

Crioablación con balón de venas pulmonares para el tratamiento invasivo de la fibrilación auricular

Gerardo Rodríguez-Diez,* Martín Ortiz-Ávalos**

RESUMEN

Introducción: La fibrilación auricular es una enfermedad compleja, degenerativa y multifactorial. El tratamiento farmacológico es la primera línea de acción, pero su efecto no es duradero a largo plazo; por eso, el tratamiento invasivo y eficaz se realiza cada vez más a nivel mundial. Está indicado cuando existe fibrilación atrial refractaria al tratamiento farmacológico. La crioablación con balón de venas pulmonares es un tratamiento alternativo a la radiofrecuencia para el tratamiento invasivo de la fibrilación atrial. Sus resultados son comparables con la radiofrecuencia, reproducibles y consistentes a largo plazo, con la ventaja de tener un mejor perfil de seguridad y una curva de aprendizaje más sencilla y rápida. **Objetivo:** Mostrar la experiencia, técnica, resultados y complicaciones con la crioablación con balón en México. **Material y métodos:** Presentamos una serie de casos con fibrilación atrial paroxística, sometidos a crioablación con balón de venas pulmonares, desde el inicio de la terapia en 2014 hasta octubre de 2017, con seguimiento a un año. Se consideraron pacientes libres de fibrilación atrial sin eventos de taquicardia o fibrilación mayores de 30 s y sin necesidad de usar antiarrítmicos, y que tuvieran por lo menos un estudio Holter que lo demostrara. **Resultados:** De 100 pacientes incluidos, el punto final primario se alcanzó en 79 (79%). Dentro de las complicaciones no tuvimos eventos adversos mayores como perforación cardíaca, fístula cardioesofágica ni muertes, sólo complicaciones menores: dos fístulas arteriovenosas en el sitio de punción y dos parálisis diafragmáticas resueltas espontáneamente al mes del procedimiento. **Conclusión:** Podemos decir que la crioablación con balón de venas pulmonares es una alternativa segura y más eficaz que la radiofrecuencia para el tratamiento invasivo de la fibrilación atrial.

Palabras clave: Fibrilación atrial, crioablación con balón, ecocardiograma intracardiaco.

Nivel de evidencia: III

Cryoballoon ablation for the invasive treatment of atrial fibrillation

ABSTRACT

Introduction: Atrial fibrillation (AF) is a complex, degenerative and multifactorial disease. Pharmacological treatment is the first line of action, but its effect is not lasting in the long term, so the invasive treatment, which is more effective, is carried out more and more worldwide. It is indicated when there is atrial fibrillation refractory to the pharmacological treatment. Cryoballoon ablation (CBA) of pulmonary veins is an alternative approach to radiofrequency (RF) for the invasive treatment. Its results are comparable, reproducible and consistent in the long term, with the advantage of having a better safety profile and a simpler and faster learning curve. The aim of this study is to show our experience, technique, results and complications with CBA in Mexico. **Material and methods:** We present our series in paroxysmal atrial fibrillation, from the beginning of therapy in 2014 to October 2017, with a one-year follow-up. Patients were considered free of AF if they were without events of tachycardia or fibrillation greater than 30 s and without the use of antiarrhythmics, with at least one Holter study to prove it. **Results:** Of 100 patients included, the primary endpoint was reached in 79 (79%). Among the complications, we did not have major adverse events such as cardiac perforation, cardio-esophageal fistula or deaths; only minor complications: two arteriovenous fistulas at the puncture site and two diaphragmatic palsies that resolved spontaneously one month after the procedure. **Conclusion:** We can say that the CBA of pulmonary veins is a safe and effective alternative to RF for the invasive treatment of AF.

Key words: Atrial fibrillation, cryoballoon ablation, intracardiac echocardiography.

Level of evidence: III

* Cardiólogo-electrofisiólogo, miembro del cuerpo médico. Centro Médico ABC.

