

**ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN**

# **Experiencia latinoamericana en crioablación de fibrilación auricular paroxística y persistente con criobalón de segunda generación. Resultados en agudo y a 12 meses**

***Latin-American experience in cryoablation of paroxysmal and persistent atrial fibrillation using second generation cryo-balloon. Acute success and 12 months of follow-up***

Fernando Scazzuso<sup>1</sup>, José L. González<sup>2</sup>, Gerardo Rodríguez<sup>3</sup>, Pío Coria-Sandoval<sup>4</sup>, Juan Camargo-Ballestas<sup>5</sup>, Mauricio Moreno<sup>6</sup>, Theodore Merriam<sup>7</sup>, Lauren Hemingway<sup>7</sup> y Claudio Muratore<sup>8\*</sup>

<sup>1</sup>Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina; <sup>2</sup>Hospital Universitario Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina; <sup>3</sup>Hospital San Ángel Inn Universidad, Ciudad de México, México; <sup>4</sup>Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México, México; <sup>5</sup>Fundación Clínica Shaio, Bogotá, Colombia; <sup>6</sup>Clinica Dávila, Santiago, Chile; <sup>7</sup>Medtronic Inc, Minneapolis, MN, Estados Unidos de América; <sup>8</sup>Medtronic Latam, Buenos Aires, Argentina

## **Resumen**

**Objetivo:** La ablación por catéteres es una técnica habitual para tratar la fibrilación auricular (FA). Son escasos los datos prospectivos y multicéntricos con resultados a mediano plazo de la crioablación de venas pulmonares en América Latina. El objetivo es evaluar la seguridad y la eficacia de la ablación por criobalón de segunda generación en pacientes con FA paroxística o persistente en América Latina. **Método:** Se evaluaron las características del procedimiento y los resultados en agudo y a 12 meses. Se incluyeron pacientes con FA mayores de 18 años a quienes se realizara desconexión de venas pulmonares con criobalón de segunda generación. Se definió como fallo al tratamiento cualquier episodio de FA, aleteo auricular o taquicardia auricular de más de 30 segundos fuera del periodo de cegamiento de 90 días. **Resultados:** Se incluyeron 218 pacientes ( $57 \pm 11$  años, 66.5% hombres, CHA2DS2-VASc  $1.2 \pm 1.1$ ). Presentaron FA paroxística el 83.9%, FA persistente el 12.8% y FA persistente de larga duración el 2.3%. Quince pacientes presentaban antecedentes de aleteo auricular. Habían fracasado a una droga antiarrítmica el 89.4%. El éxito en agudo se obtuvo en 211 pacientes (96.8%). El tiempo promedio del procedimiento fue de  $73.2 \pm 26.7$  minutos, el tiempo de fluoroscopia fue de  $21.4 \pm 23.9$  minutos y el tiempo total de ocupación del laboratorio fue de  $114.6 \pm 41.3$  minutos. Durante los 12 meses de seguimiento, el tiempo libre de recurrencia de FA fue del 88.6% en FA paroxística y del 73.1% en FA persistente. Veintiún pacientes (9.6%) presentaron eventos adversos relacionados con el procedimiento. **Conclusiones:** Estos resultados indican que la desconexión de venas pulmonares con criobalón es un tratamiento seguro y efectivo para la FA en América Latina.

**Palabras clave:** Crioablación. Fibrilación auricular. Venas pulmonares.

## **Abstract**

**Objective:** Catheter ablation has become a usual technique to treat atrial fibrillation (AF). Medium-term results of prospective and multicenter data concerning pulmonary veins cryoablation in Latin America are limited. The objective is to assess the safety and efficacy of ablation by second generation cryoballoon in patients with paroxysmal atrial fibrillation (PAF) or persis-

**Correspondencia:**

\*Claudio Muratore

E-mail: cmuratore@intramed.net

1405-9940 / © 2020 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 24-06-2020

