

A propósito de la nueva REC: *Interventional Cardiology*. ¿Hacia dónde vamos? Un diálogo entre generaciones



A newborn journal of interventional cardiology. Where are we going? A dialogue between generations

Rodrigo Modolo^{a,b} y Patrick W. Serruys^{c,*}

^a Department of Cardiology, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Ámsterdam, Países Bajos

^b Department of Internal Medicine, Cardiology Division, University of Campinas (UNICAMP), Campinas, São Paulo, Brasil

^c Department of Cardiology, Imperial College of London, Londres, Reino Unido

En lugar de escribir un editorial convencional, he intentado responder a la pregunta del Dr. Fernando Alfonso, editor asociado de *REC: Interventional Cardiology*: «¿hacia dónde vamos?» dejándome entrevistar por el experimentado cardiólogo intervencionista sudamericano, Dr. Rodrigo Modolo que en la actualidad se encuentra redactando su tesis doctoral en la ciudad de Róterdam.

Pregunta: Profesor, ¿de verdad necesitamos otra revista sobre cardiología intervencionista?

Respuesta: Rodrigo, atendiendo a su factor de impacto, en Estados Unidos se publican tres influyentes revistas de cardiología intervencionista: *JACC: Cardiovascular Interventions*, *Circulation: Cardiovascular Interventions* y *Catheterization and Cardiovascular Interventions*.

En Europa, *EuroIntervention* es la publicación de la EAPCI. Pero tenemos una cierta tendencia a olvidar que el idioma del continente sudamericano es el español (...y el portugués, como bien me recordó el Dr. Modolo) y que a su vez, el español es una de las tres lenguas más habladas del mundo.

En la actualidad *Revista Española de Cardiología* goza de un importante factor de impacto y se enfrenta al reto de crear una nueva revista sobre esta subespecialidad, *REC: Interventional Cardiology*. Supone todo un desafío, pero también una oportunidad increíble.

P.: ¿Cree que la cardiología intervencionista ya ha tocado techo?

R.: La cardiología intervencionista ha tocado el techo de sus 40 años de existencia, pero es difícil predecir el futuro. La llegada y posterior adopción de la angioplastia con balón, con un índice de éxito inicial del 80-85% y una tasa de reestenosis del 30% es algo que no volveremos a ver. Los *stents* metálicos y los farmacoactivos fueron y son un éxito, pero la aterectomía direccional y el láser para el tratamiento de la enfermedad coronaria no han logrado sobrevivir al escrutinio de rigurosos ensayos controlados aleatorizados^{1,2}.

P.: Después del profesor Andreas Grüntzig, en su opinión, ¿ha habido algún otro pionero en este campo?

R.: Tras Andreas Grüntzig, el segundo gran pionero en nuestro campo es Alain Cribier, que ha revolucionado el campo del tratamiento valvular.

Durante la última década, los cardiólogos intervencionistas han «copiado sistemáticamente el abordaje técnico, los consejos y trucos de los cirujanos» (como, por ejemplo, la técnica clip borde a borde para la reparación de la válvula mitral) y esto es algo que no va a parar (figura 1)³. El xx y el xxi han sido y serán los siglos de los dispositivos implantables el primero de los cuales fue el marcapasos implantado por el cirujano Ake Senning. Hoy en día, «fármacos y cirujanos» están siendo sustituidos por dispositivos de implantación permanente debido a los beneficios, rentabilidad y demás ventajas que estos ofrecen.

No obstante, llevamos tiempo intentando sustituir implantes metálicos permanentes por armazones bioabsorbibles que posibiliten un tratamiento de restauración vascular o valvular con colonización celular del armazón. Hasta ahora no hemos logrado convencer a la comunidad intervencionista^{4,5}. Pero en cardiología intervencionista, los primeros intentos suelen ser imperfectos, se enfrentan a nuevos enemigos y en ocasiones están condenados a desaparecer.

P.: El Dr. Fernando Alfonso le hizo la siguiente pregunta: «¿hacia dónde vamos?» ¿Podría darnos su opinión personal?

R.: ¿Cómo puedo decirle yo hacia dónde vamos? Lo intentaré, pero déjeme decirle que hasta la fecha, la historia de la cardiología intervencionista ha sido impredecible y está íntimamente ligada a la historia de la medicina, la física y otras disciplinas.

