



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Crioablación: aplicaciones clínicas en la electrofisiología cardiaca a partir de sus bases biofísicas



Jorge Gonzalez^{a,*}, Moisés Levinstein^b y Pedro Brugada^c

^a Centro Especializado en Terapia Endovascular, Jardines Hospital de Especialidad, Guadalajara, Jalisco, México

^b Centro Médico ABC, México, D.F., México

^c Heart Rhythm Management Centre, UZ Brussel-VUB, Bruselas, Bélgica

Recibido el 26 de febrero de 2015; aceptado el 29 de septiembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Crioablación;
Radiofrecuencia;
Ablación con catéter;
Fibrilación auricular;
Taquiarritmias;
México

Resumen La crioablación es una energía alternativa a la radiofrecuencia para la ablación de diferentes arritmias, en la que sus propiedades biofísicas únicas ofrecen un perfil de seguridad mayor. Desde su utilización para el tratamiento quirúrgico de diversas arritmias hasta su conceptualización en la técnica transcáteter actual, la crioablación ha probado no solo ser una fuente segura de energía, sino una fuente eficaz a largo plazo. Mientras que la radiofrecuencia ha sido la energía más utilizada para el aislamiento de venas pulmonares en la ablación de fibrilación auricular, los avances tecnológicos con criobalón han logrado simplificar el procedimiento sin sacrificar su eficacia. La crioablación ha sido ampliamente utilizada para arritmias localizadas en sitios de alto riesgo, como la ablación de la taquicardia por reentrada intranodal AV y vías accesorias septales por su nulo riesgo teórico de bloqueo AV completo. Esta revisión tiene la intención de dar a conocer las aplicaciones clínicas de la crioterapia a través del entendimiento profundo de sus bases biofísicas.

© 2015 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Cryoablation;
Radiofrequency;
Catheter ablation;
Atrial fibrillation;
Tachyarrhythmias;
Mexico

Cryoablation: Clinical applications in cardiac electrophysiology from their biophysical bases

Abstract Cryoablation is an energy alternative to radiofrequency for ablation of various arrhythmias, where its unique biophysical properties offer a greater safety profile. Since its first use for the surgical treatment of different arrhythmias until its conceptualization in the current technical transcatheter, cryoablation has proven not to be only a safe source of energy, but also an effective source in the long-term. While the radiofrequency has been the energy

* Autor para correspondencia. Avenida Manuel J. Clouthier 669, Colonia Jardines de Guadalupe Zapopan, Jalisco, México. CP 45040. Teléfono: +(33) 3125 5678.

Correo electrónico: gonzalezgutierrez.jorge@gmail.com (J. Gonzalez).

most used for isolation of pulmonary veins in atrial fibrillation ablation, technological advances in cryoballoon have managed to simplify the procedure without sacrificing its effectiveness. Cryoablation has been widely used for arrhythmias located in high-risk locations, such as the ablation of the atrioventricular nodal reentrant tachycardia and septal accessory pathways, due to its theoretical null risk of complete AV block. This review intends to give the clinical applications of the cryotherapy through a thorough understanding of their biophysical basis.

© 2015 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

La energía criotérmica aplicada para el tratamiento invasivo de diferentes arritmias surgió a partir de los años 90 como energía alternativa a la radiofrecuencia (RF). Sin embargo, la crioterapia ha sido utilizada en el transcurso de la historia en diferentes aplicaciones clínicas y en diferentes áreas de la medicina como la oncología, dermatología, ginecología, entre otras. Inclusive, previo al inicio de su utilización para la ablación transcatéter, la crioterapia fue utilizada ampliamente en la cirugía de diversas arritmias cardíacas, dando las bases para su conceptualización de la técnica actual.

En la última década la electrofisiología cardíaca invasiva a través de la ablación por catéter se ha posicionado como el tratamiento de primera línea para la mayoría de las arritmias, siendo la RF la energía más utilizada por ser una fuente de energía segura y altamente efectiva. Sin embargo, las propiedades biofísicas únicas de la crioterapia, aunadas a novedosos avances tecnológicos, la han convertido en una alternativa que asegura un perfil de seguridad mayor con implicaciones clínicas diferentes a la RF.

La finalidad de la presente revisión es dar a conocer las aplicaciones clínicas de la crioterapia en la electrofisiología cardíaca partiendo de sus bases biofísicas.

Bases biofísicas de la crioterapia

Formación de la lesión

El éxito de la ablación por catéter depende, no solamente de la adecuada localización del tejido arritmogénico, sino también de la transmuralidad de las lesiones, por lo que el cabal entendimiento en la formación de la lesión según las diferentes fuentes de energía utilizadas es de vital importancia.

Los sistemas de RF utilizan corrientes sinusoidales de alta frecuencia (500-750 Hz) para generar lesiones a través de daño térmico. La corriente unipolar es entregada desde el catéter de RF hacia un parche dispersor en la piel del paciente, ocasionando el calentamiento de su punta, secundario a la resistencia en el paso de la corriente AC. Este calentamiento resistivo es el responsable de la destrucción celular y, con ello, de la formación de una lesión aguda caracterizada por un centro de necrosis coagulativa rodeado por áreas inflamatorias y hemorrágicas^{1,2} (fig. 1).

Y mientras la RF genera daño tisular por calentamiento resistivo, la crioterapia lo hará por hipotermia, siendo su mecanismo fundamental la formación de hielo. El proceso

congelante empieza en el espacio extracelular al descender la temperatura por debajo de -15°C , lo que ocasiona un entecimiento del metabolismo celular y pérdida en la capacidad para transportar iones. Si la temperatura continúa disminuyendo hasta los -40°C , masas de hielo se formarán en el espacio intracelular comprimiendo y deformando al núcleo y a los componentes citoplasmáticos, siendo las mitocondrias las primeras en sufrir daño irreversible^{3,4}. Si bien hay un daño celular mecánico, el daño celular principal es a través de procesos bioquímicos, ya que la formación de hielo extracelular lo convertirá en un espacio hipertónico, creando un gradiente osmótico con la subsecuente salida de agua e iones H^+ del espacio intracelular para reestablecer el equilibrio. Esto genera la disminución del tamaño celular y el incremento en su concentración salina con reducción del pH intracelular y, como resultado, daño a las proteínas celulares, alteraciones en los sistemas enzimáticos y daño a los componentes lipoproteicos de la membrana plasmática^{5,6}.