** Cardiólogo-electrofisiólogo.

Adscrito a la Unidad de Arritmias, Centro Médico Nacional «20 de Noviembre». ISSSTE.

Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 19/02/2019. Aceptado: 19/03/2019.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:
<http://www.medigraphic.com/analesmedicos>

Correspondencia: Gerardo Rodríguez-Diez

Félix Cuevas Núm. 540, Col. Del Valle,
Alcaldía Benito Juárez, 03100, Ciudad de México.
Tel. 5272-2582
E-mail: dr.gerardord@gmail.com

Abreviaturas:

FA = Fibrilación atrial.
CAB = Crioablación con balón.
ICE = Ecocardiograma intracardiaco.

INTRODUCCIÓN

La fibrilación atrial (FA) es una enfermedad compleja, degenerativa y multifactorial, por lo que su tratamiento es multidisciplinario: requiere la participación del neurólogo-vascular, el cardiólogo y el cardiólogo especialista en arritmias, entre otros. Las estadísticas internacionales calculan la afectación en 3% de la población adulta mayor de 20 años, con mayor prevalencia en las personas de mayor edad y con comorbilidades cardiovasculares.^{1,2} En el Registro Mexicano de Fibrilación Atrial³ (REMEFA), el cual es una cohorte que incluyó 1,193 pacientes, se observó que la edad promedio fue de 66 ± 13 años, con 55% de mujeres afectadas, con sobrepeso en la mayoría de los casos (28 ± 5 índice de masa corporal) y como principales comorbilidades cardiovasculares, hipertensión arterial (en 63%) y diabetes *mellitus* tipo 2 (en 22%). Los resultados muestran que la FA no es una enfermedad benigna, ya que aumenta los eventos vasculares cerebrales, la muerte súbita y la hospitalización; por eso, el objetivo fundamental del tratamiento es mantener al paciente en ritmo sinusal, anticoagulación oral y tratamiento de las comorbilidades.¹⁻³ Los fármacos antiarrítmicos tienen diferentes efectos adversos y no son una estrategia efectiva a largo plazo para el mantenimiento en ritmo sinusal; es por eso que la estrategia invasiva con aislamiento de venas pulmonares ha cobrado mayor auge en los últimos años. Sin embargo, la ablación con catéter no está exenta de complicaciones (alrededor de 4.5%) y debe ser realizada por un electrofisiólogo que ha recibido entrenamiento apropiado y en un centro de experiencia.^{4,5} Recientemente, se ha demostrado que la crioablación con balón (CAB) de venas pulmonares es igual de efectiva que el tratamiento estándar con radiofrecuencia, con la ventaja de poseer un mejor perfil de seguridad, tener una curva de aprendizaje más corta, ser menos dependiente del operador y con resultados reproducibles.⁴⁻⁸

El objetivo de este estudio fue mostrar la experiencia, técnica, resultados y complicaciones en el procedimiento de CAB con seguimiento de un año en el Centro Médico Nacional «20 de Noviembre» y algunos casos privados, en FA paroxística, con aislamiento de las venas pulmonares mediante crioablación con balón.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron pacientes sometidos a CAB de venas pulmonares para el tratamiento de FA, desde los

primeros casos presentados en 2014 hasta octubre de 2017. La mayoría de ellos fueron realizados en el Centro Médico Nacional «20 de Noviembre» del ISSSTE, además de algunos otros individuos cuyo procedimiento fue hecho en instituciones privadas (Hospital San Ángel Inn Universidad, San Ángel Inn Patriotismo, Hospital Ángeles Pedregal, Hospital ABC Santa Fe y ABC Observatorio), quienes representaron sólo 10% de los casos totales. El seguimiento se realizó desde el implante hasta los 12 meses después del procedimiento, con valoraciones cada tres meses. El criterio de inclusión fue FA refractaria, teniendo por lo menos un antiarrítmico de la clase I o clase III, o con un evento documentado mediante cualquier método (ECG, Holter, tira de ritmo, etcétera). Se consideró recidiva de FA después de los primeros tres meses del procedimiento si el paciente presentaba taquicardia o fibrilación atrial mayor de 30 s, documentada por cualquier método, o necesidad de usar antiarrítmicos para revertir un evento de taquicardia o fibrilación atrial.