P.: ¿Por qué existe esta relación tan estrecha entre la cardiología intervencionista y especialidades como la biología molecular, la biomecánica, la epidemiología, la física, etc?

R.: Le voy a responder trasladándole la percepción que me llevé sobre los avances de la medicina en una reunión el pasado mes de diciembre durante el Cardiovascular Symposium organizado por el Dr. Valentín Fuster en la ciudad de Nueva York. En la última sesión, mi ponencia estaba programada entre las que dieron dos gigantes de la medicina: Eugene Braunwald y Alain Carpentier, el cirujano que revolucionó el tratamiento de la válvula mitral. Me

* Autor para correspondencia: Erasmus University Medical Center, P.O. Box 2125, 3000 CC Róterdam, Países Bajos. Correo electrónico: patrick.w.j.c.serruys@gmail.com [P.W. Serruys].

Online: 29-04-2019.

Full English text available from: www.recintervcardiol.org/en.

<https://doi.org/10.24875/RECIC.M19000018>

2604-7306 / © 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Permanyer Publications. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND 4.0.

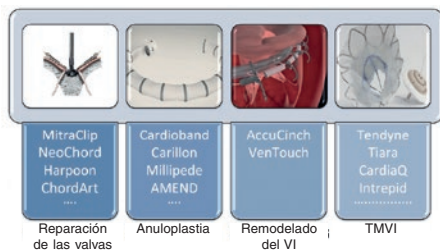


Figura 1. Diferentes abordajes para intervenciones de la válvula mitral. Reimpreso de Taramasso et. al.³ bajo licencia de Europa. Digital & Publishing. VI: ventrículo izquierdo; TMVI: implante de la válvula mitral transcáteter.

dio la oportunidad de charlar con la generación que ha precedido a la mía y de hacerles (ahora me toca a mí) la pregunta: «¿hacia dónde vamos?»

El Dr. Braunwald me dio una respuesta muy clara y sucinta. En primer lugar, el uso de la genómica para la detección precoz y la prevención de enfermedades verá un auge sin precedentes durante las próximas décadas. En segundo lugar, la preeminencia de las imágenes no invasivas (tomografías computarizadas multicorte, tomografías por emisión de positrones, imágenes por resonancia magnética y la combinación de todas estas herramientas diagnósticas) será indiscutible y sustituirá a la cinefluoroscopia diagnóstica y a otras muchas pruebas diagnósticas. En nuestros debates sobre investigación semanal, en broma, mis colegas y yo hablamos de la era de la «imagenómica» (un híbrido entre imágenes y genómica). En tercer lugar, el descubrimiento de nuevas biomoléculas y principios fisiológicos como los bloqueadores de la PCSK9 (no solo anticuerpos monoclonales contra la PCSK9 sino inhibidores microARN de la producción de PCSK9) o los iSGLT2, que inhiben la reabsorción de la bomba sodio-glucosa en el riñón y afectan, de forma distinta, a los vasos aferentes y eferentes de los glomérulos renales, un fármaco que podría ser muy efectivo no solo en el tratamiento de la diabetes, sino también de la insuficiencia cardíaca y la proteinuria. Como un niño con zapatos nuevos, el Dr. Braunwald describió el fármaco como la «estatina de la insuficiencia cardíaca».

Cuando le pregunté acerca de las intervenciones percutáneas, su respuesta fue automática. El estudio Fourier sobre anticuerpos monoclonales contra la PCSK9 ya ha confirmado una disminución

de las intervenciones coronarias del 22%, enviando así el mensaje inequívoco a los cardiólogos intervencionistas de que en el horizonte de la próxima década se intuye un cambio drástico en el manejo de las anginas estables⁶.

La detección precoz de los factores de riesgo de la enfermedad coronaria que propone la genómica, la demostración precoz, mediante imágenes no invasivas, del fenotipo subclínico de la enfermedad y el tratamiento, también precoz, mediante inyecciones de microARN cada 2 años para bloquear la producción de la PCSK podrían «erradicar» la enfermedad, tal y como vaticinaron ya en el año 1985 los dos premios Nobel Michael Stuart Brown y Joseph L. Goldstein, tras su descubrimiento de los receptores de lipoproteínas de baja densidad, en su intervención inaugural en Estocolmo⁷. Añadió que, hasta la fecha, no existe ningún tratamiento con dispositivo que sea efectivo para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, una compleja enfermedad multifactorial, aunque la resincronización está mal partida y la bipartición mecánica del ventrículo izquierdo aneurismático discinético suelen tener éxito⁸. En lo que a la diabetes se refiere, un líder de opinión en cardiología intervencionista ya fallecido sí llegó a ver los beneficios de una microbomba de insulina implantada pero más allá de esto, no hay ningún dispositivo específico para el tratamiento «causal» de la diabetes (como la denervación renal) y seguimos dependiendo del trasplante pancreático⁹.