Al detener la crioterapia, la célula regresa pasivamente a su temperatura basal, entrando a la segunda fase de lesión conocida como «efecto descongelante», la cual está conformada por 2 mecanismos de lesión. El primero es secundario a la fusión de cristales de hielo en el espacio extra- e intercelular, lo cual incrementará el daño osmótico a través del «efecto solución», causando mayor disrupción en la arquitectura celular. Y el segundo mecanismo es dado por el restablecimiento de la microcirculación, lo que provoca edema en las células endoteliales y daño citoplasmático del tejido profundo y subepitelial de vénulas y capilares. Esto ocasiona estasis y obliteración vascular con necrosis isquémica subsecuente, fase caracterizada por inflamación y hemorragia⁵.

Finalmente, en la última fase se establecerán lesiones bien circunscritas con áreas densas de tejido fibrótico, contracción de bandas necróticas y una matriz tisular conservada, secundarios al daño microvascular y a la apoptosis (fig. 2)^{7,8}.

Características de la lesión y tromboembolismo

En el caso de la RF, el tamaño de la lesión es determinado por el balance entre la conducción del calor desde la punta del catéter hasta el tejido circundante y su pérdida, secundaria al enfriamiento generado por el flujo sanguíneo. El diámetro de la lesión está influido por la cantidad de poder entregado, el diámetro de la punta del catéter y la integral

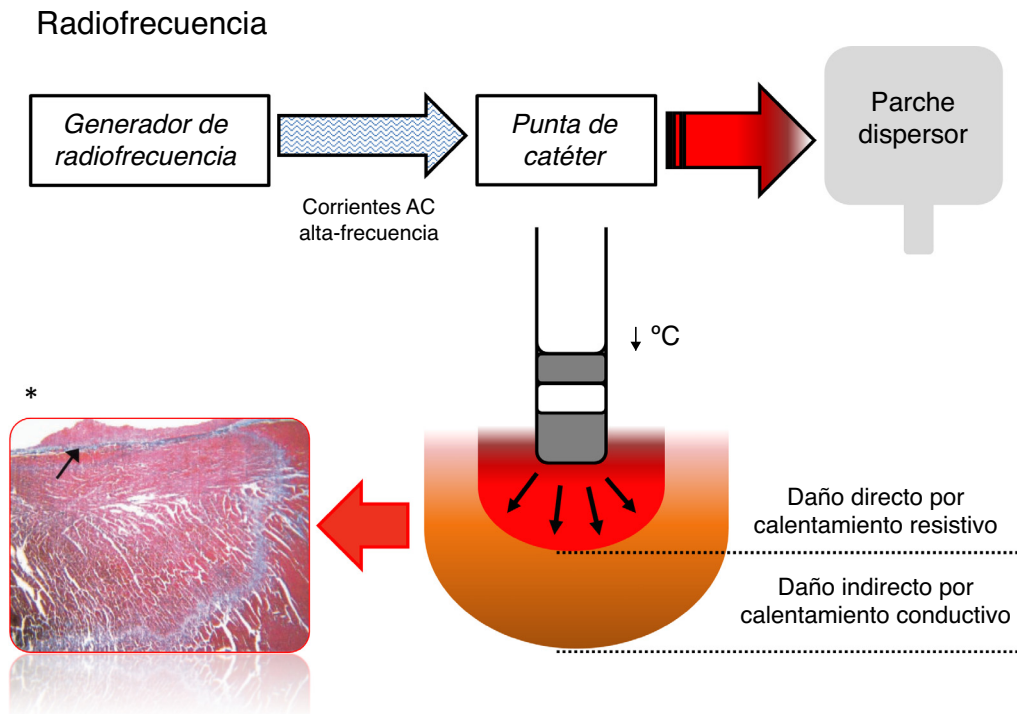


Figura 1 Representación esquemática de la formación de lesión por radiofrecuencia. (Ver texto). * Histología de lesión por radiofrecuencia con tricromo de Masson y amplificación 16 veces. Lesión poco circunscrita, con bordes irregulares. La flecha indica la formación de trombo endocárdico en el sitio de ablación.

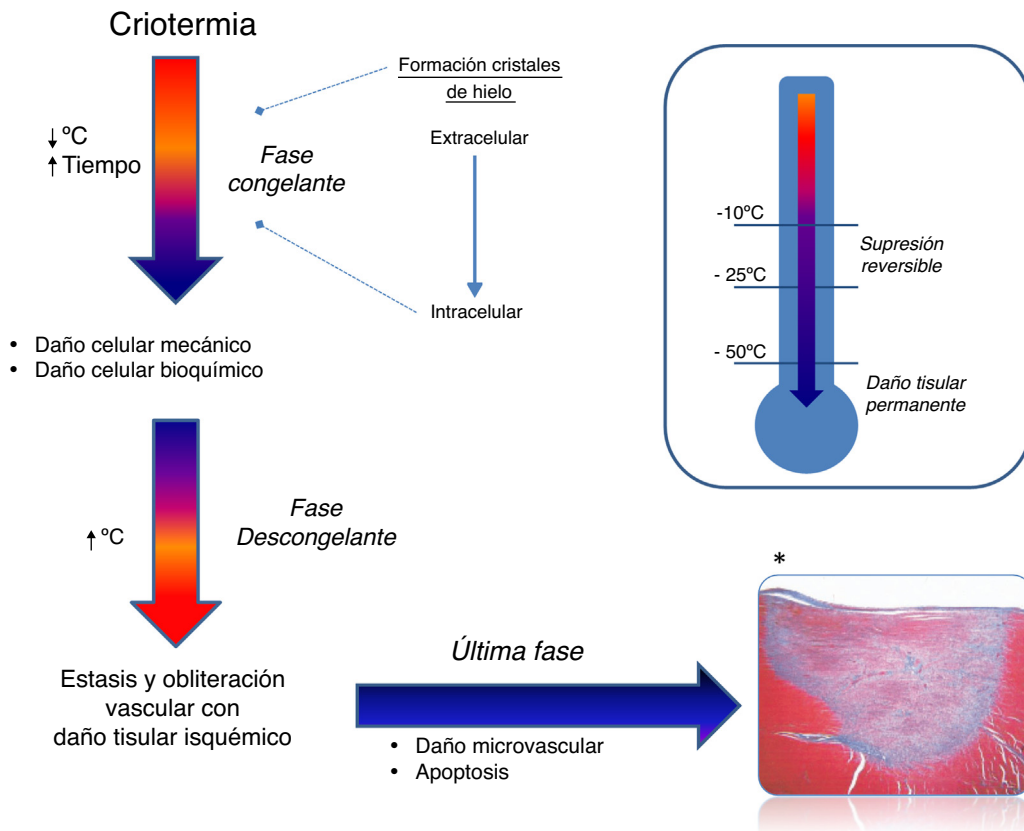


Figura 2 Representación esquemática de la formación de lesión por crioterapia. (Ver texto). * Histología de lesión por crioterapia con tricromo de Masson y amplificación 16 veces. Lesión homogénea con demarcación fina del miocardio intacto.

