

Galectina-3: experiencia en pacientes chilenos con diagnóstico de insuficiencia cardíaca descompensada

VÍCTOR ROSSEL^{1,2}, FELIPE DÍAZ-TORO^{3,a}, HUGO VERDEJO⁴,
ROBERTO CONCEPCIÓN⁵, LUIS SEPÚLVEDA⁶, PABLO CASTRO⁴,
JOSÉ LUIS VUKASOVIC^{1,2}, ANGIE BERNALES^{7,a},
EN REPRESENTACIÓN DEL DEPARTAMENTO DE INSUFICIENCIA
CARDÍACA, SOCHICAR, REGISTRO ICARO

Galectin-3 levels in patients hospitalized for decompensated heart failure

Background: Galectin-3 (Gal-3) is a mediator of myocardial fibrosis involved in cardiac remodeling and a potential new prognosis marker in heart failure (HF). **Aim:** To measure Gal-3 at the moment of discharge in patients hospitalized for HF and its association with different variables. **Material and Methods:** Patients hospitalized for decompensated HF from four hospitals between August 2014 and March 2015, were included. Demographic, clinical and laboratory variables were recorded at the time of admission. At discharge, a blood sample was withdrawn to measure Gal-3 and brain natriuretic propeptide (Pro-BNP). Patients were separated in two groups, according to the level of Gal-3 (using a cutoff value of 17.8 ng/mL), comparing clinical and laboratory values between groups. **Results:** We included 52 patients with HF aged 70 ± 17 years (42% females). Functional capacity was III-IV in 46% of patients and the ejection fraction was $34.9 \pm 13.4\%$. Pro-BNP values at discharge were $5,323 \pm 8,665$ pg/mL. Gal-3 values were 23.8 ± 16.6 ng/mL. Sixty percent of patients had values over 17.8 ng/mL. Those with elevated Gal-3 levels were older (75 ± 16 and 62 ± 15 years, respectively, $p = 0.025$) and were hypertensive in a higher proportion (90.5% and 57.1% respectively, $p = 0.021$). **Conclusions:** In patients hospitalized for HF, Gal-3 levels are higher in older and hypertensive subjects.

(Rev Med Chile 2017; 145: 734-740)

Key words: Biomarkers; Galectin-3; Heart Failure.

¹Sección de Cardiología. Hospital del Salvador. Santiago, Chile.

²Departamento de Medicina Interna Oriente, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

³Facultad de Enfermería. Escuela de Enfermería, Universidad Andrés Bello. Santiago, Chile.

⁴División de Enfermedades Cardiovasculares. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

⁵Servicio de Cardiología. Hospital DIPRECA. Santiago, Chile.

⁶Departamento Cardiovascular. Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Santiago, Chile.

⁷Unidad de Paciente Crítico. Hospital del Salvador. Santiago, Chile.

^aEnfermero/a Universitario/a

Fuentes de apoyo financiero: Grant de Investigación otorgado por Novartis, Kits VIDAS® para medición de Galectina-3 y NT-ProBNP donados por Biomerieux.

No hubo influencia alguna de Novartis ni de Biomerieux en el diseño del estudio, en la recolección, análisis o interpretación de los datos; tampoco en la preparación, revisión o aprobación del manuscrito.

Recibido el 16 de enero de 2017, aceptado el 7 de junio de 2017.

Correspondencia a:
Dr. Víctor Rossel
Departamento Medicina Interna Oriente, Universidad de Chile, Hospital del Salvador. Santiago, Chile.
vrossel@med.uchile.cl

La insuficiencia cardíaca (IC) es una patología de alta prevalencia que ocasiona un elevado número de consultas en servicios de urgencia, hospitalizaciones frecuentes¹ y una alta mortalidad, que puede alcanzar 30% a 1 año².

