reconexiones de VP o alteraciones de sustrato. En este sentido, los factores de riesgo convencionales para recurrencias tardías (como la HTA, duración de la FA o la presencia de cardiopatía estructural) también han sido descritos como predictores de las recurrencias de esta fase del *blanking*²⁹⁶, lo que podría indicar un mismo mecanismo de producción.

Aún no queda claro el tiempo para definir el periodo de *blanking*, dado que en la literatura hay datos discordantes al respecto. Algunos estudios realizados tras RDF muestran que hasta un 60% de pacientes se mantiene libre de FA tras sufrir recurrencias tempranas^{303,547}, mientras que otros refieren que la tasa de pacientes sin FA es inferior a un tercio (en torno a un 30%)^{548,549} o incluso suponen una minoría de un 9%⁵⁵⁰. Estos resultados tan dispares pueden guardar relación con los diferentes protocolos de seguimiento, diferentes tipos de FA y

definiciones inconsistentes acerca de la recurrencia de FA. Otros autores marcan en 6 semanas el límite de tiempo que diferenciaría las recurrencias transitorias de las persistentes, tanto con RDF⁵⁵¹ como con crioablación⁵⁰⁰. Nuestros datos también irían a favor de acortar este periodo. A pesar de que de el 42% de los pacientes con recurrencias durante el periodo de *blanking* se mantiene libre de FA a largo plazo, el análisis multivariante confirma que el hecho de presentar recurrencias tempranas aumenta de forma significativa el riesgo de padecerlos de forma tardía (HR de 3,94; IC 95% 2,27-6,82; $p < 0,0001$). Acorde a este dato, en otros estudios las recurrencias tempranas han demostrado ser los predictores más potentes de recurrencias posteriores (HR de 7,2; IC 95% 2,75-19,01; $p < 0,0001$ en el estudio de Miyazaki et al.⁵⁰⁸). Además, este riesgo aumenta mucho en aquellos con arritmias en el segundo y tercer mes, ya que prácticamente siempre presentan recurrencias tardías. Concretamente, el 92% y el 96% de los pacientes con recurrencias en el segundo y tercer mes de nuestro estudio continúan con episodios. Esta diferencia se debe probablemente a que tal como se ha descrito previamente, los episodios durante el actualmente establecido periodo de *blanking* no comparten el mismo mecanismo fisiopatológico.

Otra cuestión no resuelta es la actitud ante las recurrencias tempranas. Algunos autores han demostrado una excelente evolución de los pacientes sometidos a nuevos procedimientos durante el propio periodo de *blanking*. En el estudio de Andrade et al., un 30% de los pacientes con recurrencias tempranas fueron sometidos a una segunda ablación con un 100% de éxito a los 12 meses. No obstante, y a pesar de que el 52% de los pacientes presentaba alguna VP reconectada, hay que tener en mente que probablemente una parte de los pacientes hubiese permanecido asintomático, por lo que hay que poner en balanza el riesgo que supone un procedimiento invasivo en pacientes "potencialmente asintomáticos" en un futuro frente a una estrategia más conservadora.

Lo que sí que parece razonable en vista de nuestros resultados de la capacidad predictiva de los episodios durante el periodo de *blanking*, es una monitorización más estrecha durante este, así como una mayor vigilancia posterior a aquellos que presentan FA durante la misma. El uso de FFAA durante el primer periodo ha demostrado reducir las recurrencias durante el mismo,

pero no ha demostrado una reducción de las arritmias a los 6 meses⁵⁵². En parte, nuestra estrategia de no utilizarlos podría servir para identificar más recurrencias tempranas y en consecuencia predecir las tardías. No obstante, hacen falta estudios randomizados a gran escala para corroborar todos estos datos.

2.3. Balón de primera generación vs balón de segunda generación

El análisis comparativo entre las dos generaciones de balón en nuestro estudio ha mostrado: 1) unos resultados agudos similares, aunque a expensas de un tiempo de crioablación y de escopia mayor con el uso del B1G, 2) ausencia de diferencias en la tasa de complicaciones, 3) menos recurrencias con el B2G aunque sin diferencias en el análisis de regresión de Cox, y 4) menos VP reconectadas en los segundos procedimientos en los pacientes en los que se utilizó el B2G en la ablación índice.

El éxito agudo del procedimiento de crioablación se define como el aislamiento de todas las VP, y esto se consigue en prácticamente todos los casos con ambas generaciones de balón^{378,412,420,431,433} (aunque en algunos casos que permitían ablación focal añadida refieren menor necesidad de la misma con el B2G^{378,437}). En nuestro caso aislamos el 95,43% y el 96,45% de las VP con el B1G y B2G respectivamente, que corresponde a un 86,88% y un 88,07% de los pacientes ($p=0,82$), sin uso de ablaciones focales y con VP no aisladas por complicaciones que obligaron a suspender el procedimiento distribuidas de forma similar en ambos grupos. El éxito del B1G descrito en la literatura es variable entre un 87%-100%^{401,425,431,433} y aunque muchos refieran el aislamiento de todas las VP con el B2G^{378,433,437}, hay otros con cifras ligeramente inferiores, con cifras entre un 93 - 98%^{431,434}. En estos estudios, igual que en el nuestro, las VP derechas (sobre todo la inferior) fueron las que no se pudieron aislar. No sabemos si haber intentado aislar estas VP con otro tamaño de balón hubiese cambiado los resultados, ya que se logró el aislamiento de todas las VP con el uso de ambos balones. En este aspecto, a pesar de que muchos centros utilicen exclusivamente el B28, hay autores que admiten la necesidad de adecuar el tamaño del balón para conseguir mejores resultados agudos⁴³⁷.

A pesar de que ni estudios observacionales ni los metaanálisis hayan encontrado diferencias en relación al éxito agudo entre ambas generaciones de

balón, sus características han mostrado mejoras durante el procedimiento. Así, la expansión de la zona de congelamiento del B2G demostró mejorar el contacto tisular a pesar de orientaciones no óptimas, con consecuente producción de lesiones más homogéneas, lo que se tradujo en un menor tiempo hasta conseguir el aislamiento de las VP^{378,430,434}, una mayor tasa de aislamiento mediante una única aplicación^{378,465}, así como en una disminución del tiempo de escopia y de procedimiento⁵¹⁷. Acorde con esto, nuestros tiempos de crioablación y escopia fueron más cortos con el uso del B2G, si bien la diferente estrategia empleada con ambas generaciones puede limitar la validez de este hallazgo. Por este mismo motivo, no podemos comparar la tasa de aplicaciones únicas por VP.

La tasa de complicaciones generales y la incidencia de parálisis frénica no mostró diferencias significativas en nuestro estudio, aunque de las 6 parálisis frénicas, una sucedió con el B1G y 5 con el B2G (1,7% y 4,5 %, $p = 0,43$). No obstante, estudios con mayor muestra y metaanálisis han demostrado que con el balón de nueva generación es más frecuente esta complicación^{457,458,517}, por lo que puede que quizás con mayor número de casos hubiera habido diferencias significativas.

Las mejoras técnicas del B2G también han acarreado una menor tasa de recurrencias en el seguimiento, aunque los datos de algunos grupos que los han comparado no han alcanzado significación estadística^{431,518}. En nuestro caso, a pesar de que los pacientes en los que se utilizó el B1G mostraron más recurrencias (47,5% vs 29,4%, $p = 0,0017$) y la diferencia fuese significativa en el análisis de regresión logística (OR 2,18; IC95% 1,13-4,18; $p = 0,019$), estas no se mantuvieron en el análisis de regresión de Cox, probablemente debido a que los pacientes del grupo del nuevo balón presentaban un menor tiempo de seguimiento, aunque más largo que lo que habitualmente se describe en la literatura. De hecho, la mayoría de estudios que presentan los datos de seguimiento a largo plazo con el B2G se limitan a 12 meses^{431,433,465,518}. A este tiempo, el éxito que describen en pacientes con FA paroxística es de un 80 - 84%⁵⁴¹, similar a nuestros resultados (81,65%). También cabe mencionar, que nuestra tasa de éxito del B1G a 12 meses fue de un 80%, cifra similar a lo que describen otros autores^{431,437}, y mejor que lo que refieren aquellos que han encontrado diferencias significativas entre ambas generaciones de

balón^{432,465,518}. Debido al limitado tiempo de seguimiento del nuevo balón, y a pesar de que todos los datos parecen indicar una mejor evolución a largo plazo, el paso del tiempo y la evidencia que aporten nuevos estudios son necesarios para afirmar que la efectividad del B2G es significativamente mejor que el de su predecesor.

Por último, las mejoras termodinámicas también parecen asociarse a una mayor durabilidad de la lesión. Esto es evidente al comparar la tasa de reconexiones en aquellos pacientes sometidos a nuevos procedimientos^{405,407}. También observamos dichas diferencias, aunque en nuestro caso sin significación estadística ($2,57 \pm 0,96$ VP reconectadas con el B1G y $1,81 \pm 1,22$ VP en aquellos en los que se utilizó el B2G, $p=0,085$).

2.4. Balón de 28mm vs balón de 23mm

No hemos objetivado diferencias significativas entre los dos tamaños de balón en la efectividad a largo plazo, en la incidencia de parálisis frénica ni en el aislamiento agudo, aunque en un 9% de los casos hemos tenido que emplear el B23 para conseguir este último objetivo.

A pesar de que existen dos tamaños de balón, el B28 es el que mayor aceptación ha tenido y en consecuencia el que más se menciona en los artículos sobre crioablación, aunque con algunos matices relacionados con la generación del balón. Con el B1G, algunos operadores optaron por el uso exclusivo del B28 y otros adoptaron el uso de ambos balones. Los defensores de la segunda opción hacían énfasis en su potencial para conseguir mejores resultados a largo plazo^{426,553}, mientras que los que abogaban por la primera remarcaban una lesión más amplia con el B28 (demostrado por mapeo electroanatómico⁵⁵⁴) y una mayor tasa de parálisis frénica con el B23. La mayor incidencia de parálisis se relacionó con una inserción más distal en la VP del balón más pequeño⁵²¹, por lo que se postuló que el riesgo se podría minimizar con el uso exclusivo del B28^{515,521}. No obstante, la evidencia ha puesto en duda la validez de esta afirmación. Aunque la incidencia de parálisis con el balón más pequeño es innegable, el uso exclusivo del B28 no eliminó esta complicación^{457,517}. Dado que garantizando que el diámetro del balón exceda al de la VP puede evitar su posicionamiento distal, los grupos de Vogt y Nadjl demostraron que el B23 se podía utilizar de forma segura para tratar VP menores de 18 o 20mm^{426,555}.

Tomando datos conjuntos, se propuso un ratio balón-VP de 0,9 para el B28 y de 0,8-0,85 para el B23. Otros autores defienden el uso de imagen pre o intraprocedimiento para guiar la elección, optando por el B23 en caso de diámetros menores a 20mm y por el B28 para diámetros mayores⁵⁵⁶.

Con las mejoras en el diseño del B2G, el alineamiento coaxial con el ostium de la VP se convirtió en algo menos importante. Comparando ambas generaciones, el flujo de N₂O se mantuvo igual para el B23 de nueva generación, mientras que aumentó en un 16% para el B28⁵⁵⁷. Knecht et al. analizaron la magnitud de hielo que se formaba con este nuevo diseño, y observaron que el área era significativamente mayor para el B28 pero no para el B23 (ya que en la primera generación el área ya estaba cubierta)⁵⁵⁸. Estudios in vivo demostraron una lesión más antral con el B28 que podía explicar su mayor eficacia, aunque con una mayor distancia desde el ostium de la vena al área de necrosis, indicando la dificultad de prolapsar el balón en la VPID (que suele ser más pequeña)^{397,444}. Un estudio animal mostró diferentes características termodinámicas de los dos tamaños, con lesiones más oclusivas y temperaturas más bajas con el B23 (aunque este tamaño sólo se empleó en las VP inferiores) y lesiones más antrales aunque más superficiales con el B28³⁹⁹, por lo que aconsejan el uso del balón más pequeño para VP pequeñas. No obstante, debido a la mayor formación de hielo también vieron una tendencia a un tiempo de recalentamiento más prolongado con este balón, parámetro que más tarde se ha visto que es de importancia en lesiones duraderas³⁸¹. Además, con el B2G y especialmente con el B23 se evidenciaron aún más parálisis frénicas. Con todo ello, la mayoría de operadores muestran estudios realizados exclusivamente con el B28, mostrando tasas de aislamiento agudo (sin necesidad de lesiones focales) de un 99-100% de los casos^{376,446}.

Nuestra estrategia consistió en la elección del tamaño del balón en función de los datos obtenidos durante la angiografía auricular. Con esta metodología optamos por el B28 en un 73% de los casos y por el B23 en un 18%. No obstante, en un 9% de los casos en los que inicialmente se optó por el B28 se requirió del uso del balón más pequeño para aislar satisfactoriamente alguna VP (11.5% y 7% con el B1G y B2G respectivamente), lo que sucedió principalmente con las VP inferiores. En la mayoría de VP no aisladas utilizamos el B28, aunque la diferencia no fue significativa (4,69% y 2,4% de VP no aisladas con el B1G con el

B28 y B23 respectivamente y 2,4% y 3,3% de VP no aisladas con el B2G con el B28 y B23 respectivamente, $p=0,45$, con una incidencia de VP no aisladas por complicaciones similar en los grupos). Otros centros que emplean nuestra misma estrategia admiten la necesidad del B23 también con el B2G en un 6-34% de los casos, y el uso de ambos balones en 2-21%, consiguiendo muy buenos resultados agudos con este balón, aunque no describen diferencias a largo plazo^{431,437}.

En relación a los resultados a largo plazo, las curvas de supervivencia no muestran diferencias significativas entre los tamaños de balón elegidos con las recurrencias a largo plazo, aunque con algunos matices. Con el B1G, un 50%, 68,8% y 28,6% de los pacientes se encontraban libres de FA con el B28, B23 y ambos balones respectivamente. La diferencia no resulta significativa, pero parece favorable para el uso del balón más pequeño. No obstante, los resultados van en contra de lo descrito por los grupos que defienden el uso de los dos balones^{426,555}, aunque el número tan bajo de pacientes, siete, puede explicar esta discordancia. Con el B2G, la tasa de pacientes libres de FA fue de un 72,1%, 53,3% y 87,5% con el con el B28, B23 y ambos balones respectivamente. En este caso, el uso de ambos balones parece la mejor estrategia, mientras que el balón más pequeño parece la menos efectiva, aunque la diferencia en nuestro estudio no alcanzara significación estadística. Aunque hay que tener en cuenta que sobre todo el grupo de pacientes en los que utilizamos el doble balón es muy poco representativa por su bajo número, las mejoras del B2G y los efectos derivados de una lesión más antral del B28 podrían justificar las diferencias observadas. Por otro lado, el hecho de que los grupos que utilizan ambos balones con el B2G no describan los resultados en relación al tamaño, puede ser debido a la ausencia de diferencia entre ellas en muestras mayores.

En cuanto a los resultados de los segundos procedimientos, no se ha demostrado diferente tasa de reconexión entre diferentes tamaños de balón³⁸¹.

Con todo lo previamente expuesto, y a falta de más evidencia al respecto, la elección del tamaño parece más una elección personal del operador durante el procedimiento.

2.5. Las variantes anatómicas y pruebas de imagen previas al procedimiento

La presencia de TC es la variante anatómica más frecuente en los estudios de crioablación, llegando hasta cifras de un 27-34% en algunas series^{448,518}. No obstante, a pesar de que en principio se considera TC cuando la VPSI y VPPI confluyen en un único tronco antes de penetrar en la AI, se han utilizado diversas definiciones para referenciarlo^{447,559}, e incluso hay estudios que refieren que su presencia puede no ser evidente ni siquiera en estudios de imagen previos como TAC o RMN bidimensional⁵⁶⁰. Por estos motivos, puede que nuestra definición de TC (basada en angiografía, descrita en el apartado de definición de las variables, página 96), no haya sido siempre acertada. Basados en nuestra definición, identificamos 36 pacientes con TC izquierdo (21,18%), de los que 16 (9,41%) eran TC extracardiacos que se trataron como una única VP. Se puede considerar una tasa "normal", que entra dentro de la variable prevalencia reflejada en los estudios, situado entre un 4-34%^{398,432,465,518,561}, aunque la mayoría de ellos ofrece pocos detalles relacionados con el abordaje o resultados de los mismos.

En los inicios de la crioablación, el grupo de Ahmed alertó sobre la dificultad de abordaje del TC⁵⁶⁰. Años después, Kubala et al. describieron una peor evolución a 13 meses de los pacientes con TC (presente en 30 de los 118 pacientes de su serie⁴⁴⁷, a pesar de haber conseguido el aislamiento agudo en 90% de los mismos. Explican la discrepancia por dificultades tanto como para asegurar su aislamiento como para conseguir lesiones circunferenciales por su mayor diámetro. Poco después, Sorgente et al. no objetivaron diferencias en la oclusión de los TC (requisito para conseguir un aislamiento duradero), por lo que en contra de lo descrito previamente, concluyeron que la presencia de TC no debía ser una contraindicación para la crioablación⁴⁴⁸. En la misma época, Defaye et al. publicaron sus resultados, en los que no mostraban diferencias a medio plazo en pacientes con TC⁴²⁵. En la misma línea, otros autores presentaron similares conclusiones^{423,427}, aunque ellos mismos admiten que sus resultados se deben interpretar con cautela debido al bajo número de VP "no habituales" que presentaban.

Con la llegada del balón de nueva generación, los inconvenientes de tratar variantes anatómicas se disolvieron más aun, ya que sus características

permiten un mejor contacto con la VP a pesar de antros pulmonares de formas no comunes. Puede que este sea el motivo por lo que a pesar de describir la presencia de variantes como el TC izquierdo, la mayoría de autores no mencionan sus resultados agudos en este subgrupo ni especifican su curso^{398,465,518,561}. Khouery es uno de los pocos que hacen mención a la presencia del TC⁵⁶², afirmando que su presencia no debería contraindicar la crioablación. Argumenta esta afirmación por el uso generalizado del B28 (capaz de producir lesiones antrales amplias), por la posibilidad que ofrece el catéter para avanzarlo en diferentes ramas (y así solventar las dificultades de un ostium grande) y por las mejoras termodinámicas del B2G.

Al igual que lo que describen la mayoría de autores mencionados, nuestro estudio confirma la ausencia de diferencias en el resultado agudo y a muy largo plazo, tanto en los pacientes con TC general (61,11% de pacientes libres de FA en este grupo a 43 meses frente a 64,93%, $p=0,67$) como en los pacientes con TC extracardiaco (62,5% frente a 64,29%, $p=0,61$). Estos resultados se mantienen con ambas generaciones de balón.

Por otro lado, los estudios de segundos procedimientos que comparan la RDF y la crioablación muestran una mayor reconexión del TC con esta segunda técnica⁴⁰⁹, por lo que proponen utilizar RDF ante esta variante. En nuestro caso, todos los pacientes con TC con recurrencias sometidos a segundos procedimientos mostraron reconexiones en esta VP, pero se trata de un número tan bajo de pacientes que ello impide generalizar los resultados. Además, este hecho no invalida que un 61,11% y un 62,5% de pacientes con TC (general y extracardiacos) se mantuviesen libres de FA en el seguimiento a muy largo plazo.

Otras variables anatómicas que se ha postulado que se relacionan con una peor evolución con la crioablación son el grado de ovalidad de las VP⁴⁴⁹, la presencia de un ridge lateral y agudo entre las VP izquierdas y la orejuela, una carina aguda entre las VP izquierdas, y un ángulo no perpendicular de la VPID y su ramificación precoz con cambios en el ángulo de su eje⁴⁵⁰. Los autores que describen estos hallazgos defienden la importancia de la anatomía de cara al procedimiento, para lo que hacen defienden la necesidad de estudios de imagen tridimensional previos.

Es cierto que el operador debe enfrentarse a muchas variantes anatómicas de la

AI y VP, entre las que destaca en frecuencia la presencia de un TC izquierdo^{447,448}. Nosotros no solicitamos prueba de imagen previa al procedimiento de manera rutinaria, aunque en 22 pacientes sí disponíamos de la misma. A pesar de que algunos autores defiendan el uso de imagen coadyuvante para una mejor planificación del procedimiento y una mejor selección del tamaño del balón^{555,556}, no creemos que disponer de imágenes previas hubiese cambiado nuestra elección. Basado en el resultado de la angiografía intraprocedimiento se decidió la estrategia del mismo. En todos los pacientes se pudo realizar el procedimiento de crioablación y no tuvimos ninguna complicación derivada de esta maniobra. Otros operadores también aconsejan el empleo de pruebas de imagen intraprocedimiento como la ecografía transesofágica o intracardiaca para una mejor visualización de la oclusión y reducción del tiempo de escopia^{563,564}, estrategia que nos parece costosa e invasiva, al menos para su uso generalizado.

