

Artículo original

Valor pronóstico diferencial de la galectina-3 según los valores de antígeno carbohidrato 125 para el implante percutáneo de válvula aórtica



Tobias Rheude^a, Costanza Pellegrini^a, Julio Núñez^b, Michael Joner^{a,c}, Teresa Trenkwalder^a, N. Patrick Mayr^d, Stefan Holdenrieder^e, Vicent Bodi^b, Wolfgang Koenig^{a,c}, Albert M. Kasel^a, Heribert Schunkert^{a,c}, Adnan Kastrati^{a,c}, Christian Hengstenberg^{f,*} y Oliver Husser^{a,g}

^a Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen, Deutsches Herzzentrum München, Technische Universität München, Múnich, Alemania

^b Department of Cardiology, Hospital Clínico Universitario, INCLIVA, Universidad de Valencia, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Valencia, España

^c DZHK (German Center for Cardiovascular Research), Partner Site Munich Heart Alliance, Múnich, Alemania

^d Institut für Anästhesiologie, Deutsches Herzzentrum München, Technische Universität München, Múnich, Alemania

^e Institut für Laboratoriumsmedizin, Deutsches Herzzentrum München, Technische Universität München, Múnich, Alemania

^f Klinische Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien, Viena, Austria

^g Department of Cardiology, St.-Johannes-Hospital, Dortmund, Alemania

Historia del artículo:

Recibido el 22 de marzo de 2018

Aceptado el 4 de septiembre de 2018

On-line el 24 de diciembre de 2018

Palabras clave:

Estenosis valvular aórtica
Implante percutáneo de válvula aórtica
Predicción del riesgo
Biomarcadores
Galectina-3
Antígeno carbohidrato 125

RESUMEN

Introducción y objetivos: La galectina-3 (Gal-3) y el antígeno carbohidrato 125 (CA125) han mostrado relación con eventos adversos tras el implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI). Datos experimentales indican que podrían tener cierta interacción molecular. El objetivo del presente estudio es establecer la asociación de Gal-3 y CA125 con el pronóstico tras el TAVI.

Métodos: Se incluyó en total a 439 pacientes. El objetivo primario fue el compuesto de mortalidad por todas las causas o reingreso por insuficiencia cardíaca tras el TAVI.

Resultados: El objetivo primario se produjo en el 16,4% de la muestra. Los valores de Gal-3 se dicotomizaron en elevados ($\geq 8,71$ ng/ml) y no elevados. Los pacientes con Gal-3 elevado (31,9%) presentaron mayor riesgo de sufrir el objetivo primario (el 25 frente al 12,4%; HR = 2,26; $p < 0,001$). Tras el ajuste multivariable, la asociación entre Gal-3 y el pronóstico se situó en el límite de la significación (HR = 1,59; $p = 0,068$). En consecuencia, el CA125 se dicotomizó en $\geq 18,4$ U/ml. El CA125 estaba elevado en el 51,9% y también se asoció con mayor riesgo del objetivo primario (el 25,4 frente al 6,6%; HR = 4,20; $p < 0,001$). Tras el ajuste multivariable, los valores de CA125 elevados (HR = 2,83; $p = 0,001$) mantenían la asociación independiente con el riesgo del objetivo primario. Se observó un efecto pronóstico diferencial para Gal-3 según los valores de CA125 (p de interacción = 0,048). Así, los valores de Gal-3 elevados se asociaron significativamente con el pronóstico de los pacientes con CA125 elevado (el 38,8 frente al 18,2%; HR = 2,02; $p = 0,015$). Por el contrario, el Gal-3 no aportó información pronóstica con valores de CA125 bajos (el 6,6 frente al 6,7%; HR = 1,16; $p = 0,981$).

Conclusiones: En pacientes sometidos a TAVI, los valores de Gal-3 se asociaron con mayor riesgo de eventos adversos clínicos solamente en presencia de valores de CA125 elevados.

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Differential Prognostic Value of Galectin-3 According to Carbohydrate Antigen 125 Levels in Transcatheter Aortic Valve Implantation

ABSTRACT

Introduction and objectives: Galectin-3 (Gal-3) and carbohydrate antigen 125 (CA125) have been associated with adverse outcomes after transcatheter aortic valve implantation (TAVI). Experimental data have suggested a potential molecular interaction. Therefore, we assessed the association of Gal-3 and CA125 with prognosis after TAVI.

Methods: A total of 439 patients were enrolled. The primary endpoint was a composite of all-cause mortality or readmission for worsening heart failure after TAVI.

Results: The primary endpoint occurred in 16.4%. Gal-3 was dichotomized at ≥ 8.71 ng/mL into elevated and not elevated. Gal-3 was elevated in 31.9% and was associated with a higher risk of the primary endpoint (25% vs 12.4%, HR, 2.26; $P < .001$). After multivariable adjustment, the association of elevated

Keywords:

Aortic valve stenosis
Transcatheter aortic valve implantation
Risk prediction
Biomarkers
Galectin-3
Carbohydrate antigen 125

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.04.008>

* Autor para correspondencia: Klinische Abteilung für Kardiologie Universitätsklinik für Innere Medizin II Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Viena, Austria.

Correo electrónico: christian.hengstenberg@meduniwien.ac.at (C. Hengstenberg).

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.08.022>

0300-8932/© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Gal-3 with the primary endpoint was borderline significant (HR, 1.59; $P = .068$). CA125 was dichotomized at ≥ 18.4 U/mL, accordingly. CA125 was elevated in 51.9% and was also associated with a higher risk of the primary endpoint (25.4% vs 6.6%, HR, 4.20; $P < .001$). After multivariable adjustment, elevated CA125 (HR, 2.83; $P = .001$) remained independently associated with the primary endpoint. A differential prognostic effect of Gal-3 was found across CA125 status (P for interaction = .048). Elevated Gal-3 was associated with a higher risk of the primary endpoint when CA125 was elevated (38.8% vs 18.2%, HR, 2.02; $P = .015$) but lacked significance when CA125 was not elevated (6.6% vs 6.7%, HR, 1.16; $P = .981$).

Conclusions: In patients undergoing TAVI, Gal-3 predicted adverse clinical outcomes only when CA125 was elevated.

