

Reparación valvular mitral transcatheter “borde a borde”: influencia del sesgo en estudios aleatorizados

Ovidio A. García-Villarreal*

Colegio Mexicano de Cirugía Cardiovascular y Torácica, Ciudad de México, México

Resumen

La regurgitación valvular mitral funcional es el resultado de la desestructuración tridimensional de la válvula mitral debido a disfunción ventricular izquierda. La técnica quirúrgica de “borde a borde” ha dado lugar a la técnica transcatheter “borde a borde” percutánea (TEER) para tratar la regurgitación valvular mitral funcional; sin embargo, la falta de un anillo protésico por anuloplastia hace a la TEER solo parcialmente efectiva con resultados inciertos a largo plazo. Los estudios MITRA-FR (Multicentre Randomized Study of Percutaneous Mitral Valve Repair MitraClip Device in Patients with Severe Secondary Mitral Regurgitation) y COAPT (Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation), en los cuales están basadas las recomendaciones actuales de la TEER, muestran resultados contradictorios. El posible sesgo de los resultados del COAPT ha influido en las recomendaciones actuales emitidas en las guías de práctica clínica a favor de la TEER en regurgitación valvular mitral funcional.

PALABRAS CLAVE: Insuficiencia mitral. MitraClip. Regurgitación mitral funcional. Técnicas transcatheter. Válvula mitral.

Transcatheter “edge-to-edge” mitral valve repair: influence of bias in randomized trials

Abstract

Functional mitral regurgitation (FMR) is the result of three-dimensional structural disruption of the mitral valve due to left ventricular dysfunction. The “edge-to-edge” surgical technique has given rise to the percutaneous transcatheter edge-to-edge repair (TEER) technique to treat FMR; however, the lack of a mitral annuloplasty ring makes TEER only partially effective, with uncertain long-term results. The MITRA-FR and COAPT trials, on which current TEER recommendations are based, show conflicting results. COAPT results possible bias has influenced current recommendations issued by clinical practice guidelines in favor of TEER in FMR.

KEYWORDS: Mitral regurgitation. MitraClip. Functional mitral regurgitation. transcatheter techniques. Mitral valve.

La regurgitación mitral funcional (RMF) o secundaria se encuentra presente en 40 % de los pacientes después de un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. De estos, RMF es moderada en 50 % y severa en 10 %. La RMF es la responsable del mayor número de muertes y complicaciones

cardiovasculares en este grupo de pacientes.¹ Con esta estadística en mente, no deben subestimarse las consecuencias clínicas del uso de dispositivos percutáneos para tratar la RMF, especialmente cuando se desconocen los resultados a largo plazo y los datos de los ensayos clínicos son contradictorios.

Correspondencia:

*Ovidio A. García-Villarreal

E-mail: ovidiocardiotor@gmail.com

0016-3813/© 2022 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 18-03-2022

Fecha de aceptación: 17-05-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000093

Gac Med Mex. 2022;158:334-338

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Los objetivos de la reparación valvular mitral transcatóter de “borde a borde” (TEER, *transcatheter edge to edge repair*) son la eliminación de la RMF mediante el uso de técnicas no invasivas y sin la utilización de circulación extracorpórea. Sin embargo, consideraciones importantes surgen de los efectos directos e indirectos a partir de una TEER con alcances limitados.

Diferencias entre la cirugía de reparación valvular mitral y la TEER

Existen algunos dilemas relacionados con la TEER que siguen sin resolverse. La primera consideración que el cardiólogo intervencionista debe analizar es la selección de una técnica de “borde a borde” como primera opción para la reparación de la válvula mitral (VM). Ciertamente, la técnica de “borde a borde” es parte del arsenal quirúrgico para la reparación de la VM; sin embargo, es necesario señalar que nunca ha sido la primera opción para la reparación quirúrgica de la VM. Además, una diferencia fundamental entre la técnica percutánea y la cirugía es la ausencia de un anillo protésico por anuloplastia en la primera, lo que hace que el procedimiento percutáneo sea solo parcialmente efectivo. Una condición *sine qua non* en toda reparación de la VM del adulto es la anuloplastia por medio de un anillo protésico.² En efecto, la falta de un anillo de anuloplastia como parte de cualquier reparación de la VM es el factor predictivo más determinante de fracaso a largo plazo.³ La técnica de Alfieri, que sustenta el principio de la TEER, no es la excepción para este requisito.⁴⁻⁶

Estudios MITRA-FR y COAPT

Los datos actuales que respaldan el uso de la TEER para corregir la RMF son muy limitados y provienen exclusivamente de dos grandes estudios aleatorizados:

- En primer lugar, el estudio MITRA-FR (Multicentre Randomized Study of Percutaneous Mitral Valve Repair MitraClip Device in Patients With Severe Secondary Mitral Regurgitation), financiado principalmente por el Programa Nacional de Investigación y el Ministerio de Salud de Francia, en el cual los resultados de la TEER se compararon con el tratamiento médico aislado en pacientes con RMF. Es de destacar que no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en términos de mortalidad (24.3 % *versus* 22.4 %, HR = 1.11,

IC 95 % = 0.69 a 1.77), ni en la tasa de reingreso hospitalario por falla cardíaca (48.7 % *versus* 47.4 %, HR = 1.13, IC 95 % = 0.81 a 1.56) a 12 meses de seguimiento.⁷ Además, a los dos años de seguimiento se observó que el combinado de muerte y hospitalización por falla cardíaca fue de 63.8 % en el grupo de TEER y de 67.1 % en el grupo de tratamiento médico (HR = 1.01, IC 95 % = 0.77 a 1.34). También, la tasa de hospitalización no planeada por falla cardíaca se produjo en 55.9 % del grupo de TEER y en 61.8 % del grupo de control (HR = 0.97, IC 95 % = 0.72 a 1.30).⁸ Es decir, no hubo diferencia importante entre los grupos.

- En segundo lugar, en el ensayo COAPT (Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation), un estudio completamente patrocinado por Abbott, industria que produce MitraClip™ (Santa Clara, California, Estados Unidos), el dispositivo más ampliamente utilizado para TEER. En un seguimiento temporal de solo dos a tres años se observaron resultados diametralmente opuestos a los obtenidos en el MITRA-FR. A dos años de seguimiento, la tasa de rehospitalización por falla cardíaca fue de 35.8 % en el grupo de TEER y de 67.9 % en el grupo de control (HR = 0.53, IC 95 % = 0.40 a 0.70, $p < 0.001$).⁹

A la luz de lo anterior, surgen importantes interrogantes para brindar el mejor enfoque terapéutico en los pacientes con RMF.

Mecanismo de falla de la TEER

Debe reconocerse que el problema de la TEER no es el dispositivo percutáneo en sí. El porcentaje de complicaciones como la fijación del dispositivo a una sola valva (1.3 %), accidente cerebrovascular (1.3 %), embolización del dispositivo (0.1 %), infarto del miocardio (0.2 %) y accidente isquémico transitorio (0.3 %), es más bien bajo.¹⁰ Así, el principal factor para la falla de la TEER es la falta de un anillo protésico por anuloplastia. Cabe señalar que 23 % de los pacientes del estudio COAPT tratados con TEER tuvieron una recurrencia de la regurgitación de la VM 2+, como un resultado imperfecto en un seguimiento a dos años,¹¹ por lo que se debe prestar especial atención al posible mecanismo responsable de este fenómeno.

Mediante un modelo computacional, Votta *et al.* demostraron que los puntos de máxima tensión después de la TEER se encuentran localizados en el sitio de inserción del dispositivo en ambas valvas de la VM, así como en ambas comisuras.¹² Con cada latido cardiaco, el tamaño del diámetro diastólico de la VM normalmente aumenta 20 % en relación con la sístole. La falta de un anillo protésico por anuloplastia a nivel de las comisuras hace que estas sean vulnerables a la continua dilatación del anillo nativo mitral después de TEER. Este escenario puede ser la explicación clave del elevado número de casos con regurgitación recurrente $\geq 2+$ de la VM.

Conciliación entre MITRA-FR y COAPT: regurgitación mitral funcional “proporcionada/desproporcionada”

Se han realizado varios intentos para reconciliar los resultados disímiles de COAPT y MITRA-FR. Packer *et al.*¹³ y Grayburn *et al.*¹⁴ introdujeron el concepto de RMF “proporcionada/desproporcionada”, basado en el área efectiva del orificio regurgitante dividida entre el volumen diastólico final del ventrículo izquierdo, con un valor de corte de 0.14. Identificaron dos tipos de RMF:

- RMF de gran magnitud (desproporcionada) en pacientes con diámetros y volúmenes del ventrículo izquierdo conservados.
- RMF severa (proporcionada) en individuos con mayores diámetros y volúmenes del ventrículo izquierdo.

La primera la relacionaron con enfermedad arterial coronaria crónica con alteración morfológica local posterobasal del ventrículo izquierdo, y la segunda la vincularon a cardiomiopatía dilatada con dilatación generalizada del ventrículo izquierdo. Podemos suponer que los casos de RMF desproporcionada podrían tener mejor pronóstico que aquellos con RMF proporcionada.¹⁵ Sin embargo, al pasar de la teoría a la práctica, todos estos conceptos han fracasado en conciliar las diferencias entre COAPT y MITRA-FR.

