



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

**Año 2021
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**Hipocloremia como valor predictivo de mortalidad
en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada y
progresiva.**

**Low serum chloride as a predictive value of
mortality in patients with advanced and progressive
heart failure.**

Alumno:

Laura Radic

Laura.Radic@alumnos.uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Rafael Porcile

Rafael.Porcile@uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Hipocloremia como valor predictivo de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada y progresiva.

Low serum chloride as a predictive value of mortality in patients with advanced and progressive heart failure.

Autores: Radic L, Porcile R.

Resumen

Introducción: La insuficiencia cardíaca es una afección crónica que afecta a gran cantidad de gente en el mundo. A través de los años, y gracias a los avances terapéuticos, los pacientes desarrollaron una mayor sobrevivencia extendiéndose así a poblaciones más etarias, disminuyendo consecuentemente su calidad de vida. El uso de diuréticos es primordial para el manejo de los síntomas, pero trae acarreado complicaciones tales como hiponatremia e hipocloremia, entre otras. Es de común conocimiento que la hiponatremia empeora el pronóstico de los pacientes. Sin embargo, a la hipocloremia nunca se le dio la misma entidad. **Material y métodos:** Se realizó una revisión sistemática de artículos publicados en la plataforma PubMed, entre los años 2015 y 2021. **Resultados:** Luego de una lectura de un total de 14 artículos, se descartaron 7 por no cumplir con los criterios de inclusión y exclusión. Los 7 restantes demostraron un peor pronóstico de la enfermedad y un aumento de la mortalidad en pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca avanzada asociados a hipocloremia. **Conclusión:** Gracias al descubrimiento de la quinasa “With No Lysine” con sitio de acción en los canales iónicos presentes en el Asa de Henle Ascendente gruesa y en el túbulo contorneado distal, se evidenció que la hipocloremia exacerba su función generando en pacientes con insuficiencia cardíaca, un marcado aumento en la reabsorción hidroelectrolítica renal, disminuyendo a su vez el efecto de los diuréticos. Todo esto agrava el pronóstico de la patología y aumenta la tasa de mortalidad.

Palabras Clave: Heart failure; Hypochloremia; Mortality; Diuretics; Heart failure death.

Abstract

Background: Heart failure is a chronic disease which affects a great number of people worldwide. Throughout the years, and thanks to the contributions of the therapeutical advances, patients who suffer from this pathology, have developed a major survival rate, reaching elder ages but, consequently, decreasing their life quality. The use of diuretics is crucial for the treatment of heart failure symptoms, but it leads to complications such as hyponatremia and hypochloremia. It is of common knowledge that hyponatremia produces a worse prognosis in patients. However, hypochloremia has never gain the importance it should. **Material and methods:** This study is a systematic review based on published articles on PubMed, between 2015 and 2021. **Results:** 7 out of 14 articles have been removed because they didn't accomplish our inclusion criteria. The remaining 7, proved a worst disease prognosis and a rise on the mortality rate on hospitalized patients with advanced heart failure associated to hypochloremia. **Conclusion:** Thanks to the finding of the “With No Lysine” kinase, that works at ionic channels on the thick ascending limb and on the distal convoluted tubule, it has been demonstrated that hypochloremia exacerbates its function producing in heart failure patients, a notable rise on renal salt reabsorption, diminishing both loop diuretics and thiazides effects. This situation worsens the pathology prognosis and rises the mortality rate.

Keywords: Heart failure; Hypochloremia; Mortality; Diuretics; Heart failure death.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) en un síndrome clínico que afecta aproximadamente a 23 millones de personas en el mundo. La misma se ha extendido a poblaciones más etarias debido a la eficacia del tratamiento implementado y al incremento de la supervivencia de los pacientes posterior a sufrir otras patologías cardiovasculares, tales como el infarto agudo de miocardio (IAM), siendo esta la más prevalente. (1)

Se entiende a la IC como la incapacidad de poder mantener las necesidades basales o bien hacerlo a expensas de presiones de llenado elevadas. La progresión de la enfermedad presenta diferentes estadios y en cada uno de ellos la calidad de vida del paciente disminuye progresivamente. (1)

A grandes rasgos, se la puede dividir en dos grandes grupos: con fracción de eyección (FEY) conservada y con FEY disminuida. En el primer caso, la progresión de la enfermedad se genera por hipertrofia concéntrica lo que permite conservar el inotropismo, pero a expensas de la disminución de la precarga; esto conlleva a una caída del volumen sistólico (VS) resultando en una hipoperfusión sistémica. (1)

Por otro lado, cuando existe disminución en la FEY, el remodelado cardíaco es excéntrico, es decir, existe dilatación ventricular que tiene como consecuencia un aumento en la precarga asociado a un descenso del VS.