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

CA125: antígeno carbohidrato 125
Gal-3: galectina-3
ICC: insuficiencia cardiaca crónica
TAVI: implante percutáneo de válvula aórtica

INTRODUCCIÓN

Se han estudiado varios biomarcadores para evaluar el pronóstico en el implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI). El antígeno carbohidrato 125 (CA125) se asocia con la gravedad de la enfermedad en la estenosis aórtica¹ y con un resultado clínico adverso tras el TAVI². Recientemente, se ha observado que su valor predictivo es superior al de los péptidos natriuréticos³ y ofrece mejor información pronóstica que la obtenida con el *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation* (EuroSCORE)⁴. La nueva evidencia ha identificado el CA125 como pareja de unión específica de las lecitinas solubles, tales como la galectina-3 (Gal-3)^{5,6}. La Gal-3 es una lecitina universal que contiene un dominio de reconocimiento de carbohidratos que permite interacciones específicas con las proteínas glucosiladas que median varias vías de señalización molecular⁵. Tanto el CA125 como la Gal-3 estarían involucrados en vías de señalización parecidas, como la regulación de la adhesión celular, la proliferación celular y la inflamación⁶⁻⁸. La Gal-3 es un nuevo marcador de fibrosis miocárdica, hipertrofia e inflamación^{7,9,10}. En la insuficiencia cardiaca, tanto aguda como crónica (ICC), la Gal-3 se ha relacionado con la gravedad de la enfermedad y resultados clínicos adversos^{7,11,12}. Sin embargo, en el TAVI, los resultados de los estudios disponibles en cuanto a su valor pronóstico son contradictorios^{13,14}.

A partir de estos datos experimentales, que indican una posible interacción molecular entre la Gal-3 y el CA125, y de los resultados contradictorios sobre el valor pronóstico de la Gal-3 en pacientes con estenosis aórtica grave que se someten a TAVI, se estableció la hipótesis que el valor predictivo de la Gal-3 podría estar influido por la concentración de CA125. En consecuencia, se evaluó el valor pronóstico de la Gal-3 y el CA125 y después se investigó su posible interacción en una gran cohorte contemporánea de pacientes sometidos a TAVI.

MÉTODOS

Población en estudio y procedimientos

Este estudio se ha llevado a cabo en 439 pacientes consecutivos con estenosis aórtica grave y sintomática sometidos a TAVI transfemoral, en el Departamento de Enfermedades Cardiovasculares del *Deutsches Herzzentrum München* (Múnich, Alemania)

entre abril de 2015 y diciembre de 2016. El equipo cardiológico multidisciplinario examinó a todos los pacientes y llegó a un consenso sobre la estrategia terapéutica aplicable a cada paciente. Los biomarcadores se determinaron a partir de análisis sanguíneos sistemáticos realizados como mínimo 24 h antes del TAVI. La Gal-3 se determinó utilizando un inmunoanálisis (mediante el *kit* Quantikine para determinar Gal-3 humana de R&D Systems; Minneapolis, Minnesota, Estados Unidos) y el CA125, con un inmunoanálisis de electroquimioluminiscencia (analizador Cobas e411, Roche Diagnostics GmbH; Mannheim, Alemania). Todos los pacientes otorgaron el consentimiento informado.

Definición de los objetivos y seguimiento

El objetivo primario de este estudio es un criterio compuesto de la mortalidad por cualquier causa o el reingreso no previsto debido al empeoramiento de la ICC durante el seguimiento. Además, la mortalidad por cualquier causa y el reingreso por ICC se analizaron por separado. Todos los criterios de valoración clínicos, los datos del procedimiento y las complicaciones hospitalarias se clasificaron según los criterios actualizados del *Valve Academic Research Consortium-2*¹⁵. Los datos se recogieron prospectivamente de las visitas ordinarias realizadas en el centro ambulatorio, de la documentación hospitalaria, del contacto con el médico de asistencia primaria o el contacto directo con los pacientes o sus familiares.

Análisis estadístico

Se verificó la normalidad de la distribución de los datos utilizando el test de Shapiro-Wilk. Las variables categóricas se expresan como frecuencias y proporciones, y se compararon mediante la prueba de la χ^2 o el test exacto de Fisher, según fuera apropiado. Las variables continuas se presentan como media \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico], y se compararon utilizando la prueba de la *t* de Student o la prueba de la *U* de Mann-Whitney respectivamente.

Para el análisis dicotómico, se identificaron 2 grupos de pacientes con concentraciones de Gal-3 elevadas y no elevadas mediante análisis estadísticos de rangos seleccionados (paquete de *R survival*, versión 0.4.0). El CA125 se dicotomizó conforme a un umbral publicado anteriormente ($\geq 18,4$ U/ml) en elevado y no elevado³. Se calcularon las tasas de eventos del criterio principal de valoración y, por separado, de mortalidad por cualquier causa y de reingreso por ICC como tasas brutas. Se visualizaron los eventos acumulados durante los primeros 12 meses después del TAVI utilizando el método de Kaplan-Meier y se analizaron las diferencias mediante la prueba de rangos logarítmicos.

Se evaluaron la asociación independiente entre los valores de Gal-3 y CA125 elevados, representados por separado y juntos, y el tiempo transcurrido hasta el criterio principal de valoración, así como la mortalidad por cualquier causa y la ICC por separado,

mediante análisis multivariantes de regresión de Cox, también conocida como modelo de los riesgos proporcionales. Se calcularon los cocientes de riesgos instantáneos (HR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC95%). En el caso de la ICC, también se calcularon los cocientes de riesgos instantáneos competitivos (modelo de Fine y Gray)¹⁶ con la mortalidad como evento competitivo (paquete de R *cmprsk*, versión 2.2-7). Las covariables del modelo multivariante se seleccionaron utilizando el método de regresión LASSO (*Least Absolute Shrinkage and Selection Operator*) introduciendo todas las variables iniciales como variables de elección (paquete de R *glmnet*, versión 2.0-13). Las variables resultantes eran la edad, el EuroSCORE logístico, antecedente de infarto de miocardio, antecedente de cáncer, fibrilación auricular, insuficiencia mitral de grado III/IV, hipertensión pulmonar (definida como presión arterial pulmonar > 60 mmHg), valores de hemoglobina, aclaramiento de creatinina, extremo N-terminal del péptido natriurético cerebral y gradiente transaórtico medio. Además, se incluyeron los valores de fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 35% y los de la proteína C reactiva, dado su conocido valor pronóstico y los hallazgos de los análisis univariantes. La ausencia de datos iniciales (0,14%) se atribuyó a la concordancia de valores promedio predictivos (paquete de R *mice*, versión 2.46).

La hipótesis de los riesgos proporcionales de los modelos multivariantes para el criterio principal de valoración que incluye

la variable Gal-3 (dicotómico), el CA125 (dicotómico) y ambas variables (dicotómico) se comprobó utilizando la escala de residuos de Schoenfeld. La hipótesis de los riesgos proporcionales se cumplió, expresada por una relación no significativa entre el residuo total y el tiempo (valores de p generales, 0,121, 0,290 y 0,151 respectivamente).

En el modelo conjunto, se analizó la interacción entre los valores continuos y los dicotómicos de Gal-3 dentro de los estratos de CA125 (CA125 elevado frente a no elevado). Posteriormente, se analizó el valor pronóstico diferencial de la Gal-3 elevada con respecto al criterio principal de valoración conforme al estado del CA125 (elevado frente a no elevado). El incremento de utilidad pronóstica de la Gal-3 elevada a un modelo que contiene CA125 elevado y variables basales, así como dentro de cada estrato de CA125, se evaluó calculando la mejora en la discriminación integrada y la mejora neta en la reclasificación con su correspondiente IC95% (paquete Stata *inckr*, versión 1.0.5). Estos índices estadísticos se han creado para evaluar el valor predictivo de un nuevo marcador añadido a un modelo de base y se han descrito con detalle anteriormente¹⁷.