tiempo/fuerza de contacto, generando daño tisular cuando la interfase catéter/tejido alcanza los 48 °C y entrando a una fase de meseta en los primeros 10-40 s, posterior a lo cual no habrá mayor expansión de lesión. Sin embargo, si la temperatura se acerca a los 100 °C, existe el riesgo de formación de coágulo de plasma y de proteínas desnaturalizadas en la punta del catéter, lo que impide la adecuada entrega de energía. Esto, aunado a la presencia de hemorragia intralésional y a la disrupción del endotelio propio de la lesión con RF, aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos, que en la clínica se ha estimado en una incidencia entre el 0.6 y el 0.8%, siendo mayor en ablaciones realizadas en cavidades cardíacas sistémicas (1.8-2%) y en el caso de ablación de arritmias ventriculares (2.8%)^{1,2,9}.

Por su parte, el tamaño de las lesiones en la crioterapia estará relacionado con la temperatura mínima alcanzada, el tiempo de exposición, el área expuesta y los ciclos de congelamiento/descongelamiento y, si bien tiempos prolongados de exposición a menores temperaturas aseguran lesiones de mayor dimensión, la lesión alcanzará un estado de meseta a los 5 min, cuando, a pesar de la temperatura y el tiempo, la lesión no aumentará de tamaño⁶. Por lo tanto, 2 ciclos de congelamiento/descongelamiento causan lesiones de mayor dimensión que aplicaciones únicas de mayor duración¹⁰ y, mientras más rápido es el congelamiento y más lento el descongelamiento, más se incrementará su tamaño¹¹. Distintivamente la crioterapia genera lesiones de bordes bien definidos con mínima lesión endotelial, menor activación plaquetaria y menor activación de la cascada de coagulación, por lo que la utilización de RF conlleva un riesgo 5 veces mayor para la formación de trombo en comparación con la crioablación¹².

Supresión reversible

Posiblemente una de las grandes ventajas de la crioterapia es la supresión reversible, lo que significa que antes de producir daño tisular permanente existe un lapso de tiempo en el que se produce una inhibición tisular transitoria, a lo que biofísicamente equivale la formación de hielo en el espacio extracelular con temperaturas entre los -10 y -25 °C, cuando el metabolismo celular podrá regresar a la normalidad al detener la agresión térmica, o bien progresar al daño tisular definitivo, dependiendo del tiempo de exposición o de la disminución en la temperatura (≤ -50 °C produce instantáneamente daño irreversible)^{7,10,13}. Por lo tanto, al realizar aplicaciones con temperaturas congelantes ligeras y por tiempos cortos, se puede alterar la función celular de manera transitoria y reversible, permitiendo valorar la eficacia o seguridad de sitios potenciales de ablación sin ocasionar daño permanente, lo que se conoce como *cryomapping*, particularmente útil en sustratos arritmogénicos cercanos a estructuras como el haz de His o el nervio frénico.

Crioadherencia

Previamente se comentó que una de las determinantes para generar lesiones transmurales por RF es la integral tiempo/fuerza de contacto, lo que significa que, durante la aplicación, la punta del catéter debe tener un contacto

adecuado con el tejido diana de manera constante por tiempo suficiente, por lo que la estabilidad del catéter juega un papel protagónico en el éxito del procedimiento. Dicho inconveniente no existe en la crioterapia, ya que, cuando la temperatura del criocatóter disminuye por debajo de 0 °C, se formará de manera progresiva un recubrimiento de hielo en su punta que asegura su adhesión a la superficie endocárdica, a lo que se denomina crioadherencia. Al permanecer inamovible la punta del catéter durante la aplicación, es posible realizar maniobras de estimulación para comprobar la eficacia del sitio de ablación, sin riesgo de desplazamiento ni pérdida de la posición original, lo que también se puede considerar como *cryomapping*. Y, a diferencia de la RF, donde la punta del catéter, al permanecer relativamente libre durante la entrega de energía, ocasiona un efecto de cepillado en las estructuras circundantes al tejido diana, la crioterapia permite realizar lesiones precisas, disminuyendo el daño colateral potencial a estructuras críticas cercanas¹⁴⁻¹⁶.

Crioablación libre de dolor

Inicialmente, con la criocirugía se asumió que la crioterapia era indolora por un bloqueo inmediato en la transmisión neural, secundaria probablemente a la contracción del axón en los nervios mielinizados⁵. Si bien no es posible decir si este daño axonal es suficiente para bloquear la transmisión nerviosa y, con esto, el dolor, la poca evidencia clínica así lo indica. Estudios clínicos se han dado a la tarea de comparar con escalas de dolor la RF con la crioterapia en la ablación de arritmias supraventriculares (*flutter* auricular típico, taquicardia por reentrada intranodal AV y FA) mostrando escalas mayores de incomodidad con la RF¹⁷⁻¹⁹. A pesar de que esta desventaja de la RF puede ser fácilmente contrarrestada con analgésicos y anestésicos, en ciertas localizaciones anatómicas particularmente sensibles, como la pared posterior de la aurícula izquierda, el seno coronario y el istmo cavo tricúspide posterior, la crioablación puede ser particularmente útil.

Crioablación para manejo invasivo de fibrilación auricular

La ablación de las venas pulmonares (VP) con el fin de lograr su aislamiento eléctrico de la aurícula izquierda es la piedra angular del manejo invasivo para la fibrilación auricular (FA) en particular de la FA paroxística, ya que se sabe que focos ectópicos localizados en su interior son los desencadenantes de dicha arritmia, según se ha publicado en el trabajo original de Haissagüerre et al.²⁰.

La técnica para la ablación de FA ha tenido una evolución vertiginosa en los últimos años, pasando por la ablación focal de focos ectópicos dentro de las VP hasta su aislamiento antral circunferencial, y en fechas recientes el desarrollo de novedosas fuentes de energía y tecnología que han permitido el aislamiento eléctrico de las VP por medio de aplicaciones únicas (*one-shot*) en lugar de punto-por-punto de la ablación con catéter de RF²¹. Parte de estas nuevas tecnologías es el aislamiento a través del criobalón²².