El método de ablación se realizó de la siguiente manera: inicialmente se hicieron dos punciones venosas femorales izquierdas para colocar introductores 7 y 10 Fr para avanzar un catéter decapolar al seno coronario (ese mismo catéter se usó después para estimular el diafragma en la crioablación de las venas derechas) y sonda de ultrasonido intracardiaco (ICE); del lado derecho, se realizó una única punción venosa femoral para colocar la vaina de punción transeptal y dejar el sitio libre para manipular mejor la vaina del balón de crioablación, llamado Flexcath (Medtronic), con un diámetro de 15 Fr. Ya colocados los catéteres, se hizo la punción transeptal guiada con ICE y por la ubicación del seno coronario; el sitio, previo a la punción, se verificó en tres proyecciones y se realizó en oblicua anterior izquierda. Después de realizar la punción, se administró heparina en bolo y cada 20 min se verificó el tiempo de coagulación activado (TCA) para mantener la anticoagulación en 300 s. También fue necesario realizar un intercambio de vainas de la punción transeptal al Flexcath.

Posteriormente, se llevó a cabo una angiografía selectiva de las venas pulmonares, que serviría de referencia para el aislamiento; al final, se realizó la terapia de crioablación, con balón de 28 mm, en una o dos sesiones —o en algunos casos, las necesarias para obtener el aislamiento eléctrica de cada vena—, siempre observando que el tiempo al aislamiento (TTI) fuera menor de 90 s. También se registró

el tiempo para llegar a cero s después de la terapia (TT0).

En la mayoría de los pacientes se usaron anticoagulantes de acción directa, sobre todo dabigatrán, y en segundo lugar, rivaroxabán (datos no mostrados); se suspendió la dosis del día del procedimiento, y en algunos casos, no; se reinició por lo menos seis horas después de lograr la hemostasia de las punciones venosas. En un porcentaje menor de casos, los pacientes tenían antes del procedimiento apixabán, warfarina o no estaban anticoagulados; sin embargo, en el momento del alta, a todos los pacientes se les prescribió anticoagulación oral, tratando de continuar el mismo medicamento que tenían antes.

Durante el procedimiento de crioablación se usó heparina no fraccionada en un bolo inicial de entre 7,000 y 10,000 unidades (de acuerdo al peso del paciente) y bolos subsecuentes de entre 2,000 y 3,000 unidades, procurando mantener el tiempo de coagulación activado (TCA) en 300 s, verificándolo cada 20 minutos.

El ICE es una herramienta necesaria y muy útil durante los procedimientos complejos, ya que es el único método que nos permite observar en tiempo real lo que está sucediendo durante los mismos, lo que incluye complicaciones tales como trombos (*Figura 1*), derrame pericárdico o canulación inadvertida de cavidades como la orejuela izquierda.⁹ Por otro lado, nos posibilita ser más eficientes para abarcar el perímetro de la vena durante la terapia (*Figura 2*), ahorrar fluoroscopia, e incluso, medio de contraste.^{10,11} La secuencia en el uso del ICE durante el procedimiento de crioablación se describe a continuación. Inicialmente hacemos un rastreo general, colocando la sonda en el ventrículo derecho (VD) para observar que no haya derrame pericárdico previo ni trombos en la orejuela izquierda; después, posicionamos la sonda para observar el septum interatrial, tratando de tener el mismo plano que alguna de las venas pulmonares izquierdas; tras la punción, avanzamos la camisa, colocamos la guía de intercambio en la vena pulmonar superior izquierda y hacemos el intercambio, observando por ultrasonido la permanencia de la guía en la cavidad auricular izquierda. Durante la terapia observamos la ausencia de fuga mediante «Doppler» color (*Figura 3*) para verificar el adecuado sellado de la vena, además de usar el catéter Achieve y el ultrasonido para canalizar las venas sin usar fluoroscopia. Finalmente, al terminar la terapia en todas las venas pulmonares, volvemos a hacer un rastreo

general para descartar un derrame pericárdico y trombos en la orejuela izquierda y verificamos el silencio eléctrico de las venas mediante el catéter Achieve (*Figura 4*).