Un valor bilateral de p < 0,05 se consideró estadísticamente significativo. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando los paquetes R (versión 3.3.2, Fundación R para análisis estadísticos; Viena, Austria) y Stata 14 (Stata Corp.; Texas, Estados Unidos).

Tabla 1
Características basales según el desenlace primario

	Todos los pacientes (n = 439)	Objetivo primario (mortalidad o reingreso por insuficiencia cardíaca crónica)		p
		No (n = 367)	Sí (n = 72)	
Edad (años)	81,0 [77,0-85,0]	81,0 [76,0-84,0]	83,0 [79,0-86,0]	0,002
Mujeres	199 (45,3)	162 (44,1)	37 (51,4)	0,330
IMC	25,8 [23,5-29,4]	26,1 [23,6-29,4]	24,2 [23,0-28,5]	0,057
EuroSCORE logístico (%)	14,1 [8,4-21,1]	13,5 [7,9-19,9]	18,2 [10,7-32,8]	< 0,001
NYHA III/IV	274 (62,4)	221 (60,2)	53 (73,6)	0,014
Hipertensión	398 (90,7)	336 (91,6)	62 (86,1)	0,221
Hipercolesterolemia	348 (79,3)	289 (78,7)	59 (81,9)	0,499
Diabetes mellitus	115 (26,2)	95 (25,9)	20 (27,8)	0,809
Arteriopatía coronaria	324 (73,8)	267 (72,8)	57 (79,2)	0,258
Infarto de miocardio previo	43 (9,8)	30 (8,2)	13 (18,1)	0,015
ICP previa	198 (45,1)	162 (44,1)	36 (50,0)	0,373
Revascularización coronaria previa	49 (11,2)	40 (10,9)	9 (12,5)	0,701
Ictus previo	52 (11,8)	42 (11,4)	10 (13,9)	0,552
Cáncer previo	91 (20,7)	68 (18,5)	23 (31,9)	0,018
Colocación de marcapasos previa	55 (12,5)	43 (11,7)	12 (16,7)	0,288
Arteriopatía periférica	59 (13,4)	46 (12,5)	13 (18,1)	0,195
EPOC	71 (16,2)	56 (15,3)	15 (20,8)	0,260
Fibrilación auricular	182 (41,5)	142 (38,7)	40 (55,6)	0,006
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo ≤ 35%	41 (9,3)	28 (7,6)	13 (18,1)	0,001
Insuficiencia mitral de grado III/IV	23 (5,2)	15 (4,1)	8 (11,1)	0,002
PAP > 60 mmHg	55 (12,5)	39 (10,6)	16 (22,2)	0,003
Gradiente transaórtico medio (mmHg)	44,0 [35,0-52,0]	45,0 [36,0-53,0]	39,0 [26,8-48,0]	< 0,001
Hemoglobina (g/dl)	12,8 [11,6-13,8]	12,9 [11,7-13,9]	11,9 [10,6-13,4]	< 0,001
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	54,0 [41,0-66,0]	56,0 [43,0-68,0]	42,0 [30,0-56,2]	< 0,001
PCR (mg/l)	2,2 [1,0-6,4]	2,1 [1,0-5,9]	2,8 [1,2-10,5]	0,011
NTproBNP (ng/l)	1.760 [683-3.965]	1.420 [625-3.455]	3.535 [1.330-8.240]	< 0,001
CA125 (U/ml)	18,7 [11,1-38,8]	17,1 [10,5-31,9]	39,8 [20,8-82,5]	< 0,001
Galectina-3 (ng/ml)	7,2 [5,2-9,3]	7,0 [5,3-9,1]	8,6 [5,1-10,6]	0,012

CA125: antígeno carbohidrato 125; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EuroSCORE: *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*; ICP: intervención coronaria percutánea; IMC: índice de masa corporal; NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral; NYHA: *New York Heart Association*; PAP: presión arterial pulmonar; PCR: proteína C reactiva.

Los valores expresan n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].

Tabla 2

Características de los procedimientos y resultados hospitalarios según el objetivo primario

	Todos los pacientes (n = 439)	Objetivo primario (mortalidad o ingreso por insuficiencia cardiaca crónica)		p
		No (n = 367)	Sí (n = 72)	
Implante del dispositivo, satisfactorio	387 (88,2)	328 (89,4)	59 (81,9)	0,029
Procedimiento satisfactorio	430 (97,9)	364 (99,2)	66 (91,7)	<0,001
Tiempo de intervención (min)	49,0 [40,0-58,0]	48,0 [40,0-58,0]	52,0 [42,0-65,2]	0,253
Tiempo de radioscopia (min)	11,5 [8,6-15,0]	11,4 [8,5-14,5]	12,2 [9,0-16,0]	0,928
Contraste (ml)	110 [90-140]	110 [90-140]	110 [90-130]	0,164
Complicación vascular importante	64 (14,6)	51 (13,9)	13 (18,1)	0,310
Hemorragia potencialmente mortal	17 (3,9)	8 (2,2)	9 (12,5)	<0,001
Transfusión de sangre \geq 2 unidades	53 (12,1)	37 (10,1)	16 (22,2)	0,005
Ictus grave	5 (1,1)	2 (0,5)	3 (4,2)	0,005
Insuficiencia renal	10 (2,3)	6 (1,6)	4 (5,6)	0,235
Implante de un nuevo marcapasos	25 (5,7)	19 (5,2)	6 (8,3)	0,436
Estancia hospitalaria (días)	5,0 [4,0-6,0]	4,0 [4,0-6,0]	5,0 [4,0-7,0]	<0,001
Estancia en unidad de cuidados intensivos (días)	1,0 [1,0-1,0]	1,0 [1,0-1,0]	1,0 [1,0-3,0]	<0,001

Los valores expresan n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].

RESULTADOS

Características de los pacientes y resultados

Las características basales y del procedimiento de toda la población de pacientes y por el criterio principal de valoración se muestran en la [tabla 1](#) y la [tabla 2](#). Durante una media de seguimiento de 371 (219-402) días, el criterio principal de valoración tuvo lugar en el 16,4% de los pacientes (72 de 439). Por separado, la mortalidad por cualquier causa fue del 8,4% (37 de 439) y se produjo el reingreso por ICC del 9,8% de los pacientes (43 de 439). Los pacientes que sufrieron el criterio principal de valoración eran de más edad, tenían mayor riesgo quirúrgico por EuroSCORE logístico y estaban más sintomáticos según la clase funcional de la *New York Heart Association*. Los procedimientos y la hospitalización de estos pacientes fueron más complicados ([tabla 2](#)).