Por su parte, Alain Carpentier lleva años inmerso en su proyecto de un corazón artificial intraaórtico para el tratamiento mecánico de la insuficiencia cardíaca. Su corazón artificial CARMAT (Carpentier and Matra Company) es una maravilla tecnológica que ya se ha implantado en 14 pacientes. Es obvio que estos dos gigantes, Braunwald y Carpentier, tienen visiones opuestas, aunque complementarias, de la insuficiencia cardíaca.

Valentín Fuster, nuestro anfitrión en el congreso celebrado en Nueva York que mencionaba antes, habla de prevención primordial (la prevención en niños de 3-5 años) y de prevención primaria y secundaria para aliviar la carga de la enfermedad coronaria durante la próxima década¹⁰. De forma algo más modesta, en este congreso hice un repaso a nuestro trabajo sobre toma de decisiones personalizadas entre intervenciones coronarias percutáneas o cirugías de revascularización coronaria basadas solo en imágenes no invasivas¹¹⁻¹⁴. Obviamente, uno de mis vaticinios fue la desaparición de la cinefluoroscopia diagnóstica de los laboratorios convencionales de cateterismo cardíaco que, en un futuro, se usará solo en las salas de intervencionismo¹¹⁻¹⁴.

Tabla 1. Resultados primarios de recientes estudios sobre stents

Estudio	Seguimiento	Dispositivo analizado	Número de pacientes	Fracaso del vaso diana	Comparador	Número de pacientes	Fracaso del vaso diana	Resultado primario
BIONYX	1 año	Ultrathin-BP-SES (Orsiro)	1.243	4,5%	Thin-DP-ZES (Resolute Onyx)	1.245	4,7%	Objetivo de no inferioridad cumplido
TARGET	1 año	Thin-BP-SES (FIREHAWK)	823	6,1%	Thin-DP-EES (Xience)	830	5,9%	Objetivo de no inferioridad cumplido
TALENT	1 año	Ultrathin-BP-SES (Supraflex)	720	4,9%	Thin-DP-EES (Xience)	715	5,3%	Objetivo de no inferioridad cumplido
ReCre8	1 año	Thin-PolymerFree-SES (Cre8)	747	6,2%*	Thin-DP-ZES (Resolute Integrity)	744	5,6%*	Objetivo de no inferioridad cumplido

* Hace referencia al fracaso de la lesión diana como el resultado primario.