Análisis estadístico

Se usaron medidas de tendencia central para reportar medias y desviación estándar mediante el software SPSS. El valor estadístico de $p = 0.05$.

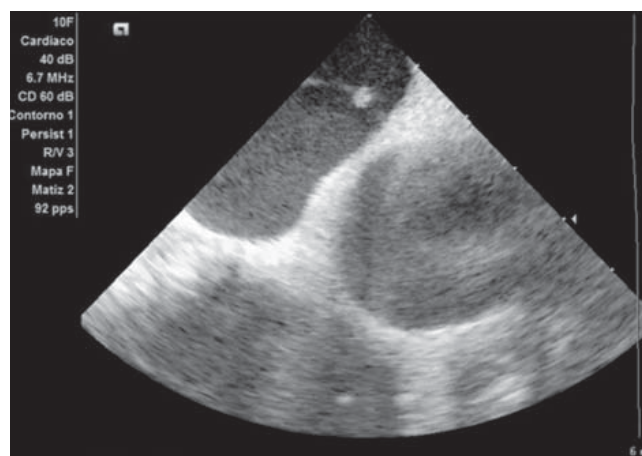


Figura 1. Trombo en la cavidad derecha adherido al catéter Flexcath.



Figura 2. Crioablación ocluyendo la vena pulmonar. En la imagen se observa el criobalón inflado, dando terapia y ocluyendo la vena pulmonar superior izquierda. Se observan, además, la vena pulmonar inferior izquierda libre y la carina de ambas venas.

VP II = Vena pulmonar inferior izquierda.

Figura 2. Crioablación ocluyendo la vena pulmonar.

RESULTADOS

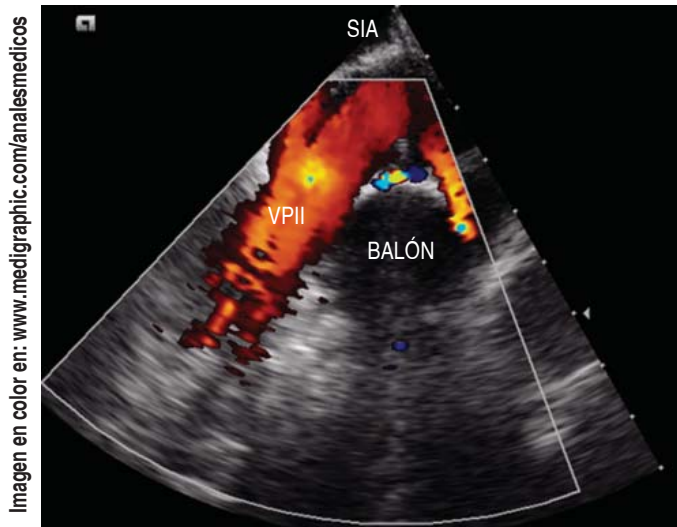
Las características generales de los pacientes se encuentran en el *cuadro I*. La edad fue de 58 ± 10 años, la mayoría fueron hombres (70%), con riesgo $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ 2 ± 1 , hipertensos (57%), algunos con marcapasos colocados previamente (9%) y con ablación de aleteo concomitante (23%). El tamaño atrial fue de 47 ± 8 mm y el área indexada o LAVI fue de 29 ± 10 mL/m².