Dentro de los mecanismos de compensación neuro-hormonales se encuentran: el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), la hormona antidiurética (ADH) y el sistema nervioso simpático (SNS). Como resultado de estos mecanismos, se produce un aumento en la reabsorción de sodio y agua, así como la excreción de potasio. Esto genera un aumento progresivo del estrés parietal y de la precarga, generando apoptosis, fibrosis e hipertrofia del tejido ventricular (en un primer estadio). (1)

Uno de los pilares del tratamiento consiste en la utilización de diuréticos de máxima y media eficacia: de Asa y tiazídicos.

Esto conlleva a una mejora sintomática para el paciente, debido a que disminuye la sobrecarga hídrica provocada por la hiper-activación del SRAA y a la hipersecreción de ADH. (2)

Sin embargo, estas medidas terapéuticas necesarias, empeoran aún más el pronóstico del paciente.

Es de común conocimiento que el uso de diuréticos puede provocar desbalances hidro-electrolíticos, es por esto que las guías de tratamiento recomiendan control periódico de creatinina, urea, sodio y potasio.

Al cloro (Cl), otro ion encargado del mantenimiento del balance hídrico, no se le suele dar la misma entidad. En los

últimos años, esto ha sido objeto de estudio debido a que se ha comprobado que la hipocloremia ($Cl \leq 96$ mEq/L) en pacientes con IC crónica que ingresan a la guardia hospitalaria con descompensación de la patología, disminuye la supervivencia a largo plazo. (2–8)

La finalidad del presente estudio es destacar y evidenciar el importante rol que juega el cloro sérico a la hora de tratar al paciente con IC y, a su vez, informar que su control con la correspondiente corrección de sus valores hacia la normalidad, puede prevenir y mejorar la supervivencia del paciente a largo plazo.

MATERIALES Y MÉTODOS

El diseño del estudio realizado consiste en una revisión sistemática de artículos científicos publicados con el fin de investigar los efectos de la hipocloremia en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica que intercurrentes con una descompensación de la patología, y así poder especificar los controles electrolíticos para poder aumentar la sobrevida de los pacientes.

Se incluyeron artículos del tipo de casos y controles, prospectivos y revisiones sistemáticas, que abarcaban la problemática desde el punto que nos interesaba a nosotros: establecer si la hipocloremia aumentaba o no la mortalidad en los pacientes con IC crónica descompensada.

La búsqueda se llevó a cabo en la plataforma PubMed utilizando los términos Mesh correspondientes para nuestro enfoque. La búsqueda inicial, mediante el término "Heart failure", arrojó un total de 126.304 resultados. El segundo término que se utilizó fue "Hypochloremia", encontrando un total de 25 artículos. Posteriormente se redujo este número achicando el margen de años, aplicando un filtro nuevo a la búsqueda entre los años 2015 y 2021. Finalmente, con un total de 14 artículos referentes al tema, y luego de una exhaustiva lectura de los mismos, se aplicó otro filtro a la búsqueda ("Mortality") concluyendo en un total de 7 artículos que apuntaron exactamente a nuestro propósito, para la realización de este estudio.

Criterios de inclusión

Al ser un tema poco estudiado por la comunidad científica, los criterios de inclusión fueron bastante amplios:

- Artículos en idioma inglés y español.
- Cronología: se incluyeron artículos publicados en los últimos 6 años para extraer contenidos actualizados sobre el tema.
- Edad: incluimos población en edad adulta, sin límites de edad, debido a, como fue dicho previamente, la cantidad de material era escaso.

- Pacientes con IC crónica y crónica descompensada.
- Pacientes con IC e hipocloremia, bajo tratamiento con diuréticos.
- Sexo: se incluyeron ambos sexos en la búsqueda.
- Localización: se incluyeron pacientes con IC que se encuentren o hayan sido hospitalizados.

Criterios de exclusión

- Edad: se excluyeron pacientes en edad pediátrica.
- Cronología: se excluyeron artículos publicados previos al 2015 con el fin de aplicar en este estudio los hallazgos más recientes.
- Pacientes con hipocloremia y sin IC.
- Pacientes con IC que no se encuentren o que no hayan sido hospitalizados previamente.

Variables

Se estudiaron variables tales como el ionograma, para poder realizar una comparación de datos y establecer las tasas de mortalidad asociadas a los cambios de sus respectivos valores y las causas de muerte, para poder establecer si había o no relación con el estado de hipocloremia del paciente. Se puntualizó en las causas de muerte por IC principalmente y, en segundo lugar, por cardiopatía isquémica.