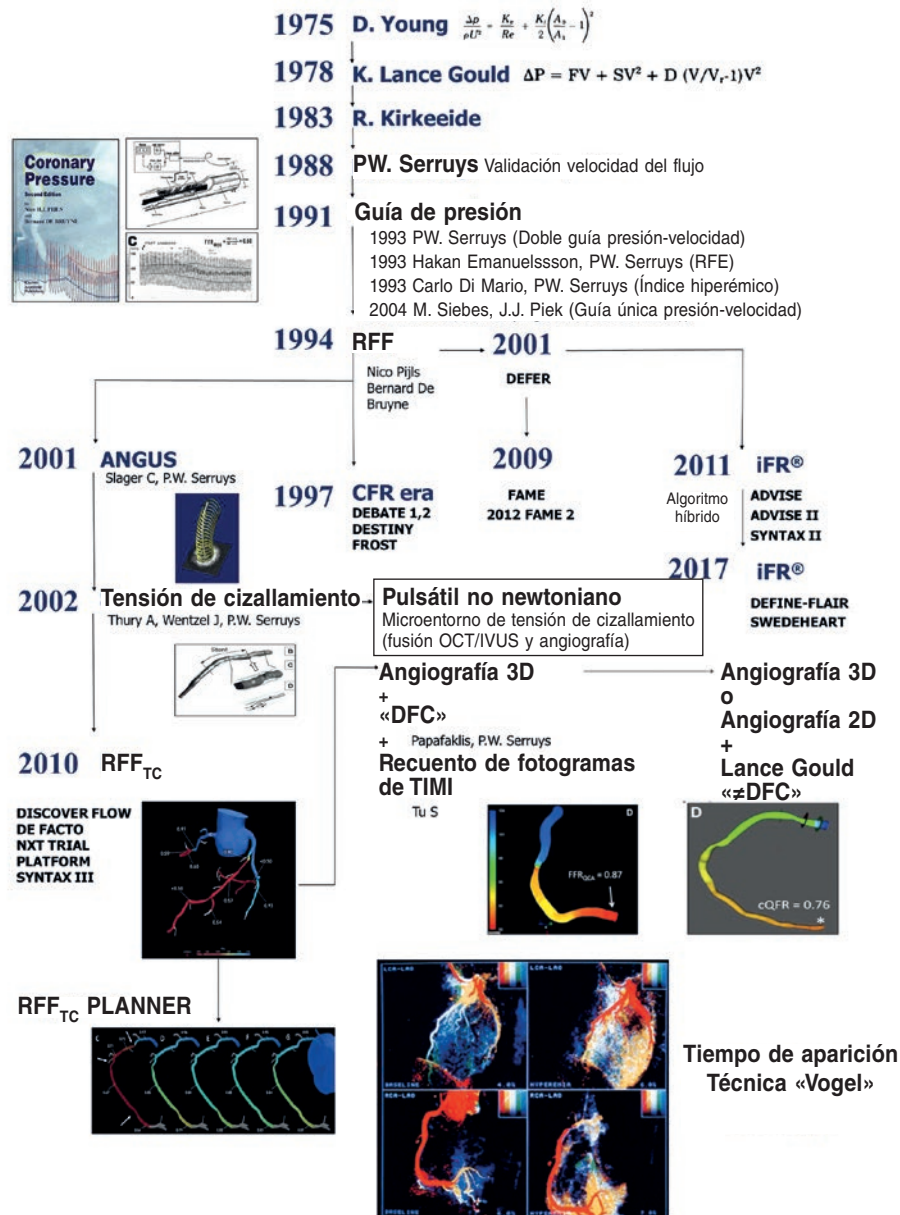


Figura 2. Introducción y evolución de la fisiología coronaria en el laboratorio clínico. 2D: bidimensional; 3D: tridimensional; DFC: dinámica de fluidos computacional; OCT/IVUS: tomografía de coherencia óptica/ecocardiografía intravascular; RFFTC: reserva fraccional de flujo por tomografía computarizada cardiaca; RFE: reserva de flujo estenótico; TIMI: *Thrombolysis in Myocardial Infarction*.

Tras el SYNTAX III, el estudio Revolution CABG, que está a punto de iniciarse, sobre planificación y ejecución de cirugías sin cineangiografía previa, guiado solo por tomografía computarizada multicorte, será un importante primer estudio en humanos y prueba de concepto.

P.: Entonces, ¿qué pasa con la «imprevisibilidad» de la evolución de la cardiología intervencionista?

R.: Dr. Modolo, déjeme hablarle de imprevisibilidad con las siguientes anécdotas. En 1974, en Fráncfort, en un congreso organizado por el Dr. Paul Lichten y por un joven médico de un laboratorio de cateterismo cardiaco, asistí a la presentación del póster de un joven radiólogo llamado Andreas Grüntzig. Francamente, jamás habría imaginado que su técnica, denominada angioplastia con balón transluminal percutáneo, aplicada a la arteria coronaria descendente anterior izquierda de un perro, y unido todo ello con

dos trozos de catgut, marcaría el inicio de una nueva era clínica tan solo un año después¹⁵.

Fue en 1986 cuando intenté seguir y aplicar las innovadoras técnicas de Jacques Puel y Ulrich Sigwart con el Wallstent. Pues bien, jamás habría imaginado que en 1991 terminaría escribiendo en el *New England Journal of Medicine* un artículo sobre tasas de oclusión aguda o crónica ¡por encima del 20%!¹⁶

Tardé tres años en recuperarme de este desastroso artículo; así, en 1994, también en el *New England Journal of Medicine*, los resultados del estudio Benestent¹⁷ con el *stent* expandible con balón Palmaz-Schatz fueron acogidos rápidamente por la comunidad intervencionista.