Los primeros tres meses tras el procedimiento se consideraron de cegamiento, puesto que cualquier

evento arrítmico que ocurriera podría ser cicatrización por el daño previo. Durante ese tiempo continuaron siempre con antiarrítmico y anticoagulante. Después de la primera revisión quitamos el antiarrítmico y revaloramos en tres meses más (es decir, seis meses después del procedimiento) y se dio seguimiento seis meses. El retiro del anticoagulante se realizó según el riesgo de $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ (si era muy alto, fue lo último que apartamos) y, en algunos casos de muy alto riesgo, lo continuamos independientemente de registrar o no FA.

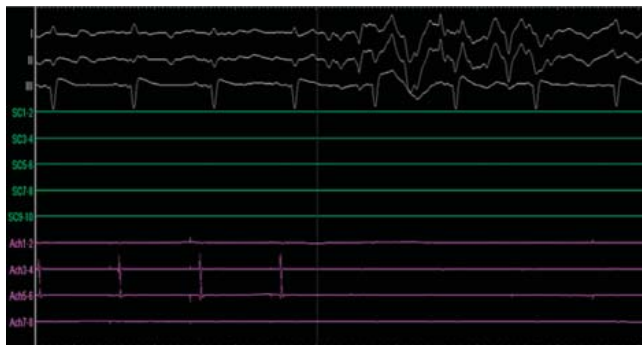
El aislamiento de las venas pulmonares se llevó a cabo en 100% de los pacientes, verificándose por ausencia de potencial y por ausencia de captura a la estimulación dentro de las venas pulmonares. De los 100 individuos con FA paroxística, el porcentaje de ellos libres de FA a los 12 meses fue de 79%, sin antiarrítmicos. Algunos persistieron con anticoagulación oral de acuerdo al riesgo $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$.

Dentro de las complicaciones halladas en el proceso de estudio, se tuvo un trombo adherido a la vaina de la punción transeptal; caso inusual, ya que la paciente tenía síndrome de Marfan con dilatación aórtica y el espacio para realizar la punción se encontraba muy pequeño y posterior por lo fue difícil y lenta; además, ella tomaba clexane en vez de anticoagulación oral formal. Esta eventualidad retrasó el procedimiento porque hubo que esperar a la autólisis del trombo, que ocurrió sin problema; sólo se inició la anticoagulación con heparina, como habitualmente se hace, después de conseguida la punción transeptal. Otro evento que se presentó fueron dos fistulas arteriovenosas, que se solucionaron de manera quirúrgica por angiología, y dos parálisis diafragmáticas, resueltas al mes de seguimiento (datos no mostrados). No se registraron derrames pericárdicos, fistulas atrioesofágicas ni mortalidad en algún paciente.



Se observa el criobalón ocluyendo la vena pulmonar superior izquierda y, al lado izquierdo, el flujo de la vena pulmonar inferior izquierda. SIA = Septum interatrial, VPII = Vena pulmonar inferior izquierda.

Figura 3. Crioablación verificada con Doppler color.



Se observa ECG en tres derivaciones y registro en el catéter Achieve, de la vena pulmonar durante la terapia de crioablación. Se observa cómo desaparecen los electrogramas dentro de la vena al avanzar la terapia.

Figura 4. Aislamiento de la vena pulmonar.

Cuadro I. Características generales de los pacientes.

| Características generales | Media y DE/% n = 100 pacientes |
|---------------------------------------|-----------------------------------|
| Edad | 58 ± 10 años |
| Género | 70% hombres |
| HAS | 57% |
| DM2 | 16% |
| EVC previo | 8% |
| $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ | 2 ± 1 |
| Tiempo de procedimiento | 146 ± 33 min |
| Tiempo de fluoroscopia | 19 ± 8 min |
| Tamaño atrial | 47 ± 8 mm |
| Volumen auricular indexado (LAVI) | 29 ± 10 mL/m ² |