Las medianas [intervalo intercuartílico] de Gal-3 y CA125 eran de 7,2 [5,2-9,3] ng/ml y 18,7 [11,1-38,9] U/ml, con valores más altos en los pacientes que sufrieron el evento de valoración

primario (8,6 [5,1-10,6] frente a 7,0 [5,2-9,1] ng/ml; $p = 0,043$) y (39,8 [20,7-82,7] frente a 17,1 [10,5-32,0] U/ml; $p = 0,001$).

Valor pronóstico de la galectina-3

El valor de corte ideal para predecir el desenlace primario con Gal-3 fue 8,71 ng/ml ([figura 1](#)). Los valores de Gal-3 estaban elevados ($\geq 8,71$ ng/ml) en el 31,9% (140 de 439) de los pacientes. Las características clínicas y de los procedimientos y los resultados hospitalarios de los pacientes con valores de Gal-3 elevados se muestran en la [tabla 1 del material adicional](#).

La tasa de eventos acumulativa en función de la Gal-3 elevada y los resultados de los análisis univariados y multivariados del criterio principal de valoración, así como la mortalidad y la ICC por separado, se muestran en la [tabla 3 A](#). Los valores de Gal-3 elevados se asociaron con mayor tasa de eventos bruta y riesgo del evento primario (el 25% [35 de 140] frente al 12,4% [37 de 299]; HR = 2,26; IC95%, 1,42-3,59; $p = 0,001$) en el análisis univariado ([figura 2](#)).

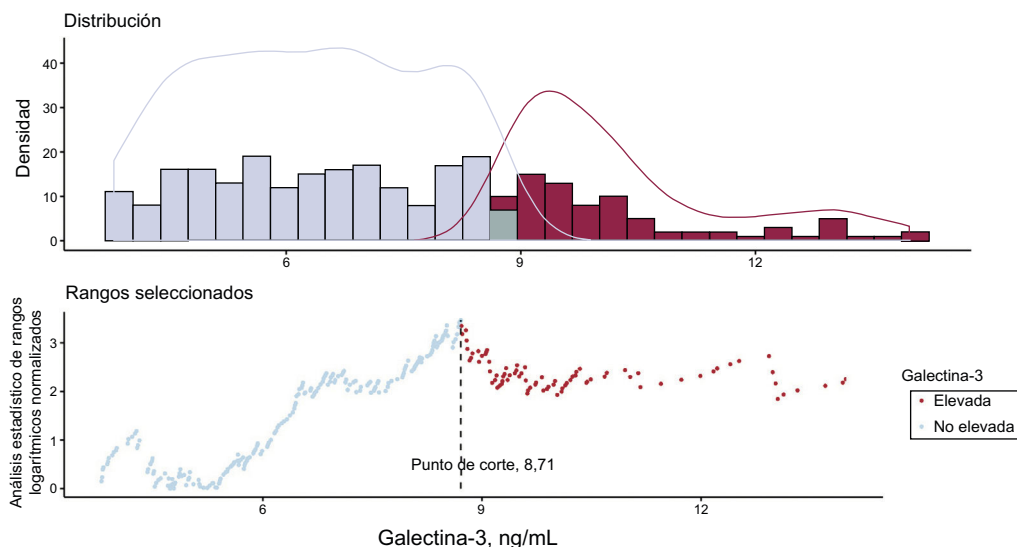
**Figura 1.** Distribución y estratificación estadística de los valores de la galectina-3.

Tabla 3
Tasa de eventos acumulada y análisis multivariable de la galectina-3+ y el CA125+

A								
Galectina-3 elevada ($\geq 8,71$ ng/ml)	Tasa de eventos bruta		Análisis univariable			Análisis multivariable		
	No (n = 299)	Sí (n = 140)	HR (IC95%)	p	C Harrell	HR (IC95%) ^a	p	C Harrell
Desenlace primario (muerte o reingreso por ICC)	37 (12,4)	35 (25)	2,26 (1,42-3,59)	< 0,001	0,586	1,59 (0,97-2,62)	0,068	0,740
Mortalidad	19 (6,4)	18 (12,9)	2,12 (1,12-4,05)	0,022	0,572	1,14 (0,56-2,35)	0,717	0,766
Reingreso por ICC	22 (7,4)	21 (15)	2,27 (1,25-4,13)	0,007	0,594	1,65 (0,87-3,14)	0,125	0,727
						1,74 (0,93-3,25) ^b	0,082	

B								
CA125 elevado ($\geq 18,4$ U/ml)	Tasa de eventos bruta		Análisis univariable			Análisis multivariable		
	No (n = 211)	Sí (n = 228)	HR (IC95%)	p	C Harrell	HR (IC95%) ^a	p	C Harrell
Desenlace primario (muerte o reingreso por ICC)	14 (6,6)	58 (25,4)	4,20 (2,34-7,53)	< 0,001	0,664	2,83 (1,52-5,29)	0,001	0,759
Mortalidad	8 (3,8)	29 (12,7)	3,39 (1,55-7,43)	0,002	0,644	2,25 (0,96-5,29)	0,062	0,772
Reingreso por ICC	8 (3,8)	35 (15,4)	4,45 (2,06-9,60)	< 0,001	0,668	3,01 (1,32-6,84)	0,008	0,755
						2,87 (1,28-6,45) ^b	0,011	

CA125: antígeno carbohidrato 125; C Harrell: constante de Harrell; EuroSCORE: *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ICC: insuficiencia cardiaca crónica; PCR: proteína C reactiva.

Salvo otra indicación, los valores expresan n (%).

^a Ajustado por edad, EuroSCORE logístico, infarto de miocardio previo, cáncer previo, fibrilación auricular, insuficiencia mitral de grado III/IV, hipertensión pulmonar, hemoglobina, aclaramiento de creatinina, fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral, gradiente transvalvular medio, fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 35% y valores de PCR.

^b Subdistribución de la HR de ICC utilizando el modelo de Fine-Gray con la mortalidad como evento competitivo.

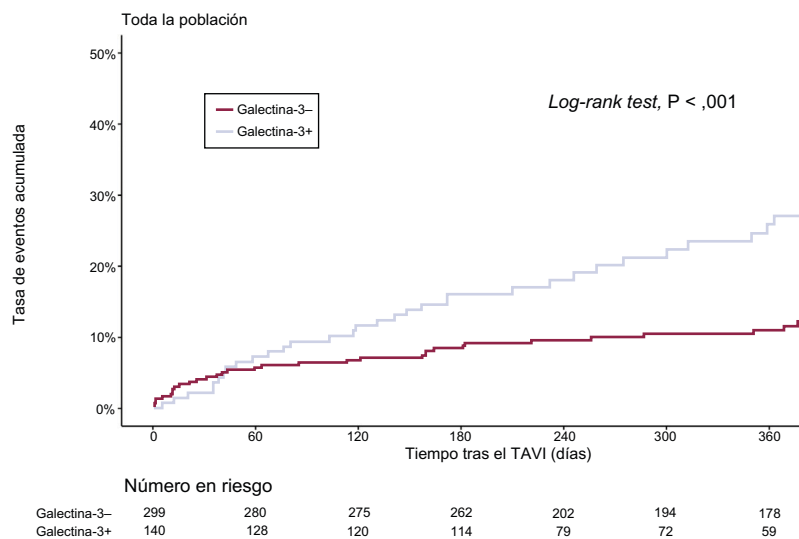


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier de la tasa de eventos según la galectina-3. Estimaciones de Kaplan-Meier del criterio principal de valoración con diferencias analizadas mediante test de *log rank*. + : elevado; - : no elevado; TAVI: implante percutáneo de válvula aórtica.