En este escenario, los biomarcadores constituyen una herramienta de uso habitual para el diagnóstico y estratificación de riesgo, agregando información adicional a la entregada por la evaluación clínica y los datos de laboratorio más habituales³. Dentro de los biomarcadores

más utilizados se encuentran las troponinas y los péptidos natriuréticos⁴. Pese a su reconocido rol en el manejo de la IC, la interpretación de estos biomarcadores requiere conocer sus limitaciones, tales como su alta variación biológica intra individual e interindividual y el efecto de la edad avanzada o el impacto de las comorbilidades (enfermedad renal crónica y obesidad). Estas limitaciones han incentivado el estudio de nuevos biomarcadores capaces de aportar información pronóstica adicional a las herramientas de estra-

tificación existentes o subsanar los defectos de los ya existentes.

La galectina 3 (Gal-3) es un péptido perteneciente a la familia de las lectinas, secretada por macrófagos activados que estimulan a los fibroblastos para producir colágeno, por consiguiente, es un importante mediador de fibrosis, incluyendo la fibrosis miocárdica⁵. Los niveles tisulares de Gal-3 son bajos en condiciones basales normales, pero se incrementan luego de procesos de injuria o estrés, aumentando su producción en forma sustancial, cumpliendo roles en la adhesión celular, inflamación y la fibrosis tisular. Por esto, se ha postulado que Gal-3 puede jugar un rol significativo en la respuesta a la injuria y la inflamación que caracterizan las patologías que conducen al desarrollo de la IC⁶.

Este trabajo presenta la primera experiencia en Chile con el uso de Gal-3 en pacientes hospitalizados por IC descompensada. Su objetivo es evaluar este biomarcador en una población de alto riesgo, identificando su asociación con variables biodemográficas, clínicas y de laboratorio relevantes en la estratificación de riesgo de sujetos con IC.

Material y Métodos

Estudio transversal. Se incluyeron en forma prospectiva pacientes ingresados con diagnóstico de IC descompensada en 4 hospitales de Santiago (Hospitales DIPRECA, del Salvador, Clínico Red Salud UC-CHRISTUS y Clínico de la Universidad de Chile) desde agosto de 2014 a marzo de 2015. El protocolo del estudio y su respectivo consentimiento informado fueron aprobados por los Comités de Ética de los diferentes hospitales. Cada participante firmó el consentimiento antes de ingresar al estudio.

Se consideró como diagnóstico de IC la presencia de síntomas y signos característicos de la enfermedad y ecocardiograma con alteración estructural y/o funcional o evidencia radiológica de congestión pulmonar. Se recogió información sobre variables biodemográficas: edad, sexo, previsión y nivel educacional; aspectos clínicos, tales como, presencia de comorbilidades: hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus tipo 2 (DM 2), dislipidemia (DLP), fibrilación auricular (FA), infarto agudo al miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV), enfermedad pulmonar

obstructiva crónica (EPOC); capacidad funcional (CF) según NYHA (*New York Heart Association*); número de hospitalizaciones durante el año anterior (estada más de 24 h por cualquier causa en un establecimiento de salud durante el año previo al ingreso al estudio) y número de medicamentos. Para este estudio, se consideró como tratamiento médico óptimo la combinación de, al menos, 2 fármacos con impacto demostrado en la sobrevida de pacientes con IC (betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/antagonistas de receptor de angiotensina II o antagonistas del receptor mineralocorticoide). Se registraron, además, variables de laboratorio en sangre: hemoglobina, creatinina, sodio, albúmina, propéptido natriurético tipo B (ProBNP). La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) se evaluó mediante ecocardiograma. Los datos de mortalidad al año se obtuvieron del Registro Civil e Identificación de Chile.

Se determinó calidad de vida mediante el cuestionario *Minnesota Living With Heart Failure* (MLWHF) versión en español, encuesta autoadministrada tipo Likert de 21 ítems. Las respuestas a cada pregunta van del 0 (nada) al 5 (mucho) y una mayor puntuación implica peor calidad de vida. Se indagó la presencia de síntomas depresivos a través del cuestionario *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* (CES-D), el cual consta de 20 preguntas e investiga la presencia de síntomas depresivos ocurridos durante la última semana previa a la hospitalización (> 16 puntos indica evidencia de síntomas depresivos)⁷. El diagnóstico de fragilidad se realizó de acuerdo a los criterios sugeridos por Fried et al, que incluyen fuerza de prensión, velocidad de marcha, pérdida de peso, fatiga emocional y actividad diaria⁸.