Fecha de aceptación: 27-08-2020

DOI: 10.24875/ACM.20000305

Disponible en internet: 12-04-2021

Arch Cardiol Mex. 2021;91(2):208-214

[www.archivoscardiologia.com](http://www.archivoscardiologia.com)

tent atrial fibrillation (PerAF) in Latin America. **Method:** We evaluate the characteristics of the procedure and the acute and 12-month results. Inclusion criteria include patients over 18 years old with AF who have a planned procedure of pulmonary veins isolation with second generation cryoballoon. Treatment failure was defined as any episode of AF, atrial flutter or atrial tachycardia greater than 30 seconds outside the 90-day blinded period. **Results:** A total of 218 patients ( $57 \pm 11$  years, 66.5% men, CHA2DS2-VASc  $1.2 \pm 1.1$ ) were included in the study. Of these, 83.9% evidenced PAF, 12.8% PerAF, and 2.3% long-standing PerAF. Fifteen with history of atrial flutter. Most patients had failed at least one antiarrhythmic drug (89.4%). The acute success of the procedure was obtained in 211 patients (96.8%). The average procedure time was  $73.2 \pm 26.7$  min, the fluoroscopy time was  $21.4 \pm 23.9$  min, and the total lab occupancy time was  $114.6 \pm 41.3$  min. During the 12-month follow-up, freedom from AF recurrence was 88.6% in PAF, and 73.1% in PerAF. Twenty-one patients experienced device or procedure-related complications (9.6%). **Conclusions:** These results support pulmonary veins electrical isolation with cryoballoon as an effective treatment for AF in Latin America.

**Key words:** Cryoablation. Atrial fibrillation. Pulmonary veins.

## Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente y está asociada a un incremento en la morbilidad y la mortalidad. La ablación por catéteres de la FA paroxística y persistente refractaria al tratamiento antiarrítmico es una práctica establecida para los pacientes que la presentan<sup>1</sup>.

Varios estudios han demostrado la seguridad y la efectividad de la crioablación para la desconexión de las venas pulmonares en pacientes sintomáticos refractarios a fármacos antiarrítmicos<sup>2-4</sup>.

En comparación con la ablación por radiofrecuencia, la ablación con criobalón es una tecnología que emplea un procedimiento sencillo, con una curva de aprendizaje más corta<sup>5,6</sup>, y que ha demostrado tener resultados comparables<sup>7-9</sup>. Sin embargo, actualmente no existe suficiente información sobre la seguridad y la eficacia de la ablación con criobalón de FA en Latinoamérica.

Este estudio evalúa la seguridad y la eficacia de la ablación con criobalón de la FA paroxística y persistente con un seguimiento de 1 año en pacientes de centros latinoamericanos incluidos en el *Registro Global Cryo AF*.

## Método

### Diseño

El *Registro Global Cryo AF* es un estudio prospectivo, global, multicéntrico, observacional, poscomercialización, de pacientes programados para ablación con criobalón de FA. Los sistemas de catéteres de crioablación cardíaca Arctic Front™ (Medtronic Inc.) utilizados en el estudio se encuentran comercialmente autorizados. Aproximadamente 100 centros participarán del

estudio global, enrolando más de 3500 pacientes, de los cuales hasta la fecha seis centros pertenecen a Latinoamérica.

Este estudio se lleva a cabo de conformidad con las normas de calidad éticas y científicas internacionales, conocidas como buenas prácticas clínicas, y las normas éticas para la experimentación humana establecidas por la Declaración de Helsinki. Luego de la aprobación por el comité de ética de cada institución se obtiene el consentimiento informado de cada paciente que se enrоля en el estudio.

Entre mayo de 2016 y enero de 2019 se realizaron 218 ablaciones de FA con criobalón, y todos los pacientes cumplieron un seguimiento de 1 año.

## Procedimiento

El procedimiento de ablación con criobalón se realizó de acuerdo con la práctica habitual de la institución participante. El objetivo fue la desconexión eléctrica de las cuatro venas pulmonares mayores o sus equivalentes anómalos (*ostium* común, supernumerarias).