Tras el ajuste multivariable de las variables basales, la asociación entre la Gal-3 elevada y el criterio principal de valoración estaba en el límite de la significación (HR = 1,59; IC95%, 0,97-2,62; p = 0,068) (tabla 3 A y tabla 4).

Los análisis univariable y multivariable para predecir la mortalidad y la ICC se muestran en la tabla 3 A. La Gal-3 elevada se asoció en el análisis univariable con riesgos significativamente mayores de muerte e ICC, pero tras el ajuste multivariable este riesgo se redujo.

Valor pronóstico del antígeno carbohidrato 125

Los valores del CA125 estaban elevados ($\geq 18,4$ ng/ml) en el 51,9% de los pacientes (228/439). La tasa de eventos acumulativa

en función del estrato de CA125 elevado y los resultados de los análisis univariables y multivariables del criterio principal de valoración, así como la mortalidad y la ICC por separado, se muestran en la tabla 3 A. Los valores de CA125 elevados se asociaron con una mayor tasa bruta y riesgo del evento primario (el 25,4% [58 de 228] frente al 6,6% [14 de 211]; HR = 4,20; IC95%, 2,34-7,53; p = 0,001) en el análisis univariable (figura 1 del material adicional). Tras el ajuste multivariable, el CA125 elevado (HR = 2,83; IC95%, 1,52-5,29; p = 0,001) se mantuvo asociado de manera independiente con el criterio principal de valoración (tabla 3 B y tabla 4). Los análisis univariable y multivariable para predecir por separado la mortalidad y la ICC se muestran en la tabla 3 B. Tras el ajuste multivariable, el CA125 elevado predijo de manera independiente el reingreso por ICC, pero no la mortalidad por cualquier causa.

Tabla 4

Resultados completos de los análisis multivariantes

	Gal-3+ y variables basales		CA125+ y variables basales		Gal-3+ y CA125+ y variables basales	
	HRa (IC95%)	p	HRa (IC95%)	p	HRa (IC95%)	p
Gal-3+	1,59 (0,97-2,62)	0,067	—	—	1,67 (1,02-2,75)	0,043
CA125+	—	—	2,83 (1,52-5,29)	0,001	2,91 (1,56-5,43)	0,001
Edad*	1,04 (0,99-1,10)	0,101	1,03 (0,98-1,08)	0,29	1,04 (0,99-1,09)	0,164
EuroSCORE logístico*	1,01 (0,99-1,03)	0,171	1,02 (1,00-1,03)	0,075	1,01 (1,00-1,03)	0,115
Infarto de miocardio previo	1,66 [0,87-3,18]	0,127	1,56 (0,81-3,01)	0,186	1,53 (0,79-2,96)	0,202
Cáncer previo	1,86 (1,09-3,17)	0,024	1,85 (1,09-3,13)	0,022	1,82 (1,07-3,08)	0,027
Fibrilación auricular	1,24 (0,75-2,06)	0,405	1,2 (0,73-1,98)	0,476	1,1 (0,66-1,84)	0,704
Insuficiencia mitral de grado III/IV	1,13 (0,44-2,88)	0,801	1,2 (0,49-2,93)	0,691	1,05 (0,42-2,62)	0,92
PAP > 60 mmHg	1,25 (0,63-2,50)	0,524	1,1 (0,56-2,15)	0,789	1,1 (0,56-2,18)	0,778
Hemoglobina*	0,88 (0,75-1,03)	0,104	0,88 (0,75-1,03)	0,122	0,88 (0,75-1,03)	0,117
Aclaramiento de creatinina*	0,99 (0,98-1,01)	0,364	0,99 (0,97-1,01)	0,176	0,99 (0,97-1,01)	0,307
NTproBNP*	1 (1-1)	0,059	1 (1-1)	0,38	1 (1-1)	0,277
Gradiente transaórtico medio*	0,98 (0,96-1,00)	0,07	0,98 (0,96-1,00)	0,059	0,98 (0,96-1,00)	0,078
FEVI < 35%	1,2 (0,57-2,55)	0,634	1,01 (0,52-2,22)	0,855	1,05 (0,5-2,19)	0,904
PCR	1 (0,99-1,02)	0,959	1 (0,98-1,01)	0,942	1 (0,98-1,01)	0,83

CA125: antígeno carbohidrato 125; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; Gal-3: galectina-3; HRa: *hazard ratio* ajustada; IC95%: intervalo de confianza del 95%; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral; PAP: presión arterial pulmonar; PCR: proteína C reactiva.

* Por cada unidad de aumento.

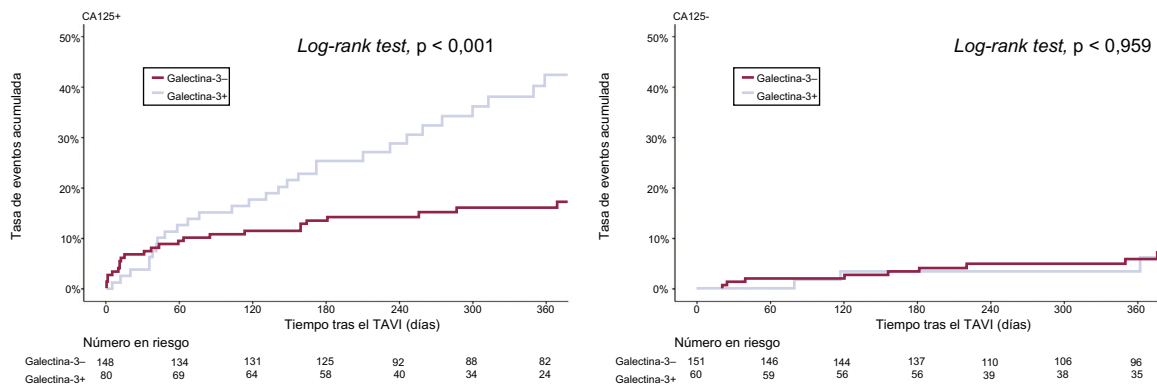


Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier de la tasa de eventos según la galectina-3 dentro de cada estrato de CA125. Estimaciones de Kaplan-Meier para el criterio principal de valoración con diferencias analizadas mediante test de *log rank*. +: elevado; -: no elevado; CA125: antígeno carbohidrato 125; TAVI: implante percutáneo de válvula aórtica.

