

Experiencia preliminar de crioablación con catéter balón en fibrilación auricular paroxística: serie de 100 casos

Preliminary Experience with Cryoballoon Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation: 100-case series

AGUSTÍN OROSCO^{1,†}, ALBERTO GINIGER^{MTSAC, 1}, GASTÓN ALBINA^{MTSAC, 1}, SANTIAGO RIVERA^{MTSAC, 1}, JUAN M. VERGARA¹, VÍCTOR FONTINIER¹, JUAN P. COSTABEL^{2,†}, FERNANDO SCAZZUSO^{MTSAC, 1}

RESUMEN

Introducción: La evaluación de nuevas fuentes de energía para el tratamiento de la fibrilación auricular paroxística (FAP) es de gran interés clínico. La crioablación con catéter balón se presenta como una alternativa atractiva para los pacientes con FAP refractaria al tratamiento farmacológico.

Objetivos: Describir la experiencia inicial llevada a cabo en nuestra institución desde noviembre de 2013 hasta mayo de 2015 con la utilización de la técnica de crioablación con catéter balón en pacientes con FAP y evaluar la seguridad, la eficacia y las características del procedimiento.

Material y métodos: Estudio retrospectivo observacional de un solo centro en el que se examinaron los 100 primeros casos consecutivos realizados con criobalón Arctic Front[®] de 28 mm (Medtronic, Inc.) desde noviembre de 2013 hasta mayo de 2015. Se definió éxito inmediato al aislamiento de la totalidad de las venas pulmonares.

La recurrencia de fibrilación auricular se evaluó en el grupo de 72 pacientes que tuvieron un seguimiento de más de 6 meses.

Resultados: La duración del procedimiento fue de $78,03 \pm 19,84$ minutos con un tiempo de fluoroscopia de $20,79 \pm 11,91$ minutos y una dosis de radiación total de $202,93 \pm 81$ mGy. La tasa de éxito inmediato fue del 100%. La tasa de complicaciones fue del 1% a raíz de una parálisis diafragmática transitoria. En el seguimiento de los pacientes con más de 6 meses del procedimiento, la tasa libre de fibrilación auricular fue del 81,95%.

Conclusiones: Nuestra experiencia inicial con crioablación resultó segura y eficaz, con una tasa de éxito inmediato elevada y una tasa de complicaciones baja. El procedimiento resultó ser de corta duración y la tasa libre de fibrilación auricular en el seguimiento fue más que aceptable.

Palabras clave: Fibrilación auricular - Ablación con catéter - Criocirugía - Electrofisiología

ABSTRACT

Background: The evaluation of novel energy sources for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation (PAF) is of great clinical interest. Cryoballoon ablation appears as an attractive alternative for patients with PAF refractory to pharmacological therapy.

Objectives: The purpose of this study was to describe the initial cryoballoon ablation experience performed at our institution from November 2013 to May 2015 in patients with PAF, evaluating the safety, efficacy and characteristics of the procedure.

Methods: This was a retrospective, observational study analyzing the first 100 consecutive cases performed with 28-mm Arctic Front[™] cryoballoon (Medtronic, Inc.) from November 2013 to May 2015.

Immediate success was defined as isolation of all pulmonary veins.

Atrial fibrillation recurrence was assessed in 72 patients with more than 6 months follow-up.

Results: The procedure lasted 78.03 ± 19.84 min with fluoroscopy duration of 20.79 ± 11.91 min and a total radiation dose of 202.93 ± 81 mGy. The rate of acute success was 100%. The complication rate was 1% due to transient diaphragmatic paralysis. The AF-free rate was 81.95% in patients with over 6-months follow-up.

Conclusions: Our initial experience with cryoballoon ablation was safe and effective with a high rate of acute success and low rate of complications. The procedure was short and the AF-free rate was more than acceptable.