El sistema de criobalón consiste en un catéter deflectable de 10.5 Fr, que tiene distalmente un balón de

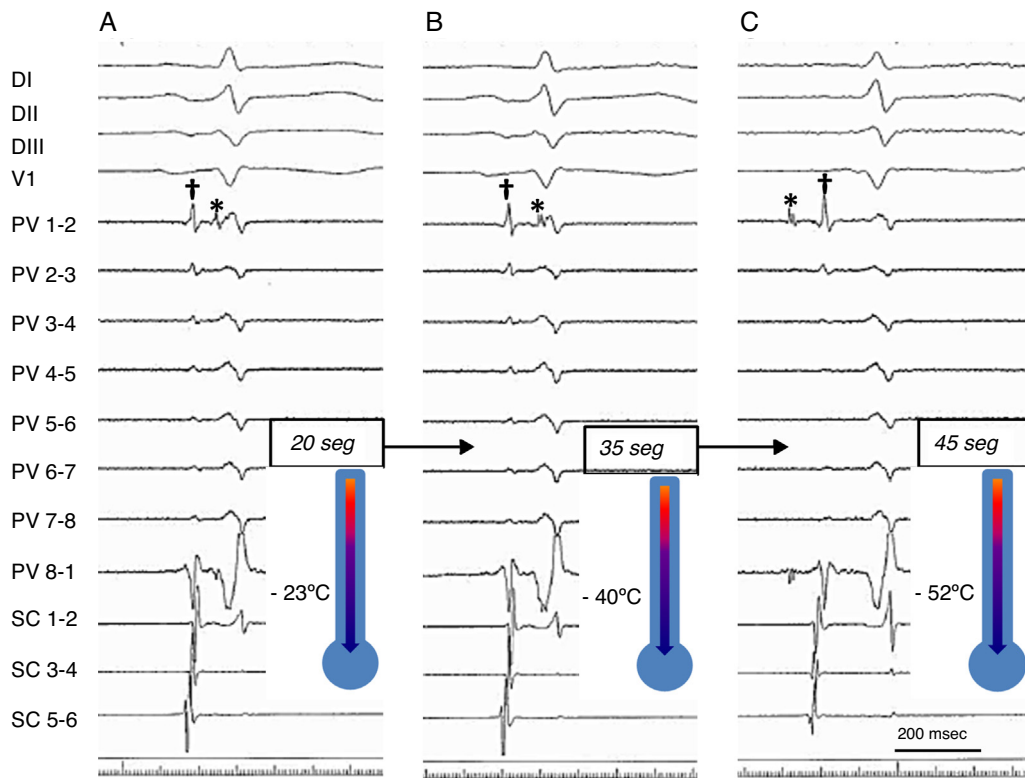


Figura 3 Registro simultáneo del ECG de superficie; EGM de vena pulmonar inferior izquierda; y seno coronario durante crioablación con balón. A) Muestra la crioablación a 20 s con una temperatura registrada de -23°C , en los EGM de venas pulmonares es evidente una separación de AI a PVP de 62 ms. B) Aumento en el retardo AI-PVP de 92 ms a 35 s de crioablación alcanzando los -40°C . C) Evidencia de bloqueo de salida con disociación de PVP a 45 s con temperatura de -52°C . AI: aurícula izquierda; EGM: electrogramas; PVP: potencial de vena pulmonar.

poliuretano y poliéster el cual, inflado, puede tener un diámetro de 23/28 mm (Arctic Front Advance, Medtronic, Inc). Los nuevos modelos contienen un canal interno por el cual se avanza un catéter decapolar circular (Achieve, Medtronic), que es de utilidad tanto para canular como para registrar la actividad eléctrica de las VP preablación y durante el momento del aislamiento eléctrico (fig. 3). Todo esto se monta a través de una camisa deflectable de 15 Fr con diámetro interno de 12 Fr (FlexCath, Medtronic).

El catéter contiene también una luz por donde se inyecta un criorefrigerante al interior del balón. Y el lumen central que, además de contener al catéter circular, puede ser de utilidad para medir presiones distales al balón así como para la inyección de material de contraste, el cual se utiliza para la confirmación de localización y oclusión de la vena pulmonar en la que se trabaja.

La ablación se realiza una vez inflado el criobalón y comprobada la oclusión de la vena al liberar el criorefrigerante presurizado (N_2O : óxido nitroso) a la parte distal del balón interno cambiando de fase líquida a fase gaseosa. Previamente el balón se caracterizaba por 4 jets de N_2O sin lograr una congelación homogénea. Actualmente la nueva generación en criobalón utiliza un balón con 8 jets, el cual libera el criorefrigerante en todo el ecuador y hemisferios del balón.

El N_2O es nuevamente presurizado para maximizar el congelamiento con caída de la temperatura hasta -80°C

por medio del efecto Joule-Thompson (mayor enfriamiento cuando un gas no ideal es altamente comprimido dentro de una región de baja presión).

La utilización del criobalón para el aislamiento de VP ha ido ganando terreno, ya que ha logrado simplificar el procedimiento sin sacrificar su eficacia. En un estudio de revisión de expedientes donde se comparó RF con crioterapia se reportó una reducción significativa en el tiempo total de procedimiento y el tiempo total de fluoroscopia en el grupo de crioablación, sin cambios significativos en su eficacia, esto definido por la tasa de aislamiento de VP durante el procedimiento y los días de estancia hospitalaria²³. A pesar de haber demostrado la simplificación del procedimiento con la utilización de criobalón, estos resultados están sujetos a una curva de aprendizaje, ya que la tecnología del criobalón combina una serie de elementos totalmente diferentes a la ablación con RF²⁴. Dicha curva de aprendizaje para la optimización de los resultados se ha estimado en 20 procedimientos. Se alcanza paulatinamente la tasa más alta de eficacia y seguridad en centros con más de 50 procedimientos²⁵.

A diferencia de la ablación con RF, en el aislamiento de VP por medio de criobalón, únicamente es necesaria una punción transeptal, y el procedimiento no exige la utilización de un sistema 3D de mapeo electroanatómico.

STOP-AF es el primer estudio clínico prospectivo, multicéntrico, aleatorizado que compara el aislamiento de VP por

medio de criobalón con medicamentos antiarrítmicos para el manejo de la FA paroxística, donde se reportó una tasa de éxito a 12 meses de 69.9% en el grupo de crioblación en comparación con el 7.3% en el grupo de antiarrítmicos, con un 79% de *cross over* hacia el grupo de crioblación²⁶. Es importante entender que el estudio STOP- AF se realizó con la tecnología criobalón de primera generación, lo cual resulta prometedor, ya que los cambios tecnológicos con el criobalón de segunda generación, aunados a la incorporación del catéter circular de mapeo, han demostrado una mayor tasa de efectividad a largo plazo, siendo de 78% para el criobalón de segunda generación en comparación con el 58% para la primera generación²⁷.