Debo admitir que ya en 1999 me di cuenta rápidamente del tremendo potencial de la rapamicina (*stent* liberador de sirolimus) cuando

vi el trabajo experimental en animales que estaba llevando a cabo el Dr. Robert Falotico en la sede central de Cordis en Nueva Jersey¹⁸.

En 2002 puse en práctica una política de uso ilimitado de *stents* farmacoactivos que fue muy criticada en su momento pero que hoy en día ya está avalada por toda la comunidad intervencionista¹⁹.

En 2004, Alain Cribier me ayudó a llevar a cabo nuestra primera sustitución valvular mediante abordaje anterógrado en el Thorax-Center; pero todavía habría de pasar otro año hasta iniciar el programa CoreValve en colaboración y competición con Eberhard Grube. En ambos centros, los casos iniciales se realizaron con oxigenador de membrana extracorpórea o TandemHearts. Si estas anécdotas históricas nos enseñan algo es que por aquel entonces yo no era, ni lo soy ahora, un pionero visionario; tan solo alguien que se ha ido adaptando rápidamente a los cambios. También nos enseñan que el futuro de la cardiología intervencionista es sumamente impredecible. Rodrigo, tienes otro ejemplo en el ascenso, caída y resurrección de la denervación renal. Así que no me pidas que sea preciso en mis predicciones a futuro.

P.: ¿Entonces no vas a responder a la pregunta del Dr. Alfonso de hacia dónde vamos?

R.: Sí, voy a intentar responderla, pero ya te adelanto que habrá que hacer una revisión de la predicción que haga durante la próxima década.

La década que termina lo hace con una «guerra de *stents*». Todos los resultados clínicos de los nuevos *stents* arrojan cifras en torno al 5% de fracaso del vaso diana (tabla 1) y sin embargo uno de cada cinco pacientes presenta angina residual²⁰. Esto es algo que habrá que aclarar en una fisiología sofisticada que identifique la lesión estenótica epicárdica que hay que tratar por razones fisiológicas importantes y la estenosis angiográfica epicárdica, que no debería tratarse, así como la presencia de microcirculación patológica²¹. Tendremos que resolver el acuerdo y desacuerdo que existen entre la reserva fraccional de flujo y la reserva de flujo coronario y hallar un tratamiento biológico para el manejo de la enfermedad microvascular. Las imágenes no invasivas también nos ayudarán a hacer el triaje correspondiente entre las lesiones que precisan tratamiento y las que no (figura 2).

En la figura 2 resumo la llegada y evolución de la fisiología en el laboratorio clínico, que he presenciado, empezando con la ecuación de Young de 1975 y terminando con la ratio de flujo cuantitativo. No me sorprendería ver un revival de la llamada «técnica de Vogel»²², que combina el tiempo de aparición del medio de contraste en el vaso epicárdico durante la angiografía convencional con la evaluación videodensitométrica de la opacificación (*blush*) miocárdica para valoración de la reserva de flujo coronario de la cineangiografía. Combinada con la ratio de flujo cuantitativo, quizá termine por convertirse en una atractiva tecnología que no requiere el uso de una guía de presión y que proporciona al facultativo información sobre la reserva fraccional de flujo y la reserva de flujo coronario simultáneamente.

Resulta superfluo describir la extraordinaria eclosión que ha tenido el tratamiento de la cardiopatía estructural. Solo por poner la historia y mi predicción en perspectiva, en una ponencia magistral que se celebró en EuroPCR en mayo de 2007, revisé los resultados de 677 pacientes con estenosis aórtica tratados en todo el mundo mediante implantación transcáteter de la válvula aórtica. En aquel momento, el ThoraxCenter había tratado a 61 pacientes (casi el 10% de la población mundial mediante ¡implantación transcáteter de la válvula aórtica!). Hoy en día, las cuatro válvulas (con estenosis o regurgitación) ya se han tratado en cientos de miles de pacientes. Ya he mencionado en esta entrevista el concepto de