Se realizó punción de la vena femoral derecha bajo anestesia local. Un catéter decapolar de mapeo se posicionó dentro del seno coronario, y un catéter cuadripolar en la vena cava superior derecha para estimulación del nervio frénico. Previo a la punción transeptal se injectó heparina en bolo de 50-100 UI/kg, seguido de 1000 UI/h, ajustado para mantener un tiempo de coagulación activado de 250-300 segundos durante el procedimiento. Luego de realizar la punción transeptal, bajo guía fluoroscópica y por medio de una vaina deflectable (FlexCath®, Medtronic Inc.) se introdujo en cada vena pulmonar un catéter circular de mapeo (Achieve®, Medtronic Inc.) y se avanzó con el balón de 28 mm hasta el *ostium* de cada vena pulmonar. Todos

los procedimientos se realizaron con criobalón de segunda generación.

Una vez confirmada la oclusión total de cada vena pulmonar por medio de venografía, se efectuó la crioablación con una aplicación de 180/240 segundos y se evaluó el bloqueo de entrada o salida con el catéter circular de mapeo. Las aplicaciones extra y el tiempo de aplicación quedaron a criterio de cada operador. Durante cada aplicación en las venas pulmonares derechas se efectuó estimulación del nervio frénico. Con la finalidad de evitar una lesión del nervio frénico se evaluaron los cambios en la contracción diafragmática por medio de apoyo de la mano en la región epigástrica derecha sobre el diafragma, y en algunos casos se utilizó fluoroscopia para evaluar la contracción diafragmática.

Se definió éxito agudo como el aislamiento eléctrico de la vena pulmonar (ausencia de conducción eléctrica entre la vena pulmonar y la aurícula izquierda demostrada por la verificación de bloqueo de entrada y salida tras la ablación).

### Manejo posprocedimiento

Los pacientes fueron dados de alta el día posterior a la ablación si su estado clínico era estable. Luego de la intervención, los pacientes fueron monitoreados telemétricamente. Previo al alta se realizaron electrocardiograma y radiografía de tórax, y en algunos pacientes ecocardiograma. Se reinició el tratamiento anticoagulante oral el mismo día del procedimiento. El tratamiento antiarrítmico quedó a consideración del médico tratante.

### Seguimiento

Se realizó un seguimiento estándar para cada institución participante, siendo obligatorio el reporte del mes 12 tras el procedimiento.

Todos los episodios documentados de FA, aleteo auricular o taquicardia auricular > 30 segundos se consideraron como recurrencia. Para este estudio se estableció un periodo de cegamiento de 3 meses.

### Objetivos

Los objetivos primarios del estudio fueron: 1) estimar la ausencia de recurrencia de fibrilación auricular, aleteo auricular o taquicardia auricular a los 12 meses, y 2) estimar los eventos adversos relacionados con el dispositivo o el procedimiento de crioablación.

### Análisis estadístico

Los datos continuos se reportan como media y desvió estándar, y los datos categóricos se expresan como números y porcentajes. Se resumen toda la información basal y la historia médica relevante de todos los sujetos tratados. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para determinar la eficacia a 1 año (libre de FA a 365 días). Se implementó un periodo de cegamiento de 90 días, en el cual las recurrencias de FA no se tuvieron en cuenta como fracaso de eficacia. Las recurrencias dentro del periodo de cegamiento podían ser manejadas con el cuidado estándar incluyendo drogas antiarrítmicas, cardioversión o repetición de la ablación. Los sujetos con recurrencia en una visita anual de seguimiento entre los 365 y los 425 días posteriores a la ablación fueron categorizados como fracaso de eficacia anual. El análisis se realizó utilizando SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA), excepto para el tiempo hasta el evento y los gráficos, que se completaron utilizando el paquete *survival* en la plataforma del software R estadística versión 3.4.3 ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)).