Otra variable que se priorizó, fue la localización del paciente, es decir se buscaron estudios que hayan utilizado datos de pacientes que se encontraran hospitalizados o que hayan sido hospitalizados previamente. Esto fue de suma importancia ya que fue lo que nos permitió observar datos de laboratorio y estudios realizados.

El uso de diuréticos de Asa y tiazídicos, fue otra variable que tuvimos en cuenta, ya que sin esta terapéutica perdían validez los resultados obtenidos en cuanto a la hipocloremia. Como veremos posteriormente, la hipocloremia está sumamente ligada al uso de estos fármacos.

RESULTADOS

De los diferentes artículos por el cual se estudió que la hipocloremia aumenta la mortalidad ([Tabla 1](#)) se destacan los siguientes trabajos.

En el primer trabajo, Grodin (2) realizó un estudio prospectivo, en un total de 1318 pacientes con IC descompensada, de los cuales 456 tenían hipocloremia. Dividió en 3 grupos a los pacientes de acuerdo a los valores de cloro: grupo 1 con hipocloremia, $Cl \leq 96$ mEq/L; grupo 2 con normocloremia y grupo 3 con hipercloremia.

Los pacientes que se incluyeron en este estudio debían tener cardiodesfibrilador implantable (CDI) y, por supuesto, estar bajo tratamiento diurético con diuréticos de Asa y/o tiazídicos.

De ellos 164 fallecieron a causa de la disfunción ventricular, causada por la patología. Aquellos con hiponatremia, obtuvieron una tasa de mortalidad muchísimo menor. (2)

Este mismo autor, un año después, publicó otro estudio con el mismo enfoque, variando únicamente el estadio de la IC: esta vez incluyeron pacientes con IC crónica no descompensada. Obtuvieron resultados similares al estudio previo. (3)

Asimismo, en el mismo año se presentaron otros dos estudios: en el primero (5) se incluyeron 2708 pacientes con IC clase funcional III y IV según The New York Heart Association (NYHA), con una FEV $\leq 35\%$ y que se encontraran bajo tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Solo se obtuvieron datos de la cloremia y natremia de 2699 pacientes. Hiponatremia e hipocloremia fueron detectadas en un 13.7% y 13% de la población, respectivamente. Luego de un seguimiento de 753 días, 857 pacientes fallecieron. De este total, nuevamente, la hipocloremia prevalecía en la mayoría de ellos. (5)

En el segundo estudio (4) se analizaron datos de 2033 pacientes, de los cuales solo se obtuvieron datos de cloro sérico desde el ingreso y posterior a un seguimiento de 14 días, en 1960 de ellos.

Ellos incluyeron pacientes que se encuentren con ICAD y con signos y síntomas de sobrecarga hídrica. Así como los demás autores, dividieron a la totalidad de los pacientes en grupos dependiendo los valores de cloro: grupo 1 con cloro (Cl) = 93.9 ± 3.4 ; grupo 2 Cl = 99.1 ± 0.8 ; grupo 3 Cl = 101.5 ± 0.5 ; grupo 4 Cl = 103.9 ± 0.8 y grupo 5 Cl = 107.8 ± 2.6 . Esto permitió observar un marcado ascenso de la mortalidad en los pacientes del grupo 1 y 2 (con una mortalidad de 25.5% y 20% respectivamente), comparado con los grupos 3, 4 y 5 (donde mostraron una mortalidad del 15%, 11.9% y 13% respectivamente).(4)

Dos años después Takumi Kondo (7) estudió prospectivamente un total de 208 pacientes dividiéndolos de la siguiente manera: hipocloremia persistente (n=12), es decir, que ingresaron y fueron dados de alta con valores de cloro disminuidos; hipocloremia progresiva (n=42), pacientes que desarrollaron hipocloremia posterior a su internación; hipocloremia revertida (n=14), solo en la admisión y sin hipocloremia (n=140).

En esta investigación estudiaron pacientes con ICAD secundaria a cardiopatía hipertrófica asociada a hipertensión arterial (HTA) de larga data, miocardiopatía dilatada idiopática, enfermedad isquémica, enfermedad valvular, miocardiopatía inducida por taquicardia, cardiopatía restrictiva, amiloidosis cardíaca, cardiopatía congénita, takotsubo y cor pulmonale.

Los estadios de IC, clasificados según NYHA, fueron de clase funcional III (n=29) y IV (n=179).