Key words: Atrial Fibrillation - Catheter Ablation - Cryosurgery - Electrophysiology

Abreviaturas

FA	Fibrilación auricular	RF	Radiofrecuencia
FAP	Fibrilación auricular paroxística	RIN	Razón internacional normalizada
HBPM	Heparina de bajo peso molecular		

REV ARGENT CARDIOL 2015;83:435-439. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es83.i5.6806>

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO: Rev Argent Cardiol 2015;83:392-393. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v83.i5.7264>

Recibido: 03/07/2015 - Aceptado: 24/08/2015

Dirección para separatas: Dr. Fernando Scazzuso - Instituto Cardiovascular de Buenos Aires - Blanco Encalada 1543 - (C1428DCO) Buenos Aires, Argentina - Tel. 011 4787-7500 - Interno 3855 - e-mail: fscazzuso@icba.com.ar

Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA). Buenos Aires, Argentina

[†] Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

¹ Servicio de Electrofisiología y Arritmias

² Servicio de Cardiología Clínica

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más frecuente en la práctica diaria y su prevalencia aumenta significativamente con la edad de la población. Estudios clínicos basados en datos epidemiológicos predicen un aumento de dos a tres veces la prevalencia actual de la enfermedad para el año 2050. (1)

La ablación por catéter en la fibrilación auricular paroxística (FAP) es el tratamiento de elección en pacientes refractarios y sintomáticos, según lo refieren las guías actuales de tratamiento. (2) Sin embargo, el procedimiento no está exento de complicaciones, que en general están referidas en la literatura en el orden del 2% al 5%. (3)

La radiofrecuencia (RF) se ha convertido en el método más utilizado para la ablación de la FA; sin embargo, tiene algunas desventajas: produce disrupción del tejido con riesgo de tromboembolia, genera una lesión no homogénea con fibrosis del tejido, lo que podría conducir a la estenosis de las venas pulmonares, y aumenta el riesgo de perforación y de fistula auriculoesofágica. (4) En cuanto a la tasa de éxito, se ha comunicado una recurrencia cercana al 30%, algo que preocupa a los grupos abocados al tratamiento de estas arritmias. (5, 6)

En consecuencia, la evaluación de nuevas fuentes de energía que puedan superar estas limitaciones y potencialmente mejorar los resultados en términos de eficacia es de gran interés clínico. Una fuente de energía alternativa es la energía criotérmica. (7) Estudios clínicos han demostrado que la crienergía determina una lesión transmural, homogénea y sin daño endotelial, preservando la histoarquitectura del tejido subyacente. (8) Por lo tanto, las lesiones son mínimamente trombogénicas, con un riesgo bajo de estenosis en las venas pulmonares (9, 10) y menor riesgo de perforación. Sin embargo, la parálisis del nervio frénico aparece como la complicación más frecuente, con mayor incidencia con los criobalones de segunda generación, pero reversible en la mayoría de los casos. (11) El objetivo del presente estudio es evaluar la seguridad, la eficacia y la tasa de éxito del procedimiento de crioablación con catéter balón, que se comenzó a utilizar en nuestro centro en el año 2013.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño, población y manejo previo a la ablación

El presente es un trabajo retrospectivo observacional de un solo centro (Instituto Cardiovascular de Buenos Aires) en el que se incluyeron los primeros 100 casos consecutivos de ablación de FAP sintomática refractaria al tratamiento con al menos un fármaco antiarrítmico realizados con criobalón Arctic Front® de 28 mm (Medtronic, Inc) desde noviembre de 2013 a mayo de 2015.

Los criterios de exclusión fueron: FA persistente, FA secundaria, insuficiencia cardíaca congestiva, estenosis o insuficiencia valvular grave, enfermedades congénitas del corazón, contraindicación para la toma de anticoagulantes, presencia de trombo en la aurícula izquierda, embarazo o comorbilidades graves.

Los pacientes recibieron tratamiento anticoagulante por vía oral con los nuevos anticoagulantes orales, warfarina o acenocumarol y fueron controlados con la razón internacional normatizada (RIN) en un rango entre 2,0 y 3,0 en el caso de los dos últimos. La warfarina o el acenocumarol se suspendieron 3 vidas medias previas al procedimiento y se prescribió la sustitución con heparina de bajo peso molecular (HBPM). En el caso de los nuevos anticoagulantes, se suspendieron 3 vidas medias previas al procedimiento sin realizar puente con HBPM.