Valor pronóstico de la galectina-3 según las cifras de antígeno carbohidrato 125

La información sobre ambos biomarcadores se representó conjuntamente en un modelo multivariable para predecir el tiempo que transcurre hasta el evento primario, ajustado por las variables basales. La Gal-3 elevada (HR = 1,67; IC95%, 1,02-2,75; $p = 0,043$) y el CA125 elevado (HR = 2,91; IC95%, 1,56-5,43; $p = 0,001$) se asociaron independientemente con el criterio principal de valoración (tabla 4).

La interacción entre los valores de Gal-3 y CA125 (elevados frente a no elevados) fue significativa cuando la Gal-3 se representaba como una variable continua (0,049) y en el límite de la significación cuando se representaba como una variable dicotómica (0,115). Posteriormente se analizó este posible valor pronóstico diferencial de la Gal-3 que depende del estado del CA125.

Cuando el CA125 no estaba elevado, la Gal-3 elevada no se asociaba con mayores tasa y riesgo ajustado del criterio principal de

valoración (el 6,6% [10 de 151] frente al 6,7% [4 de 60]; HR = 1,16; IC95%, 0,28-3,74; $p = 0,981$). No obstante, cuando el CA125 estaba elevado, la Gal-3 elevada se asociaba con mayores tasa y riesgo ajustado del evento primario (el 38,8% [31 de 80] frente al 18,2% [27 de 148]; HR = 2,02; IC95%, 1,15-3,55; $p = 0,015$) (figura 3 y tabla 5). En el caso de la mortalidad y el reingreso por ICC, tampoco se observó diferencia alguna en la tasa de eventos bruta con la Gal-3 elevada si el CA125 no estaba elevado, pero las tasas de eventos brutas casi se duplicaban cuando el CA125 estaba elevado. Tras el ajuste multivariable, esta diferencia significativa desapareció en la mortalidad y estaba en el límite de la significación en la ICC (HR = 1,83; IC95%, 0,89-3,77; $p = 0,099$) (tabla 5).

Cuando se añadía la elevación de la Gal-3 a un modelo que contenía valores de CA125 no elevados y las variables basales, no se observaba mejora alguna en el área bajo la curva del modelo ni en la reclasificación neta, como tampoco en la discriminación integrada. Añadir la elevación de Gal-3 proporcionaba un valor pronóstico gradual solo con el CA125 elevado (tabla 2 del material adicional).

Tabla 5

Tasas de eventos brutos y análisis multivariable según la Gal-3+dentro de los estratos de CA125+

Objetivo primario	Tasa de eventos bruta, n (%)		Análisis univariable			Análisis multivariable		
			HR (IC95%)	p	C Harrell	HR (IC95%) ^a	p	C Harrell
CA125- (n=211)	Gal-3- (n=151)	10 (6,6)	1,03 (0,32-3,29)	0,959	0,484	1,16 (0,28-3,74)	0,981	0,730
	Gal-3+ (n=60)	4 (6,7)						
CA125+ (n=228)	Gal-3- (n=148)	27 (18,2)	2,42 (1,44-4,07)	< 0,001	0,594	2,02 (1,15-3,55)	0,015	0,738
	Gal-3+ (n=80)	31 (38,8)						
Mortalidad			HR (IC95%)	p	C Harrell	HR (IC95%)^a	p	C Harrell
CA125- (n=211)	Gal-3- (n=151)	6 (4,0)	0,85 (0,17-4,21)	0,841	0,554	0,89 (0,11-6,98)	0,913	0,832
	Gal-3+ (n=60)	2 (3,3)						
CA125+ (n=228)	Gal-3- (n=148)	13 (8,8)	2,38 (1,15-4,96)	0,020	0,592	1,76 (0,76-4,04)	0,185	0,780
	Gal-3+ (n=80)	16 (20,0)						
Reingreso por ICC			HR (IC95%)	P	C Harrell	HR (IC95%)^a	P	C Harrell
CA125- (n=211)	Gal-3- (n=151)	5 (3,3)	1,55 (0,37-6,47)	0,551	0,564	1,76 (0,36-8,63)	0,488	0,714
	Gal-3+ (n=60)	3 (5,0)						
CA125+ (n=228)	Gal-3- (n=148)	17 (11,5)	2,22 (1,14-4,32)	0,019	0,586	1,83 (0,89-3,77)	0,099	0,730
	Gal-3+ (n=80)	18 (22,5)						
						1,87 (0,95-3,70) ^b	0,072	

no elevado; +: elevado; CA125: antígeno carbohidrato 125; C Harrell: constante de Harrell; EuroSCORE: *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*; Gal-3: galectina-3; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ICC: insuficiencia cardiaca crónica; PCR: proteína C reactiva.

^a Ajustada por edad, EuroSCORE logístico, infarto de miocardio previo, cáncer previo, fibrilación auricular, insuficiencia mitral de grado III/IV, hipertensión pulmonar, hemoglobina, aclaramiento de creatinina, fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral, gradiente transvalvular medio, fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 35% y valores de PCR.

^b Subdistribución de la HR de ICC utilizando el modelo de Fine-Gray con la mortalidad como evento competitivo.

DISCUSIÓN

El presente estudio ha investigado el valor pronóstico de la Gal-3 y la interacción entre esta y el CA125 para el pronóstico tras el TAVI. El valor pronóstico negativo de la Gal-3 se ha confirmado en una gran cohorte contemporánea de pacientes sometidos a TAVI. El análisis complementario muestra que este valor pronóstico negativo solo aparece en el subgrupo de pacientes con valores de CA125 elevados ($\geq 18,4$ U/ml), pero no alcanza la significación estadística en los pacientes con concentraciones de CA125 inferiores. Estas observaciones confirman los datos experimentales y clínicos que indican una posible interacción molecular entre ambos biomarcadores.

Biomarcadores en el implante percutáneo de válvula aórtica

El TAVI se practica cada vez más a pacientes con estenosis aórtica sintomática grave¹⁸, y su eficacia y su seguridad en pacientes con riesgo de sustitución convencional de la válvula aórtica intermedio y alto se ha demostrado en ensayos clínicos aleatorizados a gran escala^{19,20}. Estratificar el riesgo de los pacientes remitidos a TAVI es complicado y las puntuaciones de riesgo disponibles, como EuroSCORE, tienen poca utilidad y no proporcionan variables específicas para el TAVI^{21,22}. Se han probado varios biomarcadores con finalidad pronóstica^{2,13,23-25}, y son más útiles que las puntuaciones de riesgo establecidas⁴. Puesto que son varios los procesos —como inflamación, calcificación, fibrosis/remodelación y estrés ventricular— que intervienen en la fisiopatología de la estenosis de la válvula aórtica, la incorporación de distintos biomarcadores a la práctica clínica podría optimizar la estratificación del riesgo y el momento de la intervención.

La galectina-3 en la enfermedad cardiovascular

La Gal-3 es un biomarcador nuevo en la investigación cardiovascular. Se expresa en varias células, como los fibroblastos

y los leucocitos, y es crucial en varios procesos fisiopatológicos, como la inflamación y la fibrogénesis²⁶⁻²⁸, principales mecanismos fisiopatológicos que actúan en el corazón cuando este desfallece²⁷. Estos efectos se confirman en las observaciones clínicas de que la concentración de Gal-3 elevada se relaciona con la gravedad de la insuficiencia cardiaca, tanto aguda como crónica, y los resultados clínicos adversos^{7,11,12,29}.