En un estudio *post hoc* del COAPT, Lindenfeld *et al.*¹⁶ analizaron dos grupos según sus características preoperatorias: pacientes con características similares a los del ensayo MITRA-FR y pacientes con características similares a los del ensayo COAPT; tuvieron en consideración el concepto de RMF proporcionada/proporcionada. Los pacientes similares a los de MITRA-FR no obtuvieron ninguna mejoría respecto al punto final de hospitalización por falla

cardiaca o mortalidad a dos años de seguimiento, pero sí un beneficio significativo en la calidad de vida y en la prueba de caminata de seis metros. Así, el concepto de RMF proporcionada/desproporcionada no explicó los beneficios de la TEER en el COAPT.

En el análisis de Adamo *et al.*¹⁷ de 139 pacientes, en el que aplicaron el concepto de RMF proporcionada/desproporcionada, el criterio principal de valoración fue una combinación de mortalidad cardiovascular y hospitalización por falla cardiaca a dos años de seguimiento. El riesgo relativo para el criterio principal resultó independiente de la presencia de RMF proporcionada/desproporcionada. Por lo tanto, la RMF proporcionada/desproporcionada no tuvo un valor pronóstico en los casos con TEER.

Orban *et al.*¹⁸ estudiaron 1016 pacientes sometidos a TEER y categorizados según el concepto de RMF proporcionada/desproporcionada. A 22 meses observaron mejoría de la clase funcional NYHA en todos los grupos ($p < 0.001$). Además, los valores en cuanto a calidad de vida, caminata de seis metros y biomarcadores para falla cardiaca, como el NT-proBNP, mejoraron en la mayoría de los pacientes. Por lo tanto, el concepto de RMF proporcionada/desproporcionada resultó con poco valor pronóstico.

Ooms *et al.*¹⁹ después de haber estudiado a 241 pacientes que se sometieron a TEER, encontraron que las tasas de mortalidad por cualquier causa y de hospitalización por falla cardiaca a dos años fueron de 30 % en pacientes con RMF desproporcionada y de 37 % en pacientes con RMF proporcionada, respectivamente. Por lo tanto, el concepto de RMF proporcionada/desproporcionada no pudo identificar a los pacientes como buenos candidatos para TEER.

Hagendorff *et al.*²⁰ llegaron a la conclusión de que el término RMF proporcionada/desproporcionada no es consistente con las leyes físicas de conservación de masa y energía. A su vez, estos autores destacan que tal inconsistencia solo puede explicarse con base en datos ecocardiográficos contradictorios, como los observados en el ensayo COAPT. Por consiguiente, el término RMF proporcionada/desproporcionada es confuso y debería evitarse en todos los sentidos.

Tratamiento médico en MITRA-FR y COAPT

El tratamiento médico es sustancialmente diferente entre ambos estudios y ha sido ampliamente cuestionado en el ensayo COAPT. Mientras que en este se recomendó no realizar modificación en el tratamiento

médico a lo largo del estudio, en el ensayo MITRA-FR se mantuvo un tratamiento médico intensivo, con un éxito superior a 80 %. Lo anterior puede explicar en gran medida las enormes diferencias en los resultados de esas investigaciones.²¹ De hecho, en el ensayo COAPT, el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los receptores de angiotensina o inhibidores de los receptores de angiotensina/neprilina fue significativamente menor en el grupo de control que en el grupo de TEER, al inicio y durante todo el periodo del ensayo.²²

Finalmente, no se ha hecho ninguna mención específica sobre el tratamiento médico utilizado en el COAPT; a saber, sacubitrilo/valsartán (usado en menos de 5 % de los casos), antagonista de mineralocorticoides (50 %) y un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa (0 %).²³ Las guías clínicas actuales para el manejo de falla cardíaca recomiendan un tratamiento médico agresivo desde el principio, en el que se alcancen dosis máximas según sea necesario.²⁴ Además, con la aparición de nuevos medicamentos más eficientes para el manejo de la falla cardíaca, el tratamiento médico utilizado en el ensayo COAPT se puede clasificar actualmente como subóptimo e insuficiente.