2.6. Reconexiones intraprocedimiento: el papel de la adenosina y el tiempo de espera

Este estudio representa una de las mayores muestras de pacientes a los que se ha administrado adenosina tras la crioablación. Nuestros resultados indican que: 1) la adenosina provoca baja tasa de reconexiones, 2) un 8,7% de VP presentan reconexiones tardías intraprocedimiento a pesar de test de adenosina negativo, 3) las reconexiones tardías aumentan a mayor tiempo de espera, y 4) la presencia de reconexiones tardías se relaciona con el riesgo de recurrencias posteriores.

La adenosina es capaz de restablecer la excitabilidad y conducción venoatrial por hiperpolarización de cardiomiocitos de las VP en presencia de lesiones no definitivas³¹⁴. Su uso para desenmascarar la conducción latente de las VP fue inicialmente descrita para la RDF³¹⁵, con una tasa de reconexiones entre un 21-35%^{316,317,319}. En general la eliminación de estas reconexiones se ha relacionado con una menor tasa de recurrencias clínicas de FA durante el seguimiento, tanto en estudios individuales^{316,318} como en un reciente metaanálisis que engloba 20 estudios con RDF⁵⁶⁵. No obstante, dicho metaanálisis no muestra diferencias en la evolución de los pacientes con y sin administración del fármaco. Explican esta discrepancia con un minucioso

análisis de los dos estudios randomizados con mayor número de pacientes (el estudio Advice, que muestra una reducción de la recurrencia de un 69% a un 42%, y el estudio Under-ATP que no muestra diferencias)^{316,319}.

La posibilidad de reducir las reconexiones tardías tras un procedimiento de crioablación con adenosina también ha sido motivo de estudio, aunque no hay estudios randomizados y los pocos publicados hasta la fecha cuentan con un número máximo de 56 pacientes⁵⁶⁶. En todos estos estudios se describen tasas de reconexión inferiores a lo descrito para la RDF, con cifras que oscilan entre el 4,6% y el 14% con el B1G^{321,566,567} y entre el 0% y el 5% con el B2G^{320,322,323,568}. La menor incidencia general se ha correlacionado con la capacidad de la crioenergía para crear lesiones más homogéneas^{385,569}, mientras que la mejora del diseño del balón explicaría la menor tasa con el B2G.

Nuestros datos corroboran los resultados previamente descritos en muestras más pequeñas, con un 3,5% de VP reconectadas tras adenosina (3,4% con el B2G en 101 pacientes). A diferencia de la mayoría de estudios, nuestra estrategia consiste en administrar el fármaco inmediatamente tras el aislamiento, lo que puede limitar la comparación. Con nuestra misma estrategia, Van Belle et al. detectaron un 8% de reconexiones tras adenosina (aunque con el B1G) y Tebbenjohanns et al. un 2% (en 188 VP con el B2G), cifra más similar a la nuestra.

Cabe destacar que a pesar de una respuesta negativa a la administración de adenosina, 30 VP (9%) mostraron reconexión en el remapeo final. Ciertamente es que haber administrado dosis fijas de adenosina y no variables en función de conseguir BAV (lo que se considera un requisito para desenmascarar la conducción latente⁵⁷⁰) puede haber influido en los resultados. No obstante, este es un dato más a favor de que el uso exclusivo de la adenosina no sea suficiente para predecir todas las reconexiones y apoya estrategias como aumentar el tiempo de espera tras su administración, ya postulada por otros autores³¹¹. En esta línea, han demostrado que la adenosina y el tiempo de espera confieren particularidades únicas a la capacidad de detección de las reconexiones, por lo que ambas pueden ser relevantes^{311,312}.

El tiempo de espera también resultó importante para detectar reconexiones en el remapeo. Tras un tiempo de espera variable (y significativamente mayor en las VP izquierdas en relación al orden de aislamiento utilizado) objetivamos un 9% de VP reconectadas (de las que un 53,5% habían mostrado respuesta

negativa a adenosina), sin diferencias entre el B1G y B2G. No obstante, y a pesar de describir que el éxito agudo lo definen como aislamiento tras 30 minutos de espera, son pocos los autores que mencionan el número de reconexiones en el remapeo, lo que dificulta establecer comparaciones. A pesar de que la crioenergía parece producir muy poca (o nula) lesión circundante reversible con capacidad de conducción latente⁴¹⁹, los grupos de Dorwarth y Compier describieron un 13% de reconexiones en el remapeo con el B1G^{383,566}, mientras que Ciconte et al. mencionan un 2% con el B2G (y un 2% tras adenosina). Nuestras cifras parecen elevadas para el B2G, aunque el no disponer de más estudios hace difícil una valoración de estos resultados. Por otro lado, el tiempo de espera resultó crucial en las VP derechas para identificar reconexiones. Este tiempo fue mucho menor que en las izquierdas, lo que hace evidente que aún está por demostrar el tiempo de espera "suficiente" para valorar el éxito agudo del procedimiento.

En cuanto a los resultados a largo plazo, los pacientes en los que se administró adenosina presentaron una tendencia a una menor recurrencia a muy largo plazo (30,56% de recurrencias en los pacientes en los que se administró en alguna VP frente a un 45,16%, $p=0,056$), aunque estas diferencias no se mantuvieron en el análisis de regresión de Cox. Esto puede deberse al empleo de la adenosina prácticamente sólo en los pacientes en los que utilizamos el B2G, lo que hace un mayor tiempo de espera para corroborar la diferencia. Otros dos estudios realizados con el B1G mostraron resultados favorables al empleo del fármaco para reducir recurrencias^{321,566}. El grupo de Kumar, con el B2G, presenta diferencias similares a las nuestras (un 21% frente a un 16% de recurrencias con el uso de la adenosina a un año, $p=0,06$). El análisis de 4 estudios conjuntos (2 con el B1G y 2 con el B2G) también muestra una tendencia favorable al su uso (RR 1,27; IC 95% 1,00–1,62; $p = 0,05$)⁵⁶⁵. No obstante, debido a la heterogeneidad de los estudios los autores concluyen que de momento no hay datos para establecer su utilidad. A pesar de que nuestros datos parecen ir en la misma línea, el uso no aleatorizado de la adenosina, el bajo porcentaje de VP reconectadas y el hecho de un 8,7% de reconexiones tardías a pesar del test de adenosina negativo evidencian la necesidad de estudios randomizados a gran escala que aclaren la validez de la adenosina en la crioablación.

La presencia de reconexiones intraprocedimiento mostró una relación estadísticamente significativa con la recurrencia a largo plazo (HR 1,74; IC 1,03-2,93; $p=0,04$), lo cual no ha sido descrito hasta el momento. Se podría postular que el hecho de presentar recurrencias intraprocedimiento indica un sustrato en que resulta más difícil conseguir lesiones duraderas. Dado que pocos pacientes con reconexiones en el remapeo fueron sometidos a segundos procedimientos, no podemos saber si este hallazgo guarda relación con una mayor dificultad para conseguir un aislamiento duradero de las VP en estos pacientes. No obstante, cabe destacar que entre estos, de las 14 VP que precisaron reaislamiento durante el primer procedimiento (1 por adenosina y 13 por reconexión en el remapeo), 9 se encontraban reconectadas en el segundo. A pesar de no poder saber si estas VP eran arritmogénicas ni causantes de la recurrencia clínica, es llamativo que se encontrasen conectadas a pesar del reaislamiento durante el primer procedimiento. Estudios previos con RDF también han descrito un 57-72% de VP reconectadas en lugares previamente reablacionados^{315,318}. Esto puede explicarse por varios motivos: las reconexiones focales pueden no corresponderse con las reconexiones agudas previas, aunque también pueden ser focales. Además, puede que la inflamación causada por la aplicación repetida no crease lesiones efectivas, particularmente en zonas de difícil anatomía basal⁵⁷¹. En esta línea, algunos autores aconsejan asegurar un buen contacto con el criobalón y suspender prematuramente las aplicaciones inefectivas para evitar la formación de edema causante de lesiones incompletas⁵⁶⁶. Además, en las VP reablacionadas no volvimos a aplicar un tiempo de espera para confirmar si persistían aisladas tras el segundo intento de ablación, por lo que no podemos confirmar que no volviesen a reconectar de forma inmediata.

2.7. El valor de las variables intraprocedimiento para conseguir el aislamiento agudo de las venas pulmonares

Los datos del procedimiento relacionados con aplicaciones efectivas de todas las VP en nuestro estudio han sido: el grado de sellado, las temperaturas meseta y mínimas y el tiempo de recalentamiento.

Dado que el objetivo inicial del procedimiento de ablación es el aislamiento de las VP, en la crioablación resulta crucial obtener un buen contacto del balón con

la superficie endocárdica. Con este objetivo, el primer paso es conseguir una buena oclusión que derive en una buena aplicación. Desde que se describió por primera vez⁴¹⁸, el grado de oclusión ha sido un concepto muy utilizado, y a pesar de que se trata de un dato subjetivo, en nuestro caso una oclusión de grado 4 se relacionó con el aislamiento durante la primera aplicación en todas las VP, lo cual demuestra su validez. No obstante, parece justificado disponer de otros datos objetivos que indiquen de forma aguda una buena calidad de la aplicación para toma de decisiones como abortar de forma precoz las aplicaciones inefectivas.

Actualmente se postula que el mejor parámetro que asegura una aplicación efectiva a corto y largo plazo es el tiempo hasta el aislamiento de la VP (también denominado "time to effect" [TTE] o "time to isolation" [TTI] en inglés)⁴⁵⁹, pero requiere poder visualizar los egm durante la aplicación, lo cual no siempre es posible sin sacrificar la estabilidad. En nuestro caso, la visibilidad de los egm con el B2G fue de un 47%, que aunque haya algún estudio que describe una visión del 76%³⁷⁸, es similar a lo descrito por otros^{437,465}. Cuando la visión de los egm es posible, un tiempo más corto se relaciona con el aislamiento agudo y persistente, habiéndose establecido puntos de corte entre 60-90 segundos^{382,383,410}. Nuestros tiempos hasta el aislamiento fueron variables aunque comparables a los descritos por otros para VP con aislamiento duradero^{572,573}. No obstante, no objetivamos relación significativa con la reconexión intraprocedimiento, probablemente por el bajo número de VP con egm visibles valorables. Se espera que tal como se prevé, el diseño del balón de tercera generación aumente la tasa de visibilidad de los egm³⁸⁰ que permita un mayor uso agudo de este criterio.

Ante la imposibilidad de objetivar siempre el aislamiento, hace falta disponer de otros parámetros que definan la calidad de una buena aplicación. En nuestro estudio, la temperatura meseta, la temperatura mínima y el tiempo de recalentamiento mostraron asociación con el aislamiento durante la primera aplicación. La temperatura se monitoriza automáticamente y a pesar de sus limitaciones (se mide en la parte proximal del balón interno, por lo que no necesariamente representa la temperatura de la zona de contacto, y puede alterarse por otros factores³⁸¹) nos aporta una información fidedigna del contacto balón-tejido, lo que explica la correlación que hemos demostrado

entre el grado de sellado y la temperatura mínima alcanzada (también descrita en estudios previos^{553,574}), así como el mayor número de VP aisladas a más bajas temperaturas. Furnkranz et al. mostraron que temperaturas mínimas inferiores a -51° se relacionaban con el aislamiento, mientras que temperaturas superiores a $-39^{\circ}/-42^{\circ}$ (en VP inferiores y superiores respectivamente) predecían aplicaciones fallidas⁵⁷⁵.

A pesar de que tanto la temperatura meseta como la mínima han mostrado su valor⁵⁷⁶, algunos autores han intentado buscar predictores más precoces durante la aplicación y han descrito el uso de la curva de la caída de la temperatura inicial⁵⁷⁶. No obstante, aunque en su estudio lo presentan como una herramienta útil, su aplicabilidad parece complicada en la práctica diaria. En esta misma línea, un reciente estudio propone utilizar una estrategia basada en alcanzar una temperatura inferior a -40° en el primer minuto⁴¹⁰. Aplicando este criterio y sin visualizar egm, los autores presentan un 99% de aislamiento agudo y resultados superponibles a 12 meses, aunque hacen falta más estudios para corroborar estos datos⁵⁷⁷.

El tiempo de recalentamiento se considera otro factor clave para el aislamiento crónico^{381,578} y en nuestro estudio también mostró relación con el aislamiento agudo. Cuando el hielo producido durante la aplicación se derrite, la temperatura sube, por lo que un tiempo más largo puede ser una medida de la cantidad de hielo formado⁵⁷⁸. Además, en la fase de recalentamiento, los cristales de hielo formados cambian de forma y estructura, lo que aumenta el daño celular, produciendo más daño a mayor tiempo de recalentamiento⁵⁷⁹.

Por otro lado, las aplicaciones más largas mostraron relación con el aislamiento en las VP inferiores, consideradas más difíciles de aislar con esta técnica⁵⁴¹. Se sabe que tiempos más prolongados de aplicación producen lesiones más profundas, aunque con un tope, alcanzado el cual la lesión ya no progresa⁴⁵⁹. No obstante, se debe balancear el daño colateral con la eficacia. Ante la evidencia (aún por confirmar) de que las aplicaciones únicas y cortas son igualmente eficaces³⁷⁶, no parece atractivo prolongar el tiempo más que lo estrictamente necesario.

Por último, los datos de nuestro estudio indican que a diferencia de lo descrito con RDF²¹¹, en procedimientos con crioablación el bloqueo de entrada siempre se acompaña de bloqueo de salida. Este hallazgo, descrito también por Andrade

et al.⁵⁸⁰ valida el uso exclusivo del bloqueo entrada como objetivo del procedimiento.

2.8. Hallazgos de los segundos procedimientos

Nuestros resultados de los pacientes sometidos a nuevos procedimientos de ablación muestran: 1) VP reconectadas en un 91% de los mismos, y 2) que las variables del primer procedimiento relacionadas con el aislamiento duradero son el grado de oclusión y el tiempo de recalentamiento.

Un número considerable de pacientes se somete a más de un procedimiento de ablación de FA por recurrencias arrítmicas, debido a que la reconexión de las VP aisladas durante el procedimiento índice se considera el mayor determinante de los episodios recurrentes. En nuestro estudio, en 35 de los 61 pacientes con recurrencias (20,5% del total de pacientes) se optó por un nuevo procedimiento, cifra similar a lo descrito por otros estudios, aunque cabe destacar que la indicación de un nuevo procedimiento está sujeta a mucha variabilidad personal, por lo que puede que no representen un subgrupo uniforme de pacientes.

Durante el segundo procedimiento, la mayoría de los pacientes mostraban alguna VP reconectada. Concretamente, los 19 pacientes en los que se utilizó el B1G presentaban reconexión de alguna VP, con un 71% de VP reconectadas, similar a lo publicado hasta el momento, con un 71% de VP reconectadas en el metaanálisis de Andrade et al.⁴¹¹ y un 68% en el estudio de Bordignon et al.⁴⁰⁵. Las mejoras del B2G acarrearán una mayor durabilidad de la lesión. Entre los 16 pacientes en los que se utilizó este balón durante la ablación índice, evidenciamos un 51% de VP aisladas de forma permanente, con 18,75% de pacientes con todas las VP aisladas y con una media de $1,81 \pm 1,22$ VP reconectadas por paciente (frente a $2,57 \pm 0,96$ en los pacientes sometidos a ablación con el B1G, $p=0,085$). Esta cifra resulta muy superior a lo descrito hasta el momento por otros grupos, con cifras de aislamiento crónico que oscilan entre 91% a los 3 meses⁴⁰⁶, 75-77% a los 6 meses^{405,513}, 69% a los 7⁴⁰⁷, 79% a los 9⁵¹⁰ y 75% a los 14⁴⁰⁹. Nos planteamos varias explicaciones que podrían justificar esta discrepancia: 1) nuestro subgrupo de pacientes cuenta con un número inferior y muy limitado de pacientes y probablemente no representativo de todos los sometidos a la técnica con el B2G (los tiempos de los sometidos a un segundo

procedimiento fueron significativamente más largos, lo que puede indicar un procedimiento índice más complejo y laborioso probablemente debido a las características intrínsecas del paciente, anatómicas y/o eléctricas, relacionadas con las reconexiones a largo plazo), 2) el tiempo hasta el segundo procedimiento (14 ± 7 meses) es superior a lo descrito por la mayoría, por lo que puede haber dado lugar a más reconexiones "verdaderamente tardías"⁵⁸¹, y 3) puede que la evaluación durante el segundo procedimiento fuese más antral que en el índice (de hecho, Heeger et al. administraron aplicaciones ostiales en un 35% de los pacientes sobre egms de VP a su criterio no reconectadas⁴⁰⁷, que puede que nosotros considerásemos que sí lo estaban por la presencia de dichos egm).

Otra evidente diferencia de nuestro estudio es la baja reconexión de la VPID. Esto puede deberse a que no todas las VPID pudieron aislarse durante el primero (por lo que no cuentan como reconectadas) y al uso de doble balón en los casos de aislamiento difícil.

En cuanto al tipo de FA y la reconexión de VP, la evidencia indica que los pacientes con FA paroxística y persistente presentan la misma tasa de reconexiones⁴⁰⁷. En nuestro caso, los 3 pacientes sin VP reconectadas habían recurrido como FA persistente, lo que nos llevó a pensar en una progresión de sustrato como causa de su recurrencia. Además de ellos, otros 4 pacientes también recurrieron como FA persistente. Esta progresión sucede en un 1,5-3% a medio-largo plazo tras la ablación^{298,582}. Factores como la HTA, la edad o una más larga historia de FA lo facilitan, lo que apoya una intervención precoz así como un tratamiento integral del paciente.

Por otro lado, los datos disponibles hasta la fecha muestran un perfil de aislamiento duradero favorable para la crioablación en comparación con la RDF. Así, los pocos estudios comparativos entre ambas técnicas muestran más VP reconectadas con la RDF⁴³⁹ (independientemente del uso de la fuerza de contacto⁵¹⁰), con patrones de reconexiones particulares relacionadas con sus características técnicas⁵⁸³. Además, se ha descrito que los segundos procedimientos de crioablaciones iniciales son más sencillas⁵⁸³, lo que apoya el uso de esta para ablaciones índice.

Por último, cabe destacar que son cada vez más los datos que indican que la recurrencia de la FA tras la ablación es multifactorial y compleja. La recurrencia

en pacientes con FA paroxística y sin VP reconectadas es un ejemplo. Algunos autores lo explican por la presencia de diversos *triggers* de origen no pulmonar, aunque su frecuencia (en torno a 20-27%)^{224,286} no parece explicar el número de pacientes con recurrencias y VP aisladas. Además, hay que tener en mente la “inocuidad” de algunas reconexiones, ya que los pacientes sin recurrencias clínicas presentan el mismo número de VP reconectadas en segundos procedimientos (tanto tras RDF⁵⁸⁴ como tras crioablación⁵¹³). Estos hallazgos demuestran que a pesar de que los pacientes sin reconexiones presentan un menor riesgo de padecer recurrencias⁵⁸⁵, el aislamiento de todas las VP no parece ser un requisito para conseguir que el paciente se mantenga libre de FA. Asimismo remarcan la necesidad de investigar los mecanismos específicos de la FA que permitan la respuesta a todas estas controversias.

*** Durabilidad de la criolesión**

Aunque como se ha descrito previamente se acepta que aun seguimos sin conocer la verdadera naturaleza de todas las recurrencias de FA, y ante la evidencia que los pacientes sin VP reconectadas tienen menos probabilidad de padecerlas⁵⁸⁵, el conseguir su aislamiento duradero sigue siendo el objetivo final de los procedimientos de ablación. Por ello, conocer las variables asociadas a la reconexión de las VP en nuevos procedimientos resulta de gran interés.