Si bien la criotecnología se muestra amigable con tasas bajas de complicaciones, uno de los retos principales es el riesgo de lesión al nervio frénico con parálisis diafrágica posterior al aislamiento de las venas pulmonares derechas: la casuística de dicha complicación tiende a ser variable dependiendo del centro, el tipo de balón y la técnica utilizada. En estudios recientes con criobalón de segunda generación, se reportó una incidencia muy variable de parálisis de nervio frénico entre 3.5-19.5%^{28,29}. A pesar de que la lesión al nervio frénico es una complicación relativamente frecuente, su relevancia clínica es discutible ya que cerca del 90% de los pacientes presentan una recuperación completa dentro del primer año de seguimiento, y únicamente el 3.5% presenta síntomas atribuibles a la parálisis diafrágica²⁶. Múltiples técnicas se han utilizado para prever y evitar dicha complicación, todas basadas en la estimulación del nervio frénico a través de un catéter colocado de manera intravenosa en la vena cava superior, sitio donde el trayecto del nervio se encuentra en íntima relación. Las técnicas para la medición de la contracción diafrágica varían desde la apreciación subjetiva de la amplitud de contracción a través de su palpación en el abdomen o la visualización de la elevación del hemidiafragma por fluoroscopia, hasta la medición electromiográfica del nervio frénico a través del potencial de acción motor compuesto, con lo cual se puede anticipar el daño al nervio frénico antes de su apreciación subjetiva en la contracción diafrágica, con lo que se evita o limita el daño al detener la crioterapia de manera oportuna³⁰⁻³².

Desde el inicio del manejo invasivo para la FA se ha establecido a la RF como la fuente de energía idónea para su realización, por lo que, ya establecida la eficacia de la crioterapia en el aislamiento de VP, la pregunta se basa en qué fuente de energía ofrece mayor seguridad y eficacia a largo plazo y, secundariamente, qué método asegura procedimientos más cortos con menor exposición a la radiación. Hasta el momento, hay pocos estudios prospectivos que hayan comparado la crioblación con balón de segunda generación y la RF para el aislamiento de VP, sin reportar diferencias significativas en la tasa de efectividad a 12 meses entre ambas fuentes de energía³³⁻³⁵. Sin embargo, dichos estudios han incluido un limitado número de pacientes de un único centro (tabla 1). Fire and Ice y FreezeAF trial son 2 estudios clínicos prospectivos, multicéntricos, aleatorizados en desarrollo que comparan el aislamiento de venas pulmonares con criobalón con RF^{36,37}. El resultado de estos estudios nos ayudará a seleccionar el tipo de técnica según su eficacia y perfil individual.

Tabla 1 Estudios clínicos prospectivos de ablación de FA comparando radiofrecuencia y crioblación

Tipo FA	Total		Tiempo de procedimiento (min)		Tiempo de fluoroscopia (min)		Complicaciones (%) ^a		Éxito a 12 meses (%) ^b				
	Crio	RF	Crio	P	Crio	RF	Crio	RF	Crio	RF			
Ciconte et al. ³³	50	50	90.5 ± 41.7	140.2 ± 46.9	< 0.01	14.5 ± 6.6	19.8 ± 6.8	< 0.01	6	4	60	56	0.71
Jourda et al. ³⁴	75	75	134.5 ± 48.3	110.7 ± 32.5	0.001	25.3 ± 9.9	21.5 ± 8.5	0.017	1.3	2.7	85.3	88	0.682
Squara et al. ³⁵	178	198	109.6 ± 40	122.5 ± 40.7	0.003	17.6 ± 11	19.3 ± 8.2	0.10	7.3	7.1	73.3	76	0.63

Los 3 estudios fueron realizados por medio de criobalón de segunda generación, y los grupos correspondientes a radiofrecuencia utilizaron catéter irrigado con tecnología contact-force. Crio: crioblación; FA: fibrilación auricular; RF: radiofrecuencia.

^a Ciconte et al. del 6% de complicaciones reportadas en el grupo de crioblación, el 4% correspondió a parálisis diafrágica transitoria, que se resolvió para el final del procedimiento. Lo mismo sucedió en el 5.6% de las complicaciones reportadas por Squara et al.

^b En el estudio presentado por Squara et al. el éxito de seguimiento corresponde a 18 meses. En el caso de los estudios de Ciconte et al. y Jourda et al. se definió por su seguimiento a 12 meses.

Tabla 2 Estudios clínicos de ablación de taquicardia por reentrada intranodal comparando radiofrecuencia y crioablación

	Criocatóter	Total		Éxito agudo			Recurrencia			Bloqueo AV completo			Incidencia BAV 1°	
		Crio	RF	Crio	RF	p	Crio	RF	p	Crio	RF	p	Crio	RF
Kimman et al. ^{41,42}	4-mm	30	33	93	91	NS	10	9	NS	0	0	NS	0	0
Zrenner et al. ⁴³	4-mm	100	100	97	98	NS	8	1	NS	0	0	NS	0	1
Deisenhofer et al. ¹⁹	6-mm	251	258	97	98	NS	8	4	0.03	0	0.4	NS	0	0.77
Rodríguez-Entem et al. ⁴⁴	6-mm	60	59	98	100	NS	15	3.4	0.03	0	1.7	NS	-	-

BAV 1°: bloqueo AV primer grado; Crio: crioablación; NS: no significativo; RF: radiofrecuencia.

Crioablación en taquicardia por reentrada intranodal auriculoventricular

Desde la concepción de la ablación para la eliminación de la vía lenta en la taquicardia por reentrada intranodal AV (TREIN), la RF ha sido la fuente de energía más difundida y más utilizada en todo el mundo, con porcentajes de eficacia superiores al 95% y tasas bajas de recurrencia, entre el 3 y el 7%. Sin embargo, por las propiedades biofísicas de la RF en la formación de la lesión y la cercanía anatómica de la vía lenta al haz de His, el bloqueo AV de alto grado es la complicación más temida, llegando a requerir marcapasos definitivo entre el 0.8 y el 2% de los casos^{38,39}. Es especialmente lamentable por corresponder a una población característicamente joven con corazón sano.

En cambio, la crioterapia, por sus propiedades biofísicas, genera lesiones bien circunscritas sin daño a estructuras adyacentes al evitar el desplazamiento del catéter por crioadherencia, y, además, es capaz de demostrar la pérdida de función de la vía lenta por supresión reversible y de corroborar la eficacia y la seguridad de la aplicación sin concurrir en daño permanente, por lo que la posibilidad de daño al sistema eléctrico de conducción con la necesidad de estimulación cardíaca es particularmente baja⁴⁰.