DISCUSIÓN

El tratamiento invasivo de la FA ha demostrado clara superioridad en comparación con sólo antiarrítmicos para mantener el ritmo sinusal a largo plazo. En los pacientes con FA paroxística,⁴ la indicación con mayor beneficio es FA paroxística sintomática, refractaria al tratamiento médico;^{1,5} en este sentido, el aislamiento circunferencial de las cuatro venas pulmonares es la técnica de elección. La radiofrecuencia fue la energía usada inicialmente y el estándar de referencia; se reportaron complicaciones hasta en 4.5% de los casos.^{4,5} La crioablación con balón es una técnica reciente que usa el congelamiento del tejido como la energía para realizar el aislamiento pulmonar. Esto ha perfeccionado el tratamiento, ya que ha demostrado un mejor perfil de seguridad, con resultados reproducibles y consistentes a largo plazo, con una curva de aprendizaje más rápida y menos complicaciones.^{4,5,10} La primera comparación contundente del éxito de la crioablación fue con el estudio STOP AF,¹² que demostró superioridad del tratamiento invasivo (70% de pacientes libres de FA) contra antiarrítmicos (7% de pacientes libres de FA) a un año de seguimiento. Más tarde, el estudio Fire and Ice⁶ demostró que no había diferencias estadísticamente significativas entre los resultados de la ablación, en porcentaje libre de FA, con radiofrecuencia comparada con crioablación; sin embargo, sí hubieron diferencias en cuanto a las reintervenciones y rehospitalizaciones posteriores al procedimiento, en favor de la crioablación.¹³ En el transcurso de estos dos estudios, la tecnología tuvo una variante, ya que a partir de 2012 se empezó a utilizar a nivel mundial el balón de segunda generación, que tuvo una mejora significativa, pasando de cuatro a ocho *jets* de inyección; esto cambió el sitio de enfriamiento a sólo en el ecuador del balón, por todo el hemisferio distal, permitiendo lesiones más extensas en el perímetro y antro de la vena pulmonar.⁴ Esta mejora hizo que la lesión fuera más eficiente, por lo que se dejaron de usar los balones de 23 mm para sólo ocupar los de 28 mm, creando una lesión ostial que también abarcaba el antro de las venas. Actualmente, la crioablación con balón es un tratamiento de elección para la FA paroxística a nivel mundial.

Los resultados a largo y muy largo plazo (un año o más) son variables y dependen de múltiples factores: el tipo de FA, las comorbilidades, la experiencia del operador y la duración e intensidad del seguimiento.^{4,5} La ablación es más efectiva en FA paroxística, con resultados de entre 60 y 75% de los pacientes en

sinusal con un procedimiento; en cambio, en la FA persistente, el porcentaje de éxito fue de entre 45 y 60%. Con el advenimiento del balón de segunda generación, los resultados han mejorado, llegando a ser tan altos como 83% al año de seguimiento en centros altamente especializados.^{4,10,14} A muy largo plazo (tres años), los resultados son consistentes, con 69% de los pacientes con FA paroxística en ritmo sinusal, mientras que 39% con FA persistente permanecen en sinusal.¹⁵ Nuestros resultados coinciden con lo publicado a nivel internacional, lo que demuestra la bondad y el beneficio de la crioablación en relación con reproducibilidad, eficiencia y éxito. En cuanto a las complicaciones, en nuestra serie no tuvimos perforaciones cardíacas ni eventos embólicos gracias al uso del ICE, debido a que nos permite localizar el sitio óptimo para la punción transeptal, delimitar las estructuras del atrio izquierdo y no entrar en cavidades que potencialmente pueden perforarse, como la orejuela izquierda; además de posibilitarnos usar menos fluoroscopia, nos permite ver el atrio izquierdo en tiempo real y detectar las complicaciones como perforaciones o trombos, que se pueden formar a pesar del uso de heparina durante el procedimiento.⁹⁻¹¹ En nuestra serie sólo observamos la formación de un trombo en la vaina de la punción transeptal, el cual se quedó en el atrio derecho y se deshizo con los mecanismos de autólisis del paciente; esto sólo retrasó el procedimiento, pero no fue suspendido y se completó con éxito después de observar mediante el ICE que el trombo fue desapareciendo. En nuestra serie tampoco tuvimos complicaciones graves que llevaran a la muerte a los participantes, sólo complicaciones menores que fueron resueltas por el Servicio de Angiología (dos fístulas A-V al principio de la curva de aprendizaje) y dos pacientes con parálisis diafrágica transitoria resuelta al mes de seguimiento.