En nuestro estudio, el análisis univariante de las características del procedimiento del subgrupo de pacientes sometidos a un segundo, mostró como factores relacionados con el aislamiento el sellado de grado 4 y los tiempos de recalentamiento. La temperatura meseta y mínima fueron inferiores en las VP aisladas de forma crónica, aunque estos parámetros no alcanzaron significación en el análisis univariante. Estos datos han sido validados por un reciente análisis de Aryana et al. que incluye 435 VP en 112 pacientes³⁸¹. En su estudio, corroboran que la oclusión grado 4 y el recalentamiento (sobre todo un tiempo superior a 10 segundos para alcanzar 0°C) son dos de los factores más relacionados con el aislamiento duradero de las VP. Esto subraya la importancia de conseguir una buena oclusión y valida la utilidad de este sencillo parámetro a pesar de su subjetividad. En cuanto al recalentamiento, tal como ha sido expuesto en el apartado sobre el aislamiento agudo, implica una mayor creación de frío y cristalización más prolongada que

deriva en mayor daño celular. El tercer parámetro que muestran, y a su juicio el de mayor relevancia, es el tiempo hasta el aislamiento (con un punto de corte de 60 segundos), también descrito previamente por otros autores^{377,382,410,573}. En nuestro caso, este parámetro no alcanzó significación estadística (probablemente por el bajo número de VP en las que se objetivó el aislamiento) pero presentó alta capacidad predictiva (área bajo la curva ROC=0,81), lo que subraya su importancia incluso en muestras tan pequeñas como la nuestra. Además, aunque se confirme su valor, y al menos hasta disponer de la nueva generación de balón que permita una mayor tasa de visualización, sigue siendo un parámetro de uso limitado debido a que el tiempo hasta el aislamiento sólo es valorable en un número limitado de VP.

En cuanto a las temperaturas medidas durante el primer procedimiento, y a pesar de que han mostrado ser parámetros de relevancia para el aislamiento agudo y las VP no reconectadas habían presentado temperaturas más bajas en el procedimiento índice, al igual que en nuestro estudio, el estudio de Aryana et al., con una mayor muestra de pacientes, concluye que no predicen el aislamiento persistente, probablemente por las limitaciones que presenta la medición de la temperatura y por la influencia que otros factores puedan ejercer sobre la misma³⁸¹.

Por último, y aunque en nuestro caso no disponemos de esos datos, hasta la actualidad ningún estudio ha demostrado que una mayor duración y número de aplicaciones, ni las aplicaciones de seguridad confieran mayores probabilidades de aislamiento duradero^{381,405,407}, lo que apoya la importancia de la calidad frente a la cantidad de aplicaciones.

VI. CONCLUSIONES

Las conclusiones de este estudio son:

1) La crioablación es una técnica efectiva como primer tratamiento invasivo en pacientes con FA paroxística en un centro de nuestro medio. Permite el aislamiento de las VP en un elevado porcentaje de las mismas a través de una única punción transeptal, sin necesidad de aplicaciones focales añadidas ni la ayuda de sistemas de navegación tridimensional.

2) El resultado de efectividad de la crioablación en pacientes con FA paroxística a largo plazo no es inferior a series históricas de ablación con RDF. El éxito a un año es de un 80%, y aunque la mayoría de recurrencias sucedan durante este periodo, el éxito presenta un declinar progresivo con el paso de los años. Por este motivo, el seguimiento prolongado de los pacientes resulta indispensable para valorar con propiedad los resultados de la técnica.

3) Probablemente no sea apropiado aceptar una única definición de éxito del procedimiento, dado que no todas las recurrencias implican la misma carga arrítmica ni la misma actitud terapéutica. La mejoría sintomática se consigue en más pacientes que los incluidos en el grupo de pacientes libres de FA, lo que es importante si tenemos en cuenta que el objetivo es conseguir dicha mejoría.

4) La tasa de complicaciones de la crioablación es aceptable aunque no despreciable. A pesar de las medidas preventivas que se toman durante la ablación, la parálisis del nervio frénico continúa siendo la complicación más frecuente. La mayoría de veces esta sucede en la VPSD y es transitoria, aunque puede producirse en la VPID y ser persistente. Por ello es importante extremar los cuidados en las aplicaciones en dichas venas.

5) El tipo de FA basal, el tamaño de la AI, el no aislamiento de la VPSD y las recurrencias durante el periodo de *blanking* fueron los predictores más potentes de las recurrencias arrítmicas. Actuar sobre un sustrato únicamente paroxístico y sin dilatación de AI conlleva mejores resultados, lo que apoya una intervención precoz. Por otro lado, el aislamiento de las VP superiores (en teoría más arritmogénicas) resulta crucial para obtener mejores resultados a largo plazo.

6) Las recurrencias durante el periodo de *blanking* son potentes predictores de recurrencias tardías, sobre todo aquellas que suceden durante el segundo y tercer mes. Prácticamente todos los pacientes con recurrencias en estos dos

últimos meses presentan recurrencias tardías, lo que apoyaría una reducción del periodo de *blanking*. Un seguimiento más estrecho durante este periodo podría ser recomendable para identificar a los pacientes con probables recurrencias tardías.

7) Las mejoras técnicas del balón acarrear mejores resultados, aunque es necesario un mayor tiempo de seguimiento del B2G para corroborar que estos resultados se mantienen a largo plazo.

8) Adecuar el tamaño del balón a las dimensiones de las VP puede resultar necesario para conseguir su aislamiento agudo, aunque hacen falta estudios con un mayor número de pacientes con el tamaño más pequeño de balón y ambos balones para demostrar mejores resultados a largo plazo.

9) La presencia de un TC no conocido previo al procedimiento no limita la efectividad de la crioblación, ni de forma aguda ni a largo plazo. A pesar de que en pacientes sometidos a nuevos procedimientos el TC suele presentar reconexiones, un elevado porcentaje de pacientes se mantiene libre de FA.

9) La adenosina provoca baja tasa de reconexiones agudas con la crioblación. Además, un 8,7% de VP reconectan intraprocedimiento a pesar de un test negativo de adenosina, lo que hace hincapié en la importancia del tiempo de espera. Hacen falta estudios randomizados a gran escala y con dosis adecuadas de adenosina para esclarecer su utilidad para disminuir las recurrencias tardías.

10) Los pacientes con recurrencias agudas intraprocedimiento presentan más recurrencias tardías, aunque el diseño de nuestro estudio no nos permite concluir las causas. Además, estas recurrencias son más frecuentes a mayor tiempo de espera en las VP derechas. Hacen falta más estudios para dilucidar el tiempo de espera adecuado tras el aislamiento agudo.

11) Los parámetros intraprocedimiento relacionados tanto con el aislamiento agudo como con el duradero son el grado de sellado y el tiempo de recalentamiento. A pesar de la subjetividad del criterio de sellado, el grado 4 es crucial tanto para el aislamiento agudo en la primera aplicación como para conseguir un aislamiento duradero de la VP. Por último, el tiempo hasta el aislamiento parece ser otro factor relevante, pero dado que la visualización del mismo es posible en un limitado número de VP, a día de hoy el valor de este parámetro es limitado.

VII. LIMITACIONES

Este estudio presenta varias limitaciones:

1) Se trata de un estudio prospectivo observacional, de un único grupo y no randomizado, por lo que nuestros resultados pueden no ser generalizables. No obstante, estudios observacionales como el nuestro aportan información adicional a los ensayos clínicos controlados, ya que son representativos de la práctica clínica habitual.

2) La detección de todos los episodios de FA, especialmente los asintomáticos, es muy difícil de garantizar. El haber utilizado sistemas de monitorización prolongados en todos los pacientes podría haber cambiado los resultados, y puede que se hubieran podido identificar más episodios asintomáticos. No obstante, esta limitación es inherente a prácticamente todos los estudios de FA, por lo que estos resultados siguen siendo comparables a los de otros grupos. Además, teniendo en cuenta las recurrencias tan tardías que han presentado algunos pacientes, no parece que los sistemas de monitorización disponibles hoy en día hubiesen sido capaces de detectar todos los eventos arrítmicos.

3) No realizamos cuestionarios de calidad de vida a los pacientes antes y después del procedimiento, por lo que la definición de mejoría clínica (basada en datos de la consulta presencial o telefónica en base al número de episodios arrítmicos) puede no haber sido objetiva.

4) No se han realizado pruebas diagnósticas adicionales para detectar complicaciones que pueden cursar de manera asintomática, como pueden ser las úlceras esofágicas, la estenosis de VP o las embolias silentes, por lo que no se puede asegurar que no hayan subestimado dichas complicaciones.

5) El subanálisis del B1G y B2G puede haberse visto influido por la consecutividad de la utilización temporal de los mismos. Esto pudo haber alterado tanto los resultados del procedimiento (como p. ej. el tiempo de escopia) como los resultados a largo plazo.

6) La presencia de un TC se definió en base a la imagen angiográfica en una proyección fluoroscópica. El haber realizado más proyecciones y/o pruebas de imagen previas puede que hubiese cambiado la clasificación de los pacientes con esta variante, y por lo tanto modificado los resultados.

7) La administración de la adenosina a dosis fijas y no a dosis variables que provoquen BAV puede haber limitado la eficacia de su uso.

8) El número de pacientes sometidos a segundos procedimientos es muy limitado, por lo que hay que tomar con cautela la extrapolación de los resultados mostrados al respecto.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The task force for the management of atrial fibrillation of the european society of cardiology (ESC). *Europace*. 2010;12(10):1360-1420.
2. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design: A report of the heart rhythm society (HRS) task force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. developed in partnership with the european heart rhythm association (EHRA), a registered branch of the european society of cardiology (ESC) and the european cardiac arrhythmia society (ECAS); and in collaboration with the american college of cardiology (ACC), american heart association (AHA), the asia pacific heart rhythm society (APHRS), and the society of thoracic surgeons (STS). endorsed by the governing bodies of the american college of cardiology foundation, the american heart association, the european cardiac arrhythmia society, the european heart rhythm association, the society of thoracic surgeons, the asia pacific heart rhythm society, and the heart rhythm society. *Heart Rhythm*. 2012;9(4):632-696.e21.
3. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for rhythm management and stroke prevention: The AnTicoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *JAMA*. 2001;285(18):2370-2375.
4. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in olmsted county, minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006;114(2):119-125.
5. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the renfrew/paisley study. *Heart*. 2001;86(5):516-521.
6. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: The framingham heart study. *Circulation*. 2004;110(9):1042-1046.
7. Perez-Villacastin J, Perez Castellano N, Moreno Planas J. Epidemiology of atrial fibrillation in spain in the past 20 years. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013;66(7):561-565.
8. Gomez-Doblas JJ, Muniz J, Martin JJ, et al. Prevalence of atrial fibrillation in spain. OFRECE study results. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67(4):259-269.
9. Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich JR, Li YG, Hohnloser SH. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: Implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(1):47-52.
10. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: Incidence, risk factors, and prognosis in the manitoba follow-up study. *Am J Med*. 1995;98(5):476-484.

11. Liberthson RR, Salisbury KW, Hutter AM, Jr, DeSanctis RW. Atrial tachyarrhythmias in acute myocardial infarction. *Am J Med.* 1976;60(7):956-960.
12. Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, Stebbins AL, Topol EJ, Califf RM. Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: The GUSTO-I experience. global utilization of streptokinase and TPA for occluded coronary arteries. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(2):406-413.
13. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, et al. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: Temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circulation.* 2016;133(5):484-492.
14. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation.* 1997;96(7):2455-2461.
15. Berger F, Vogel M, Kramer A, et al. Incidence of atrial flutter/fibrillation in adults with atrial septal defect before and after surgery. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(1):75-78.
16. Glancy DL, O'Brien KP, Gold HK, Epstein SE. Atrial fibrillation in patients with idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Br Heart J.* 1970;32(5):652-659.
17. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the copenhagen city heart study. *Eur Respir J.* 2003;21(6):1012-1016.
18. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(5):565-571.
19. Fein AS, Shvilkin A, Shah D, et al. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(4):300-305.
20. Naruse Y, Tada H, Satoh M, et al. Concomitant obstructive sleep apnea increases the recurrence of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: Clinical impact of continuous positive airway pressure therapy. *Heart Rhythm.* 2013;10(3):331-337.
21. Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS. Atrial fibrillation and obesity--results of a meta-analysis. *Am Heart J.* 2008;155(2):310-315.
22. Wang TJ, Parise H, Levy D, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA.* 2004;292(20):2471-2477.
23. Ector J, Dragusin O, Adriaenssens B, et al. Obesity is a major determinant of radiation dose in patients undergoing pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(3):234-242.
24. Shoemaker MB, Muhammad R, Farrell M, et al. Relation of morbid obesity and female gender to risk of procedural complications in patients undergoing atrial fibrillation ablation. *Am J Cardiol.* 2013;111(3):368-373.

25. Gujian L, Jinchuan Y, Rongzeng D, Jun Q, Jun W, Wenqing Z. Impact of body mass index on atrial fibrillation recurrence: A meta-analysis of observational studies. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2013;36(6):748-756.
26. Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, et al. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the action to control cardiovascular risk in diabetes study). *Am J Cardiol*. 2014;114(8):1217-1222.
27. Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the framingham heart study: A cohort study. *Lancet*. 2015;386(9989):154-162.
28. Baber U, Howard VJ, Halperin JL, et al. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the united states: REasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(1):26-32.
29. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, et al. Smoking and incidence of atrial fibrillation: Results from the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Heart Rhythm*. 2011;8(8):1160-1166.
30. Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: A prospective study and dose-response meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(3):281-289.
31. Aizer A, Gaziano JM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Albert CM. Relation of vigorous exercise to risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2009;103(11):1572-1577.
32. Lubitz SA, Yin X, Rienstra M, et al. Long-term outcomes of secondary atrial fibrillation in the community: The framingham heart study. *Circulation*. 2015;131(19):1648-1655.
33. Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: A population-based study. *Arch Intern Med*. 2004;164(15):1675-1678.
34. Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med*. 2001;135(12):1061-1073.
35. Spodick DH. Arrhythmias during acute pericarditis. A prospective study of 100 consecutive cases. *JAMA*. 1976;235(1):39-41.
36. Hald EM, Enga KF, Lochen ML, et al. Venous thromboembolism increases the risk of atrial fibrillation: The tromso study. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(1):e000483.
37. Lubitz SA, Yin X, Fontes JD, et al. Association between familial atrial fibrillation and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2010;304(20):2263-2269.
38. Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, et al. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science*. 2003;299(5604):251-254.

39. Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1997;336(13):905-911.
40. Ellinor PT, Shin JT, Moore RK, Voerger DM, MacRae CA. Locus for atrial fibrillation maps to chromosome 6q14-16. *Circulation*. 2003;107(23):2880-2883.
41. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB S, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA*. 2004;291(23):2851-2855.
42. Arnar DO, Thorvaldsson S, Manolio TA, et al. Familial aggregation of atrial fibrillation in iceland. *Eur Heart J*. 2006;27(6):708-712.
43. Marchlinski FE. The tachycardias. In: *Harrison's cardiovascular medicine*. New York ed. McGraw-Hill; 2010:147-177.
44. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339(10):659-666.
45. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation*. 1997;95(3):572-576.
46. Jais P, Hocini M, Macle L, et al. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2002;106(19):2479-2485.
47. Ehrlich JR, Cha TJ, Zhang L, et al. Cellular electrophysiology of canine pulmonary vein cardiomyocytes: Action potential and ionic current properties. *J Physiol*. 2003;551(Pt 3):801-813.
48. Arora R, Verheule S, Scott L, et al. Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping. *Circulation*. 2003;107(13):1816-1821.
49. Chen YJ, Chen SA, Chang MS, Lin CI. Arrhythmogenic activity of cardiac muscle in pulmonary veins of the dog: Implication for the genesis of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2000;48(2):265-273.
50. Sanders P, Nalliah CJ, Dubois R, et al. Frequency mapping of the pulmonary veins in paroxysmal versus permanent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17(9):965-972.
51. Yamada T, Murakami Y, Plumb VJ, Kay GN. Focal atrial fibrillation originating from the coronary sinus musculature. *Heart Rhythm*. 2006;3(9):1088-1091.
52. Tsai CF, Tai CT, Hsieh MH, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava: Electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation. *Circulation*. 2000;102(1):67-74.
53. Okuyama Y, Miyauchi Y, Park AM, et al. High resolution mapping of the pulmonary vein and the vein of marshall during induced atrial fibrillation and atrial tachycardia in a canine model of pacing-induced congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(2):348-360.

54. Iwasaki YK, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial fibrillation pathophysiology: Implications for management. *Circulation*. 2011;124(20):2264-2274.
55. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995;92(7):1954-1968.
56. Chimenti C, Russo MA, Carpi A, Frustaci A. Histological substrate of human atrial fibrillation. *Biomed Pharmacother*. 2010;64(3):177-183.
57. Xu J, Cui G, Esmailian F, et al. Atrial extracellular matrix remodeling and the maintenance of atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;109(3):363-368.
58. Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases. *Eur Heart J*. 2015;36(13):795-805a.
59. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1997;96(4):1180-1184.
60. Aime-Sempe C, Folliguet T, Rucker-Martin C, et al. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(5):1577-1586.
61. Spach MS, Heidlage JF, Barr RC, Dolber PC. Cell size and communication: Role in structural and electrical development and remodeling of the heart. *Heart Rhythm*. 2004;1(4):500-515.
62. Dobrev D, Friedrich A, Voigt N, et al. The G protein-gated potassium current I(K,ACh) is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2005;112(24):3697-3706.
63. Van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M, Rossie SS, McCarthy PM, Nerbonne JM. Atrial L-type Ca²⁺ currents and human atrial fibrillation. *Circ Res*. 1999;85(5):428-436.
64. Voigt N, Li N, Wang Q, et al. Enhanced sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ leak and increased Na⁺-Ca²⁺ exchanger function underlie delayed afterdepolarizations in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;125(17):2059-2070.
65. Voigt N, Heijman J, Wang Q, et al. Cellular and molecular mechanisms of atrial arrhythmogenesis in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;129(2):145-156.
66. Polontchouk L, Haefliger JA, Ebelt B, et al. Effects of chronic atrial fibrillation on gap junction distribution in human and rat atria. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(3):883-891.
67. Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, Lin SF, Nattel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: Pathophysiology and therapy. *Circ Res*. 2014;114(9):1500-1515.

68. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: Full text: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines and the european society of cardiology committee for practice guidelines (writing committee to revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the european heart rhythm association and the heart rhythm society. *Europace*. 2006;8(9):651-745.
69. Sheng X, Scherlag BJ, Yu L, et al. Prevention and reversal of atrial fibrillation inducibility and autonomic remodeling by low-level vagosympathetic nerve stimulation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(5):563-571.
70. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*. 2002;415(6868):219-226.
71. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J*. 1964;67:200-220.
72. Allesie MA, Konings K, Kirchhof CJ, Wijffels M. Electrophysiologic mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1996;77(3):10A-23A.
73. MOE GK, ABILDSKOV JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J*. 1959;58(1):59-70.
74. Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: Electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation*. 1999;100(18):1879-1886.
75. Mandapati R, Skanes A, Chen J, Berenfeld O, Jalife J. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation*. 2000;101(2):194-199.
76. Gaztanaga L, Marchlinski FE, Betensky BP. Mecanismos de las arritmias cardiacas. *Revista española de cardiología*. 2012;65(2):174-185.
77. Jalife J. Rotors and spiral waves in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14(7):776-780.
78. Kalifa J, Tanaka K, Zaitsev AV, et al. Mechanisms of wave fractionation at boundaries of high-frequency excitation in the posterior left atrium of the isolated sheep heart during atrial fibrillation. *Circulation*. 2006;113(5):626-633.
79. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: Population-based estimates. *Am J Cardiol*. 1998;82(8A):2N-9N.
80. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: The framingham heart study. *Circulation*. 2003;107(23):2920-2925.

81. Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, van Harskamp F, Grobbee DE, Hofman A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. the rotterdam study. *Stroke*. 1997;28(2):316-321.
82. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: A systematic review. *Am J Med*. 2006;119(5):448.e1-448.19.
83. Steg PG, Alam S, Chiang CE, et al. Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: Data from the RealiseAF cross-sectional international registry. *Heart*. 2012;98(3):195-201.
84. Peinado R, Arribas F, Ormaetxe JM, Badia X. Variation in quality of life with type of atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(12):1402-1409.
85. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, et al. The registry of the german competence NETwork on atrial fibrillation: Patient characteristics and initial management. *Europace*. 2009;11(4):423-434.
86. Van Gelder IC, Crijns HJ, Blanksma PK, et al. Time course of hemodynamic changes and improvement of exercise tolerance after cardioversion of chronic atrial fibrillation unassociated with cardiac valve disease. *Am J Cardiol*. 1993;72(7):560-566.
87. Redfield MM, Kay GN, Jenkins LS, Mianulli M, Jensen DN, Ellenbogen KA. Tachycardia-related cardiomyopathy: A common cause of ventricular dysfunction in patients with atrial fibrillation referred for atrioventricular ablation. *Mayo Clin Proc*. 2000;75(8):790-795.
88. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: Recommendations from a consensus conference organized by the german atrial fibrillation competence NETwork and the european heart rhythm association. *Europace*. 2007;9(11):1006-1023.
89. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, et al. The european heart rhythm association symptom classification for atrial fibrillation: Validation and improvement through a simple modification. *Europace*. 2014;16(7):965-972.
90. Freeman JV, Simon DN, Go AS, et al. Association between atrial fibrillation symptoms, quality of life, and patient outcomes: Results from the outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation (ORBIT-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8(4):393-402.
91. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016;18(11):1609-1678.
92. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: Executive summary: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines and the heart rhythm society. *Circulation*. 2014;130(23):2071-2104.

93. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the european heart rhythm association. *Europace*. 2012;14(10):1385-1413.
94. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: A 30-year follow-up study. *Circulation*. 2007;115(24):3050-3056.
95. Glotzer TV, Ziegler PD. Cryptogenic stroke: Is silent atrial fibrillation the culprit? *Heart Rhythm*. 2015;12(1):234-241.
96. Feng D, D'Agostino RB, Silbershatz H, et al. Hemostatic state and atrial fibrillation (the framingham offspring study). *Am J Cardiol*. 2001;87(2):168-171.
97. Lip GY. Hypercoagulability and haemodynamic abnormalities in atrial fibrillation. *Heart*. 1997;77(5):395-396.
98. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1994;154(13):1449-1457.
99. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857-867.
100. Flaherty ML, Kissela B, Woo D, et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2007;68(2):116-121.
101. Singer DE, Chang Y, Borowsky LH, et al. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: The ATRIA study stroke risk score. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(3):e000250.
102. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke prevention in atrial fibrillation III study. the SPAF III writing committee for the stroke prevention in atrial fibrillation investigators. *JAMA*. 1998;279(16):1273-1277.
103. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-272.
104. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: A report from the swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation*. 2012;125(19):2298-2307.
105. Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J, et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2011;106(4):739-749.

106. Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, Lip GY. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a 'real world' atrial fibrillation population: A modelling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost.* 2012;107(3):584-589.
107. Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, et al. Cardiac biomarkers are associated with an increased risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation: A randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) substudy. *Circulation.* 2012;125(13):1605-1616.
108. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The euro heart survey. *Chest.* 2010;138(5):1093-1100.
109. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GY. Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: The AMADEUS (evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(9):861-867.
110. Senoo K, Proietti M, Lane DA, Lip GY. Evaluation of the HAS-BLED, ATRIA, and ORBIT bleeding risk scores in patients with atrial fibrillation taking warfarin. *Am J Med.* 2016;129(6):600-607.
111. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation.* 2008;118(20):2029-2037.
112. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, van Staa TP. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost.* 2011;106(5):968-977.
113. Anguita Sanchez M, Bertomeu Martinez V, Cequier Fillat A, CALIFA study researchers. Quality of vitamin K antagonist anticoagulation in Spain: Prevalence of poor control and associated factors. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2015;68(9):761-768.
114. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: The SAME-TT(2)R(2) score. *Chest.* 2013;144(5):1555-1563.
115. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-1151.
116. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-891.
117. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-992.

118. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-2104.
119. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-962.
120. Segu J. Acceso a los anticoagulantes de acción directa en España. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2016;16 (A):55-55-59.
121. Informe de posicionamiento terapéutico UT/V4/23122013: Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2013.
122. Informe de posicionamiento terapéutico UT/V5/21112016: Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2016.
123. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor xa inhibitor activity. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2413-2424.
124. Ansell JE, Bakhrin SH, Lauicht BE, et al. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med*. 2014;371(22):2141-2142.
125. Pollack CV, Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med*. 2015;373(6):511-520.
126. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: An individual patient meta-analysis. *JAMA*. 2002;288(19):2441-2448.
127. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE W): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9526):1903-1912.
128. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806-817.
129. Flaker GC, Eikelboom JW, Shestakovska O, et al. Bleeding during treatment with aspirin versus apixaban in patients with atrial fibrillation unsuitable for warfarin: The apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment (AVERROES) trial. *Stroke*. 2012;43(12):3291-3297.

130. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 1996;61(2):755-759.
131. Reddy VY, Mobius-Winkler S, Miller MA, et al. Left atrial appendage closure with the watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: The ASAP study (ASA plavix feasibility study with watchman left atrial appendage closure technology). *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(25):2551-2556.
132. Santoro G, Meucci F, Stolcova M, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion in patients with non-valvular atrial fibrillation: Implantation and up to four years follow-up of the AMPLATZER cardiac plug. *EuroIntervention.* 2016;11(10):1188-1194.
133. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: A randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2009;374(9689):534-542.
134. Pison L, Potpara TS, Chen J, et al. Left atrial appendage closure-indications, techniques, and outcomes: Results of the european heart rhythm association survey. *Europace.* 2015;17(4):642-646.
135. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, et al. Long-term effect of goal-directed weight management in an atrial fibrillation cohort: A long-term follow-up study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(20):2159-2169.
136. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310(19):2050-2060.
137. Li L, Wang ZW, Li J, et al. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnoea with and without continuous positive airway pressure treatment: A meta-analysis of observational studies. *Europace.* 2014;16(9):1309-1314.
138. Marott SC, Nielsen SF, Benn M, Nordestgaard BG. Antihypertensive treatment and risk of atrial fibrillation: A nationwide study. *Eur Heart J.* 2014;35(18):1205-1214.
139. Jibrini MB, Molnar J, Arora RR. Prevention of atrial fibrillation by way of abrogation of the renin-angiotensin system: A systematic review and meta-analysis. *Am J Ther.* 2008;15(1):36-43.
140. Schneider MP, Hua TA, Bohm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by renin-angiotensin system inhibition a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(21):2299-2307.
141. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, et al. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: Results from the EMPHASIS-HF (eplerenone in mild patients hospitalization and Survival study in heart failure) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(18):1598-1603.

142. Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: An individual-patient data meta-analysis. *Lancet*. 2014;384(9961):2235-2243.
143. Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero MA, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(5):CD005049.
144. Kuhn EW, Liakopoulos OJ, Stange S, et al. Preoperative statin therapy in cardiac surgery: A meta-analysis of 90,000 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;45(1):17-26; discussion 26.
145. Macchia A, Grancelli H, Varini S, et al. Omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: Results of the FORWARD (randomized trial to assess efficacy of PUFA for the maintenance of sinus rhythm in persistent atrial fibrillation) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):463-468.
146. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1825-1833.
147. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1834-1840.
148. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation pharmacological intervention in atrial fibrillation (PIAF): A randomised trial. *Lancet*. 2000;356(9244):1789-1794.
149. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: The strategies of treatment of atrial fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(10):1690-1696.
150. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, et al. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: The results of the polish how to treat chronic atrial fibrillation (HOT CAFE) study. *Chest*. 2004;126(2):476-486.
151. Chatterjee S, Sardar P, Lichstein E, Mukherjee D, Aikat S. Pharmacologic rate versus rhythm-control strategies in atrial fibrillation: An updated comprehensive review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2013;36(1):122-133.
152. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study. *Circulation*. 2004;109(12):1509-1513.
153. Chung MK, Shemanski L, Sherman DG, et al. Functional status in rate- versus rhythm-control strategies for atrial fibrillation: Results of the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) functional status substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(10):1891-1899.

154. Singh SN, Tang XC, Singh BN, et al. Quality of life and exercise performance in patients in sinus rhythm versus persistent atrial fibrillation: A veterans affairs cooperative studies program substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(4):721-730.
155. Ionescu-Ittu R, Abrahamowicz M, Jackevicius CA, et al. Comparative effectiveness of rhythm control vs rate control drug treatment effect on mortality in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2012;172(13):997-1004.
156. ClinicalTrials.gov. Early therapy of atrial fibrillation for stroke prevention trial (EAST). <https://Clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01288352>.
157. ClinicalTrials.gov. Catheter ablation vs anti-arrhythmic drug therapy for atrial fibrillation trial (CABANA). <https://Clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00911508>.
158. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1363-1373.
159. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, et al. Management of atrial fibrillation in seven european countries after the publication of the 2010 ESC guidelines on atrial fibrillation: Primary results of the PREvention of thromboembolic events--european registry in atrial fibrillation (PREFER in AF). *Europace*. 2014;16(1):6-14.
160. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(12):1167.
161. Washam JB, Stevens SR, Lokhnygina Y, et al. Digoxin use in patients with atrial fibrillation and adverse cardiovascular outcomes: A retrospective analysis of the rivaroxaban once daily oral direct factor xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF). *Lancet*. 2015;385(9985):2363-2370.
162. Khan SS, Gheorghiade M. Digoxin use in atrial fibrillation: A critical reappraisal. *Lancet*. 2015;385(9985):2330-2332.
163. Lim KT, Davis MJ, Powell A, et al. Ablate and pace strategy for atrial fibrillation: Long-term outcome of AIRCRAFT trial. *Europace*. 2007;9(7):498-505.
164. Wang RX, Lee HC, Hodge DO, et al. Effect of pacing method on risk of sudden death after atrioventricular node ablation and pacemaker implantation in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013;10(5):696-701.
165. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, Ellenbogen KA. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation : A meta-analysis. *Circulation*. 2000;101(10):1138-1144.
166. Gitt AK, Smolka W, Michailov G, Bernhardt A, Pittrow D, Lewalter T. Types and outcomes of cardioversion in patients admitted to hospital for atrial fibrillation: Results of the german RHYTHM-AF study. *Clin Res Cardiol*. 2013;102(10):713-723.

167. Reisinger J, Gatterer E, Lang W, et al. Flecainide versus ibutilide for immediate cardioversion of atrial fibrillation of recent onset. *Eur Heart J*. 2004;25(15):1318-1324.
168. Alboni P, Botto GL, Baldi N, et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. *N Engl J Med*. 2004;351(23):2384-2391.
169. Savelieva I, Graydon R, Camm AJ. Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation with vernakalant: Evidence in support of the ESC guidelines. *Europace*. 2014;16(2):162-173.
170. Crijns HJ, Weijs B, Fairley AM, et al. Contemporary real life cardioversion of atrial fibrillation: Results from the multinational RHYTHM-AF study. *Int J Cardiol*. 2014;172(3):588-594.
171. Mittal S, Ayati S, Stein KM, et al. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: Comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks. *Circulation*. 2000;101(11):1282-1287.
172. Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, et al. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: A randomised trial. *Lancet*. 2002;360(9342):1275-1279.
173. Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, et al. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (flec-SL): A prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet*. 2012;380(9838):238-246.
174. Furniss SS, Sneyd JR. Safe sedation in modern cardiological practice. *Heart*. 2015;101(19):1526-1530.
175. Airaksinen KE, Gronberg T, Nuotio I, et al. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: The FinCV (finnish CardioVersion) study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(13):1187-1192.
176. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2001;344(19):1411-1420.
177. Baron-Esquivias G, Fernandez-Aviles F, Atienza F, Pastor Pueyo P, Toro R, Sanmartin Fernandez M. Efficacy and safety of rivaroxaban in real-life patients with atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015;13(4):341-353.
178. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014;35(47):3346-3355.
179. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, Eckert L, Reynolds M. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace*. 2011;13(3):329-345.

180. Sullivan SD, Orme ME, Morais E, Mitchell SA. Interventions for the treatment of atrial fibrillation: A systematic literature review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2013;165(2):229-236.
181. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. canadian trial of atrial fibrillation investigators. *N Engl J Med.* 2000;342(13):913-920.
182. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli GV, et al. A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007. *Heart Rhythm.* 2007;4(9):1250-1259.
183. Preliminary report: Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. the cardiac arrhythmia suppression trial (CAST) investigators. *N Engl J Med.* 1989;321(6):406-412.
184. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, et al. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med.* 2007;357(10):987-999.
185. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: The DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21(6):597-605.
186. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, et al. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(24):2268-2276.
187. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med.* 2008;358(25):2678-2687.
188. Reiffel JA, Camm AJ, Belardinelli L, et al. The HARMONY trial: Combined ranolazine and dronedarone in the management of paroxysmal atrial fibrillation: Mechanistic and therapeutic synergism. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8(5):1048-1056.
189. De Ferrari GM, Maier LS, Mont L, et al. Ranolazine in the treatment of atrial fibrillation: Results of the dose-ranging RAFFAELLO (ranolazine in atrial fibrillation following an Electrical Cardioversion) study. *Heart Rhythm.* 2015;12(5):872-878.
190. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: Results of the PAFAC trial. *Eur Heart J.* 2004;25(16):1385-1394.
191. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2005;352(18):1861-1872.
192. Crijns HJ, Gosselink AT, Lie KI. Propafenone versus disopyramide for maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: A randomized, double-blind study. PRODIS study group. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1996;10(2):145-152.
193. Dobrev D, Nattel S. New antiarrhythmic drugs for treatment of atrial fibrillation. *Lancet.* 2010;375(9721):1212-1223.

194. Patten M, Maas R, Bauer P, et al. Suppression of paroxysmal atrial tachyarrhythmias--results of the SOPAT trial. *Eur Heart J*. 2004;25(16):1395-1404.
195. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: Two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2(4):349-361.
196. Nair GM, Nery PB, Diwakaramenon S, Healey JS, Connolly SJ, Morillo CA. A systematic review of randomized trials comparing radiofrequency ablation with antiarrhythmic medications in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(2):138-144.
197. Wynn GJ, Das M, Bonnett LJ, Panikker S, Wong T, Gupta D. Efficacy of catheter ablation for persistent atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of evidence from randomized and nonrandomized controlled trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(5):841-852.
198. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303(4):333-340.
199. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The task force for the management of atrial fibrillation of the european society of cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-2429.
200. Pedrote A, Fontenla A, Garcia-Fernandez J, Spanish Catheter Ablation Registry collaborators. Spanish catheter ablation registry. 15th official report of the spanish society of cardiology working group on electrophysiology and arrhythmias (2015). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(11):1061-1070.
201. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2012;367(17):1587-1595.
202. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): A randomized trial. *JAMA*. 2014;311(7):692-700.
203. Macle L, Cairns J, Leblanc K, et al. 2016 focused update of the canadian cardiovascular society guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol*. 2016;32(10):1170-1185.
204. Oral H, Knight BP, Ozaydin M, et al. Segmental ostial ablation to isolate the pulmonary veins during atrial fibrillation: Feasibility and mechanistic insights. *Circulation*. 2002;106(10):1256-1262.
205. Pappone C, Oreto G, Lamberti F, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. *Circulation*. 1999;100(11):1203-1208.

206. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation*. 2000;102(21):2619-2628.
207. Jais P, Weerasooriya R, Shah DC, et al. Ablation therapy for atrial fibrillation (AF): Past, present and future. *Cardiovasc Res*. 2002;54(2):337-346.
208. Oral H, Scharf C, Chugh A, et al. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: Segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. *Circulation*. 2003;108(19):2355-2360.
209. Karch MR, Zrenner B, Deisenhofer I, et al. Freedom from atrial tachyarrhythmias after catheter ablation of atrial fibrillation: A randomized comparison between 2 current ablation strategies. *Circulation*. 2005;111(22):2875-2880.
210. Takahashi A, Iesaka Y, Takahashi Y, et al. Electrical connections between pulmonary veins: Implication for ostial ablation of pulmonary veins in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2002;105(25):2998-3003.
211. Gerstenfeld EP, Dixit S, Callans D, et al. Utility of exit block for identifying electrical isolation of the pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;13(10):971-979.
212. Chen S, Meng W, Sheng He D, et al. Blocking the pulmonary vein to left atrium conduction in addition to the entrance block enhances clinical efficacy in atrial fibrillation ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35(5):524-531.
213. Tamborero D, Mont L, Berruezo A, et al. Circumferential pulmonary vein ablation: Does use of a circular mapping catheter improve results? A prospective randomized study. *Heart Rhythm*. 2010;7(5):612-618.
214. Ouyang F, Antz M, Ernst S, et al. Recovered pulmonary vein conduction as a dominant factor for recurrent atrial tachyarrhythmias after complete circular isolation of the pulmonary veins: Lessons from double lasso technique. *Circulation*. 2005;111(2):127-135.
215. Ernst S, Ouyang F, Lober F, Antz M, Kuck RH. Catheter-induced linear lesions in the left atrium in patients with atrial fibrillation: An electroanatomic study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(7):1271-1282.
216. Hocini M, Jais P, Sanders P, et al. Techniques, evaluation, and consequences of linear block at the left atrial roof in paroxysmal atrial fibrillation: A prospective randomized study. *Circulation*. 2005;112(24):3688-3696.
217. Jais P, Hsu LF, Rotter M, et al. Mitral isthmus ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16(11):1157-1159.
218. Sawhney N, Anousheh R, Chen W, Feld GK. Circumferential pulmonary vein ablation with additional linear ablation results in an increased incidence of left atrial flutter compared with segmental pulmonary vein isolation as an initial approach to ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(3):243-248.

219. Matsuo S, Wright M, Knecht S, et al. Peri-mitral atrial flutter in patients with atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm*. 2010;7(1):2-8.
220. Ouyang F, Ernst S, Vogtmann T, et al. Characterization of reentrant circuits in left atrial macroreentrant tachycardia: Critical isthmus block can prevent atrial tachycardia recurrence. *Circulation*. 2002;105(16):1934-1942.
221. Wazni O, Marrouche NF, Martin DO, et al. Randomized study comparing combined pulmonary vein-left atrial junction disconnection and cavotricuspid isthmus ablation versus pulmonary vein-left atrial junction disconnection alone in patients presenting with typical atrial flutter and atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;108(20):2479-2483.
222. Lee SH, Tai CT, Hsieh MH, et al. Predictors of non-pulmonary vein ectopic beats initiating paroxysmal atrial fibrillation: Implication for catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(6):1054-1059.
223. Shah D, Haissaguerre M, Jais P, Hocini M. Nonpulmonary vein foci: Do they exist? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26(7 Pt 2):1631-1635.
224. Lin WS, Tai CT, Hsieh MH, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation*. 2003;107(25):3176-3183.
225. Haissaguerre M, Hocini M, Sanders P, et al. Localized sources maintaining atrial fibrillation organized by prior ablation. *Circulation*. 2006;113(5):616-625.
226. Hogan PM, Davis LD. Electrophysiological characteristics of canine atrial plateau fibers. *Circ Res*. 1971;28(1):62-73.
227. Hwang C, Wu TJ, Doshi RN, Peter CT, Chen PS. Vein of marshall cannulation for the analysis of electrical activity in patients with focal atrial fibrillation. *Circulation*. 2000;101(13):1503-1505.
228. Mansour M, Ruskin J, Keane D. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the ostium of the inferior vena cava. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;13(12):1292-1295.
229. Ejima K, Kato K, Iwanami Y, et al. Impact of an empiric isolation of the superior vena cava in addition to circumferential pulmonary vein isolation on the outcome of paroxysmal atrial fibrillation ablation. *Am J Cardiol*. 2015;116(11):1711-1716.
230. Sharma SP, Sangha RS, Dahal K, Krishnamoorthy P. The role of empiric superior vena cava isolation in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Interv Card Electrophysiol*. 2016.
231. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: Mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(11):2044-2053.
232. Oral H, Chugh A, Good E, et al. Radiofrequency catheter ablation of chronic atrial fibrillation guided by complex electrograms. *Circulation*. 2007;115(20):2606-2612.

233. O'Neill MD, Wright M, Knecht S, et al. Long-term follow-up of persistent atrial fibrillation ablation using termination as a procedural endpoint. *Eur Heart J*. 2009;30(9):1105-1112.
234. Sohal M, Choudhury R, Taghji P, et al. Is mapping of complex fractionated electrograms obsolete? *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2015;4(2):109-115.
235. Sanders P, Berenfeld O, Hocini M, et al. Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 2005;112(6):789-797.
236. Mansour M, Mandapati R, Berenfeld O, Chen J, Samie FH, Jalife J. Left-to-right gradient of atrial frequencies during acute atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation*. 2001;103(21):2631-2636.
237. Sarmast F, Kolli A, Zaitsev A, et al. Cholinergic atrial fibrillation: I(K,ACh) gradients determine unequal left/right atrial frequencies and rotor dynamics. *Cardiovasc Res*. 2003;59(4):863-873.
238. Atienza F, Almendral J, Ormaetxe JM, et al. Comparison of radiofrequency catheter ablation of drivers and circumferential pulmonary vein isolation in atrial fibrillation: A noninferiority randomized multicenter RADAR-AF trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(23):2455-2467.
239. Webb S, Kanani M, Anderson RH, Richardson MK, Brown NA. Development of the human pulmonary vein and its incorporation in the morphologically left atrium. *Cardiol Young*. 2001;11(6):632-642.
240. Voeller RK, Bailey MS, Zierer A, et al. Isolating the entire posterior left atrium improves surgical outcomes after the cox maze procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135(4):870-877.
241. Cutler MJ, Johnson J, Abozguia K, et al. Impact of voltage mapping to guide whether to perform ablation of the posterior wall in patients with persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27(1):13-21.
242. Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, et al. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2009;119(13):1758-1767.
243. Yamaguchi T, Tsuchiya T, Nakahara S, et al. Efficacy of left atrial voltage-based catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27(9):1055-1063.
244. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;109(3):327-334.
245. Pokushalov E, Romanov A, Artyomenko S, et al. Ganglionated plexi ablation for longstanding persistent atrial fibrillation. *Europace*. 2010;12(3):342-346.