Los estudios clínicos sobre la Gal-3 en la estenosis aórtica son escasos^{29,30}. En ellos, los valores de Gal-3 no se correlacionaron bien con la gravedad de la estenosis de la válvula aórtica y no proporcionaron más información sobre la aparición de efectos adversos³⁰. En el TAVI, todavía hay que determinar su utilidad pronóstica, porque los resultados de los estudios disponibles son contradictorios^{13,14}. Aunque la Gal-3 predijo por sí sola la mortalidad por cualquier causa en un estudio¹³, su significación desapareció tras el ajuste multivariable realizado en otro¹⁴.

Los resultados contradictorios de los estudios disponibles y el hecho de que el valor inicial de la Gal-3 pierda su significación tras el ajuste multivariable indica que factores no identificados tienen un papel fundamental, lo que justifica más estudio.

El antígeno carbohidrato 125 en el implante percutáneo de válvula aórtica

La concentración de CA125 elevada se ha vinculado a la gravedad de la enfermedad en la ICC debida a estenosis aórtica³¹⁻³³ y se relaciona de manera independiente con el pronóstico adverso tras el TAVI². Recientemente, se ha observado que el CA125 tiene mayor utilidad pronóstica que el EuroSCORE⁴ y es superior a los péptidos natriuréticos³, que son los únicos biomarcadores que las regulaciones actuales admiten³⁴.

Combinación de galectina-3 y antígeno carbohidrato 125

Estudios experimentales y clínicos recientes indican una posible interacción molecular entre la Gal-3 y el CA125. La Gal-

3 tiene un dominio de reconocimiento de carbohidratos que permite interacciones específicas con proteínas glucosiladas como el CA125^{5,6}. Parece que ambos biomarcadores intervienen en vías de señalización molecular similares, en especial en respuestas inflamatorias^{26,35}, aunque no se ha dilucidado cuál es su papel exacto en la inflamación cardíaca. La inflamación y la fibrosis son mecanismos clave que actúan en el corazón cuando este desfallega³⁶.

En la insuficiencia cardíaca aguda ya se ha observado que el efecto pronóstico de la Gal-3 depende de la concentración de CA125. Además de una interacción molecular, mecánica, se ha postulado la existencia de una posible respuesta inflamatoria relacionada con la insuficiencia cardíaca³⁷. La actividad biológica de las galectinas depende en gran medida del número de glucoconjugados³⁷. En estudios experimentales previos, se observó que el CA125 era un receptor de anclaje de la galectina^{7,37}. El CA125 es una proteína glucosilada de alto peso molecular que aumenta en la insuficiencia cardíaca y la estenosis aórtica^{1,2,32,37}. De acuerdo con lo expuesto, se postula que la interacción Gal-3-CA125 puede ser un factor crucial en la evolución de la enfermedad de los pacientes sometidos a TAVI. La elevación de ambos biomarcadores probablemente identifique a un subgrupo de pacientes con un remodelado ventricular izquierdo más adverso, con el que el TAVI podría tener menos impacto en el curso natural de la enfermedad.

En este estudio, se confirma la utilidad pronóstica del CA125 en los pacientes sometidos a TAVI y, además, se confirman datos anteriores de pacientes con insuficiencia cardíaca que indicaban un efecto pronóstico diferencial de la Gal-3 en todos los valores de CA125³⁷. Curiosamente, la Gal-3 elevada se asoció con mayores tasa de eventos y riesgo ajustado del evento primario solo cuando el CA125 estaba elevado, pero carecía de utilidad pronóstica cuando el CA125 no estaba elevado. Y lo que es más importante, la incorporación de la Gal-3 elevada a un modelo de riesgo con valores de CA125 elevados no mejoró la capacidad predictiva del modelo.

Así pues, no parece que la Gal-3 por sí sola sea un buen biomarcador para predecir el riesgo de los pacientes que se someten a TAVI, ya que principalmente depende de la concentración de CA125. En los pacientes sometidos a TAVI, parece razonable determinar la Gal-3 solo cuando el CA125 esté elevado, ya que en esta situación proporciona la información pronóstica óptima.

Implicaciones clínicas

Actualmente, la predicción del riesgo y del momento óptimo para el TAVI es insuficiente. En los pacientes sometidos a TAVI, los biomarcadores podrían mejorar la predicción del riesgo con respecto a las puntuaciones de riesgo convencionales. Nueva evidencia apunta a mejores resultados en pacientes con estenosis aórtica grave cuando el diagnóstico es precoz y el tratamiento, invasivo, incluso en pacientes con menos riesgo³⁸. La interacción de 2 biomarcadores que reflejan distintas vías fisiopatológicas muestra la complejidad de la fisiopatología de la estenosis aórtica y señala la integración en un enfoque multimodal. Al parecer, el CA125 es un actor clave en este escenario y debería incorporarse a la práctica clínica. Además, están justificados más estudios para explorar la relevancia biológica de la interacción entre la Gal-3 y el CA125 como posible diana terapéutica.

LIMITACIONES

Se trata de un estudio observacional monocéntrico. Los resultados de los pacientes que se someten a intervención son

complejos y multifactoriales. Así pues, es posible que en este análisis no se hayan identificado los posibles determinantes clínicos complementarios y los factores de los procedimientos.

CONCLUSIONES

En los pacientes que se someten a TAVI, la Gal-3 predice resultados clínicos adversos solo cuando los valores del CA125 están elevados. Estas observaciones clínicas confirman los datos experimentales que indican una posible interacción molecular entre los 2 biomarcadores. La aplicabilidad clínica de la Gal-3 junto con otros biomarcadores para estratificar el riesgo en la práctica clínica debería ser objeto de futuros estudios prospectivos.

CONFLICTO DE INTERESES

Este trabajo contó con la financiación parcial de PIE15/00013. O. Husser y J. Núñez han recibido de Roche honorarios de conferenciante. Todos los demás autores han notificado que no ha habido ninguna relación relevante para el contenido de este manuscrito.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Se han estudiado varios biomarcadores para evaluar el pronóstico en el TAVI. Una combinación de biomarcadores podría ser apropiada, dada la complejidad de la estenosis aórtica. El CA125 se relaciona con pronóstico adverso tras el TAVI y es más útil que las puntuaciones de riesgo establecidas. La Gal-3 se ha vinculado a la gravedad de la enfermedad y eventos adversos en la insuficiencia cardíaca. No obstante, en el TAVI, los resultados relacionados con su utilidad pronóstica son contradictorios. Los datos experimentales indican una posible interacción molecular.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- El presente estudio ha evaluado la utilidad pronóstica individual de la Gal-3 y el CA125, así como la interacción entre los 2 biomarcadores en relación con el pronóstico después del TAVI. El valor pronóstico negativo de los 2 biomarcadores, CA125 y Gal-3, se ha confirmado en una gran cohorte contemporánea de pacientes sometidos a TAVI. Además, este estudio clínico confirma datos de estudios experimentales que indican una interacción molecular entre los 2 biomarcadores. Los análisis mostraron que solo se obtiene un valor pronóstico negativo de la Gal-3 en el subgrupo de pacientes con CA125 elevada. Esto respalda el concepto de integración de distintos biomarcadores en la práctica clínica para mejorar la predicción del riesgo.