## Resultados

### Características basales de la población

Se incluyeron 218 pacientes latinoamericanos consecutivos (edad promedio de  $57 \pm 11$  años, 66.5% hombres) con diagnóstico de FA a quienes se realizó desconexión de venas pulmonares con criobalón de segunda generación. El 83.9% de los pacientes presentaron FA paroxística, el 12.8% FA persistente y el 2.3% FA persistente de larga duración. Las características basales de la población del estudio se presentan en la **tabla 1**. Tenían antecedentes de hipertensión arterial el 35.8%, y de diabetes el 6%. Quince pacientes (6.9%), en forma concomitante, tenían antecedentes de aleteo auricular. Previo a la crioablación, en promedio habían fracasado  $1.1 \pm 0.6$  drogas antiarrítmicas para la prevención de FA. Se intervinieron un total de 854 venas y ningún paciente fue excluido por razones anatómicas observadas en la tomografía computada previa al procedimiento.

### Características del procedimiento

A todos los pacientes se utilizó un criobalón de 28 mm. En 15 (6.9%) se realizó ablación con radiofrecuencia del istmo cavo tricuspidal en forma concomitante. Los tiempos promedio del procedimiento y de la

**Tabla 1.** Características basales de la población

Pacientes	218
Edad (años)	57 ± 11
Sexo masculino	145 (66.5%)
Inicio FA (años, mediana, 25-75)	1.7 (0.6-4.3)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28 ± 4
Diabetes	13 (6%)
Hipertensión	78 (35.8%)
Antecedentes de aleteo auricular	15 (6.9%)
Fracaso de drogas antiarrítmicas	1.1 ± 0.6
Diámetro aurícula izquierda (mm)	40 ± 7
CHA2DS2VASc	1.2 ± 1.1

FA: fibrilación auricular; IMC: índice de masa muscular.

Los valores están expresados como n (%), media ± desvió estándar o mediana (rango).

fluoroscopia fueron de 73.2 ± 26.7 y 21.4 ± 23.9 minutos, respectivamente. Se consideró como tiempo del procedimiento desde la punción hasta la extracción de todos los catéteres del paciente. El tiempo total promedio de la ocupación del laboratorio fue de 114.6 ± 41.3 minutos. El éxito agudo de todos los procedimientos se obtuvo en 211 pacientes (96.8%). Los detalles del procedimiento se muestran en la [tabla 2](#).

### Complicaciones

Presentaron eventos adversos relacionados con el procedimiento o el dispositivo 21 pacientes (9.6%). La paresia del nervio frénico se constató en tres casos (1.4%) durante la ablación de la vena pulmonar superior derecha. Dos pacientes se recuperaron totalmente a los 7 y 50 días del procedimiento, mientras que uno continúa con esta complicación. Un paciente (0.5%) presentó derrame pericárdico leve que no requirió tratamiento. Un paciente (0.5%) presentó accidente cerebrovascular isquémico. Un paciente (0.5%) murió durante el seguimiento (muerte súbita cardiaca). Un paciente (0.5%) presentó una complicación en el sitio de la punción (hematoma), que se resolvió a la semana del procedimiento ([Tabla 3](#)).

### Seguimiento

Durante un seguimiento de 1 año, la tasa de éxito libre de recurrencia de FA, aleteo auricular o taquicardia

**Tabla 2.** Datos del procedimiento

Aplicación de energía	218
Número total de venas pulmonares tratadas	765
Número de aplicaciones por vena	1.2 ± 0.4
Nadir de temperatura promedio (°C)	-47.0 ± 6.6
Duración (s)	207.6 ± 37.8
Tiempos de procedimiento	
Tiempo total del procedimiento (min)	73.2 ± 26.7
Tiempo total de fluoroscopia (min)	21.4 ± 23.9
Tiempo dentro de la aurícula izquierda (min)	47.1 ± 18.7
Tiempo total de ocupación del laboratorio	114.6 ± 41.3

Los valores están expresados como n (%), media ± desvió estándar o mediana (rango).