Si bien el perfil de seguridad de la crioablación en TREIN está bien establecido, han existido dudas respecto a su éxito a largo plazo. Durante la última década, 4 estudios prospectivos aleatorizados han comparado la RF con la crioterapia en la ablación de la vía lenta por TREIN (tabla 2)^{19,41-44}. Dichos estudios demostraron un porcentaje de éxito inmediato similar con ambas técnicas, con una disminución en el éxito a largo plazo (6-12 meses) con la crioablación (siendo estadísticamente significativa en los estudios publicados por Deisenhofer¹⁹ y Rodríguez-Entem⁴⁴), y sin diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de bloqueo AV completo, sin embargo es importante aclarar que este desenlace no se presentó en ningún paciente aleatorizado a crioablación. Recientemente 2 metaanálisis publicados por Santangeli et al. y Hanninen et al. compararon la ablación por RF y la crioablación para TREIN en 2,340 y 5,617 pacientes respectivamente, donde se encontraron tasas de éxito inmediato comparables para las 2 técnicas, con una tasa mayor de recurrencia para la crioablación de 9% comparada con 3.5% para RF, y demostrando nuevamente el perfil de seguridad como punto fuerte de la crioablación con 0%

de bloqueo AV completo comparado con 0.75-0.87% con la ablación por RF^{45,46}.

Cuando se habla de crioablación en la TREIN, es importante entender que es un procedimiento diferente a la ablación con RF. Una diferencia que resulta esencial conocer es la manera de comprobar el sitio efectivo, ya que con RF la presencia de ritmo nodal acelerado es interpretado como un signo positivo respecto a la eficacia de dicha aplicación, mientras que en la crioablación se encuentra raramente⁴⁷. Por el contrario, sus propiedades biofísicas permiten realizar maniobras de estimulación programadas durante la aplicación para comprobar la presencia de doble fisiología nodal o la no inductividad de la taquicardia⁴⁰. De igual manera, el punto final de la ablación por RF parece no aplicar a la crioablación, ya que la presencia de doble fisiología nodal con eco único bajo infusión de isoproterenol es aceptable con RF. En el caso de la crioablación, la evidencia actual ha resultado controversial, existen artículos que han reportado sus resultados tanto a favor como en contra de la presencia de doble fisiología nodal con eco único como factor predictor de recurrencia⁴⁸⁻⁵¹ y es evidente que falta información referente a la abolición completa de la vía lenta como punto final en la crioterapia. Sin embargo, es probable que la tasa mayor de recurrencia sea secundaria a la necesidad de un mapeo más preciso por la característica focal de la criolesión.

Crioablación en localizaciones de alto riesgo

Por las propiedades biofísicas y el perfil de seguridad de la crioterapia, sus indicaciones clínicas se han diversificado más allá de la ablación de TREIN y del aislamiento de venas pulmonares. A pesar de que la RF es una fuente de energía altamente segura y eficaz, cuando el sustrato arritmico se origina en la proximidad de ciertas estructuras, estas pueden resultar dañadas, siendo particularmente frecuente en localizaciones septales, primordialmente parahisianas, donde el riesgo de daño al nodo AV con bloqueo AV de alto grado es particularmente preocupante⁵², Yildirim et al. publicaron su experiencia en 25 pacientes llevados a crioablación de vías accesorias parahisianas. Reportaron un 92% de éxito inmediato con 4.3% de recurrencias, sin documentarse bloqueo AV completo⁵³. Datos que fueron ratificados por Karadeniz et al. para la crioablación de 43 pacientes con vías accesorias septales, sin reportarse complicaciones y con una tasa de

recurrencia del 12.5%⁵⁴, ligeramente superior a lo reportado para la crioablación de TREIN.

La parálisis diafragmática secundaria a lesión del nervio frénico es una complicación potencial durante la ablación de focos ectópicos perisinusales dada su relación anatómica⁵⁵. Cuando, al estimular a altos voltajes el sitio potencial de aplicación, se logra captura diafragmática, la crioterapia ha demostrado ser una alternativa segura para evitar daño al nervio frénico⁵⁶.

Debido a la disminución en la formación de trombo y la disminución del daño a estructuras adyacentes, la crioterapia tiene un valor clínico agregado en caso de ser necesaria la ablación a través del seno coronario. Experimentos en animales han demostrado lesiones transmurales en el 72% de las criolesiones, sin documentarse trombosis ni espasmo del seno coronario, ni daño a las arterias adyacentes⁵⁷. Clínicamente, Stavrakis et al. publicaron la experiencia de 240 pacientes llevados a ablación epicárdica de vías accesorias posteroseptales a través del sistema venoso coronario, reportando la presencia angiográfica de lesión a las arterias coronarias en 59 y 16%, cuando el sitio de ablación con RF se encontraba <2 mm y de 3- 5 mm de la arteria coronaria, respectivamente, mientras que no se observó ninguna lesión coronaria en los 26 pacientes llevados a ablación por crioterapia, independientemente de la cercanía de la arteria coronaria al sitio de aplicación. La tasa de éxito con un solo procedimiento fue de 90% para RF y 77% para crioablación⁵⁸, cifra que pudiera corresponder al porcentaje de lesiones transmurales descritas en ensayo con animales.

Finalmente, se han reportado casos de taquicardia auricular dentro de la orejuela derecha e izquierda, donde, por el riesgo de perforación y formación de trombo con RF, se optó por la crioablación, consiguiendo realizar una ablación de foco ectópico de manera exitosa^{59,60}.

Costo-efectividad de la crioablación

El crecimiento logarítmico de la electrofisiología cardiaca invasiva a nivel global ha generado el desarrollo de nuevas tecnologías más efectivas y más seguras para el tratamiento definitivo de las arritmias y, a la par de estas nuevas tecnologías, se han incrementado los costos operativos de cada procedimiento, por lo que el conocimiento del costo beneficio de cada una de las nuevas herramientas con las que contamos es fundamental para tener una práctica clínica sustentable. Winkle et al. publicaron los costos en población Medicare tratados mediante ablación de FA según el material utilizado con la siguiente tecnología: radiofrecuencia con sistema electroanatómico 3D con catéter irrigado sin tecnología *contact-force* entre los 6,636-12,603 \$ dólares; radiofrecuencia con sistema electroanatómico 3D con navegación magnética (Stereotaxis) entre los 12,261-15,464 \$ dólares y crioablación con criobalón de primera generación entre los 12,847-15,320 \$ dólares⁶¹.