Previo a la ablación, a todos los pacientes se les realizó una tomografía computarizada cardíaca de alta resolución multicorte-64 para determinar la anatomía de la aurícula izquierda, el tipo de drenaje de las venas pulmonares, así como el diámetro de estas. Es importante destacar que la presencia de un tronco común pulmonar no fue una contraindicación absoluta para realizar el procedimiento en nuestra serie; solamente se excluyeron los pacientes con un diámetro del *ostium* mayor de 28 mm.

Procedimiento

Todos los procedimientos se realizaron bajo anestesia general.

Se realizaron dos punciones femorales venosas por donde se introdujeron un catéter decapolar deflectable DAIG (St Jude Medical, Inc), que se posicionó en el seno coronario, y una vaina de punción transeptal Across (St Jude Medical, Inc).

Previo a la punción transeptal se administró heparina intravenosa y durante todo el procedimiento se mantuvo la anticoagulación con un tiempo de coagulación activado ≥ 300 seg, que se monitorizó a intervalos de 20 minutos.

Una vez realizada la punción transeptal se posicionó una cuerda en la vena pulmonar superior izquierda retirando la vaina de punción. Acto seguido se introdujo una vaina Flex-Cath 15 Fr, con su dilatador (Cryo-Cath Technologies); luego se posicionó su porción distal en la cavidad auricular izquierda, en proyección oblicua anterior izquierda 40° y, a través de ella, el catéter balón y por dentro de este un catéter de registro circular octapolar Achieve (Medtronic, Inc) con el cual se obtuvieron los electrogramas en el interior de cada una de las venas, constatando la presencia de potenciales de la vena pulmonar y su aislamiento durante el procedimiento.

Catéter utilizado

En los primeros 36 casos se utilizó el criobalón Arctic Front de primera generación y los restantes 64 casos se realizaron con el criobalón Arctic Front Advance de segunda generación, ambos de 10,5 Fr (Cryo-Cath Technologies, Montreal, Quebec, Canadá) (Figura 1) de doble cámara que permite la circulación de óxido nítrico a temperaturas de -30 a -75 °C, un gas refrigerante que absorbe el calor del tejido que lo rodea, con lo que produce su congelación. Tras cada aplicación, el gas es evacuado al exterior del sistema.

La fuente de frío es liberada a través de una consola con monitor ajustado que proporciona datos de temperatura alcanzada y tiempo de aplicación.

Se cateterizó cada una de las venas con el catéter balón de 28 mm de diámetro, que se ajustó al antro hasta conseguir una buena oclusión objetivada, con retención de contraste al 50% en el interior de la vena y ausencia de drenaje a la cavidad auricular (Figura 2).

Comprobado esto, se inició la congelación manteniendo la presión del balón sobre la vena hasta alcanzar los 90 segundos; pasado este tiempo, el balón se encontró completamente adherido al antro de la vena pulmonar, continuándose la congelación por un tiempo total de 240 segundos. Se realizaron entre 2 y 3 aplicaciones de frío en cada vena, individualmente. En todos los casos se empleó ecocardiograma intracardiaco

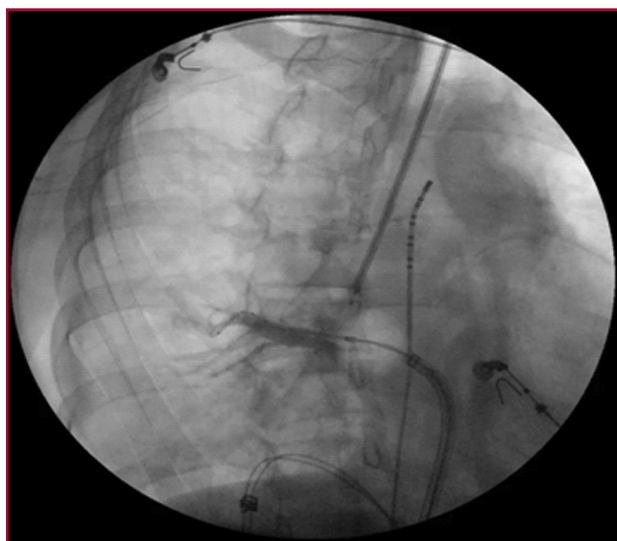


Fig. 1. Radioscopia que muestra la oclusión de la vena pulmonar con el criobalón.