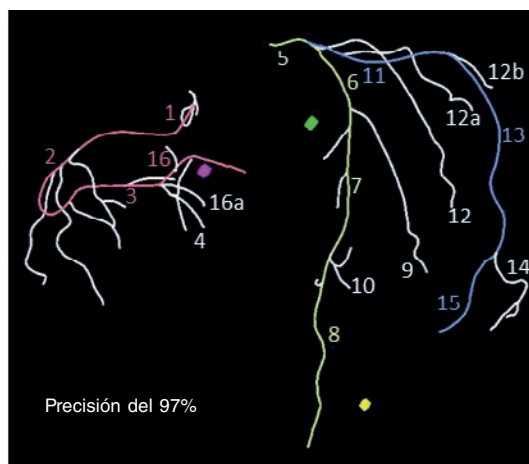


Figura 3. Segmentación automática del árbol coronario extraída de una tomografía computarizada multicorte con una precisión del 97%.

terapia restauradora cuyo objetivo es reemplazar las bioprótesis animales fijadas en glutaraldehído. No cabe duda de que todavía tendrá que pasar otra década antes de que podamos alcanzar nuestro objetivo. Alain Carpentier se ha propuesto acabar con la «actividad caníbal» de los trasplantes cardíacos.

P.: ¿Se ramificará la cardiología intervencionista a otros campos no cardiológicos?

R.: Durante la próxima década, el campo del manejo de los accidentes cerebrovasculares isquémicos deberá ser conquistado de forma más agresiva y tener el mismo éxito que tuvo la iniciativa *Stent for Life*. Como bien ha señalado el Dr. Petr Widimsky en un reciente editorial publicado en *EuroIntervention*²³, quizá los neurointervencionistas hayan puesto el listón de la formación en neurointervencionismo para los cardiólogos intervencionistas demasiado alto en su intento por colaborar con estos últimos. Tanto la fusión del conocimiento especializado (neurointervención) como el eterno caballo de batalla de los cardiólogos intervencionistas con la revascularización del infarto de miocardio deberán ser conquistados durante la próxima década.

La inteligencia artificial, el *machine learning* y el *big data* están, hoy, en el centro del debate científico. No obstante, mi experiencia personal me dice que necesitamos una diana específica. En colaboración con el Imperial College, estamos trabajando en una escala SYNTAX anatómica totalmente automática derivada de la tomografía computarizada multicorte (segmentación, tortuosidad, longitud de la lesión, identificación de lesiones largas difusas, evaluación métrica del calcio... todo esto es algo que conquistará la inteligencia artificial) (figura 3).

Por último, el *big data* ya es toda una realidad. Hace tan solo unas semanas, vimos en todos los canales de televisión europeos los primeros resultados de 8 millones de datos recopilados sobre implantes, detectándose complicaciones raras e inusuales que, de otro modo, ni la industria ni los propios facultativos habrían desvelado.

Por último, dos campos clínicos muy importantes que ya he mencionado antes, la diabetes y la insuficiencia cardíaca, siguen fuera del alcance de nuestros dispositivos (de momento...) Durante la pasada década, hubo una enorme expectativa de que la miogénesis sería la solución rápida de esta entidad cardiovascular endémica²⁴. La bipartición del ventrículo aneurismático discinético es solo un abordaje sumamente específico, casi un nicho, y de

momento no hay nada demasiado prometedor en el horizonte a este respecto. La ciencia básica tendrá que lograr descubrimientos significativos antes de que los cardiólogos intervencionistas podamos meternos en serio en el terreno de la reparación miocárdica. No obstante, una vez más, el ingenio de la mente humana volverá a sorprendernos. Para terminar con un tono optimista, la denervación renal prácticamente se descartó hace diez años por culpa de estudios rigurosamente controlados con simulación^{25,26}; pues bien, este año ha sido testigo de la resurrección de la denervación renal con dos estudios positivos que han utilizado un grupo con simulación como comparador^{27,28}.

Durante la próxima década, la riqueza de conocimientos que surgirá del campo de la genómica, el *big data* y la inteligencia artificial influirá en nuestras vidas como seres humanos, médicos y cardiólogos intervencionistas. Más que nunca, la nueva revista será quien nos guíe por los senderos de un enorme flujo de información.

CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno en el presente editorial.