Si bien es esperable un aumento en los costos de material con crioablación en comparación con la RF, lo realmente importante es saber si el costo por procedimiento supone un beneficio a largo plazo, para lo cual se ha ajustado el costo total a los años/calidad de vida en comparación con el tratamiento antiarrítmico, demostrándose que el manejo invasivo por crioablación en un periodo de 5 años

tiene índices mayores de calidad de vida con el mismo costo en comparación con el manejo médico, y similar a lo previamente estimado con RF⁶². Esta similitud entre RF y crioablación es parcialmente explicada por una reducción del 13% en el tiempo de ocupación del laboratorio de electrofisiología, lo cual infiere mayor productividad en el mismo tiempo. Sin embargo, este beneficio estará sujeto al tiempo que toma alcanzar el punto máximo de la curva de aprendizaje, algo que temporalmente resulta en menor productividad y mayores costos, siendo más evidente en un centro con amplia experiencia en ablación por RF^{23,63}.

Conclusiones

La crioterapia introducida recientemente en la electrofisiología cardiaca intervencionista es una alternativa a la ablación con radiofrecuencia, en la que sus propiedades biofísicas particulares ofrecen un mayor margen de seguridad para el tratamiento de ciertas arritmias y en ciertas localizaciones.

El aislamiento de venas pulmonares por medio de criobalón es una técnica no solo segura y simplificada, sino también efectiva a largo plazo cuando la comparamos con medicamentos antiarrítmicos, e igualmente efectiva que la radiofrecuencia con la evidencia clínica actual. Próximamente contaremos con la evidencia clínica al comparar el criobalón de segunda generación con la radiofrecuencia, lo que nos dará las pautas para elegir la fuente de energía en el tratamiento de la FA paroxística.

La ablación de taquicardia por reentrada intranodal AV es una de las indicaciones más sólidas actualmente para la crioterapia, en la que la probabilidad de daño al nodo AV es prácticamente nula y, si bien el éxito a largo plazo es menor que con radiofrecuencia, el éxito sigue siendo >90%, resultando una excelente opción como abordaje de primera línea.

La crioterapia debe ser vista como una herramienta más dentro del arsenal de la electrofisiología cardiaca intervencionista, y el conocimiento de sus propiedades biofísicas individuales nos permitirá optimizar los resultados, extender sus aplicaciones clínicas y sopesar las limitaciones.

Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Bashir Y, Ward DE. Radiofrequency catheter ablation: A new frontier in interventional cardiology. *Br Heart J*. 1994;71:119-24.
2. Nath S, DiMarco JP, Haines DE. Basic aspects of radiofrequency ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1994;5:863-76.
3. Baust J, Gage AA, Ma H, et al. Minimally invasive cryosurgery—technological advances. *Cryobiology*. 1997;34:373-84.

4. Tsvetkov T, Tsonev L, Meranzov N, et al. Functional changes in mitochondrial properties as a result of their membrane cryodestruction. II. Influence of freezing and thawing on ATP complex activity of intact liver mitochondria. *Cryobiology*. 1985;22:111–8.
5. Whittaker DK. Mechanisms of tissue destruction following cryosurgery. *Ann R Coll Surg Engl*. 1984;66:313–8.
6. Gill W, Fraser J, Carter DC. Repeated freeze-thaw cycles in cryosurgery. *Nature*. 1968;219:410–3.
7. Khairy P, Dubuc M. Transcatheter cryoablation part I: Preclinical experience. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008;31:112–20.
8. De Ponti R. Cryothermal energy ablation of cardiac arrhythmias 2005: State of the art. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2005;5:12–24.
9. Zhou L, Keane D, Reed G, et al. Thromboembolic complications of cardiac radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999;10:611–20.
10. Gage AA, Guest K, Montes M, et al. Effect of varying freezing and thawing rates in experimental cryosurgery. *Cryobiology*. 1985;22:175–82.
11. Klein GJ, Harrison L, Ideker RF, et al. Reaction of the myocardium to cryosurgery: Electrophysiologic and arrhythmogenic potential. *Circulation*. 1979;59:364–72.
12. Khairy P, Chauvet P, Lehmann J, et al. Lower incidence of thrombus formation with cryoenergy versus radiofrequency catheter ablation. *Circulation*. 2003;107:2045–50.
13. Gage AA, Augustynowicz S, Montes M, et al. Tissue impedance and temperature measurements in relation to necrosis in experimental cryosurgery. *Cryobiology*. 1985;22:282–8.
14. Dubuc M, Roy D, Thibault B, et al. Transvenous catheter ice mapping and cryoablation of the atrioventricular node in dogs. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1999;22:1488–98.
15. Andrade JG, Khairy P, Dubuc M. Catheter cryoablation: Biology and clinical uses. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6:218–27.
16. Skanes AC, Dubuc M, Klein GJ, et al. Cryothermal ablation of the slow pathway for the elimination of atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Circulation*. 2000;5:2856–60.
17. Collins NJ, Barlow M, Varghese P, et al. Cryoablation versus radiofrequency ablation in the treatment of atrial flutter trial (CRAAFT). *J Interv Card Electrophysiol*. 2006;16:1–5.
18. Lowe MD, Meara M, Mason J, et al. Catheter cryoablation of supraventricular arrhythmias: A painless alternative to radiofrequency energy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26:500–3.
19. Deisenhofer I, Zrenner B, Yin YH, et al. Cryoablation versus radiofrequency energy for the ablation of atrioventricular nodal reentrant tachycardia (the CYRANO Study): Results from a large multicenter prospective randomized trial. *Circulation*. 2010;122:2239–45.
20. 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;339:659–66.
21. Menezes MN, Cortez-Dias N, Carpinteiro L, et al. One-shot ablation for PV isolation. *J Atr Fibrillation*. 2014;7:32–6.
22. 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;46:1902–12.
23. DeVillé JB, Svinarich JT, Dan D, et al. Comparison of resource utilization of pulmonary vein isolation: Cryoablation versus RF ablation with three-dimensional mapping in the value PVI study. *J Invasive Cardiol*. 2014;26:268–72.
24. Wójcik M, Berkowitsch A, Greis H, et al. Learning curve in cryoballoon ablation of atrial fibrillation: Eight-year experience. *Circ J*. 2014;78:1612–8.
25. Van Belle Y, Janse P, Rivero-Ayerza MJ, et al. Pulmonary vein isolation using an occluding cryoballoon for circumferential ablation: Feasibility, complications, and short-term outcome. *Eur Heart J*. 2007;28:2231–7.
26. 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;61:1713–23.
27. 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;25:834–9.
28. Metzner A, Rausch P, Lemes C, et al. The incidence of phrenic nerve injury during pulmonary vein isolation using the second-generation 28mm cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25:466–70.
29. 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;10:1318–24.
30. Lakhani M, Saiful F, Parikh V, et al. Recordings of diaphragmatic electromyograms during cryoballoon ablation for atrial fibrillation accurately predict phrenic nerve injury. *Heart Rhythm*. 2014;11:369–74.
31. Mondésert 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;7:605–11.
32. Franceschi F, Dubuc M, Guerra PG, et al. Diaphragmatic electromyography during cryoballoon ablation: A novel concept in the prevention of phrenic nerve palsy. *Heart Rhythm*. 2011;8:885–91.
33. 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;17:559–65.
34. Jourda F, Providencia R, Marijon E, et al. Contact-force guided radiofrequency vs. second-generation balloon cryotherapy for pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation—a prospective evaluation. *Europace*. 2015;17:225–31.
35. Luik A, Merkel M, Hoeren D, et al. Rationale and design of the Freeze AF trial: A randomized controlled noninferiority trial comparing isolation of the pulmonary veins with the cryoballoon catheter versus open irrigated radiofrequency ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2010;159:555–60.
36. 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;17:718–24.
37. Fürnkranz A, Brugada J, Albenque JP, et al. Rationale and design of Fire and Ice: A multicenter randomized trial comparing efficacy and safety of pulmonary vein isolation using a cryoballoon versus radiofrequency ablation with 3D-reconstruction. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25:1314–20.
38. Calkins H, Yong P, Miller JM, et al. Catheter ablation of accessory pathways, atrioventricular nodal reentrant tachycardia, and the atrioventricular junction: Final results of a prospective, multicenter clinical trial. The Atakr Multicenter Investigators Group. *Circulation*. 1999;99:262–70.
39. Hindricks G. The Multicentre European Radiofrequency Survey (MERFS): Complications of radiofrequency catheter ablation of arrhythmias. *Eur Heart J*. 1993;14:1644–53.
40. Skanes AC, Dubuc M, Klein GJ, et al. Cryothermal ablation of the slow pathway for the elimination of atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Circulation*. 2000;102:2856–60.
41. Kimman GP, Theuns DA, Szili-Torok T, et al. CRAVT: A prospective, randomized study comparing transvenous cryothermal and radiofrequency ablation in atrioventricular nodal re-entrant tachycardia. *Eur Heart J*. 2004;25:2232–7.