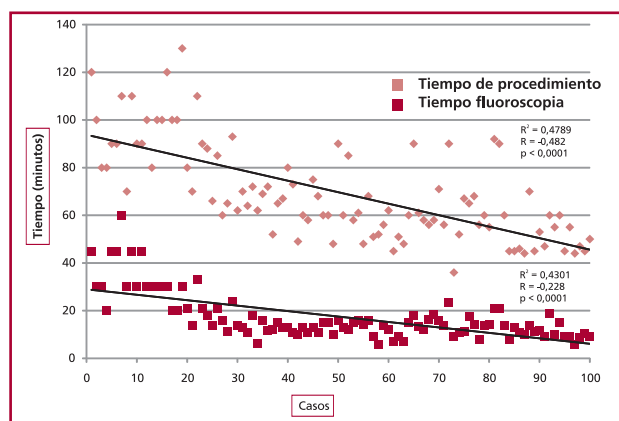


Fig. 2. Relación entre el número de procedimientos realizados y el tiempo de fluoroscopia.

para monitoreo de complicaciones y evaluación de oclusión de las venas pulmonares mediante Doppler.

Una vez realizada la ablación de las venas izquierdas, tanto superior como inferior, se posicionó el catéter decapolar en la vena cava superior para la estimulación frénica continua a una frecuencia de 60 lat/min (1.000 msec de ciclo), con el objeto de monitorizar la integridad del nervio frénico durante la crioblación de las venas pulmonares derechas, especialmente las superiores.

En todos los casos se realizó monitoreo de temperatura esofágica, evitando alcanzar temperaturas menores de 20 °C. A su vez, en todos los casos se realizó estimulación frénica para intentar disminuir la lesión del nervio.

El éxito agudo del procedimiento se definió como el aislamiento de la vena pulmonar con bloqueo bidireccional.

Finalizado el procedimiento, y tras retirar el sistema completo del espacio intravascular, se revirtió la anticoagulación con protamina.

Manejo posablación y seguimiento

Los pacientes permanecieron hospitalizados por 24 horas tras el procedimiento en la Unidad de Cuidados Intensivos y se les otorgó el alta al día siguiente.

La anticoagulación se reanudó seis horas posprocedimiento con heparina intravenosa en infusión continua para luego continuar con anticoagulación por vía oral durante 3 meses. Todas las drogas antiarrítmicas fueron reanudadas después del procedimiento y suspendidas luego de los 3 meses posablación.

El seguimiento de los pacientes consistió en visitas a la Clínica de Fibrilación Auricular los meses 1, 2, 3, 6, 9 y 12 después del procedimiento, que incluyeron una entrevista médica, un examen físico, una radiografía de tórax, un electrocardiograma de 12 derivaciones y un Holter de 24 horas.

Análisis estadístico

Las variables discretas se expresan en porcentajes y las continuas, según su distribución, como media o mediana con su correspondiente desviación estándar o intervalo intercuartil. Para la comparación de variables discretas se utilizó la prueba de chi cuadrado y para las continuas la prueba de la t de Student o la de Mann-Whitney según distribución de la muestra. Se definió estadísticamente significativa una p menor de 0,05. Para la evaluación de la tasa libre de FA se utilizó el método de Kaplan-Meier.

Todos los datos fueron analizados con el software SPSS 21.0.

Consideraciones éticas

El protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética institucional. Por tratarse de un estudio retrospectivo, no se requirió consentimiento informado (Ley 3101 de la CABA). De acuerdo con la ley argentina N° 25.326 de protección de datos personales, toda la información permanecerá de forma confidencial.