Sesgos potenciales en el estudio COAPT

Respecto al ensayo COAPT, todavía existen numerosas preguntas sin respuesta y una falta de datos críticos que ayudarían a responderlas. A los 30 días, 13 % de la población del ensayo COAPT no se incluyó en el posanálisis, por muerte o pérdida (27 casos), o por falta de estudio ecocardiográfico (53 casos). Estos pacientes tenían un aumento de tres veces el valor del NT-proBNP en comparación con los pacientes incluidos. Además, tenían puntuaciones más altas en la escala de riesgo STS para mortalidad operatoria, incidencia de insuficiencia renal y probabilidad de estar en el grupo de TEER. Todo lo anterior definitivamente podría haber sesgado los resultados a favor del grupo de TEER. En los primeros 30 días del ensayo general, hubo más muertes inesperadas e intervenciones cardíacas no programadas en el grupo de TEER que en el grupo de terapia médica.²³

Impacto del COAPT Y MITRA-FR en las guías clínicas actuales

De suma importancia es el hecho de que, a pesar de la gran brecha entre los resultados, COAPT y

MITRA-FR han impactado en forma sesgada las actuales recomendaciones para el uso de TEER en RMF. De hecho, las guías americanas y europeas más recientes para tratar la enfermedad valvular cardíaca consideran la realización de TEER como una recomendación clase IIa en individuos con RMF severa sin indicación para cirugía de revascularización coronaria, o con falla cardíaca en estadio D sin respuesta adecuada a tratamiento médico intensivo.^{25,26} No obstante, dada la gran disparidad de los resultados entre los dos grandes estudios aleatorizados de TEER en RMF, sería conveniente reclasificar la recomendación como IIb.^{27,28}

Consecuencias de la TEER fallida

Las consecuencias de aplicar una terapia sin anticipar los resultados adversos a largo y mediano plazo pueden ser devastadoras. En el estudio CUTTING-EDGE se analizaron 332 casos intervenidos quirúrgicamente tras el fracaso de la TEER. La mortalidad operatoria fue de 16.6 % y de 31.1 % a un año, con una relación observada/esperada de 3.6. Es de destacar que 92.5 % de los casos terminó con reemplazo protésico mitral.²⁹ Chikwe *et al.*³⁰ informaron resultados similares después de analizar 524 pacientes llevados a cirugía tras TEER fallida. La mortalidad operatoria fue de 10.2 %, con una puntuación en la escala de STS para mortalidad operatoria de 6.5 % y una relación observada/esperada de 1.2. Además, 95 % de estos pacientes terminó con un implante de prótesis mitral.

Amén de los casos de TEER no reportados oficialmente, el registro STS/ACC/TVT de terapia transcáteter para la VM indicó una RMF $\geq 3+$ en 8.7 % durante el primer mes después de la TEER (en comparación con 5.3 % a un año reportado en el COAPT).¹¹

Conclusiones

En conclusión, la falta de un anillo protésico por anuloplastia mitral hace que los resultados de la TEER se anticipen teóricamente como imperfectos a mediano y largo plazo. La disparidad de los resultados entre MITRA-FR y COAPT, así como el posible sesgo por parte del COAPT, deben ser analizados más minuciosamente antes de aceptar las recomendaciones de TEER para resolver la RMF.

Los principios éticos de toda investigación en beneficio de los pacientes deben ser la base de los ensayos médicos y deben mantenerse con los más altos

estándares. Es imperativo que asumamos una diligencia óptima en todos los elementos del diseño de ensayos científicos imparciales, así como en el informe de estos. Al aplicar el más alto nivel de inteligencia científica al altruismo, tenemos la oportunidad no solo de resolver desafíos complejos, sino también de enriquecer enormemente la calidad de vida humana en todo el mundo.