246. Scherlag BJ, Nakagawa H, Jackman WM, et al. Electrical stimulation to identify neural elements on the heart: Their role in atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2005;13 Suppl 1:37-42.
247. Swarup V, Baykaner T, Rostamian A, et al. Stability of rotors and focal sources for human atrial fibrillation: Focal impulse and rotor mapping (FIRM) of AF sources and fibrillatory conduction. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25(12):1284-1292.
248. Narayan SM, Baykaner T, Clopton P, et al. Ablation of rotor and focal sources reduces late recurrence of atrial fibrillation compared with trigger ablation alone: Extended follow-up of the CONFIRM trial (conventional ablation for atrial fibrillation with or without focal impulse and rotor modulation). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(17):1761-1768.
249. Berntsen RF, Haland TF, Skardal R, Holm T. Focal impulse and rotor modulation as a stand-alone procedure for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation: A within-patient controlled study with implanted cardiac monitoring. *Heart Rhythm*. 2016;13(9):1768-1774.
250. Benharash P, Buch E, Frank P, et al. Quantitative analysis of localized sources identified by focal impulse and rotor modulation mapping in atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(3):554-561.
251. ClinicalTrials.gov. Randomized evaluation of atrial fibrillation treatment with focal impulse and rotor modulation guided procedures (REAFFIRM). Identifier: NCT02274857.
252. Pappone C, Oreto G, Rosanio S, et al. Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: Efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2001;104(21):2539-2544.
253. Kuck KH, Hoffmann BA, Ernst S, et al. Impact of complete versus incomplete circumferential lines around the pulmonary veins during catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: Results from the gap-atrial fibrillation-german atrial fibrillation competence network 1 trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9(1):e003337.
254. Luik A, Radzewitz A, Kieser M, et al. Cryoballoon versus open irrigated radiofrequency ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: The prospective, randomized, controlled, noninferiority FreezeAF study. *Circulation*. 2015;132(14):1311-1319.
255. Kuck KH, Brugada J, Furnkranz A, et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2235-2245.
256. Callans DJ, Gerstenfeld EP, Dixit S, et al. Efficacy of repeat pulmonary vein isolation procedures in patients with recurrent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15(9):1050-1055.
257. Verma A, Macle L, Sanders P. Catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;373(9):878-879.

258. Dong JZ, Sang CH, Yu RH, et al. Prospective randomized comparison between a fixed '2C3L' approach vs. stepwise approach for catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17(12):1798-1806.
259. Schreiber D, Rostock T, Frohlich M, et al. Five-year follow-up after catheter ablation of persistent atrial fibrillation using the stepwise approach and prognostic factors for success. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(2):308-317.
260. Scherr D, Khairy P, Miyazaki S, et al. Five-year outcome of catheter ablation of persistent atrial fibrillation using termination of atrial fibrillation as a procedural endpoint. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(1):18-24.
261. Vogler J, Willems S, Sultan A, et al. Pulmonary vein isolation versus defragmentation: The CHASE-AF clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(24):2743-2752.
262. Arbelo E, Brugada J, Hindricks G, et al. The atrial fibrillation ablation pilot study: A european survey on methodology and results of catheter ablation for atrial fibrillation conducted by the european heart rhythm association. *Eur Heart J*. 2014;35(22):1466-1478.
263. Haines D. The biophysics and pathophysiology of lesion formation during radiofrequency catheter ablation. . In: 4th ed. New York: WB Saunders, ed. Zipes DP, ed. *Cardiac Electrophysiology: From cell to bedside* ; 2006:1018--1027.
264. Dorwarth U, Fiek M, Remp T, et al. Radiofrequency catheter ablation: Different cooled and noncooled electrode systems induce specific lesion geometries and adverse effects profiles. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26(7 Pt 1):1438-1445.
265. Matiello M, Mont L, Tamborero D, et al. Cooled-tip vs. 8 mm-tip catheter for circumferential pulmonary vein ablation: Comparison of efficacy, safety, and lesion extension. *Europace*. 2008;10(8):955-960.
266. Yokoyama K, Nakagawa H, Shah DC, et al. Novel contact force sensor incorporated in irrigated radiofrequency ablation catheter predicts lesion size and incidence of steam pop and thrombus. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1(5):354-362.
267. Holmes D, Fish JM, Byrd IA, et al. Contact sensing provides a highly accurate means to titrate radiofrequency ablation lesion depth. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(6):684-690.
268. Perna F, Heist EK, Danik SB, Barrett CD, Ruskin JN, Mansour M. Assessment of catheter tip contact force resulting in cardiac perforation in swine atria using force sensing technology. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(2):218-224.
269. Neuzil P, Reddy VY, Kautzner J, et al. Electrical reconnection after pulmonary vein isolation is contingent on contact force during initial treatment: Results from the EFFICAS I study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(2):327-333.

270. Natale A, Reddy VY, Monir G, et al. Paroxysmal AF catheter ablation with a contact force sensing catheter: Results of the prospective, multicenter SMART-AF trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(7):647-656.
271. Pambrun T, Combes S, Sousa P, et al. Contact-force guided single-catheter approach for pulmonary vein isolation: Feasibility, outcomes, and cost-effectiveness. *Heart Rhythm*. 2016.
272. Rosso R, Chorin E, Levi Y, Rogowski O, Viskin S. Radiofrequency ablation of atrial fibrillation: Nonrandomized comparison of circular versus point-by-point "smart" ablation for achieving circumferential pulmonary vein isolation and curing arrhythmic symptoms. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016.
273. Bittner A, Monnig G, Zellerhoff S, et al. Randomized study comparing duty-cycled bipolar and unipolar radiofrequency with point-by-point ablation in pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm*. 2011;8(9):1383-1390.
274. McCready J, Chow AW, Lowe MD, et al. Safety and efficacy of multipolar pulmonary vein ablation catheter vs. irrigated radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: A randomized multicentre trial. *Europace*. 2014;16(8):1145-1153.
275. De Greef Y, Tavernier R, Raeymaeckers S, et al. Prevalence, characteristics, and predictors of pulmonary vein narrowing after isolation using the pulmonary vein ablation catheter. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(1):52-60.
276. Herrera Siklody C, Deneke T, Hocini M, et al. Incidence of asymptomatic intracranial embolic events after pulmonary vein isolation: Comparison of different atrial fibrillation ablation technologies in a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(7):681-688.
277. Deneke T, Schade A, Muller P, et al. Acute safety and efficacy of a novel multipolar irrigated radiofrequency ablation catheter for pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25(4):339-345.
278. Vurma M, Dang L, Brunner-La Rocca HP, et al. Safety and efficacy of the nMARQ catheter for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Europace*. 2016;18(8):1164-1169.
279. Dong J, Dickfeld T, Dalal D, et al. Initial experience in the use of integrated electroanatomic mapping with three-dimensional MR/CT images to guide catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17(5):459-466.
280. Bertaglia E, Bella PD, Tondo C, et al. Image integration increases efficacy of paroxysmal atrial fibrillation catheter ablation: Results from the CartoMerge italian registry. *Europace*. 2009;11(8):1004-1010.
281. Della Bella P, Fassini G, Cireddu M, et al. Image integration-guided catheter ablation of atrial fibrillation: A prospective randomized study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(3):258-265.

282. Kistler PM, Rajappan K, Harris S, et al. The impact of image integration on catheter ablation of atrial fibrillation using electroanatomic mapping: A prospective randomized study. *Eur Heart J*. 2008;29(24):3029-3036.
283. CUMMINGS JE, PACIFICO A, DRAGO JL, KILICASLAN F, NATALE A. Alternative energy sources for the ablation of arrhythmias. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2005;28(5):434-443.
284. Bhardwaj R, Reddy VV. Visually-guided laser balloon ablation of atrial fibrillation: A "real world" experience. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(5):474-476.
285. Metzner A, Wissner E, Lin T, Ouyang F, Kuck KH. Balloon devices for atrial fibrillation therapy. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2015;4(1):58-61.
286. Dukkipati SR, Neuzil P, Kautzner J, et al. The durability of pulmonary vein isolation using the visually guided laser balloon catheter: Multicenter results of pulmonary vein remapping studies. *Heart Rhythm*. 2012;9(6):919-925.
287. Dukkipati SR, Cuoco F, Kutinsky I, et al. Pulmonary vein isolation using the visually guided laser balloon: A prospective, multicenter, and randomized comparison to standard radiofrequency ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(12):1350-1360.
288. Osca J, Andres A, Cano O, et al. Electrical isolation of pulmonary veins using laser catheter in the treatment of paroxysmal and persistent atrial fibrillation. one-year results. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(5):488-493.
289. Schmidt B, Antz M, Ernst S, et al. Pulmonary vein isolation by high-intensity focused ultrasound: First-in-man study with a steerable balloon catheter. *Heart Rhythm*. 2007;4(5):575-584.
290. Meininger GR, Calkins H, Lickfett L, et al. Initial experience with a novel focused ultrasound ablation system for ring ablation outside the pulmonary vein. *J Interv Card Electrophysiol*. 2003;8(2):141-148.
291. Metzner A, Chun KR, Neven K, et al. Long-term clinical outcome following pulmonary vein isolation with high-intensity focused ultrasound balloon catheters in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace*. 2010;12(2):188-193.
292. Neven K, Schmidt B, Metzner A, et al. Fatal end of a safety algorithm for pulmonary vein isolation with use of high-intensity focused ultrasound. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(3):260-265.
293. Tanaka K, Satake S, Saito S, et al. A new radiofrequency thermal balloon catheter for pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(7):2079-2086.
294. Sohara H, Satake S, Takeda H, Yamaguchi Y, Nagasu N. Prevalence of esophageal ulceration after atrial fibrillation ablation with the hot balloon ablation catheter: What is the value of esophageal cooling? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25(7):686-692.

295. Sohara H, Takeda H, Ueno H, Oda T, Satake S. Feasibility of the radiofrequency hot balloon catheter for isolation of the posterior left atrium and pulmonary veins for the treatment of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2(3):225-232.
296. Kumar P, Mounsey JP. Early recurrences are not always benign after catheter ablation of atrial fibrillation: Do we need to reassess the need for a blanking period? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23(12):1302-1303.
297. Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, et al. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(2):e004549.
298. Ouyang F, Tilz R, Chun J, et al. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: Lessons from a 5-year follow-up. *Circulation*. 2010;122(23):2368-2377.
299. Takigawa M, Takahashi A, Kuwahara T, et al. Long-term follow-up after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: The incidence of recurrence and progression of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(2):267-273.
300. Steinberg JS, Palekar R, Sichrovsky T, et al. Very long-term outcome after initially successful catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2014;11(5):771-776.
301. Bertaglia E, Senatore G, De Michieli L, et al. 12-year follow-up of catheter ablation for atrial fibrillation. A prospective multi-center, randomized study. *Heart Rhythm*. 2016.
302. Gokoglan Y, Mohanty S, Gunes MF, et al. Pulmonary vein antrum isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: More than a decade of follow-up. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9(5):10.1161/CIRCEP.115.003660.
303. Vasamreddy CR, Dalal D, Dong J, et al. Symptomatic and asymptomatic atrial fibrillation in patients undergoing radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17(2):134-139.
304. Manganiello S, Anselmino M, Amellone C, et al. Symptomatic and asymptomatic long-term recurrences following transcatheter atrial fibrillation ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014;37(6):697-702.
305. Dagues N, Kottkamp H, Piorkowski C, et al. Influence of the duration of holter monitoring on the detection of arrhythmia recurrences after catheter ablation of atrial fibrillation: Implications for patient follow-up. *Int J Cardiol*. 2010;139(3):305-306.
306. Ziegler PD, Koehler JL, Mehra R. Comparison of continuous versus intermittent monitoring of atrial arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2006;3(12):1445-1452.
307. Edgerton JR, Mahoney C, Mack MJ, Roper K, Herbert MA. Long-term monitoring after surgical ablation for atrial fibrillation: How much is enough? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142(1):162-165.

308. Kapa S, Epstein AE, Callans DJ, et al. Assessing arrhythmia burden after catheter ablation of atrial fibrillation using an implantable loop recorder: The ABACUS study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24(8):875-881.
309. Ullah W, Ling LH, Prabhu S, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with heart failure: Impact of maintaining sinus rhythm on heart failure status and long-term rates of stroke and death. *Europace*. 2016;18(5):679-686.
310. Lin D, Santangeli P, Zado ES, et al. Electrophysiologic findings and long-term outcomes in patients undergoing third or more catheter ablation procedures for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(4):371-377.
311. Jiang CY, Jiang RH, Matsuo S, et al. Early detection of pulmonary vein reconnection after isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: A comparison of ATP-induction and reassessment at 30 minutes postisolation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(12):1382-1387.
312. Yamane T, Matsuo S, Date T, et al. Repeated provocation of time- and ATP-induced early pulmonary vein reconnections after pulmonary vein isolation: Eliminating paroxysmal atrial fibrillation in a single procedure. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(5):601-608.
313. Nakamura K, Naito S, Kaseno K, et al. Optimal observation time after completion of circumferential pulmonary vein isolation for atrial fibrillation to prevent chronic pulmonary vein reconnections. *Int J Cardiol*. 2013;168(6):5300-5310.
314. Datino T, Macle L, Qi XY, et al. Mechanisms by which adenosine restores conduction in dormant canine pulmonary veins. *Circulation*. 2010;121(8):963-972.
315. Arentz T, Macle L, Kalusche D, et al. "Dormant" pulmonary vein conduction revealed by adenosine after ostial radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15(9):1041-1047.
316. Macle L, Khairy P, Weerasooriya R, et al. Adenosine-guided pulmonary vein isolation for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation: An international, multicentre, randomised superiority trial. *Lancet*. 2015;386(9994):672-679.
317. Tritto M, De Ponti R, Salerno-Uriarte JA, et al. Adenosine restores atrio-venous conduction after apparently successful ostial isolation of the pulmonary veins. *Eur Heart J*. 2004;25(23):2155-2163.
318. Matsuo S, Yamane T, Date T, et al. Dormant pulmonary vein conduction induced by adenosine in patients with atrial fibrillation who underwent catheter ablation. *Am Heart J*. 2011;161(1):188-196.
319. Kobori A, Shizuta S, Inoue K, et al. Adenosine triphosphate-guided pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: The UNmasking dormant electrical reconnection by adenosine TriPhosphate (UNDER-ATP) trial. *Eur Heart J*. 2015;36(46):3276-3287.

320. Ciconte G, Chierchia GB, DE Asmundis C, et al. Spontaneous and adenosine-induced pulmonary vein reconnection after cryoballoon ablation with the second-generation device. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25(8):845-851.
321. Van Belle YL, Janse PA, de Groot NM, Anne W, Theuns DA, Jordaens LJ. Adenosine testing after cryoballoon pulmonary vein isolation improves long-term clinical outcome. *Neth Heart J*. 2012;20(11):447-455.
322. Miyazaki S, Taniguchi H, Nakamura H, et al. Adenosine triphosphate test after cryothermal pulmonary vein isolation: Creating contiguous lesions is essential for eliminating dormant conduction. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(10):1069-1074.
323. Kumar N, Dinh T, Phan K, et al. Adenosine testing after second-generation cryoballoon ablation (ATSCA) study improves clinical success rate for atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17(6):871-876.
324. Wokhlu A, Monahan KH, Hodge DO, et al. Long-term quality of life after ablation of atrial fibrillation the impact of recurrence, symptom relief, and placebo effect. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(21):2308-2316.
325. Reynolds MR, Walczak J, White SA, Cohen DJ, Wilber DJ. Improvements in symptoms and quality of life in patients with paroxysmal atrial fibrillation treated with radiofrequency catheter ablation versus antiarrhythmic drugs. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3(6):615-623.
326. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: A randomized trial. *JAMA*. 2005;293(21):2634-2640.
327. Jais P, Cauchemez B, Macle L, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: The A4 study. *Circulation*. 2008;118(24):2498-2505.
328. Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P, et al. Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: Results from the role of coumadin in preventing thromboembolism in atrial fibrillation (AF) patients undergoing catheter ablation (COMPARE) randomized trial. *Circulation*. 2014;129(25):2638-2644.
329. Aryal MR, Ukaigwe A, Pandit A, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin or dabigatran in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2014;114(4):577-582.
330. Stepanyan G, Badhwar N, Lee RJ, et al. Safety of new oral anticoagulants for patients undergoing atrial fibrillation ablation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014;40(1):33-38.
331. Hunter RJ, McCready J, Diab I, et al. Maintenance of sinus rhythm with an ablation strategy in patients with atrial fibrillation is associated with a lower risk of stroke and death. *Heart*. 2012;98(1):48-53.

332. Bunch TJ, May HT, Bair TL, et al. Atrial fibrillation ablation patients have long-term stroke rates similar to patients without atrial fibrillation regardless of CHADS2 score. *Heart Rhythm*. 2013;10(9):1272-1277.
333. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation*. 2005;111(9):1100-1105.
334. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(1):32-38.
335. Gupta A, Perera T, Ganesan A, et al. Complications of catheter ablation of atrial fibrillation: A systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(6):1082-1088.
336. Schaer BA, Maurer A, Sticherling C, Buser PT, Osswald S. Routine echocardiography after radiofrequency ablation: To flog a dead horse? *Europace*. 2009;11(2):155-157.
337. Michowitz Y, Rahkovich M, Oral H, et al. Effects of sex on the incidence of cardiac tamponade after catheter ablation of atrial fibrillation: Results from a worldwide survey in 34 943 atrial fibrillation ablation procedures. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(2):274-280.
338. Chierchia GB, Capulzini L, Droogmans S, et al. Pericardial effusion in atrial fibrillation ablation: A comparison between cryoballoon and radiofrequency pulmonary vein isolation. *Europace*. 2010;12(3):337-341.
339. Straube F, Dorwarth U, Ammar-Busch S, et al. First-line catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: Outcome of radiofrequency vs. cryoballoon pulmonary vein isolation. *Europace*. 2016;18(3):368-375.
340. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Delayed cardiac tamponade after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: A worldwide report. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(25):2696-2697.
341. Haeusler KG, Kirchhof P, Endres M. Left atrial catheter ablation and ischemic stroke. *Stroke*. 2012;43(1):265-270.
342. Gaita F, Leclercq JF, Schumacher B, et al. Incidence of silent cerebral thromboembolic lesions after atrial fibrillation ablation may change according to technology used: Comparison of irrigated radiofrequency, multipolar nonirrigated catheter and cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(9):961-968.
343. Lickfett L, Hackenbroch M, Lewalter T, et al. Cerebral diffusion-weighted magnetic resonance imaging: A tool to monitor the thrombogenicity of left atrial catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17(1):1-7.
344. Deneke T, Shin DI, Balta O, et al. Postablation asymptomatic cerebral lesions: Long-term follow-up using magnetic resonance imaging. *Heart Rhythm*. 2011;8(11):1705-1711.

345. Kruis RW, Vlasveld FA, Van Dijk D. The (un)importance of cerebral microemboli. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010;14(2):111-118.
346. Michaud GF. Silent cerebral embolism during catheter ablation of atrial fibrillation: How concerned should we be? *Circulation*. 2010;122(17):1662-1663.
347. Franzen OW, Klemm H, Hamann F, et al. Mechanisms underlying air aspiration in patients undergoing left atrial catheterization. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;71(4):553-558.
348. Cauchemez B, Extramiana F, Cauchemez S, et al. High-flow perfusion of sheaths for prevention of thromboembolic complications during complex catheter ablation in the left atrium. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15(3):276-283.
349. Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, Climent V, Farre J, Mendonca MC, Ho SY. Anatomic relations between the esophagus and left atrium and relevance for ablation of atrial fibrillation. *Circulation*. 2005;112(10):1400-1405.
350. Nair GM, Nery PB, Redpath CJ, Lam BK, Birnie DH. Atrioesophageal fistula in the era of atrial fibrillation ablation: A review. *Can J Cardiol*. 2014;30(4):388-395.
351. Zellerhoff S, Ullerich H, Lenze F, et al. Damage to the esophagus after atrial fibrillation ablation: Just the tip of the iceberg? high prevalence of mediastinal changes diagnosed by endosonography. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(2):155-159.
352. Garg L, Garg J, Gupta N, et al. Gastrointestinal complications associated with catheter ablation for atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2016;224:424-430.
353. Dagues N, Kottkamp H, Piorkowski C, et al. Rapid detection and successful treatment of esophageal perforation after radiofrequency ablation of atrial fibrillation: Lessons from five cases. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17(11):1213-1215.
354. Lakkireddy D, Reddy YM, Atkins D, et al. Effect of atrial fibrillation ablation on gastric motility: The atrial fibrillation gut study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(3):531-536.
355. Jhuo SJ, Lo LW, Chang SL, et al. Periesophageal vagal plexus injury is a favorable outcome predictor after catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2016;13(9):1786-1793.
356. Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, Climent V, Farre J, Weiglein A, Ho SY. How close are the phrenic nerves to cardiac structures? implications for cardiac interventionalists. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16(3):309-313.
357. Zylla MM, Brachmann J, Lewalter T, et al. Sex-related outcome of atrial fibrillation ablation: Insights from the german ablation registry. *Heart Rhythm*. 2016;13(9):1837-1844.