RESULTADOS

Se incluyeron 100 pacientes (76 varones y 24 mujeres), con una edad media de 53,83 ± 13,54 años, con historia de FAP documentada recurrente, sintomática y refractaria al tratamiento antiarrítmico, de 2-6 años de evolución. El puntaje CHA₂DS₂-VASC fue de 1 (1-3).

El 91% no tenía cardiopatía estructural y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue del 55% ± 5,39%. El área de la aurícula izquierda promedio fue de 20,68 ± 4,19 cm² y el diámetro fue de 41 ± 3 mm (Tabla 1).

La duración del procedimiento fue de 78,03 ± 19,84 minutos y el tiempo de crioblación fue de 36 ± 4 minutos (Tabla 2).

Tabla 1. Características de la población

Sexo masculino, %	76
Edad, años	53,83 ± 13,54
FAP, %	100
FEy, %	55 ± 5,39
Área aurícula izquierda, cm ²	20,68 ± 4,19
Cardiopatía estructural, %	9
Puntaje CHA ₂ DS ₂ -VASC	1 (1-3)

FAP: Fibrilación auricular paroxística. FEy: Fracción de eyección.

La tasa de éxito inmediata fue del 100%, con una tasa de oclusión de un primer intento del 73%, con un intervalo entre el inicio de la aplicación de crioenergía a la desconexión de la vena de 60 ± 29 segundos; valle de temperatura alcanzada a los 30 segundos de -31 ± 3 °C, con una temperatura promedio alcanzada en cada vena de $-40,04 \pm 6$ °C.

La tasa de complicaciones fue del 1% a raíz de una parálisis frénica, que revirtió al mes de la ablación, como única complicación.

En relación con la curva de aprendizaje pudimos ver que existió una correlación aceptable y significativa entre el número de procedimientos efectuados y el tiempo de fluoroscopia y de procedimiento total (véase Figura 2).

Para el análisis de la recurrencia de FA se incluyeron solo los pacientes con al menos 6 meses de segui-

miento. Estos fueron 72 pacientes con una mediana de seguimiento de 10,5 (7,5-12) meses y una tasa libre de FA del 81,95% sin drogas antiarrítmicas (Figura 3). El número de pacientes con seguimiento de más de 1 año fue de 61.

DISCUSIÓN

Nuestra experiencia inicial en la ablación de FAP con criobalón resultó segura con una tasa baja de complicaciones y aceptable éxito, tanto en la desconexión inmediata de las venas como en la recurrencia de FA a mediano plazo.

La crioablación con catéter balón se plantea como una alternativa atractiva a la RF. Numerosos estudios han demostrado que esta técnica puede lograr lesiones circulares completas alrededor de las venas pulmonares sin dañar el endotelio, disminuyendo el riesgo de complicaciones como la perforación o la estenosis de las venas pulmonares. En nuestro trabajo no se presentaron perforaciones esofágicas, y no objetivamos estenosis pulmonar en el tiempo de seguimiento. Se produjo una parálisis diafragmática por lesión del nervio frénico derecho, con reversión antes del mes. Esta complicación tiene una incidencia reportada de hasta el 24%, la mayoría transitoria, con reversión dentro de las 24 horas del procedimiento. (11) Es posible que al utilizar la técnica de estimulación frénica y palpación diafragmática para el diagnóstico precoz de lesión del nervio frénico este tipo de complicaciones se eviten. En 8 pacientes en los cuales se observó dicho fenómeno, se

Tabla 2. Características técnicas del procedimiento

Tiempo promedio de duración de procedimiento, min	$78,03 \pm 19,84$
Tiempo promedio de fluoroscopia, min	$20,79 \pm 11,91$
Dosis promedio de fluoroscopia, mGy	$202,93 \pm 81$
Temperatura promedio alcanzada en cada vena, °C	$-40,04 \pm 6$
Promedio de temperatura a los 30 segundos, °C	-31 ± 3