Financiamiento

Ninguna fuente de financiamiento se recibió para la elaboración de este trabajo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. El autor declara que para esta investigación no se realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. El autor declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. El autor declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Nappi F, Avatar-Singh SS, Santana O, Mihos CG. Functional mitral regurgitation: an overview for surgical management framework. *J Thorac Dis.* 2018;10:4540-4555.
2. Carpentier A. Cardiac valve surgery--the "French correction". *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;86:323-337.
3. David TE, David CM, Tsang W, Lafreniere-Roula M, Manlhiot C. Long-term results of mitral valve repair for regurgitation due to leaflet prolapse. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:1044-1053.
4. Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, Stefano PL, Torracca L, Oppizzi M, et al. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122:674-681.
5. de Bonis M, Lapenna E, Pozzoli A, Giacomini A, Alfieri O. Edge-to-edge surgical mitral valve repair in the era of MitraClip: what if the annuloplasty ring is missed? *Curr Opin Cardiol.* 2015;30:155-160.
6. Ooms JF, van Mieghem NM. Transcatheter repair and replacement technologies for mitral regurgitation: a European perspective. *Curr Cardiol Rep.* 2021;23:125.
7. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, lung B, Bonnet G, Piriou N, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2018;379:2297-2306.
8. lung B, Armoiry X, Vahanian A, Boutitie F, Mewton N, Trochu JN, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1619-1627.
9. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2018;379:2307-2318.
10. Mack M, Carroll JD, Thourani V, Vemulapalli S, Squiers J, Manandhar P, et al. Transcatheter mitral valve therapy in the United States: a report from the STS/ACC TVT registry. *Ann Thorac Surg.* 2022;113:337-365.
11. Cardiology Now [internet]. Stone GW. COAPT. A randomized trial of transcatheter mitral valve leaflet approximation in patients with heart failure and secondary mitral regurgitation; 2018. Disponible en: <https://www.tctmd.com/slide/coapt-randomized-trial-transcatheter-mitral-valve-leaflet-approximation-patients-heart>
12. Votta E, Maisano F, Soncini M, Redaelli A, Montevecchi FM, Alfieri O. 3-D computational analysis of the stress distribution on the leaflets after edge-to-edge repair of mitral regurgitation. *J Heart Valv Dis.* 2002;11:810-822.
13. Packer M, Grayburn PA. New evidence supporting a novel conceptual framework for distinguishing proportionate and disproportionate functional mitral regurgitation. *JAMA Cardiol.* 2020;5:469-475.
14. Grayburn PA, Sannino A, Packer M. Proportionate and disproportionate functional mitral regurgitation: a new conceptual framework that reconciles the results of the MITRA-FR and COAPT Trials. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12:353-362.
15. Nappi F, Nenna A, Mihos C, Spadaccio C, Gentile F, Chello M, et al. Ischemic functional mitral regurgitation: from pathophysiological concepts to current treatment options. A systemic review for optimal strategy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;69:213-229.
16. Lindenfeld J, Abraham WT, Grayburn PA, Kar S, Asch FM, Lim DS, et al. Association of effective regurgitation orifice area to left ventricular end-diastolic volume ratio with transcatheter mitral valve repair outcomes: a secondary analysis of the COAPT Trial. *JAMA Cardiol.* 2021;6:427-436.
17. Adamo M, Cani DS, Gavazzoni M, Taramasso M, Lupi L, Fiorelli F, et al. Impact of disproportionate secondary mitral regurgitation in patients undergoing edge-to-edge percutaneous mitral valve repair. *EuroIntervention.* 2020;16:413-420.
18. Orban M, Karam N, Lubos E, Kalbacher D, Braun D, Deseive S, et al. Impact of proportionality of secondary mitral regurgitation on outcome after transcatheter mitral valve repair. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021;14:715-725.
19. Ooms JF, Bouwmeester S, Debonnaire P, Nasser R, Voigt JU, Schotborgh MA, et al. Transcatheter edge-to-edge repair in proportionate versus disproportionate functional mitral regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2022;35:105-115.e8.
20. Hagendorff A, Knebel F, Helfen A, Stöbe S, Doenst T, Falk V. Disproportionate mitral regurgitation: another myth? A critical appraisal of echocardiographic assessment of functional mitral regurgitation. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2021;37:183-196.
21. Obadia JF, lung B, Messika-Zeitoun D. The disproportionate success of the disproportionate concept. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2022;163:e7-e8.
22. Timek TA. Reply: Proportioning our beliefs to the evidence. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2022;163:e8-e9.
23. Ezekowitz JA. Residuals: mitral regurgitation, bias, and effects of medical therapy. *Circulation.* 2021;144:438-440.
24. McDonald M, Virani S, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N, et al. CCS/CHFS heart failure guidelines update: defining a new pharmacologic standard of care for heart failure with reduced ejection fraction. *Can J Cardiol.* 2021;37:531-546.
25. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2021;143:e35-e71.
26. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2022;43:561-632.
27. Dayan V, Garcia-Villarreal OA, Escobar A, Ferrari J, Quintana E, Marin-Cuartas M, et al. The Latin American Association of Cardiac and Endovascular Surgery statement regarding the recently released 2020 ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2021;59:729-731.
28. Garcia-Villarreal OA. Transcatheter edge-to-edge valve repair in functional mitral regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2022;62:ezab521.
29. Kaneko T, Hirji S, Zaid S, Lange R, Kempfert J, Conradi L, et al. Mitral valve surgery after transcatheter edge-to-edge repair: mid-term outcomes from the CUTTING-EDGE international registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14:2010-2021.
30. Chikwe J, O'Gara P, Femes S, Sundt TM 3rd, Habib RH, Gammie J, et al. Mitral surgery after transcatheter edge-to-edge repair: society of thoracic surgeons database analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78:1-9.