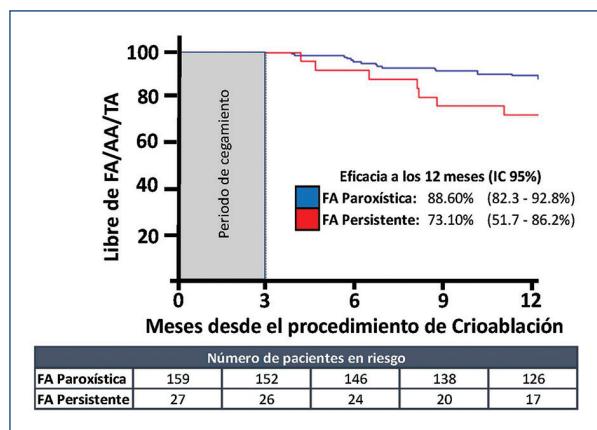
**Tabla 3.** Complicaciones relacionadas con el procedimiento

Pacientes	218
Complicaciones	21 (9.6%)
Accidente cerebrovascular	1 (0.5%)
Paresia del nervio frénico	3 (1.4%)
Hematoma	1 (0.5%)
Muerte súbita cardiaca	1 (0.5%)
Taponamiento cardíaco	0
Derrame pericárdico	1 (0.5%)
Fistula atrioesofágica	0
Estenosis de vena pulmonar	0
Otras	14 (6.4%)

auricular luego de un procedimiento único y de un periodo de cegamiento de 3 meses fue del 88.6% (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 82.3-92.8) para FA paroxística y del 73.1% (IC95%: 51.7-86.2) para FA persistente y persistente de larga duración ([Fig. 1](#)). A 11 pacientes se les repitió una ablación fuera del periodo de cegamiento.

### Discusión

Este es el primer estudio multicéntrico que muestra los resultados de la desconexión eléctrica, y su seguimiento a 1 año, con balones de crioablación de segunda generación en una población latinoamericana con FA. Basándose en los datos de este estudio se



**Figura 1.** Recurrencia de fibrilación auricular. Curva de Kaplan-Meier que muestra el periodo libre de recurrencia de fibrilación auricular (FA) durante el seguimiento en pacientes con FA paroxística y FA persistente.

demuestra que la ablación de FA con criobalón es un procedimiento seguro y efectivo en la prevención de la recurrencia de FA, con un éxito en agudo del 96.8% y libre de recurrencia de taquiarritmia auricular a 1 año del 88.6% en la FA paroxística y del 73.1% en la FA persistente.

Varios estudios han evaluado la eficacia y la seguridad del criobalón de segunda generación exclusivamente. Chierchia, et al.<sup>10</sup> fueron los primeros en reportar su uso para el tratamiento de la FA paroxística, resultando el 83% de los pacientes libres de recurrencia de FA. Varios estudios con crioablación en pacientes con FA paroxística muestran resultados similares a los nuestros en cuanto a efectividad<sup>11-13</sup>.

Respecto a la efectividad en la FA persistente, también nuestros resultados de pacientes libres de recurrencias de taquiarritmias auriculares son similares a los reportados por estudios multicéntricos europeos<sup>14,15</sup>. Es de destacar que existen diferencias en el número de pacientes incluidos en estos reportes, siendo mucho menor el número de pacientes con FA persistente en nuestro estudio en comparación con los registros europeos. Por otro lado, en nuestro estudio estamos tomando el resultado de FA persistente en un solo grupo para evaluar la efectividad, sin dividir en persistente y persistente de larga duración.

En el presente estudio solo se utilizó criobalón de segunda generación, que tiene ocho puertos refrigerantes, a diferencia de los cuatro utilizados en el sistema de primera generación. Esta modificación, combinada con un aumento del 15% en el flujo refrigerante en el

criobalón de 28 mm, resulta en un enfriamiento más uniforme. Los resultados de nuestro estudio sugieren que el nuevo diseño del balón contribuye positivamente para obtener el objetivo deseado.