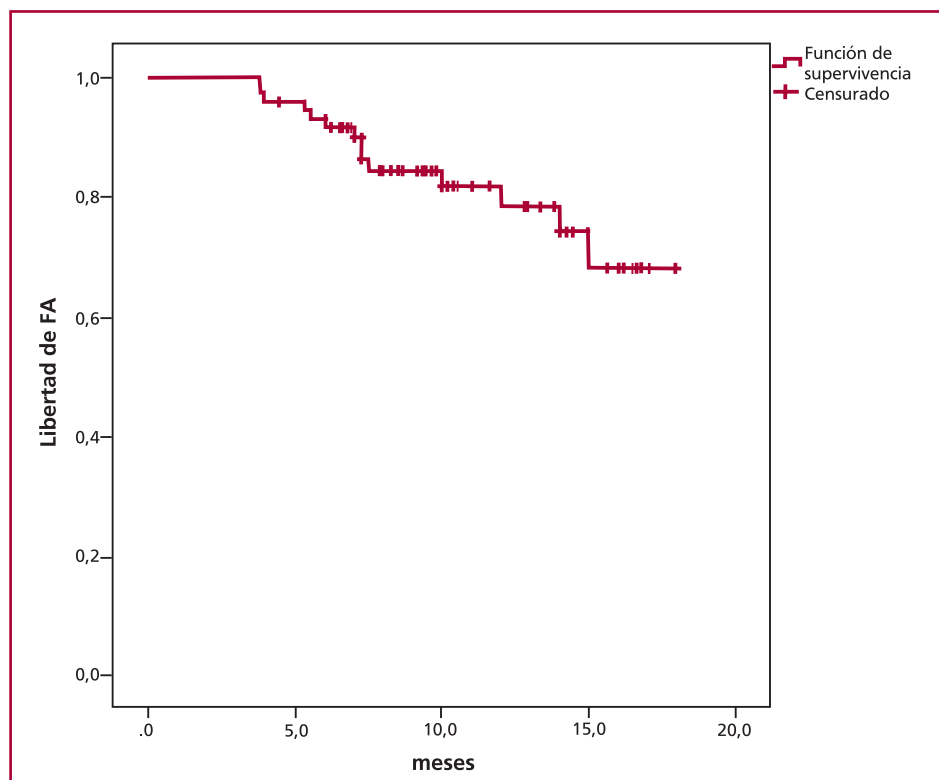


Fig. 3. Pacientes libres de fibrilación auricular (FA) en el seguimiento.

suspendió la aplicación y se reposicionó el criobalón, evitando así la parálisis frénica.

El menor daño endotelial que produce la crioablación no implica menor efectividad, ya que se ha demostrado que se consigue un aislamiento agudo inmediato del 98% de las venas pulmonares. En nuestra experiencia logramos la desconexión en el 100% de los casos y, como se ha descrito, la vena pulmonar más difícil de aislar fue la inferior derecha, aunque las técnicas especiales (“palo de hockey”, “pull-down” o “lazo grande”) ayudaron a lograr el aislamiento en todos los casos, sin necesidad de utilizar un catéter focal.

La crioablación se asocia con tiempos de procedimiento significativamente más cortos que con RF. En nuestra experiencia inicial, los tiempos promedio del procedimiento fueron de $78,03 \pm 19,84$ minutos, lo que resulta similar a lo referido por otros autores. (4, 7, 8) Esto redundó en un tiempo menor de anestesia y mejor tolerancia del procedimiento. Este tiempo de procedimiento disminuyó a medida que nuestros operadores ganaron experiencia con la técnica.

En relación con la tasa libre de arritmia en el seguimiento, nuestros números se asemejan a las experiencias de centros internacionales, aunque debemos ser cautos teniendo en cuenta que el seguimiento realizado es a mediano plazo. (4, 9, 11-15)

En resumen, nuestra experiencia inicial con crioablación en FAP ha sido más que satisfactoria y representa la más importante publicada en Latinoamérica. Probablemente el análisis de un número mayor de casos y un seguimiento más prolongado nos permita detectar predictores a largo plazo de éxito y de complicaciones, como también continuar disminuyendo el tiempo total del procedimiento.