358. Waigand J, Uhlich F, Gross CM, Thalhammer C, Dietz R. Percutaneous treatment of pseudoaneurysms and arteriovenous fistulas after invasive vascular procedures. *Catheter Cardiovasc Interv.* 1999;47(2):157-164.
359. Takahashi Y, Jais P, Hocini M, et al. Acute occlusion of the left circumflex coronary artery during mitral isthmus linear ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16(10):1104-1107.
360. Koyama T, Sekiguchi Y, Tada H, et al. Comparison of characteristics and significance of immediate versus early versus no recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Am J Cardiol.* 2009;103(9):1249-1254.
361. Obel O, Mansour M, Picard M, Ruskin J, Keane D. Persistence of septal defects after transeptal puncture for pulmonary vein isolation procedures. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2004;27(10):1411-1414.
362. Kesek M, Englund A, Jensen SM, Jensen-Urstad M. Entrapment of circular mapping catheter in the mitral valve. *Heart Rhythm.* 2007;4(1):17-19.
363. Mansour M, Mela T, Ruskin J, Keane D. Successful release of entrapped circumferential mapping catheters in patients undergoing pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2004;1(5):558-561.
364. Grove R, Kranig W, Coppoolse R, et al. Demand for open heart surgery due to entrapment of a circular mapping catheter in the mitral valve in a patient undergoing atrial fibrillation ablation. *Clin Res Cardiol.* 2008;97(9):628-629.
365. Calkins H. Radiation exposure during radiofrequency catheter ablation procedures. . n: Huang S, ed. *Radiofrequency Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias: Basic Concepts and Clinical Applications.* Armonk, NY: Futura Publishing Co.;. 2000:793-803.
366. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, et al. Successful surgical treatment of atrial fibrillation. review and clinical update. *JAMA.* 1991;266(14):1976-1980.
367. Cox JL, Schuessler RB, Boineau JP. The development of the maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;12(1):2-14.
368. Cox JL, Ad N, Palazzo T, et al. Current status of the maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;12(1):15-19.
369. Gillinov AM, McCarthy PM. Advances in the surgical treatment of atrial fibrillation. *Cardiol Clin.* 2004;22(1):147-157.
370. Gillinov AM, Blackstone EH, McCarthy PM. Atrial fibrillation: Current surgical options and their assessment. *Ann Thorac Surg.* 2002;74(6):2210-2217.
371. Driver K, Mangrum JM. Hybrid approaches in atrial fibrillation ablation: Why, where and who? *J Thorac Dis.* 2015;7(2):159-164.

372. Lee R, McCarthy PM, Wang EC, et al. Midterm survival in patients treated for atrial fibrillation: A propensity-matched comparison to patients without a history of atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143(6):1341-51; discussion 1350-1.
373. Phan K, Phan S, Thiagalingam A, Medi C, Yan TD. Thoracoscopic surgical ablation versus catheter ablation for atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(4):1044-1051.
374. Huffman MD, Karmali KN, Berendsen MA, et al. Concomitant atrial fibrillation surgery for people undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
375. Bordignon S, Furnkranz A, Schmidt B, Chun KR. Remaining ice cap on second-generation cryoballoon after deflation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(5):e98-9.
376. Ciconte G, de Asmundis C, Sieira J, et al. Single 3-minute freeze for second-generation cryoballoon ablation: One-year follow-up after pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm*. 2015;12(4):673-680.
377. Chierchia GB, Namdar M, Sarkozy A, et al. Verification of pulmonary vein isolation during single transeptal cryoballoon ablation: A comparison between the classical circular mapping catheter and the inner lumen mapping catheter. *Europace*. 2012;14(12):1708-1714.
378. Furnkranz A, Bordignon S, Schmidt B, et al. Improved procedural efficacy of pulmonary vein isolation using the novel second-generation cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24(5):492-497.
379. Pott A, Petscher K, Messemer M, Rottbauer W, Dahme T. Increased rate of observed real-time pulmonary vein isolation with third-generation short-tip cryoballoon. *J Interv Card Electrophysiol*. 2016;47(3):333-339.
380. Aryana A, Kowalski M, O'Neill PG, et al. Catheter ablation using the third-generation cryoballoon provides an enhanced ability to assess time to pulmonary vein isolation facilitating the ablation strategy: Short- and long-term results of a multicenter study. *Heart Rhythm*. 2016;13(12):2306-2313.
381. Aryana A, Mugnai G, Singh SM, et al. Procedural and biophysical indicators of durable pulmonary vein isolation during cryoballoon ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2016;13(2):424-432.
382. Kuhne M, Knecht S, Altmann D, et al. Validation of a novel spiral mapping catheter for real-time recordings from the pulmonary veins during cryoballoon ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013;10(2):241-246.
383. Dorwarth U, Schmidt M, Wankerl M, Krieg J, Straube F, Hoffmann E. Pulmonary vein electrophysiology during cryoballoon ablation as a predictor for procedural success. *J Interv Card Electrophysiol*. 2011;32(3):205-211.

384. Gage AA, Baust J. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology*. 1998;37(3):171-186.
385. Avitall B, Kalinski A. Cryotherapy of cardiac arrhythmia: From basic science to the bedside. *Heart Rhythm*. 2015;12(10):2195-2203.
386. Budman H, Shitzer A, Dayan J. Analysis of the inverse problem of freezing and thawing of a binary solution during cryosurgical processes. *J Biotech Eng*. 1995;117:193-202.
387. Andrade JG, Dubuc M, Guerra PG, et al. The biophysics and biomechanics of cryoballoon ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35(9):1162-1168.
388. Khairy P, Dubuc M. Transcatheter cryoablation part I: Preclinical experience. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008;31(1):112-120.
389. Fowler A, Toner M. Cryo-injury and biopreservation. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1066(1):119-135.
390. MAZUR P. Kinetics of water loss from cells at subzero temperatures and the likelihood of intracellular freezing. *J Gen Physiol*. 1963;47:347-369.
391. Ripley K, Gage A, Olsen D, Van Vleet J, Lau C, Tse H. Time course of esophageal lesions after catheter ablation with cryothermal and radiofrequency ablation: Implication for atrio-esophageal fistula formation after catheter ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18(6):642-646.
392. Feld GK, Yao B, Reu G, Kudravalli R. Acute and chronic effects of cryoablation of the pulmonary veins in the dog as a potential treatment for focal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2003;8(2):135-140.
393. Tse HF, Reek S, Timmermans C, et al. Pulmonary vein isolation using transvenous catheter cryoablation for treatment of atrial fibrillation without risk of pulmonary vein stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(4):752-758.
394. Khairy P, Chauvet P, Lehmann J, et al. Lower incidence of thrombus formation with cryoenergy versus radiofrequency catheter ablation. *Circulation*. 2003;107(15):2045-2050.
395. Herrera Siklody C, Arentz T, Minners J, et al. Cellular damage, platelet activation, and inflammatory response after pulmonary vein isolation: A randomized study comparing radiofrequency ablation with cryoablation. *Heart Rhythm*. 2012;9(2):189-196.
396. Lowe MD, Meara M, Mason J, Grace AA, Murgatroyd FD. Catheter cryoablation of supraventricular arrhythmias: A painless alternative to radiofrequency energy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26(1 Pt 2):500-503.
397. Coulombe N, Paulin J, Su W. Improved in vivo performance of second-generation cryoballoon for pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24(8):919-925.

398. Bordignon S, Furnkranz A, Dugo D, et al. Improved lesion formation using the novel 28 mm cryoballoon in atrial fibrillation ablation: Analysis of biomarker release. *Europace*. 2014;16(7):987-993.
399. Takami M, Lehmann HI, Misiri J, et al. Impact of freezing time and balloon size on the thermodynamics and isolation efficacy during pulmonary vein isolation using the second generation cryoballoon. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(4):836-845.
400. Reddy VY, Neuzil P, d'Avila A, et al. Balloon catheter ablation to treat paroxysmal atrial fibrillation: What is the level of pulmonary venous isolation? *Heart Rhythm*. 2008;5(3):353-360.
401. Van Belle Y, Knops P, Janse P, et al. Electro-anatomical mapping of the left atrium before and after cryothermal balloon isolation of the pulmonary veins. *J Interv Card Electrophysiol*. 2009;25(1):59-65.
402. Kenigsberg DN, Martin N, Lim HW, Kowalski M, Ellenbogen KA. Quantification of the cryoablation zone demarcated by pre- and postprocedural electroanatomic mapping in patients with atrial fibrillation using the 28-mm second-generation cryoballoon. *Heart Rhythm*. 2015;12(2):283-290.
403. Miyazaki S, Taniguchi H, Hachiya H, et al. Quantitative analysis of the isolation area during the chronic phase after a 28-mm second-generation cryoballoon ablation demarcated by high-resolution electroanatomic mapping. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9(5):e003879.
404. Furnkranz A, Chun KR, Nuyens D, et al. Characterization of conduction recovery after pulmonary vein isolation using the "single big cryoballoon" technique. *Heart Rhythm*. 2010;7(2):184-190.
405. Bordignon S, Furnkranz A, Perrotta L, et al. High rate of durable pulmonary vein isolation after second-generation cryoballoon ablation: Analysis of repeat procedures. *Europace*. 2015;17(5):725-731.
406. Reddy VY, Sediva L, Petru J, et al. Durability of pulmonary vein isolation with cryoballoon ablation: Results from the sustained PV isolation with arctic front advance (SUPIR) study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(5):493-500.
407. Heeger CH, Wissner E, Mathew S, et al. Once isolated, always isolated? incidence and characteristics of pulmonary vein reconnection after second-generation cryoballoon-based pulmonary vein isolation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(5):1088-1094.
408. Koektuerk B, Yorgun H, Koektuerk O, et al. Characterization of electrical reconnection following pulmonary vein isolation using first- and second-generation cryoballoon. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2016;39(5):434-442.
409. Aryana A, Singh SM, Mugnai G, et al. Pulmonary vein reconnection following catheter ablation of atrial fibrillation using the second-generation cryoballoon versus

open-irrigated radiofrequency: Results of a multicenter analysis. *J Interv Card Electrophysiol.* 2016;47(3):341-348.

410. Ciconte G, Mugnai G, Sieira J, et al. On the quest for the best freeze: Predictors of late pulmonary vein reconnections after second-generation cryoballoon ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8(6):1359-1365.

411. Andrade JG, Khairy P, Guerra PG, et al. Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: A systematic review of published studies. *Heart Rhythm.* 2011;8(9):1444-1451.

412. Chun KR, Schmidt B, Metzner A, et al. The 'single big cryoballoon' technique for acute pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: A prospective observational single centre study. *Eur Heart J.* 2009;30(6):699-709.

413. Chierchia GB, Di Giovanni G, Sieira-Moret J, et al. Initial experience of three-minute freeze cycles using the second-generation cryoballoon ablation: Acute and short-term procedural outcomes. *J Interv Card Electrophysiol.* 2014;39(2):145-151.

414. Metzner A, Reissmann B, Rausch P, et al. One-year clinical outcome after pulmonary vein isolation using the second-generation 28-mm cryoballoon. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7(2):288-292.

415. Ciconte G, Ottaviano L, de Asmundis C, et al. Pulmonary vein isolation as index procedure for persistent atrial fibrillation: One-year clinical outcome after ablation using the second-generation cryoballoon. *Heart Rhythm.* 2015;12(1):60-66.

416. Lemes C, Wissner E, Lin T, et al. One-year clinical outcome after pulmonary vein isolation in persistent atrial fibrillation using the second-generation 28 mm cryoballoon: A retrospective analysis. *Europace.* 2016;18(2):201-205.

417. Malmborg H, Lonnerholm S, Blomstrom P, Blomstrom-Lundqvist C. Ablation of atrial fibrillation with cryoballoon or duty-cycled radiofrequency pulmonary vein ablation catheter: A randomized controlled study comparing the clinical outcome and safety; the AF-COR study. *Europace.* 2013;15(11):1567-1573.

418. Neumann T, Vogt J, Schumacher B, et al. Circumferential pulmonary vein isolation with the cryoballoon technique results from a prospective 3-center study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(4):273-278.

419. Klein G, Gardiwal A, Oswald H. Catheter-based cryoablation of atrial fibrillation: State of the art. *Minerva Cardioangiol.* 2008;56(6):623-633.

420. Van Belle Y, Janse P, Theuns D, Szili-Torok T, Jordaens L. One year follow-up after cryoballoon isolation of the pulmonary veins in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace.* 2008;10(11):1271-1276.

421. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, et al. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: First results of the north american arctic front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(16):1713-1723.

422. Cardoso R, Mendirichaga R, Fernandes G, et al. Cryoballoon versus radiofrequency catheter ablation in atrial fibrillation: A meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27(10):1151-1159.
423. Neumann T, Wojcik M, Berkowitsch A, et al. Cryoballoon ablation of paroxysmal atrial fibrillation: 5-year outcome after single procedure and predictors of success. *Europace*. 2013;15(8):1143-1149.
424. Klein G, Oswald H, Gardiwal A, et al. Efficacy of pulmonary vein isolation by cryoballoon ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2008;5(6):802-806.
425. Defaye P, Kane A, Chaib A, Jacon P. Efficacy and safety of pulmonary veins isolation by cryoablation for the treatment of paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Europace*. 2011;13(6):789-795.
426. Vogt J, Heintze J, Gutleben KJ, Muntean B, Horstkotte D, Nolker G. Long-term outcomes after cryoballoon pulmonary vein isolation: Results from a prospective study in 605 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(16):1707-1712.
427. Ferrero-de Loma-Osorio A, Izquierdo-de Francisco M, Martinez-Brotons A, et al. Medium-term results of cryoballoon ablation of the pulmonary veins in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. first experience of a spanish center. *J Interv Card Electrophysiol*. 2013;37(2):189-196.
428. Aytemir K, Oto A, Canpolat U, et al. Immediate and medium-term outcomes of cryoballoon-based pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: Single-centre experience. *J Interv Card Electrophysiol*. 2013;38(3):187-195.
429. Rao JY, Chierchia GB, de Asmundis C, et al. Cryoballoon ablation as index procedure for paroxysmal atrial fibrillation: Long-term results from a single center early experience. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014;15(3):194-198.
430. Martins RP, Hamon D, Cesari O, et al. Safety and efficacy of a second-generation cryoballoon in the ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2014;11(3):386-393.
431. Aryana A, Morkoch S, Bailey S, et al. Acute procedural and cryoballoon characteristics from cryoablation of atrial fibrillation using the first- and second-generation cryoballoon: A retrospective comparative study with follow-up outcomes. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014;41(2):177-186.
432. Furnkranz A, Bordignon S, Dugo D, et al. Improved 1-year clinical success rate of pulmonary vein isolation with the second-generation cryoballoon in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25(8):840-844.
433. Di Giovanni G, Wauters K, Chierchia GB, et al. One-year follow-up after single procedure cryoballoon ablation: A comparison between the first and second generation balloon. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25(8):834-839.

434. Liu J, Kaufmann J, Kriatselis C, Fleck E, Gerds-Li JH. Second generation of cryoballoons can improve efficiency of cryoablation for atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38(1):129-135.
435. Chen YH, Lu ZY, Xiang Y, et al. Cryoablation vs. radiofrequency ablation for treatment of paroxysmal atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2017.
436. He X, Chen Y, Zhou Y, Huang Y, He J. One-year clinical outcome of pulmonary vein isolation using the second-generation cryoballoon: A meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2016;39(2):182-189.
437. Straube F, Dorwarth U, Schmidt M, Wankler M, Ebersberger U, Hoffmann E. Comparison of the first and second cryoballoon: High-volume single-center safety and efficacy analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(2):293-299.
438. Chierchia GB, Di Giovanni G, Ciconte G, et al. Second-generation cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation: 1-year follow-up. *Europace*. 2014;16(5):639-644.
439. Aryana A, Singh SM, Kowalski M, et al. Acute and long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation using the second-generation cryoballoon versus open-irrigated radiofrequency: A multicenter experience. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(8):832-839.
440. Koektuerk B, Yorgun H, Hengeoer O, et al. Cryoballoon ablation for pulmonary vein isolation in patients with persistent atrial fibrillation: One-year outcome using second generation cryoballoon. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(5):1073-1079.
441. Straube F, Hartl S, Dorwarth U, et al. Cryoballoon ablation for persistent atrial fibrillation - large single-center experience. *J Cardiol*. 2016;68(6):492-497.
442. Su WW, Alzubaidi M, Tseng R, Jebaily N, Lin YJ, Wang PJ. Novel usage of the cryoballoon catheter to achieve large area atrial substrate modification in persistent and long-standing persistent atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2016;46(3):275-285.
443. Chun RR, Furnkranz A, Koster I, et al. Two versus one repeat freeze-thaw cycle(s) after cryoballoon pulmonary vein isolation: The alster extra pilot study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23(8):814-819.
444. Andrade JG, Dubuc M, Guerra PG, et al. Pulmonary vein isolation using a second-generation cryoballoon catheter: A randomized comparison of ablation duration and method of deflation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24(6):692-698.
445. Wissner E, Heeger CH, Grahn H, et al. One-year clinical success of a 'no-bonus' freeze protocol using the second-generation 28 mm cryoballoon for pulmonary vein isolation. *Europace*. 2015;17(8):1236-1240.

446. Heeger CH, Wissner E, Wohlmuth P, et al. Bonus-freeze: Benefit or risk? two-year outcome and procedural comparison of a "bonus-freeze" and "no bonus-freeze" protocol using the second-generation cryoballoon for pulmonary vein isolation. *Clin Res Cardiol.* 2016;105(9):774-782.
447. Kubala M, Hermida JS, Nadji G, Quenum S, Traulle S, Jarry G. Normal pulmonary veins anatomy is associated with better AF-free survival after cryoablation as compared to atypical anatomy with common left pulmonary vein. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2011;34(7):837-843.
448. Sorgente A, Chierchia GB, de Asmundis C, et al. Pulmonary vein ostium shape and orientation as possible predictors of occlusion in patients with drug-refractory paroxysmal atrial fibrillation undergoing cryoballoon ablation. *Europace.* 2011;13(2):205-212.
449. Schmidt M, Dorwarth U, Straube F, et al. Cryoballoon in AF ablation: Impact of PV ovality on AF recurrence. *Int J Cardiol.* 2013;167(1):114-120.
450. Knecht S, Kuhne M, Altmann D, et al. Anatomical predictors for acute and mid-term success of cryoballoon ablation of atrial fibrillation using the 28 mm balloon. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013;24(2):132-138.
451. Knecht S, Sticherling C, von Felten S, et al. Long-term comparison of cryoballoon and radiofrequency ablation of paroxysmal atrial fibrillation: A propensity score matched analysis. *Int J Cardiol.* 2014;176(3):645-650.
452. Kardos A, Kis Z, Som Z, Nagy Z, Foldesi C. Two-year follow-up after contact force sensing radiofrequency catheter and second-generation cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation: A comparative single centre study. *Biomed Res Int.* 2016;2016:6495753.
453. Andrade JG, Dubuc M, Ferreira J, et al. Histopathology of cryoballoon ablation-induced phrenic nerve injury. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014;25(2):187-194.
454. Sacher F, Monahan KH, Thomas SP, et al. Phrenic nerve injury after atrial fibrillation catheter ablation: Characterization and outcome in a multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(12):2498-2503.
455. Schmidt M, Dorwarth U, Andresen D, et al. German ablation registry: Cryoballoon vs. radiofrequency ablation in paroxysmal atrial fibrillation--one-year outcome data. *Heart Rhythm.* 2016;13(4):836-844.
456. Mugnai G, Chierchia GB, de Asmundis C, et al. Comparison of pulmonary vein isolation using cryoballoon versus conventional radiofrequency for paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2014;113(9):1509-1513.
457. Furnkranz A, Bordignon S, Schmidt B, et al. Incidence and characteristics of phrenic nerve palsy following pulmonary vein isolation with the second-generation as compared with the first-generation cryoballoon in 360 consecutive patients. *Europace.* 2015;17(4):574-578.