Al alta se recogió una muestra de sangre venosa para la determinación de Gal-3 y Pro-BNP. El suero se separó mediante centrifugación a 3.000 revoluciones por minuto por 10 min a temperatura ambiente y se congeló a -20 °C para su procesamiento posterior. La medición de Pro-BNP se realizó utilizando el *kit* comercial VIDAS NT-proBNP® y la de Gal-3 empleando el *kit* comercial VIDAS Galectin-3® (Biomerierux). Este último *kit* permite la detección de lectina en una alícuota de 200 µL de plasma con una sensibilidad de 3,3 ng/mL

Se presenta la información del grupo total de pacientes y separada en 2 grupos en relación con

el nivel de Gal-3, estableciendo un valor de corte en 17,8 ng/mL (de acuerdo con la información disponible en la literatura, bajo este nivel de corte el riesgo de hospitalizaciones y mortalidad es bajo)⁹. Se compararon las diferentes variables biodemográficas, clínicas y de laboratorio en ambos grupos. Las variables continuas se expresan como promedios \pm desviaciones estándar y las variables categóricas como porcentajes. Se aplicó el test de Shapiro-Wilks, para comprobar la distribución normal de las variables. Las diferencias fueron analizadas mediante pruebas paramétricas, ya que mostraron una distribución normal, utilizando t de Student o χ^2 , según correspondiese. Se utilizaron modelos de regresión logística simple para los análisis univariados, aquellos que resultaron significativos se ingresaron a un modelo de regresión logística multivariado. Se consideró estadísticamente significativos valores de $p < 0,05$.

Todos los análisis fueron realizados en Stata versión 13.0.

Resultados

Durante el período de agosto de 2014 a marzo de 2015, se incluyeron 52 pacientes, 42,3% eran de sexo femenino, con una edad promedio de $69,8 \pm 16,9$ años. Las etiologías más frecuentes de IC fueron cardiopatía hipertensiva, valvular y coronaria; 45,9% de los pacientes se encontraba en CF III o IV previo a su hospitalización. El 77,1% de los pacientes tenía antecedentes de HTA, 25,7% DM2 y 31,4% historia de IAM; 61,9% de los pacientes tenía tres o más comorbilidades. Hubo 67,5% de los pacientes que registraba hospitalizaciones previas. Sólo 37,9% de los pacientes estaba en tratamiento óptimo de la enfermedad. La FEVI promedio del grupo fue $34,9 \pm 13,4\%$ y 36,3% de los pacientes tenía FEVI $> 40\%$. El 41,7% de los pacientes cumplía criterios diagnósticos de fragilidad (Tabla 1).

Al momento del egreso, el valor promedio de Pro-BNP fue de 5.323 ± 8.665 pg/mL y el de Gal-

Tabla 1. Características biodemográficas y clínicas de pacientes ingresados con insuficiencia cardiaca en grupo total y según niveles de Gal-3

	Grupo total (n = 52)	Gal-3 \leq 17,8 ng/mL (n = 21)	Gal -3 $>$ 17,8 ng/mL (n = 31)	p
Edad (años)	69,8 \pm 16,9	62,2 \pm 14,6	75,3 \pm 16,5	0,025
Sexo femenino (%)	42,3	38,1	45,2	0,613
CF III o IV (NYHA) (%)	45,7	64,3	33,3	0,072
Hipertensión arterial (%)	77,1	57,1	90,5	0,021
Antecedente de IAM (%)	31,4	21,4	38,1	0,298
Fibrilación auricular (%)	45,7	35,7	52,4	0,332
Dislipidemia (%)	14,7	14,3	15	0,954
EPOC (%)	8,6	7,1	9,5	0,805
ACV (%)	17,1	7,1	23,8	0,20
Diabetes mellitus tipo 2 (%)	25,7	21,4	28,6	0,636
\geq 3 comorbilidades (%)	61,9	46,2	71,4	0,141
Medicamentos (número)	3,1 \pm 1,7	3,3 \pm 1,9	2,9 \pm 1,5	0,498
Tratamiento óptimo IC (%)	37,9	38,5	37,5	0,958
Calidad de vida (puntaje)	68,2 \pm 17	70,3 \pm 18	66,8 \pm 18	0,563
Síntomas depresivos (puntaje)	25,3 \pm 11	29,9 \pm 10	22,2 \pm 11	0,051
Hospitalizaciones previas (%)	67,5	87,5	54,2	0,027
Fragilidad (%)	41,7	53,3	33,3	0,230