Limitaciones

Se trata de un estudio retrospectivo, unicéntrico, en el que los procedimientos fueron llevados a cabo por dos operadores distintos.

En el estudio no se discriminan los resultados obtenidos con el balón de primera generación y el de segunda generación.

El presente trabajo muestra el seguimiento a mediano plazo de los pacientes luego del procedimiento, lo que podría explicar la alta tasa de mantenimiento en ritmo sinusal.

CONCLUSIONES

Nuestra experiencia inicial con crioablación resultó segura y eficaz en el tratamiento de la FAP sintomática refractaria al tratamiento farmacológico, con una tasa de éxito inmediato elevada y una tasa de complicaciones baja. El procedimiento resultó de corta duración y la tasa libre de FA en el seguimiento es más que aceptable.

Agradecimientos

A todo nuestro equipo de técnicos, enfermeros, instrumentadoras y circulantes, que de una u otra manera realizaron su aporte incondicional en el cuidado de los pacientes.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/ Material suplementario).

BIBLIOGRAFÍA

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-429. <http://doi.org/ftqx5q>
2. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:32-8. <http://doi.org/fcn658>
3. Knight BP, Oral H, Chugh A, Scharf C, Lai SW, Pelosi F Jr, et al. Effects of operator experience on the outcome and duration of pulmonary vein isolation procedures for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003;91:673-7. <http://doi.org/cmgs2x>
4. Neumann T, Vogt J, Schumacher B, Dorszewski A, Kuniss M, Neuser H, et al. Circumferential pulmonary vein isolation with the cryoballoon technique results from a prospective 3-center study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:273-8. <http://doi.org/dt6dpq>
5. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-70. <http://doi.org/djqhd4>
6. Katritsis D, Merchant FM, Mela T, Singh JP, Heist EK, Armondas AA. Catheter ablation of atrial fibrillation. The search for substrate-driven end points. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2293-8. <http://doi.org/fgqw6t>
7. Chun KR, Schmidt B, Metzner A, Titz R, Zerm T, Köster I, et al. The ‘single big cryoballoon’ technique for acute pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a prospective observational single centre study. *Eur Heart J* 2009;30:699-709. <http://doi.org/fvh2df>
8. Tse HF, Reek S, Timmermans C, Lee KL, Geller JC, Rodriguez LM, et al. Pulmonary vein isolation using transvenous catheter cryoablation for treatment of atrial fibrillation without risk of pulmonary vein stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:752-8. <http://doi.org/cv8dm6>
9. 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. <http://doi.org/f2m68n>
10. Tamborero D, Mont L, Nava S, De Caralt TM, Molin I, Scalise A, et al. Incidence of pulmonary vein stenosis in patients submitted to atrial fibrillation ablation: a comparison of the selective segmental ostial ablation vs the circumferential pulmonary veins ablation. *J Interv Card Electrophysiol* 2005;14:21-5. <http://doi.org/fw5fvq>
11. Van Belle Y, Knops P, Janse P, Rivero-Ayerza M, Jessurun E, Szili-Torok T, et al. Electro-anatomical mapping of the left atrium before and after cryothermal balloon isolation of the pulmonary veins. *J Interv Card Electrophysiol* 2009;25:59-65. <http://doi.org/btj475>
12. Reddy VY, Nerzil P, d'Avila A, Laragy M, Malchano ZJ, Kralovec S, et al. Balloon catheter ablation to treat paroxysmal atrial fibrillation: what is the level of pulmonary venous isolation? *Heart Rhythm* 2008;5:353-60. <http://doi.org/dw24sb>
13. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659-66. <http://doi.org/bddjdv>
14. Nademanee K, Mckenzie J, Kosar E, Schwab M, Sunsaneewitayakul B, Vasavakul T, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2044-53. <http://doi.org/bktd9s>
15. Chen SA, Tai CT. Catheter ablation of atrial fibrillation originating from the non-pulmonary vein foci. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:229-32. <http://doi.org/cnm285>