458. Casado-Arroyo R, Chierchia GB, Conte G, et al. Phrenic nerve paralysis during cryoballoon ablation for atrial fibrillation: A comparison between the first- and second-generation balloon. *Heart Rhythm*. 2013;10(9):1318-1324.
459. Su W, Kowal R, Kowalski M, et al. Best practice guide for cryoballoon ablation in atrial fibrillation: The compilation experience of more than 3000 procedures. *Heart Rhythm*. 2015;12(7):1658-1666.
460. Lakhani M, Saiful F, Parikh V, Goyal N, Bekheit S, Kowalski M. Recordings of diaphragmatic electromyograms during cryoballoon ablation for atrial fibrillation accurately predict phrenic nerve injury. *Heart Rhythm*. 2014;11(3):369-374.
461. Mondesert B, Andrade JG, Khairy P, et al. Clinical experience with a novel electromyographic approach to preventing phrenic nerve injury during cryoballoon ablation in atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(4):605-611.
462. Okishige K, Aoyagi H, Kawaguchi N, et al. Novel method for earlier detection of phrenic nerve injury during cryoballoon applications for electrical isolation of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2016;13(9):1810-1816.
463. Kowalski M, Ellenbogen KA, Koneru JN. Prevention of phrenic nerve injury during interventional electrophysiologic procedures. *Heart Rhythm*. 2014;11(10):1839-1844.
464. Hermida JS, Traulle S, Kubala M. Left phrenic nerve injury after cryoballoon ablation of the pulmonary veins. *Europace*. 2013;15(4):514.
465. Greiss H, Berkowitsch A, Wojcik M, et al. The impact of left atrial surface area and the second generation cryoballoon on clinical outcome of atrial fibrillation cryoablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38(7):815-824.
466. Metzner A, Burchard A, Wohlmuth P, et al. Increased incidence of esophageal thermal lesions using the second-generation 28-mm cryoballoon. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(4):769-775.
467. Furnkranz A, Chun KR, Metzner A, et al. Esophageal endoscopy results after pulmonary vein isolation using the single big cryoballoon technique. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21(8):869-874.
468. Furnkranz A, Bordignon S, Bohmig M, et al. Reduced incidence of esophageal lesions by luminal esophageal temperature-guided second-generation cryoballoon ablation. *Heart Rhythm*. 2015;12(2):268-274.
469. Lim HW, Cogert GA, Cameron CS, Cheng VY, Sandler DA. Atrioesophageal fistula during cryoballoon ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25(2):208-213.
470. John RM, Kapur S, Ellenbogen KA, Koneru JN. Atrioesophageal fistula formation with cryoballoon ablation is most commonly related to the left inferior pulmonary vein. *Heart Rhythm*. 2016.

471. Kawasaki R, Gauri A, Elmouchi D, Duggal M, Bhan A. Atrioesophageal fistula complicating cryoballoon pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25(7):787-792.
472. Stockigt F, Schrickel JW, Andrie R, Lickfett L. Atrioesophageal fistula after cryoballoon pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23(11):1254-1257.
473. Guiot A, Savoure A, Godin B, Anselme F. Collateral nervous damages after cryoballoon pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23(4):346-351.
474. Van Opstal JM, Timmermans C, Blaauw Y, Pison L. Bronchial erosion and hemoptysis after pulmonary vein isolation by cryoballoon ablation. *Heart Rhythm*. 2011;8(9):1459.
475. Bhagwandien R, Van Belle Y, de Groot N, Jordaens L. Hemoptysis after pulmonary vein isolation with a cryoballoon: An analysis of the potential etiology. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(9):1067-1069.
476. Verma N, Gillespie CT, Argento AC, et al. Bronchial effects of cryoballoon ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(1):12-16.
477. Matsuda J, Miyazaki S, Nakamura H, et al. Pulmonary vein stenosis after second-generation cryoballoon ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016.
478. Velagic V, de Asmundis C, Mugnai G, et al. Learning curve using the second-generation cryoballoon ablation. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016.
479. Xu J, Huang Y, Cai H, et al. Is cryoballoon ablation preferable to radiofrequency ablation for treatment of atrial fibrillation by pulmonary vein isolation? A meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(2):e90323.
480. Cheng X, Hu Q, Zhou C, et al. The long-term efficacy of cryoballoon vs irrigated radiofrequency ablation for the treatment of atrial fibrillation: A meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015;181:297-302.
481. Perez-Castellano N, Fernandez-Cavazos R, Moreno J, et al. The COR trial: A randomized study with continuous rhythm monitoring to compare the efficacy of cryoenergy and radiofrequency for pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm*. 2014;11(1):8-14.
482. Hunter RJ, Baker V, Finlay MC, et al. Point-by-point radiofrequency ablation versus the cryoballoon or a novel combined approach: A randomized trial comparing 3 methods of pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation (the cryo versus RF trial). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(12):1307-1314.
483. Julia J, Chierchia GB, de Asmundis C, et al. Regular atrial tachycardias following pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: A retrospective comparison between the cryoballoon and conventional focal tip radiofrequency techniques. *J Interv Card Electrophysiol*. 2015;42(2):161-169.

484. Buiatti A, von Olshausen G, Barthel P, et al. Cryoballoon vs. radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: An updated meta-analysis of randomized and observational studies. *Europace*. 2016.
485. Kuck KH, Furnkranz A, Chun KR, et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: Reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2858-2865.
486. Mugnai G, Sieira J, Ciconte G, et al. One year incidence of atrial septal defect after PV isolation: A comparison between conventional radiofrequency and cryoballoon ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38(9):1049-1057.
487. Kuck KH et al. The fire and ice trial: Impact of catheter ablation technologies on patient demographic-based clinical outcome and healthcare costs. . 2016(Late-breaking Clinical Trial Presentation at APHRS).
488. Aronsson M, Walfridsson H, Janzon M, et al. The cost-effectiveness of radiofrequency catheter ablation as first-line treatment for paroxysmal atrial fibrillation: Results from a MANTRA-PAF substudy. *Europace*. 2015;17(1):48-55.
489. Neyt M, Van Brabandt H, Devos C. The cost-utility of catheter ablation of atrial fibrillation: A systematic review and critical appraisal of economic evaluations. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013;13:78-2261-13-78.
490. Reynolds MR, Zimetbaum P, Josephson ME, Ellis E, Danilov T, Cohen DJ. Cost-effectiveness of radiofrequency catheter ablation compared with antiarrhythmic drug therapy for paroxysmal atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2(4):362-369.
491. Reynolds MR, Lamotte M, Todd D, et al. Cost-effectiveness of cryoballoon ablation for the management of paroxysmal atrial fibrillation. *Europace*. 2014;16(5):652-659.
492. Subinas A, Montero V, Ormaetxe JM, Martinez-Alday JD, Arcocha MF, Aguirre JM. Transseptal catheterization using electrophysiological landmarks in ablation procedures. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(1):80-83.
493. Providencia R, Defaye P, Lambiase PD, et al. Results from a multicentre comparison of cryoballoon vs. radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: Is cryoablation more reproducible? *Europace*. 2017;19(1):48-57.
494. Marti-Almor J, Bazan V, Valles E, Benito B, Jauregui-Abularach ME, Bruguera-Cortada J. Long-term outcome of cryoballoon ablation of atrial fibrillation in a low-volume center. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67(7):577-578.
495. ClinicalTrials.gov identifier: NCT02785991. Spanish registry of cryoballoon ablation (RECABA).
496. Fiala M, Chovancik J, Nevralova R, et al. Pulmonary vein isolation using segmental versus electroanatomical circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation: Over 3-year results of a prospective randomized study. *J Interv Card Electrophysiol*. 2008;22(1):13-21.

497. Bertaglia E, Tondo C, De Simone A, et al. Does catheter ablation cure atrial fibrillation? single-procedure outcome of drug-refractory atrial fibrillation ablation: A 6-year multicentre experience. *Europace*. 2010;12(2):181-187.
498. Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation: Are results maintained at 5 years of follow-up? *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(2):160-166.
499. Tzou WS, Marchlinski FE, Zado ES, et al. Long-term outcome after successful catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(3):237-242.
500. Mugnai G, de Asmundis C, Hunuk B, et al. Second-generation cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation: Predictive role of atrial arrhythmias occurring in the blanking period on the incidence of late recurrences. *Heart Rhythm*. 2016;13(4):845-851.
501. Squara F, Zhao A, Marijon E, et al. Comparison between radiofrequency with contact force-sensing and second-generation cryoballoon for paroxysmal atrial fibrillation catheter ablation: A multicentre european evaluation. *Europace*. 2015;17(5):718-724.
502. Gaztanaga L, Frankel DS, Kohari M, Kondapalli L, Zado ES, Marchlinski FE. Time to recurrence of atrial fibrillation influences outcome following catheter ablation. *Heart Rhythm*. 2013;10(1):2-9.
503. Deisenhofer I, Estner H, Zrenner B, et al. Left atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: Incidence, electrophysiological characteristics, and results of radiofrequency ablation. *Europace*. 2006;8(8):573-582.
504. Pappone C, Manguso F, Vicedomini G, et al. Prevention of iatrogenic atrial tachycardia after ablation of atrial fibrillation: A prospective randomized study comparing circumferential pulmonary vein ablation with a modified approach. *Circulation*. 2004;110(19):3036-3042.
505. Oral H, Veerareddy S, Good E, et al. Prevalence of asymptomatic recurrences of atrial fibrillation after successful radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15(8):920-924.
506. Mulder AA, Wijffels MC, Wever EF, Kelder JC, Boersma LV. Arrhythmia detection after atrial fibrillation ablation: Value of incremental monitoring time. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35(2):164-169.
507. Gaita F, Caponi D, Scaglione M, et al. Long-term clinical results of 2 different ablation strategies in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1(4):269-275.
508. Miyazaki S, Hachiya H, Nakamura H, et al. Pulmonary vein isolation using a second-generation cryoballoon in patients with paroxysmal atrial fibrillation: One-year outcome using a single big-balloon 3-minute freeze technique. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27(12):1375-1380.

509. Opolski G, Januszkiewicz L, Szczerba E, et al. Readmissions and repeat procedures after catheter ablation for atrial fibrillation. *Cardiol J*. 2015;22(6):630-636.
510. Ciconte G, Velagic V, Mugnai G, et al. Electrophysiological findings following pulmonary vein isolation using radiofrequency catheter guided by contact-force and second-generation cryoballoon: Lessons from repeat ablation procedures. *Europace*. 2016;18(1):71-77.
511. Kuhne M, Suter Y, Altmann D, et al. Cryoballoon versus radiofrequency catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: Biomarkers of myocardial injury, recurrence rates, and pulmonary vein reconnection patterns. *Heart Rhythm*. 2010;7(12):1770-1776.
512. Schade A, Langbein A, Spehl S, et al. Recurrence of paroxysmal atrial fibrillation after cryoisolation of the pulmonary veins. is a "redo" procedure using the cryoballoon useful? *J Interv Card Electrophysiol*. 2013;36(3):287-95; discussion 295.
513. Miyazaki S, Taniguchi H, Hachiya H, et al. Clinical recurrence and electrical pulmonary vein reconnections after second-generation cryoballoon ablation. *Heart Rhythm*. 2016;13(9):1852-1857.
514. Mugnai G, de Asmundis C, Ciconte G, et al. Incidence and characteristics of complications in the setting of second-generation cryoballoon ablation: A large single-center study of 500 consecutive patients. *Heart Rhythm*. 2015;12(7):1476-1482.
515. Kojodjojo P, O'Neill MD, Lim PB, et al. Pulmonary venous isolation by antral ablation with a large cryoballoon for treatment of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: Medium-term outcomes and non-randomised comparison with pulmonary venous isolation by radiofrequency ablation. *Heart*. 2010;96(17):1379-1384.
516. Bertaglia E, Stabile G, Pappone A, et al. Updated national multicenter registry on procedural safety of catheter ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24(10):1069-1074.
517. Pandya B, Sheikh A, Spagnola J, Bekheit S, Lafferty J, Kowalski M. Safety and efficacy of second-generation versus first-generation cryoballoons for treatment of atrial fibrillation: A meta-analysis of current evidence. *J Interv Card Electrophysiol*. 2016;45(1):49-56.
518. Aytemir K, Gurses KM, Yalcin MU, et al. Safety and efficacy outcomes in patients undergoing pulmonary vein isolation with second-generation cryoballoon. *Europace*. 2015;17(3):379-387.
519. Metzner A, Rausch P, Lemes C, et al. The incidence of phrenic nerve injury during pulmonary vein isolation using the second-generation 28 mm cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25(5):466-470.
520. Guhl EN, Siddoway D, Adelstein E, et al. Incidence and predictors of complications during cryoballoon pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(7):10.1161/JAHA.116.003724.

521. Chun KR, Furnkranz A, Metzner A, et al. Cryoballoon pulmonary vein isolation with real-time recordings from the pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(11):1203-1210.
522. Saitoh Y, Irfan G, Ciconte G, et al. Persistence of phrenic nerve palsy following 28-mm cryoballoon ablation: A four-year single center experience. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38(7):807-814.
523. Sarabanda AV, Bunch TJ, Johnson SB, et al. Efficacy and safety of circumferential pulmonary vein isolation using a novel cryothermal balloon ablation system. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(10):1902-1912.
524. Saitoh Y, Stroker E, Irfan G, et al. Fluoroscopic position of the second-generation cryoballoon during ablation in the right superior pulmonary vein as a predictor of phrenic nerve injury. *Europace*. 2016;18(8):1179-1186.
525. Neumann T, Kuniss M, Conradi G, et al. MEDAFI-trial (micro-embolization during ablation of atrial fibrillation): Comparison of pulmonary vein isolation using cryoballoon technique vs. radiofrequency energy. *Europace*. 2011;13(1):37-44.
526. Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, et al. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: Relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation*. 2005;112(3):307-313.
527. Verma A, Champagne J, Sapp J, et al. Discerning the incidence of symptomatic and asymptomatic episodes of atrial fibrillation before and after catheter ablation (DISCERN AF): A prospective, multicenter study. *JAMA Intern Med*. 2013;173(2):149-156.
528. Tondo C, Tritto M, Landolina M, et al. Rhythm-symptom correlation in patients on continuous monitoring after catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25(2):154-160.
529. Balk EM, Garlitski AC, Alsheikh-Ali AA, Terasawa T, Chung M, Ip S. Predictors of atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation: A systematic review. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21(11):1208-1216.
530. D'Ascenzo F, Corleto A, Biondi-Zoccai G, et al. Which are the most reliable predictors of recurrence of atrial fibrillation after transcatheter ablation?: A meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):1984-1989.
531. Akoum N, Daccarett M, McGann C, et al. Atrial fibrosis helps select the appropriate patient and strategy in catheter ablation of atrial fibrillation: A DE-MRI guided approach. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(1):16-22.
532. Arya A, Hindricks G, Sommer P, et al. Long-term results and the predictors of outcome of catheter ablation of atrial fibrillation using steerable sheath catheter navigation after single procedure in 674 patients. *Europace*. 2010;12(2):173-180.
533. Bitter T, Nolker G, Vogt J, Prinz C, Horstkotte D, Oldenburg O. Predictors of recurrence in patients undergoing cryoballoon ablation for treatment of atrial

fibrillation: The independent role of sleep-disordered breathing. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23(1):18-25.

534. Verma A, Jiang CV, Betts TR, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2015;372(19):1812-1822.

535. Guhl EN, Siddoway D, Adelstein E, Voigt A, Saba S, Jain SK. Efficacy of cryoballoon pulmonary vein isolation in patients with persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016;27(4):423-427.

536. Ciconte G, Baltogiannis G, de Asmundis C, et al. Circumferential pulmonary vein isolation as index procedure for persistent atrial fibrillation: A comparison between radiofrequency catheter ablation and second-generation cryoballoon ablation. *Europace.* 2015;17(4):559-565.

537. Boveda S, Providencia R, Defaye P, et al. Outcomes after cryoballoon or radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation: A multicentric propensity-score matched study. *J Interv Card Electrophysiol.* 2016;47(2):133-142.

538. Ho SY, Cabrera JA, Tran VH, Farre J, Anderson RH, Sanchez-Quintana D. Architecture of the pulmonary veins: Relevance to radiofrequency ablation. *Heart.* 2001;86(3):265-270.

539. Valles E, Fan R, Roux JF, et al. Localization of atrial fibrillation triggers in patients undergoing pulmonary vein isolation: Importance of the carina region. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(17):1413-1420.

540. de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaat R, et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(8):725-731.

541. Ang R, Domenichini G, Finlay MC, Schilling RJ, Hunter RJ. The hot and the cold: Radiofrequency versus cryoballoon ablation for atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rep.* 2015;17(9):631-015-0631-7.

542. Hernandez-Romero D, Marin F, Roldan V, et al. Comparative determination and monitoring of biomarkers of necrosis and myocardial remodeling between radiofrequency ablation and cryoablation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2013;36(1):31-36.

543. Andrade JG, Khairy P, Dubuc M. Catheter cryoablation: Biology and clinical uses. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6(1):218-227.

544. Andrade JG, Khairy P, Macle L, et al. Incidence and significance of early recurrences of atrial fibrillation after cryoballoon ablation: Insights from the multicenter sustained treatment of paroxysmal atrial fibrillation (STOP AF) trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7(1):69-75.

545. Schmidt M, Marschang H, Clifford S, et al. Trends in inflammatory biomarkers during atrial fibrillation ablation across different catheter ablation strategies. *Int J Cardiol.* 2012;158(1):33-38.

546. Oswald H, Klein G, Koenig T, Luesebrink U, Duncker D, Gardiwal A. Cryoballoon pulmonary vein isolation temporarily modulates the intrinsic cardiac autonomic nervous system. *J Interv Card Electrophysiol*. 2010;29(1):57-62.
547. Jiang H, Lu Z, Lei H, Zhao D, Yang B, Huang C. Predictors of early recurrence and delayed cure after segmental pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation without structural heart disease. *J Interv Card Electrophysiol*. 2006;15(3):157-163.
548. Oral H, Knight BP, Ozaydin M, et al. Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(1):100-104.
549. Andrade JG, Khairy P, Verma A, et al. Early recurrence of atrial tachyarrhythmias following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35(1):106-116.
550. Lellouche N, Jais P, Nault I, et al. Early recurrences after atrial fibrillation ablation: Prognostic value and effect of early reablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19(6):599-605.
551. Leong-Sit P, Roux JF, Zado E, et al. Antiarrhythmics after ablation of atrial fibrillation (5A study): Six-month follow-up study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(1):11-14.
552. Xu B, Peng F, Tang W, Du Y, Guo H. Short-term antiarrhythmic drugs after catheter ablation for atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Pharmacother*. 2016;50(9):697-705.
553. Kuck K, Fürnkranz A. Cryoballoon ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21(12):1427-1431.
554. Chierchia GB, de Asmundis C, Sorgente A, et al. Anatomical extent of pulmonary vein isolation after cryoballoon ablation for atrial fibrillation: Comparison between the 23 and 28 mm balloons. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2011;12(3):162-166.
555. Nadji G, Hermida JS, Kubala M, et al. Dual balloon size strategy for cryoisolation of the pulmonary veins in patients with atrial fibrillation: Comparison of 23 and 28mm diameter cryoballoons. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011;104(2):70-76.
556. Andrade JG, Dubuc M, Guerra PG, et al. Cryoballoon ablation for atrial fibrillation. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2012;12(2):39-53.
557. Straube F, Dorwarth U, Vogt J, et al. Differences of two cryoballoon generations: Insights from the prospective multicentre, multinational FREEZE cohort substudy. *Europace*. 2014;16(10):1434-1442.
558. Knecht S, Kuhne M, Osswald S, Sticherling C. Quantitative assessment of a second-generation cryoballoon ablation catheter with new cooling technology-a perspective on potential implications on outcome. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014;40(1):17-21.