CF: clase funcional; NYHA: *New York Heart Association*; IAM: infarto agudo al miocardio; ACV: accidente cerebro-vascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IC: insuficiencia cardíaca.

Tabla 2. Exámenes complementarios de pacientes con insuficiencia cardiaca en población total y según valores de Gal-3

	Grupo total (n = 52)	Gal-3 ≤ 17,8 ng/mL (n = 21)	Gal -3 > 17,8 ng/mL (n = 31)	p
Hemoglobina (g/dL)	12,3 ± 2,7	11,8 ± 1,9	12,5 ± 3,1	0,531
Creatininemia(g/dL)	1,3 ± 0,6	1,2 ± 0,6	1,4 ± 0,6	0,436
Natremia (mEq/L)	140 ± 5	141,3 ± 3	140,3 ± 5	0,526
Albuminemia (g/dL)	3,5 ± 0,5	3,6 ± 0,5	3,4 ± 0,4	0,268
FEVI (%)	34,9 ± 13,4	31,2 ± 11,3	38 ± 14	0,247
FEVI > 40%	36,3	20	50	0,145
Pro-BNP (pg/mL)*	5.323 ± 8.665	2.745 ± 2.887	7.233 ± 10.855	0,120
Galectina 3 (ng/mL)*	23,8 ± 16	14,1 ± 3,8	30,9 ± 18	< 0,0001

Valores al momento del ingreso, excepto para Gal-3 y Pro-BNP (*) que son muestras al momento del alta. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; Pro-BNP: Pro péptido natriurético B.

3 de $23,8 \pm 16,6$ ng/mL. El 60% de los pacientes mostraron valores de Gal-3 sobre el punto de corte preestablecido (17,8 ng/mL).

Cuando se categorizó a los pacientes según los niveles de Gal-3, se observó que los pacientes del grupo Gal-3 elevado eran sujetos de mayor edad ($75,3 \pm 16,5$ vs $62,2 \pm 14,6$ años; $p = 0,025$). En relación a las comorbilidades, los pacientes con HTA mostraron niveles significativamente mayores de Gal-3 (90,5% vs 57,1%; $p = 0,021$). No hubo diferencias en relación al género ni la prevalencia de DLP, antecedentes de ACV, DM2 o historia de FA. La presencia de tres o más comorbilidades fue algo mayor -aunque no significativo- en pacientes con niveles de Gal-3 elevados (46,2% vs 71,4%; $p = 0,141$).

Contrariamente a lo que se esperaba, aquellos pacientes con mayor porcentaje de hospitalizaciones previas (87,5% vs 54,2%; $p = 0,027$) exhibieron niveles significativamente menores de Gal-3. No se observó diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos al analizar por criterios de fragilidad (53,3% vs 33,3%; $P = 0,23$), por puntaje en la escala de depresión ($29,9 \pm 10$ vs $22,2 \pm 11$; $p = 0,051$) y por calidad de vida ($70,3 \pm 18$ vs $66,8 \pm 18$; $p = 0,563$) (Tabla 1).