BIBLIOGRAFÍA

- Appelman YE, Piek JJ, Strikwerda S, et al. Randomised trial of excimer laser angioplasty versus balloon angioplasty for treatment of obstructive coronary artery disease. *Lancet*. 1996;347:79-84.
- Topol EJ, Leya F, Pinkerton CA, et al. A comparison of directional atherectomy with coronary angioplasty in patients with coronary artery disease. The CAVEAT Study Group. *N Engl J Med*. 1993;329:221-227.
- Taramasso M, Feldman T, Maisano F. Transcatheter mitral valve repair: review of the clinical evidence. *EuroIntervention*. 2018;14:AB91-AB100.
- Wykrzykowska JJ, Onuma Y, Serruys PW. Vascular restoration therapy: the fourth revolution in interventional cardiology and the ultimate «rosy» prophecy. *EuroIntervention*. 2009;5(Suppl F):F7-8.
- Pyxaras SA, Wijns W. Polymeric bioresorbable coronary scaffolds: the hype is over, but the dream lives on. *EuroIntervention*. 2018;13:1506-1509.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al.; Committee FS and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-1722.
- The Nobel Prize. Michael S. Brown's Nobel Lecture. Disponible en: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1985/brown/lecture/>. Consultado 6 Ene 2019.
- Thomas M, Nienaber CA, Ince H, Erglis A, Vukcevic V, Schafer U, Ferreira RC, Hardt S, Verheye S, Gama Ribeiro V, Sugeng L, Tamburino C. Percutaneous ventricular restoration (PVR) therapy using the Parachute device in 100 subjects with ischaemic dilated heart failure: one-year primary endpoint results of PARACHUTE III, a European trial. *EuroIntervention*. 2015;11:710-717.
- Carpentier A, Patterson BW, Uffelmann KD, et al. The effect of systemic versus portal insulin delivery in pancreas transplantation on insulin action and VLDL metabolism. *Diabetes*. 2001;50:1402-1413.
- Fernandez-Friera L, Fuster V, Lopez-Melgar B, et al. Normal LDL-Cholesterol Levels Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in the Absence of Risk Factors. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2979-2991.
- Modolo R, Collet C, Onuma Y, Serruys PW. SYNTAX II and SYNTAX III trials: what is the take home message for surgeons? *Ann Cardiothorac Surg*. 2018;7:470-482.
- Collet C, Onuma Y, Andreini D, et al. Coronary computed tomography angiography for heart team decision-making in multivessel coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2018;39:3689-3698.
- Collet C, Miyazaki Y, Ryan N, et al. Fractional Flow Reserve Derived From Computed Tomographic Angiography in Patients With Multivessel CAD. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2756-2769.
- Norgaard BL, Leipsic J, Achenbach S. Coronary CT Angiography to Guide Treatment Decision Making: Lessons From the SYNTAX II Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2770-2772.
- Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet*. 1978;1:263.
- Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, et al. Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent. *N Engl J Med*. 1991;324:13-17.
- Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331:489-495.
- Rensing BJ, Vos J, Smits PC, et al. Coronary restenosis elimination with a sirolimus eluting stent: first European human experience with 6-month angiographic and intravascular ultrasonic follow-up. *Eur Heart J*. 2001;22:2125-2130.
- Lemos PA, Serruys PW, Sousa JE. Drug-eluting stents: cost versus clinical benefit. *Circulation*. 2003;107:3003-3007.
- Stone GW, Ellis SG, Gori T, et al. Blinded outcomes and angina assessment of coronary bioresorbable scaffolds: 30-day and 1-year results from the ABSORB IV randomised trial. *Lancet*. 2018;392:1530-1540.
- Echavarría-Pinto M, Collet C, Escaned J, Piek JJ, Serruys PW. State of the art: pressure wire and coronary functional assessment. *EuroIntervention*. 2017;13:666-679.
- Vogel R, LeFree M, Bates E, et al. Application of digital techniques to selective coronary arteriography: use of myocardial contrast appearance time to measure coronary flow reserve. *Am Heart J*. 1984;107:153-164.
- Widimsky P. When will acute stroke interventions be as widely available as primary PCI? *EuroIntervention*. 2017;13:1269-1272.
- Smits PC, van Geuns RJ, Poldermans D, et al. Catheter-based intramyocardial injection of autologous skeletal myoblasts as a primary treatment of ischemic heart failure: clinical experience with six-month follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:2063-9.
- Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370:1393-1401.
- Ritter AM, de Faria AP, Fontana V, Modolo R, Moreno H. Does Renal Denervation Fit All Resistant Hypertension? The Role of Genetics. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18:161-162.
- Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2018;391:2335-2345.
- Kandzari DE, Bohm M, Mahfoud F, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet*. 2018;391:2346-2355.