CONCLUSIONES

La crioablación con balón de las venas pulmonares se ha convertido en el tratamiento de elección, alternativo a la radiofrecuencia, ya que tiene resultados consistentes a largo y muy largo plazo, con una curva de aprendizaje más rápida y con un mejor perfil de seguridad. Además, sus resultados son reproducibles y menos dependientes del operador; por eso, ha sido rápidamente aceptada y desarrollada en múltiples centros.

Nuestros resultados muestran un porcentaje de éxito, es decir, de pacientes libres de FA sin tratamiento antiarrítmico de 79% a 12 meses, lo que concuerda con lo reportado a nivel mundial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016; 38 (7): 2893-2962.
2. Castaño-Guerra RJ, Franco-Vergara BC, Martínez F et al. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2012; 50: 213-231.
3. Lara-Vaca S, Cordero-Cabra A, Martínez-Flores E et al. Registro mexicano de fibrilación auricular (ReMeFa). *Gac Med Mex*. 2014; 150 Suppl 1: 48-59.
4. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L et al. 2017 HRS/EHRA/APHRS/SOLAECE Expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017; 14 10: e275-e444.
5. Lip GY, Fauchier L, Freedman SB, Van Gelder I, Natale A, Gianni C et al. Atrial fibrillation. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2: 16016.
6. Kuck KH, Brugada J, Fürnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun J et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2016; 374: 2235-2245.
7. Luik A, Radzewitz A, Kieser M, Walter M, Bramlage P, Hörmann P et al. Cryoballoon versus open irrigated radiofrequency ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: the prospective, randomized, controlled, noninferiority Freeze AF study. *Circulation*. 2015; 132 (14): 1311-1319.
8. Maltoni S, Negro A, Camerlingo MD, Pecoraro V, Sassone B, Biffi M et al. Comparison of cryoballoon and radiofrequency ablation techniques for atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Cardiovasc Med*. 2018; 19 (12): 725-738.
9. Enriquez A, Saenz LC, Rosso R, Silvestry FE, Callans D, Marchlinski FE et al. Use of intracardiac echocardiography in interventional cardiology: Working with the anatomy rather than fighting it. *Circulation*. 2018; 137 (21): 2278-2294.
10. Rodríguez-Diez G, Ortiz-Avalos M, Morales J, Cortes M. Crioablación con balón de venas pulmonares. Capítulo 15 en *clínicas mexicanas de cardiología: fibrilación auricular*. 2.a ed. Editorial PyDESA; 2018. pp. 179-190.
11. Nölker G, Heintze J, Gutleben KJ, Muntean B, Pütz V, Yalda A et al. Cryoballoon pulmonary vein isolation supported by intracardiac echocardiography: integration of nonfluoroscopic imaging technique in atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010; 21 (12): 1325-1330.
12. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, Irwin JM, Champagne J, Guerra PG 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.
13. Kuck KH, Fürnkranz A, Chun KR, Metzner A, Ouyang F, Schlüter M 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.
14. Chierchia GB, Di Giovanni G, Ciconte G, de Asmundis C, Conte G, Sieira-Moret J et al. Second-generation cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation: 1 year follow up. *Europace*. 2014; 16 (5): 639-644.
15. Heeger CH, Wissner E, Knöll M, Knoop B, Reissmann B, Mathew S et al. Three-year clinical outcome after 2nd generation cryoballoon based pulmonary vein isolation for the treatment of paroxysmal and persistent atrial fibrillation. A 2 center experience. *Circ J*. 2017; 81 (7): 974-980.