En relación a los exámenes complementarios, hubo un porcentaje mayor de pacientes con FEVI preservada en el grupo de niveles de Gal-3 más alto, sin embargo, esto no fue estadísticamente significativo (50% vs 20%; $p = 0,145$). El nivel de

Pro-BNP al egreso tendió a ser mayor en pacientes con Gal-3 elevada, aunque sin alcanzar significancia estadística (5.323 ± 8.665 vs 7.233 ± 10.855 pg/mL; $p = 0,120$). Los restantes valores de laboratorio general no difirieron significativamente en los sujetos con Gal-3 elevada en relación a los pacientes con Gal-3 < 17,8 (Tabla 2).

En la Figura 1 se observan las principales variables y su asociación con Gal-3.

Durante el primer año posterior al alta, fallecieron 4 pacientes, de los cuales 3 presentaban valores de Gal-3 mayores a 17,8 ng/mL al momento del alta. El pequeño número de eventos impide establecer la significancia de este hallazgo.

Discusión

Este trabajo representa la primera experiencia clínica en Chile con Gal-3 en pacientes con IC. Gal-3 es un marcador de fibrosis que, a diferencia de los péptidos natriuréticos, presenta una cinética de recambio lenta, por lo cual sus niveles se mantienen más estables en el tiempo, experimentando fluctuaciones que no exceden 25% en respuesta a un episodio de descompensación¹⁰.

La edad de los pacientes incluidos en este estudio fue cercana a los 70 años, con una proporción mayor de varones y con un elevado número de comorbilidades. Este perfil de riesgo coincide con publicaciones previas del registro ICARO¹¹

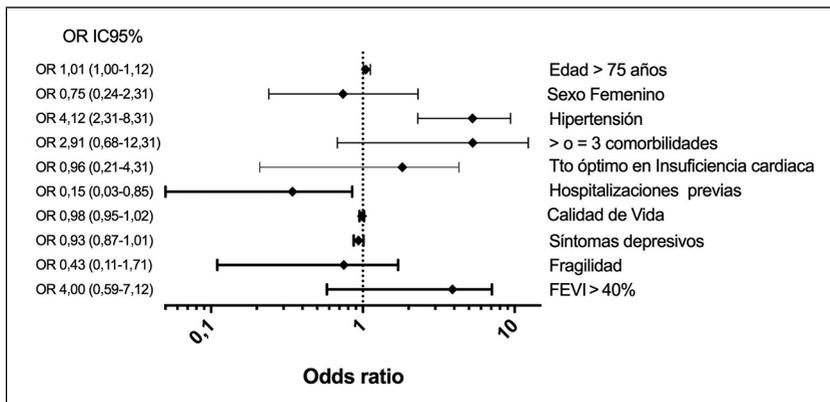


Figura 1. Factores asociados a valores elevados de Galectina-3 (> 17,8 ng/mL) en pacientes con insuficiencia cardiaca. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. IC: intervalo de confianza.

y registros de Estados Unidos de Norteamérica¹² y Europa¹³, las etiologías de la IC corresponden a las más habitualmente encontradas en estudios poblacionales (hipertensiva y coronaria). En su mayoría, los pacientes correspondían a IC con FEVI reducida. Sin embargo, pese a las recomendaciones nacionales e internacionales para el manejo de estos sujetos, el análisis del tratamiento farmacológico vuelve a mostrar que en nuestro medio aún existe una baja proporción de pacientes en terapia médica óptima¹¹.

Como es posible esperar en pacientes con este perfil de severidad, se observó un alto porcentaje de pacientes con hospitalizaciones previas. Particularmente importante es la elevada prevalencia de síntomas depresivos y la baja calidad de vida autoreportada, la que es marcadamente peor a la observada en otros estudios que evalúan población de pacientes hospitalizados¹⁴⁻¹⁷. Una explicación posible de estos hallazgos puede ser la prevalencia de fragilidad concomitante en nuestra población, comparable con la de otros estudios¹⁸, la cual se presenta en pacientes con síntomas depresivos y, además, disminuye la calidad de vida, sin embargo, la implicancia de estos hallazgos debe ser analizada en futuros estudios.