Appendix A. ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recsep.2018.08.022>.

BIBLIOGRAFÍA

1. D'Aloia A, Faggiano P, Aurigemma G, et al. Serum levels of carbohydrate antigen 125 in patients with chronic heart failure: relation to clinical severity, hemodynamic and Doppler echocardiographic abnormalities, and short-term prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1805–1811.
2. Husser O, Núñez J, Núñez E, et al. Tumor marker carbohydrate antigen 125 predicts adverse outcome after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:487–496.
3. Rheude T, Pellegrini C, Schmid H, et al. Comparison of Carbohydrate Antigen 125 and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide for Risk Prediction After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*. 2018;121:461–468.
4. Husser O, Núñez J, Burgdorf C, et al. Improvement in Risk Stratification in Transcatheter Aortic Valve Implantation Using a Combination of the Tumor Marker CA125 and the Logistic EuroSCORE. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:186–193.
5. Garner OB, Baum LG. Galectin-glycan lattices regulate cell-surface glycoprotein organization and signalling. *Biochem Soc Trans*. 2008;36:1472–1477.
6. Seelenmeyer C, Wegehingel S, Lechner J, Nickel W. The cancer antigen CA125 represents a novel counter receptor for galectin-1. *J Cell Sci*. 2003;116:1305–1318.
7. De Boer RA, Van der Velde AR, Mueller C, et al. Galectin-3: a modifiable risk factor in heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2014;28:237–246.
8. Dumić J, Dabelić S, Flogel M. Galectin-3: an open-ended story. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1760:616–635.
9. Chin CW, Djohan AH, Lang CC. The role of cardiac biochemical markers in aortic stenosis. *Biomarkers*. 2016;21:316–327.
10. Sharma UC, Pokharel S, Van Brakel TJ, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation*. 2004;110:3121–3128.
11. Meijers WC, Januzzi JL, De Filippi C, et al. Elevated plasma galectin-3 is associated with near-term rehospitalization in heart failure: a pooled analysis of 3 clinical trials. *Am Heart J*. 2014;167:853–860e4.
12. Motiwala SR, Szymonifka J, Belcher A, et al. Serial measurement of galectin-3 in patients with chronic heart failure: results from the ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) study. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:1157–1163.
13. Baldenhofer G, Zhang K, Spethmann S, et al. Galectin-3 predicts short- and long-term outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Int J Cardiol*. 2014;177:912–917.
14. Lindman BR, Breyley JG, Schilling JD, et al. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress in patients with aortic stenosis undergoing valve replacement. *Heart*. 2015;101:1382–1388.
15. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145:6–23.
16. Austin PC, Lee DS, Fine JP. Introduction to the Analysis of Survival Data in the Presence of Competing Risks. *Circulation*. 2016;133:601–609.
17. Pencina MJ, D'Agostino Sr RB, D'Agostino Jr RB, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*. 2008;27:157–172discussion 207–212.
18. Hamm CW, Arsalan M, Mack MJ. The future of transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*. 2016;37:803–810.
19. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016;374:1609–1620.
20. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or Transcatheter Aortic Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017;376:1321–1331.
21. Silaschi M, Conradi L, Seiffert M, et al. Predicting Risk in Transcatheter Aortic Valve Implantation: Comparative Analysis of EuroSCORE II and Established Risk Stratification Tools. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;63:472–478.
22. Zbronski K, Huczek Z, Puchta D, et al. Outcome prediction following transcatheter aortic valve implantation: Multiple risk scores comparison. *Cardiol J*. 2016;23:169–177.
23. Koskinas KC, O'Sullivan CJ, Heg D, et al. Effect of B-type natriuretic peptides on long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2015;116:1560–1565.
24. Koskinas KC, Stortecky S, Franzona A, et al. Post-Procedural Troponin Elevation and Clinical Outcomes Following Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e002430.
25. O'Neill BP, Guerrero M, Thourani VH, et al. Prognostic value of serial B-type natriuretic peptide measurement in transcatheter aortic valve replacement (from the PARTNER Trial). *Am J Cardiol*. 2015;115:1265–1272.
26. Fort-Gallifa I, Hernandez-Aguilera A, Garcia-Heredia A, et al. Galectin-3 in Peripheral Artery Disease. Relationships with Markers of Oxidative Stress and Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2017;18:973.
27. Suthahar N, Meijers WC, Sillje HHH, De Boer RA. From Inflammation to Fibrosis-Molecular and Cellular Mechanisms of Myocardial Tissue Remodelling and Perspectives on Differential Treatment Opportunities. *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14:235–250.
28. Yu L, Ruirok WP, Meissner M, et al. Genetic and pharmacological inhibition of galectin-3 prevents cardiac remodeling by interfering with myocardial fibrogenesis. *Circ Heart Fail*. 2013;6:107–117.
29. Ahmad T, Fiazat M, Neely B, et al. Biomarkers of myocardial stress and fibrosis as predictors of mode of death in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail*. 2014;2:260–268.
30. Arangalage D, Nguyen V, Robert T, et al. Determinants and prognostic value of Galectin-3 in patients with aortic valve stenosis. *Heart*. 2016;102:862–868.
31. Núñez J, Núñez E, Consuegra L, et al. Carbohydrate antigen 125: an emerging prognostic risk factor in acute heart failure? *Heart*. 2007;93:716–721.
32. Núñez J, Núñez E, Sanchis J, et al. Antigen carbohydrate 125 and brain natriuretic peptide serial measurements for risk stratification following an episode of acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2012;159:21–28.
33. Núñez J, Sanchis J, Bodi V, et al. Improvement in risk stratification with the combination of the tumour marker antigen carbohydrate 125 and brain natriuretic peptide in patients with acute heart failure. *Eur Heart J*. 2010;31:1752–1763.
34. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33:2451–2496.
35. Gittens BR, Bodkin JV, Nourshargh S, Perretti M, Cooper D. Galectin-3: A Positive Regulator of Leukocyte Recruitment in the Inflamed Microcirculation. *J Immunol*. 2017;198:4458–4469.
36. Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71:549–574.
37. Núñez J, Rabinovich GA, Sandino J, et al. Prognostic value of the interaction between galectin-3 and antigen carbohydrate 125 in acute heart failure. *PLoS One*. 2015;10:e0122360.
38. Theut M, Thygesen JB, De Backer O, Sondergaard L. Survival and cause of death after transcatheter aortic valve replacement as compared to an age- and sex-matched background population. *EuroIntervention*. 2017;13:e1058–e1066.