Si bien uno podría esperar tiempos de procedimientos más largos en operadores que recién se iniciaron con la terapia de criobalón, este no es el caso en el *Registro Global Cryo AF* en Latinoamérica. El tiempo total de ocupación del laboratorio en el *STOP AF Pivotal Trial* fue de 371 minutos<sup>6</sup>, mientras que en nuestro estudio fue de 114 minutos. El tiempo de fluoroscopia también fue menor en nuestro estudio comparado con el *STOP AF Pivotal Trial*: 21 vs. 63 minutos. En el estudio *STOP AF PAS*<sup>13</sup>, que incluyó 344 pacientes tratados con criobalón de segunda generación, también se constató un tiempo total de ocupación del laboratorio mayor que en nuestro estudio (231 vs. 114 minutos), mientras que el tiempo de fluoroscopia fue similar (20 vs. 21 minutos). Canpolat, et al.<sup>16</sup> reportan tiempos más cortos para el procedimiento, de 64 minutos, y la fluoroscopia, de 12 minutos. La disminución de los tiempos de fluoroscopia nos parece un dato relevante, ya que se asemejan a los tiempos de fluoroscopia requeridos en la radiofrecuencia<sup>7</sup>. Nuestros resultados respecto a los tiempos de procedimiento y de fluoroscopia son similares a los publicados por Ling, et al.<sup>12</sup> y el estudio *FIRE & ICE*<sup>7</sup>.

La tasa de complicaciones reportadas posterior a la crioablación de venas pulmonares utilizando criobalón de segunda generación es muy variable debido a las diferentes estrategias adoptadas para calcular este dato, como la aplicación de un *bonus freeze* posterior a la primera aplicación o la estrategia basada en la desaparición de los potenciales de las venas pulmonares en tiempo real<sup>17</sup>. En nuestro estudio, la tasa total de complicaciones fue del 9.6%, similar a la reportada por Rottner, et al.<sup>17</sup> en su estudio.

La complicación más frecuente relacionada con la crioablación de venas pulmonares es la parálisis/paresia del nervio frénico, que con frecuencia ocurre durante la crioablación de la vena pulmonar superior derecha. En nuestra serie fue del 1.4%, menor que la reportada en *STOP AF PAS* y *FIRE & ICE*, que fue del 3.2% y el 2.7%, respectivamente. La menor tasa de paresia del nervio frénico en nuestro estudio podría deberse a que solo se utilizó un balón de 28 mm con menores aplicaciones en las venas pulmonares derechas y menor tiempo de aplicación de la crioenergía, asegurando que el balón estuviera fuera de la vena y con una adecuado y minucioso monitoreo de la contracción diafragmática y estimulación del nervio frénico

durante la crioablación de las venas pulmonares derechas. Es sabido que esta complicación es benigna porque es dependiente del tiempo y se resuelve en la mayoría de los casos antes del alta hospitalaria o en los primeros meses posteriores al procedimiento. De los tres pacientes con esta complicación en nuestra serie, dos se resolvieron a los 7 y 50 días posteriores y uno continuó con paresia del nervio frénico hasta el último seguimiento.

En nuestra serie se constató derrame pericárdico en un paciente, pero es de mencionar que no requirió tratamiento alguno ni prolongó su estadía hospitalaria. En algunas publicaciones, este tipo de complicación no se considera si no prolonga la hospitalización. Durante el seguimiento falleció un paciente por muerte súbita cardiaca y otro presentó un accidente cerebrovascular isquémico.

## Limitaciones

Nuestro estudio debe interpretarse con algunas limitaciones. Es un estudio multicéntrico, no aleatorizado y observacional; sin embargo, para evitar sesgos de inclusión se enrolaron todos los pacientes consecutivos que se sometieron a un procedimiento de desconexión de venas pulmonares con criobalón de segunda generación en cada una de las instituciones participantes. Ninguno de los pacientes fue sistemáticamente evaluado con tomografía cardíaca para descartar estenosis de las venas pulmonares, excepto que presentaran síntomas para descartar dicha complicación. Debido a que la efectividad del procedimiento se evaluó según el estándar de cuidado habitual de cada investigador, que incluía Holter de 24 o 48 horas, algunos episodios asintomáticos y no sostenidos de taquicardia auricular pueden haberse perdido durante el seguimiento, lo cual sobreestimaría nuestro resultado. Son necesarios futuros estudios con mayor número de pacientes para confirmar nuestros resultados.