Cuando los pacientes incorporados en este estudio fueron categorizados de acuerdo a los niveles de Gal-3 se hace evidente la asociación entre pacientes de mayor edad y con antecedentes de HTA con valores de Gal-3 elevados, lo que es concordante con lo encontrado por otros autores^{19,20}. Otras variables sociodemográficas y de laboratorio no mostraron asociación significativa con los niveles de Gal-3, aun cuando se observó

una tendencia a valores mayores de Gal-3 en individuos con tres o más comorbilidades, portadores de FA o con FEVI preservada.

Un hallazgo relevante son los elevados niveles de pro-BNP al alta, con valores promedio superiores a 5.000 pg/mL. La interpretación de este resultado es compleja y puede obedecer a múltiples factores, que incluyen la severidad del cuadro de base, la presencia de deterioro de función renal en el curso de la hospitalización o a la persistencia de manifestaciones de sobrecarga de volumen al alta, producto de un manejo insuficiente. Pese a lo anterior, la mortalidad al año en nuestra cohorte fue relativamente baja. Aun cuando este hecho limita las conclusiones sobre el rol de Gal-3 como marcador de riesgo de mortalidad, el hecho que tres de los cuatro pacientes fallecidos presentaron valores de Gal-3 elevados al momento del alta es sugestivo y concordante con la experiencia de otros estudios^{21,22}.

Desde una perspectiva clínica, el uso de Gal-3 complementa otros biomarcadores utilizados en IC. En el subanálisis del estudio PRIDE, los niveles de Gal-3 en pacientes que fallecieron en diferentes períodos, fueron significativamente más altos que en aquellos que sobrevivieron en esos mismos períodos de tiempo. De igual manera, en el estudio DEAL-HF los pacientes que fallecieron tenían niveles más altos de NT-ProBNP y Gal-3²³. A diferencia de troponinas o péptidos natriuréticos, los niveles de Gal-3 son bastante más constantes en el tiempo, reflejando la progresión de la fibrosis miocárdica, remodelamiento cardíaco adverso y progresión de la enfermedad²⁴, por lo cual no son modificados significativamente por

las descompensaciones intercurrentes. Todo lo anterior transforma a Gal-3 en un biomarcador atractivo, capaz de complementar las herramientas clínicas y de laboratorio disponibles para la evaluación pronóstica en pacientes con IC^{6,25}. En nuestra cohorte, 60% de los pacientes presentó niveles elevados de Gal-3. La baja tasa de eventos reportados es explicable por el tamaño pequeño de la muestra y la ausencia de datos de rehospitalización. Futuros estudios destinados a evaluar el rol pronóstico de este biomarcador adicional a los *scores* de estratificación de riesgo existentes deberían subsanar esta falencia.

Este estudio constituye la primera experiencia con el uso de Gal -3 como biomarcador en nuestro país en un número limitado de pacientes. La evaluación de las características de sensibilidad, especificidad y puntos de corte en la población local requieren de un número significativamente mayor de pacientes, así como de un seguimiento exhaustivo para capturar rehospitalizaciones y consultas a servicios de urgencia. En vista de estos resultados iniciales, se ha mantenido el reclutamiento y seguimiento de pacientes en los distintos centros hospitalarios participantes.

Los hallazgos de este estudio preliminar sugieren que en nuestro medio la presencia de Gal-3 elevada es más frecuente en pacientes con IC de mayor edad, hipertensos, con mayor carga de comorbilidades y más comúnmente con FEVI preservada. La posibilidad de incorporar a Gal-3 como un marcador de pronóstico en esta población de pacientes es atractiva, pero su utilidad incremental sobre herramientas clínicas y biomarcadores ya consolidados en población chilena debe ser evaluada en forma prospectiva.