559. Kato R, Lickfett L, Meininger G, et al. Pulmonary vein anatomy in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: Lessons learned by use of magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2003;107(15):2004-2010.
560. Ahmed J, Sohal S, Malchano ZJ, Holmvang G, Ruskin JN, Reddy VY. Three-dimensional analysis of pulmonary venous ostial and antral anatomy: Implications for balloon catheter-based pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17(3):251-255.
561. DE Regibus V, Mugnai G, Moran D, et al. Second-generation cryoballoon ablation in the setting of lone paroxysmal atrial fibrillation: Single procedural outcome at 12 months. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27(6):677-682.
562. Khoueiry Z, Albenque JP, Providencia R, et al. Outcomes after cryoablation vs. radiofrequency in patients with paroxysmal atrial fibrillation: Impact of pulmonary veins anatomy. *Europace*. 2016;18(9):1343-1351.
563. Nolker G, Heintze J, Gutleben KJ, et al. Cryoballoon pulmonary vein isolation supported by intracardiac echocardiography: Integration of a nonfluoroscopic imaging technique in atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21(12):1325-1330.
564. Siklody CH, Minners J, Allgeier M, et al. Cryoballoon pulmonary vein isolation guided by transesophageal echocardiography: Novel aspects on an emerging ablation technique. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(11):1197-1202.
565. McLellan AJ, Kumar S, Smith C, et al. The role of adenosine challenge in catheter ablation for atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017.
566. Compier MG, De Riva M, Dyrda K, Zeppenfeld K, Schalij MJ, Trines SA. Incidence and predictors of dormant conduction after cryoballoon ablation incorporating a 30-min waiting period. *Europace*. 2015;17(9):1383-1390.
567. Chierchia GB, Yazaki Y, Sorgente A, et al. Transient atriovenous reconnection induced by adenosine after successful pulmonary vein isolation with the cryothermal energy balloon. *Europace*. 2009;11(12):1606-1611.
568. Tebbenjohanns J, Hofer C, Bergmann L, et al. Shortening of freezing cycles provides equal outcome to standard ablation procedure using second-generation 28 mm cryoballoon after 15-month follow-up. *Europace*. 2016;18(2):206-210.
569. Gaztañaga L, Arcocha MF, Arrizabalaga H, Ormaetxe JM, Martinez-Alday JD. Absence of changes in pulmonary vein activation sequence during cryoablation indicates a homogeneous lesion. ESC Congress, Barcelona, 2014.
570. Prabhu S, Mackin V, McLellan AJ, et al. Determining the optimal dose of adenosine for unmasking dormant pulmonary vein conduction following atrial fibrillation ablation: Electrophysiological and hemodynamic assessment. DORMANT-AF study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28(1):13-22.

571. Kistler PM, Ho SY, Rajappan K, et al. Electrophysiologic and anatomic characterization of sites resistant to electrical isolation during circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: A prospective study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18(12):1282-1288.
572. Chierchia GB, de Asmundis C, Namdar M, et al. Pulmonary vein isolation during cryoballoon ablation using the novel achieve inner lumen mapping catheter: A feasibility study. *Europace.* 2012;14(7):962-967.
573. Chun KJ, Bordignon S, Gunawardene M, et al. Single transseptal big cryoballoon pulmonary vein isolation using an inner lumen mapping catheter. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012;35(11):1304-1311.
574. Ahmed H, Neuzil P, Skoda J, et al. The permanency of pulmonary vein isolation using a balloon cryoablation catheter. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21(7):731-737.
575. Furnkranz A, Koster I, Chun KR, et al. Cryoballoon temperature predicts acute pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm.* 2011;8(6):821-825.
576. Deubner N, Greiss H, Akkaya E, et al. The slope of the initial temperature drop predicts acute pulmonary vein isolation using the second-generation cryoballoon. *Europace.* 2016.
577. Iacopino S, Mugnai G, Takarada K, et al. Second-generation cryoballoon ablation without the use of real-time recordings: A novel strategy based on a temperature-guided approach to ablation. *Heart Rhythm.* 2016.
578. Ghosh J, Sepahpour A, Chan KH, Singarayar S, McGuire MA. Immediate balloon deflation for prevention of persistent phrenic nerve palsy during pulmonary vein isolation by balloon cryoablation. *Heart Rhythm.* 2013;10(5):646-652.
579. Mazur P. Freezing of living cells: Mechanisms and implications. *Am J Physiol.* 1984;247(3 Pt 1):C125-42.
580. Andrade J, Khairy P, Dubuc M, et al. The time course of exit and entrance block during cryoballoon pulmonary vein isolation. *Europace.* 2014;16(4):500-504.
581. Kowalski M, Grimes MM, Perez FJ, et al. Histopathologic characterization of chronic radiofrequency ablation lesions for pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(10):930-938.
582. Jongnarangsin K, Suwanagool A, Chugh A, et al. Effect of catheter ablation on progression of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23(1):9-14.
583. Galand V, Pavin D, Behar N, et al. Localization of gaps during redo ablations of paroxysmal atrial fibrillation: Preferential patterns depending on the choice of cryoballoon ablation or radiofrequency ablation for the initial procedure. *Arch Cardiovasc Dis.* 2016;109(11):591-598.

584. Jiang RH, Po SS, Tung R, et al. Incidence of pulmonary vein conduction recovery in patients without clinical recurrence after ablation of paroxysmal atrial fibrillation: Mechanistic implications. *Heart Rhythm*. 2014;11(6):969-976.

585. Nery P, Belliveau D, Nair G, Berneck J, Redpath C, Szczotka A, Sadek M, Green M, Wells G, Birnie D. Relationship between pulmonary vein reconnection and atrial fibrillation Recurrence A systematic review and meta-analysis. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2016;2(4):474-483.

IX. ANEXOS

ANEXO 1: HOJA DE RECOGIDA DE INFORMACIÓN

ESTUDIO FA CRIO_ LARRAITZ

.Fecha:

Nº estudio:

.Paciente: (NH CL: teléfono)

. Peso y talla:

. FRCV, datos de interés:

. Años de FA:

. FAA que ha tomado:

. Ecocardio:

- AI:
- FEVI:
- Algún dato de interés:

. Procedimiento:

. Ritmo a su llegada:

. Sedación: fcos utilizados:

. Anatomía auricular / VVPP

. Balón :

- Advance / balón artic front
- 28 - 23 - 2 balones
- Achieve 15 - 20:

. Comentarios:

- VPSI

- VP se ve: bien en RS / estimulación SC / en todas / está en FA
- Sellado: (si se hace > 1 aplicación y se repite sellado especificar a qué número le corresponde)
 - o I/IV
 - o II/IV
 - o III/IV
 - o IV/IV
- Estimulación desde VP:
 - o No porque está en FA / no por otro motivo (especificar)
 - o Cuántos polos:
 - o Conducción:
- 1ª aplicación: HORA INICIO
 - o Tiempo en llegar a 0
 - o Tiempo en llegar a plateau
 - o Se ve / no se ve (avanzado)
 - o Desconexión: T^a tiempo HORA
 - o T^o aplicado :
 - o T^a mín conseguida:
 - o Si desconexión SI : HORA
 - o Tiempo recalentamiento
 - Estimulación desde la VP:
 - Cuántos polos:
 - Bloqueo bidireccional:
 - Adenosina: mg
 - dPVP:
 - Reconexión:
- 2ª aplicación: HORA
 - o T Tiempo en llegar a 0
 - o Tiempo en llegar a plateau
 - o Se ve / no se ve (avanzado)
 - o Desconexión: T^a tiempo HORA
 - o T^o aplicado :
 - o T^a mín conseguida:
 - o Si desconexión SI :
 - o Tiempo recalentamiento
 - Estimulación desde la VP:
 - Cuántos polos:
 - Bloqueo bidireccional:
 - Adenosina: mg
 - dPVP:
 - Reconexión:

- Incidencias: 3as aplicaciones : escribir detrás
- HORA DE desconexión :
- Tiempo trascurrido hasta última comprobación (desde el aislamiento)

VPII

- VP se ve: bien en RS / estimulación SC / en todas / está en FA
- Sellado: (si se hace > 1 aplicación y se repite sellado especificar a qué número le corresponde)
 - I/IV
 - II/IV
 - III/IV
 - IV/IV (perfecto)
- Estimulación desde VP:
 - No porque está en FA / no por otro motivo (especificar)
 - Cuántos polos:
 - Conducción:
- 1ª aplicación: HORA INICIO
 - Tiempo en llegar a 0
 - Tiempo en llegar a plateau
 - Se ve / no se ve (avanzado)
 - Desconexión: T^a tiempo HORA
 - T^o aplicado :
 - T^a mín conseguida:
 - Si desconexión SI : HORA
 - Tiempo recalentamiento
 - Estimulación desde la VP:
 - Cuántos polos:
 - Bloqueo bidireccional:
 - Adenosina: mg
 - dPVP:
 - Reconexión:
- 2ª aplicación: HORA
 - T Tiempo en llegar a 0
 - Tiempo en llegar a plateau
 - Se ve / no se ve (avanzado)
 - Desconexión: T^a tiempo HORA
 - T^o aplicado :
 - T^a mín conseguida:
 - Si desconexión SI :
 - Tiempo recalentamiento
 - Estimulación desde la VP:
 - Cuántos polos:
 - Bloqueo bidireccional:

- Adenosina: mg
 - dPVP:
 - Reconexión:
- Incidencias: 3as aplicaciones...
- HORA DE desconexión :
- Tiempo transcurrido hasta última comprobación (desde el aislamiento)

VPSD

- VP se ve: bien en RS / estimulación SC / en todas / está en FA
- Sellado: (si se hace > 1 aplicación y se repite sellado especificar a qué número le corresponde)
 - I/IV
 - II/IV
 - III/IV
 - IV/IV (perfecto)
- Estimulación desde VP:
 - No porque está en FA / no por otro motivo (especificar)
 - Cuántos polos:
 - Conducción:
- 1ª aplicación: HORA INICIO
 - Tiempo en llegar a 0
 - Tiempo en llegar a plateau
 - Se ve / no se ve (avanzado)
 - Desconexión: T^a tiempo HORA
 - T^o aplicado :
 - T^a mín conseguida:
 - Si desconexión SI : HORA
 - Tiempo recalentamiento
 - Estimulación desde la VP:
 - Cuántos polos:
 - Bloqueo bidireccional:
 - Adenosina: mg
 - dPVP:
 - Reconexión:

- 2ª aplicación: HORA
 - T Tiempo en llegar a 0
 - Tiempo en llegar a plateau
 - Se ve / no se ve (avanzado)
 - Desconexión: Tª tiempo HORA
 - Tº aplicado :
 - Tª mín conseguida:
 - Si desconexión SI :
 - Tiempo recalentamiento
 - Estimulación desde la VP: Cuántos polos:
 - Bloqueo bidireccional:
 - Adenosina: mg
 - dPVP:
 - Reconexión:
- Incidencias: 3as aplicaciones...(detrás)
- HORA DE desconexión :
- Tiempo trascurrido hasta última comprobación (desde el aislamiento)

VPID

- VP se ve: bien en RS / estimulación SC / en todas / está en FA
- Sellado: (si se hace > 1 aplicación y se repite sellado especificar a qué número le corresponde)
 - I/IV
 - II/IV
 - III/IV
 - IV/IV (perfecto)
- Estimulación desde VP:
 - No porque está en FA / no por otro motivo (especificar)
 - Cuántos polos:
 - Conducción:
- 1ª aplicación: HORA INICIO
 - Tiempo en llegar a 0
 - Tiempo en llegar a plateau
 - Se ve / no se ve (avanzado)
 - Desconexión: Tª tiempo HORA
 - Tº aplicado :
 - Tª mín conseguida:
 - Si desconexión SI : HORA
 - Tiempo recalentamiento

- Estimulación desde la VP:
 - Cuántos polos:
 - Bloqueo bidireccional:
- Adenosina: mg
 - dPVP:
 - Reconexión

2ª aplicación: HORA

- T Tiempo en llegar a 0
 - Tiempo en llegar a plateau
 - Se ve / no se ve (avanzado)
 - Desconexión: T^a tiempo HORA
 - T^o aplicado :
 - T^a mín conseguida:
 - Si desconexión SI :
 - Tiempo recalentamiento
 - Estimulación desde la VP:
 - Cuántos polos:
 - Bloqueo bidireccional:
 - Adenosina: mg
 - dPVP:
 - Reconexión:
- Incidencias: 3as aplicaciones...
- HORA DE desconexión :
- Tiempo trascurrido hasta última comprobación (desde el aislamiento)

TRAS EL PROCEDIMIENTO:

- Tº de escopia:
- Dosis radiación:
- Tº total de crioablación:
- Vol. de contraste utilizado:
- ACT mínimo y máximos durante el procedimiento
- Complicaciones/ incidencias / comentarios:

TRATAMIENTO AL ALTA:

- Sintrom o NACO:
- FAA sí o no

Comentarios:

EVOLUCIÓN

ANEXO 2: CLASES DE RECOMENDACIÓN Y NIVELES DE EVIDENCIA

. Clases de recomendación:

- Clase I: Evidencia y/o acuerdo general en que un determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo. Se recomienda o está indicado.

- Clase II: Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad / eficacia del tratamiento.

 . Clase IIa: El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/ eficacia. Se debe considerar.

 . Clase IIb: La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/ opinión. Se puede recomendar.

- Clase III: Evidencia o acuerdo general en que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial. No se recomienda.

. Niveles de evidencia:

- A: Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metanálisis.

- B: Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados

- C: Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros.

IX. ANEXOS

ANEXO 1: HOJA DE RECOGIDA DE INFORMACIÓN

ESTUDIO FA CRIO_ LARRAITZ

.Fecha:

Nº estudio:

.Paciente: (NH CL: teléfono)

. Peso y talla:

. FRCV, datos de interés:

. Años de FA:

. FAA que ha tomado:

. Ecocardio:

- AI:
- FEVI:
- Algún dato de interés:

. Procedimiento:

. Ritmo a su llegada:

. Sedación: fcos utilizados:

. Anatomía auricular / VVPP

. Balón :

- Advance / balón artic front
- 28 - 23 - 2 balones
- Achieve 15 - 20:

. Comentarios:

- VPSI

- VP se ve: bien en RS / estimulación SC / en todas / está en FA
- Sellado: (si se hace > 1 aplicación y se repite sellado especificar a qué número le corresponde)
 - o I/IV
 - o II/IV
 - o III/IV
 - o IV/IV
- Estimulación desde VP:
 - o No porque está en FA / no por otro motivo (especificar)
 - o Cuántos polos:
 - o Conducción:
- 1ª aplicación: HORA INICIO
 - o Tiempo en llegar a 0
 - o Tiempo en llegar a plateau
 - o Se ve / no se ve (avanzado)
 - o Desconexión: Tª tiempo HORA
 - o Tº aplicado :
 - o Tª mín conseguida:
 - o Si desconexión SI : HORA
 - o Tiempo recalentamiento
 - Estimulación desde la VP:
 - Cuántos polos:
 - Bloqueo bidireccional:
 - Adenosina: mg
 - dPVP:
 - Reconexión:
- 2ª aplicación: HORA
 - o T Tiempo en llegar a 0
 - o Tiempo en llegar a plateau
 - o Se ve / no se ve (avanzado)
 - o Desconexión: Tª tiempo HORA
 - o Tº aplicado :
 - o Tª mín conseguida:
 - o Si desconexión SI :
 - o Tiempo recalentamiento
 - Estimulación desde la VP:
 - Cuántos polos:
 - Bloqueo bidireccional:
 - Adenosina: mg
 - dPVP:
 - Reconexión:

- Incidencias: 3as aplicaciones : escribir detrás
- HORA DE desconexión :
- Tiempo trascurrido hasta última comprobación (desde el aislamiento)

VPII

- VP se ve: bien en RS / estimulación SC / en todas / está en FA
- Sellado: (si se hace > 1 aplicación y se repite sellado especificar a qué número le corresponde)
 - I/IV
 - II/IV
 - III/IV
 - IV/IV (perfecto)
- Estimulación desde VP:
 - No porque está en FA / no por otro motivo (especificar)
 - Cuántos polos:
 - Conducción:
- 1ª aplicación: HORA INICIO
 - Tiempo en llegar a 0
 - Tiempo en llegar a plateau
 - Se ve / no se ve (avanzado)
 - Desconexión: T^a tiempo HORA
 - T^o aplicado :
 - T^a mín conseguida:
 - Si desconexión SI : HORA
 - Tiempo recalentamiento
 - Estimulación desde la VP:
 - Cuántos polos:
 - Bloqueo bidireccional:
 - Adenosina: mg
 - dPVP:
 - Reconexión:
- 2ª aplicación: HORA
 - T Tiempo en llegar a 0
 - Tiempo en llegar a plateau
 - Se ve / no se ve (avanzado)
 - Desconexión: T^a tiempo HORA
 - T^o aplicado :
 - T^a mín conseguida:
 - Si desconexión SI :
 - Tiempo recalentamiento
 - Estimulación desde la VP:
 - Cuántos polos:
 - Bloqueo bidireccional:

- Adenosina: mg
 - dPVP:
 - Reconexión:
- Incidencias: 3as aplicaciones...
- HORA DE desconexión :
- Tiempo transcurrido hasta última comprobación (desde el aislamiento)

VPSD

- VP se ve: bien en RS / estimulación SC / en todas / está en FA
- Sellado: (si se hace > 1 aplicación y se repite sellado especificar a qué número le corresponde)
 - I/IV
 - II/IV
 - III/IV
 - IV/IV (perfecto)
- Estimulación desde VP:
 - No porque está en FA / no por otro motivo (especificar)
 - Cuántos polos:
 - Conducción:
- 1ª aplicación: HORA INICIO
 - Tiempo en llegar a 0
 - Tiempo en llegar a plateau
 - Se ve / no se ve (avanzado)
 - Desconexión: T^a tiempo HORA
 - T^o aplicado :
 - T^a mín conseguida:
 - Si desconexión SI : HORA
 - Tiempo recalentamiento
 - Estimulación desde la VP:
 - Cuántos polos:
 - Bloqueo bidireccional:
 - Adenosina: mg
 - dPVP:
 - Reconexión:

- 2ª aplicación: HORA
 - T Tiempo en llegar a 0
 - Tiempo en llegar a plateau
 - Se ve / no se ve (avanzado)
 - Desconexión: Tª tiempo HORA
 - Tº aplicado :
 - Tª mín conseguida:
 - Si desconexión SI :
 - Tiempo recalentamiento
 - Estimulación desde la VP: Cuántos polos:
 - Bloqueo bidireccional:
 - Adenosina: mg
 - dPVP:
 - Reconexión:
- Incidencias: 3as aplicaciones...(detrás)
- HORA DE desconexión :
- Tiempo trascurrido hasta última comprobación (desde el aislamiento)

VPID

- VP se ve: bien en RS / estimulación SC / en todas / está en FA
- Sellado: (si se hace > 1 aplicación y se repite sellado especificar a qué número le corresponde)
 - I/IV
 - II/IV
 - III/IV
 - IV/IV (perfecto)
- Estimulación desde VP:
 - No porque está en FA / no por otro motivo (especificar)
 - Cuántos polos:
 - Conducción:
- 1ª aplicación: HORA INICIO
 - Tiempo en llegar a 0
 - Tiempo en llegar a plateau
 - Se ve / no se ve (avanzado)
 - Desconexión: Tª tiempo HORA
 - Tº aplicado :
 - Tª mín conseguida:
 - Si desconexión SI : HORA
 - Tiempo recalentamiento

- Estimulación desde la VP:
 - Cuántos polos:
 - Bloqueo bidireccional:
- Adenosina: mg
 - dPVP:
 - Reconexión

2ª aplicación: HORA

- T Tiempo en llegar a 0
 - Tiempo en llegar a plateau
 - Se ve / no se ve (avanzado)
 - Desconexión: T^a tiempo HORA
 - T^o aplicado :
 - T^a mín conseguida:
 - Si desconexión SI :
 - Tiempo recalentamiento
 - Estimulación desde la VP:
 - Cuántos polos:
 - Bloqueo bidireccional:
 - Adenosina: mg
 - dPVP:
 - Reconexión:
- Incidencias: 3as aplicaciones...
- HORA DE desconexión :
- Tiempo trascurrido hasta última comprobación (desde el aislamiento)

TRAS EL PROCEDIMIENTO:

- Tº de escopia:
- Dosis radiación:
- Tº total de crioablación:
- Vol. de contraste utilizado:
- ACT mínimo y máximos durante el procedimiento
- Complicaciones/ incidencias / comentarios:

TRATAMIENTO AL ALTA:

- Sintrom o NACO:
- FAA sí o no

Comentarios:

EVOLUCIÓN

ANEXO 2: CLASES DE RECOMENDACIÓN Y NIVELES DE EVIDENCIA

. Clases de recomendación:

- Clase I: Evidencia y/o acuerdo general en que un determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo. Se recomienda o está indicado.

- Clase II: Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad / eficacia del tratamiento.

 . Clase IIa: El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/ eficacia. Se debe considerar.

 . Clase IIb: La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/ opinión. Se puede recomendar.

- Clase III: Evidencia o acuerdo general en que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial. No se recomienda.

. Niveles de evidencia:

- A: Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o meta-análisis.

- B: Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados

- C: Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros.