## Conclusiones

Nuestro estudio multicéntrico es el primero en América Latina que demuestra que la ablación con criobalón de segunda generación de venas pulmonares es segura y efectiva para el tratamiento de la FA paroxística y persistente refractaria al tratamiento antiarrítmico.

## Conflictos de intereses

T. Merrian, L. Hemingway y C. Muratore son empleados de Medtronic. El resto de los investigadores no presentan conflictos de intereses.

## Financiamiento

La presente investigación recibió el patrocinio de la compañía Medtronic. Los investigadores tuvieron la oportunidad de revisar tanto los datos crudos como los datos estadísticos, y la compañía no tuvo ningún papel en la elaboración ni en la redacción del manuscrito.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Bibliografía

- January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:e1-76.
- Aryana A, Mörkoch S, Bailey S, Lim HW, Sara R, d'Avila A, 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;41:177-86.
- Akkaya E, Berkowitsch A, Zaltsberg S, Greiss H, Hamm CW, Sperzel J, et al. Five-year outcome and predictors of success after second-generation cryoballoon ablation for treatment of symptomatic atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2018;266:106-11.
- Su W, Kowal R, Kowalski M, Metzner A, Svinarich JT, Wheelan K, et al. Best practice guide for cryoballoon ablation in atrial fibrillation: the compilation experience of more than 3000 procedures. *Heart Rhythm.* 2015;12:1658-66.
- Straube F, Dorwarth U, Ammar-Busch S, Peter T, Noelker G, Massa T, et al. First-line catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: outcome of radiofrequency vs. cryoballoon pulmonary vein isolation. *Europace.* 2016;18:368-75.
- 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;61:1713-23.
- Kuck KH, Brugada J, Fürnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KR, et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2016;374:2235-45.

8. Murray MI, Arnold A, Younis M, Varghese S, Zeiher AM. Cryoballoon versus radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Res Cardiol.* 2018;107:658-69.
9. Andrade JG, Champagne J, Dubuc M, Deyell MW, Verma A, Macle L, et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for atrial fibrillation assessed by continuous monitoring: a randomized clinical trial. *Circulation.* 2019;140:1779-88.
10. Chierchia GB, Di Giovanni G, Ciccone 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;16:639-44.
11. De Regibus V, Mugnai G, Moran D, Hünük B, Ströker E, Hacioglu E, et al. Second-generation cryoballoon ablation in the setting of lone paroxysmal atrial fibrillation: single procedural outcome at 12 months. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016;27:677-82.
12. Ling TY, Jin Q, Pan WQ, Zhang N, Lin CJ, Lee HC, et al. Cryoballoon ablation in Chinese patients with paroxysmal atrial fibrillation: 1-year follow-up. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2017;40:1067-72.
13. Knight BP, Novak PG, Sangrigoli R, Champagne J, Dubuc M, Adler SW, et al. Long-term outcomes after ablation for paroxysmal atrial fibrillation using the second-generation cryoballoon: final results from STOP AF Post-Approval Study. *JACC Clin Electrophysiol.* 2019;5:306-14.
14. Sawhney V, Schilling RJ, Providencia R, Cadd M, Perera D, Chattha S, et al. Cryoablation for persistent and longstanding persistent atrial fibrillation: results from a multicenter European registry. *Europace.* 2020;22:375-81.
15. Tondo C, Iacopini S, Pieragnoli P, Molon G, Verlato R, Curnis A, et al. Pulmonary vein isolation cryoablation for patients with persistent and long-standing persistent atrial fibrillation: clinical outcomes from the real-world multicenter observational project. *Heart Rhythm.* 2018;15:363-8.
16. Canpolat U, Kocayigit D, Yalcin MU, Coteli C, Sener YZ, Oksul M, et al. Long-term outcomes of pulmonary vein isolation using second-generation cryoballoon during atrial fibrillation ablation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2019;42:910-21.
17. Rottner L, Fink T, Heeger CH, Schlüter M, Goldmann B, Lemes C, et al. Is less more? Impact of different ablation protocols on periprocedural complications in second generation cryoballoon based pulmonary vein isolation. *Europace.* 2018;20:1459-67.