Referencias

1. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8 (1): 30-41.
2. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res* 2013; 113 (6): 646-59.
3. Gandhi PU, Testani JM, Ahmad T. The Current and Potential Clinical Relevance of Heart Failure Biomarkers. *Curr Heart Fail Rep* 2015; 12 (5): 318-27.
4. Wettersten N, Maisel AS. Biomarkers for Heart Failure: An Update for Practitioners of Internal Medicine. *Am J Med* 2016; 129 (6): 560-7.
5. de Boer RA, Voors AA, Muntendam P, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail* 2009; 11 (9): 811-7.
6. Pereira AR, Menezes Falcão L. Galectin-3, a prognostic marker-and a therapeutic target? *Rev Port Cardiol* 2015; 34 (3): 201-8.
7. van Dam NT, Earleywine M. Validation of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale-Revised (CESD-R): pragmatic depression assessment in the general population. *Psychiatry Res* 2011; 186 (1): 128-32.
8. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci* 2001; 56 (3): M146-56.
9. de Boer RA, Lok DJ, Jaarsma T, van Der Meer P, Voors AA, Hillege HL, et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med* 2011; 43 (1): 60-8.
10. Bošnjak I, Selthofer-Relatić K, Včev A. Prognostic value of galectin-3 in patients with heart failure. *Dis Markers* 2015; 2015: 690205.
11. Castro P, Vukasovic JL, Garcés E, Sepúlveda L, Ferrada M, Alvarado S, et al. [Cardiac failure in Chilean hospitals: results of the National Registry of Heart Failure, ICARO]. *Rev Med Chile* 2004; 132 (6): 655-62.
12. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2005; 149 (2): 209-16.
13. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006; 27 (22): 2725-36.
14. Ghosh RK, Ball S, Prasad V, Gupta A. Depression in heart failure: Intricate relationship, pathophysiology and most updated evidence of interventions from recent clinical studies. *Int J Cardiol* 2016; 224: 170-7.
15. Nieminen MS, Dickstein K, Fonseca C, Serrano JM, Parissis J, Fedele F, et al. The patient perspective: Quality of life in advanced heart failure with frequent hospitalisations. *Int J Cardiol* 2015; 191: 256-64.
16. Dunderdale K, Thompson DR, Miles JN, Beer SF, Furze G. Quality-of-life measurement in chronic heart failure: do we take account of the patient perspective? *Eur J Heart Fail* 2005; 7 (4): 572-82.
17. Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P, Pascual CR,

- Otero CM, Montes AO, García AN, et al. Health-related quality of life as a predictor of hospital readmission and death among patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2005; 165 (11): 1274-9.
18. Reeves GR, Whellan DJ, Patel MJ, O'Connor CM, Duncan P, Eggebeen JD, et al. Comparison of frequency of frailty and severely impaired physical function in patients ≥ 60 years hospitalized with acute decompensated heart failure versus chronic stable heart failure with reduced and preserved left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 2016; 117 (12): 1953-8.
 19. de Boer RA, van Veldhuisen DJ, Gansevoort RT, Muller Kobold AC, Van Gilst WH, Hillege HL, et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. *J Intern Med* 2012; 272 (1): 55-64.
 20. Ho JE, Liu C, Lyass A, Courchesne P, Pencina MJ, Vasan RS, et al. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60 (14): 1249-56.
 21. Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH, van Kimmenade RR, Januzzi JL. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; 12 (8): 826-32.
 22. Lok DJ, Lok SI, Bruggink-André de la Porte PW, Baddings E, Lipsic E, Van Wijngaarden J, et al. Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol* 2013; 102 (2): 103-10.
 23. Lok DJA, Van Der Meer P, la Porte de PWB-A, Lipsic E, Van Wijngaarden J, Hillege HL, et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clin Res Cardiol* 2010; 99 (5): 323-8.
 24. de Boer RA, Daniels LB, Maisel AS, Januzzi JL. State of the Art: Newer biomarkers in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2015; 17 (6): 559-69.
 25. van der Velde AR, Gullestad L, Ueland T, Aukrust P, Guo Y, Adourian AS, et al. Prognostic Value of Changes in Galectin-3 Levels Over Time in Patients with Heart Failure: Data from CORONA and COACH. *Circ Heart Fail* 2013; 6 (2): 219-26.