42. Kimman GJ, Theuns DA, Janse PA, et al. One-year follow-up in a prospective, randomized study comparing radiofrequency and cryoablation of arrhythmias in Koch's triangle: Clinical symptoms and event recording. *Europace*. 2006;8:592–5.
43. Zrenner B, Dong J, Schreieck J, et al. Transvenous cryoablation versus radiofrequency ablation of the slow pathway for the treatment of atrioventricular nodal reentrant tachycardia: A prospective randomized pilot study. *Eur Heart J*. 2004;25:2226–31.
44. Rodriguez-Entem FJ, Expósito V, Gonzalez-Enriquez S, et al. Cryoablation versus radiofrequency ablation for the treatment of atrioventricular nodal reentrant tachycardia: Results of a prospective randomized study. *J Interv Card Electrophysiol*. 2013;36:41–5.
45. Santangeli P, Proietti R, Di Biase L, et al. Cryoablation versus radiofrequency ablation of atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014;39:111–9.
46. Hanninen M, Yeung-Lai-Wah N, Massel D, et al. Cryoablation versus RF ablation for AVNRT: A meta-analysis and systematic review. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24:1354–60.
47. Friedman PL, Dubuc M, Green MS, et al. Catheter cryoablation of supraventricular tachycardia: Results of the multicenter prospective frosty trial. *Heart Rhythm*. 2004;1:129–38.
48. Estner HL, Ndrepepa G, Dong J, et al. Acute and long-term results of slow pathway ablation in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia—an analysis of the predictive factors for arrhythmia recurrence. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28:102–10.
49. Khairy P, Novak PG, Guerra PG, et al. Slow pathway modification for atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Europace*. 2007;9:909–14.
50. De Sisti A, Tonet J, Amara W, et al. Correlations between long-term results after cryoablation for atrioventricular nodal reentry tachycardia and a residual jump associated or not with a single echo. *Europace*. 2012;14:261–6.
51. Gupta D, Al-Lamee RK, Earley MJ, et al. Cryoablation compared with radiofrequency ablation for atrioventricular nodal re-entrant tachycardia: Analysis of factors contributing to acute and follow-up outcome. *Europace*. 2006;8:1022–6.
52. Atienza F, Arenal A, Torrecilla EG, et al. Acute and long-term outcome of transvenous cryoablation of midseptal and parahissian accessory pathways. Efficacy and safety in patients at high risk of AV block during radiofrequency ablation. *Am J Cardiol*. 2004;93:1302–5.
53. Yildirim I, Karagöz T, Ertuğrul İ, et al. Efficacy and safety of cryoablation of parahissian accessory pathways in children: A single institution study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2013;36:1495–502.
54. Karadeniz C, Akdeniz C, Turan O, et al. Cryoablation of septal accessory pathways in children: Midterm results. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014;37:1095–9.
55. Lee RJ, Kalman JM, Fritzpatrick AP, et al. Radiofrequency catheter modification of the sinus node for 'inappropriate' tachycardia. *Circulation*. 1995;92:2919–28.
56. Bastani H, Insulander P, Schwieler J, et al. Safety and efficacy of cryoablation of atrial tachycardia with high risk of ablation-related injuries. *Europace*. 2009;11:625–9.
57. Skanes AC, Jones DL, Teefy P, et al. Safety and feasibility of cryothermal ablation within the mid- and distal coronary sinus. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15:1319–23.
58. Stavrakis S, Jackman WM, Nakagawa H, et al. Risk of coronary artery injury with radiofrequency ablation and cryoablation of epicardial posteroseptal accessory pathways within the coronary venous system. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:113–9.
59. Chun KJ, Ouyang F, Schmidt B, et al. Focal atrial tachycardia originating from the right atrial appendage: First successful cryoballoon isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20:338–41.
60. Pandozi C, Galeazzi M, Lavallo C, et al. Navx-guided cryoablation of atrial tachycardia inside the left atrial appendage. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2011;10:556–61.
61. Winkle RA, Mead RH, Engel G, et al. Physician-controlled costs: The choice of equipment used for atrial fibrillation ablation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2013;36:157–65.
62. Reynolds MR, Lamotte M, Todd D, et al. Cost-effectiveness of cryoballoon ablation for the management of paroxysmal atrial fibrillation. *Europace*. 2014;16:652–9.
63. Mandell J, Amico F, Parekh S, et al. Early experience with the cryoablation balloon procedure for the treatment of atrial fibrillation by an experienced radiofrequency catheter ablation center. *J Invasive Cardiol*. 2013;25:288–92.