Sus resultados arrojaron un total de 20 fallecidos a causa del deterioro de la función ventricular.

Se comprobó que la mortalidad de estos pacientes estaba ligada a su cloremia de ingreso y egreso: ellos poseían hipocloremia, mientras que en los que fallecieron de causas no cardiovasculares, su cloremia era de 101 mEq/L.(7)

A su vez, el mismo año, Cuthbert J. (8) evaluó pacientes con ecocardiograma y con valores de cloremia disponibles (n=5613). De ellos, 908 no padecían IC crónica, por lo tanto, fueron desplazados del estudio.

Incluyeron 1988 pacientes con IC con FEY disminuida y 2717 con FEY conservada.

Posterior a analizar los datos obtenidos, se llegó a las siguientes conclusiones: por cada unidad de cloremia disminuida, la tasa de mortalidad aumentaba en un 4%. Esto derivó en una tasa de mortalidad anual del 11%. (8)

Tabla 1. (Muertes asociadas a IC e hipocloremia)

| Artículo | Total de pacientes (n) | Pacientes con IC no descompensada | Pacientes con IC descompensada | Pacientes con hipocloremia al ingreso (<96 mEq/L) | Bajo tratamiento diuretico (de Asa y tiazidas) | Resultados |
|-------------------------|------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|---|--|---|
| L. Grodin 2015 | 1318 | No | Si | 456 | Si | Fallecieron 164 pacientes que presentaron hipocloremia (<96 mEq/L al ingreso) |
| L. Grodin 2016 | 1654 | Si | No | 231 | Si | Fallecieron 547 pacientes, la mayoría con hipocloremia asociada. |
| Jeffrey M. 2016 | 2708 | Si | No | 351 | Si | Fallecieron 857 pacientes en total (incluyendo pacientes con hipocloremia y normocloremia) por IC y por otras causas de, siendo la primera causa la más prevalente. |
| Jozine M. 2016 | 2033 | No | Si | 431 | Si | Se observó una tasa de mortalidad del 25.5% a 180 días en pacientes con hipocloremia. |
| Takumi Kondo 2018 | 208 | No | Si | 54 (12 con Hipocloremia persistente y 42 con Hipocloremia progresiva) | Si | Fallecieron 20 pacientes por IC. |
| Joseph J. Cuthbert 2018 | 5613 | Si | No | 503 | Si | El 60% de la totalidad de pacientes fallecieron al año de causa cardiovascular. El mayor porcentaje de fallecidos pertenecían al grupo de los pacientes con hipocloremia. |

DISCUSIÓN

A través de los años múltiples investigaciones aportaron los conocimientos que tenemos hasta la actualidad sobre parámetros que nos ayudan a predecir la sobrevida del paciente con IC, siendo uno de ellos, la hiponatremia.(9) En cambio, a la hipocloremia nunca se la validó como un factor predictivo de mortalidad.

Homeostasis del sodio

La fisiopatogenia de la IC genera, debido a la disfunción ventricular, ya sea ocasionado por una hipertrofia concéntrica o excéntrica, una IC retrograda y anterógrada: signos y síntomas de congestión y de hipoperfusión periféricos. (1)

Al verse dificultado el bombeo de sangre al sistema arterial, los riñones, quienes deben recibir aproximadamente un 20-25% del VM, reciben considerablemente menos.(1)

Como vimos previamente, esto ocasiona una hiperactivación del SRAA, aumentando la reabsorción de sodio y agua y excreción de potasio. La angiotensina II estimula, a su vez, el SNS y la secreción de ADH. Todo esto ocasiona una sobrecarga hídrica, generando hiponatremia dilucional, empeorando el estado del paciente y disminuyendo su sobrevida.(7)

Quinasas y su interacción con la hipocloremia

En los últimos años se ha descubierto una familia de quinasas "With No Lysin" (WNK) que resultaron de vital importancia a la hora de entender la homeostasis del cloro y su interacción con el uso de diuréticos de Asa y tiazidas. Estas quinasas juegan un papel fundamental en los sitios de acción de estos fármacos y en la regulación del SRAA.(4,5,7)

Se ha estudiado que el cloro se une al sitio activo de la WNK impidiendo su autofosforilación. Esto genera que la bomba de sodio, potasio y 2 iones de cloro del Asa de Henle ascendente gruesa y el canal de cloruro de sodio del túbulo contorneado distal, se inhiban. Consecuentemente disminuye la reabsorción de estas sustancias.

En los estados de hipocloremia, al no haber suficiente cantidad de cloro para interactuar con esta enzima, no se inhibe, exacerbando la reabsorción de sodio, agua, potasio y cloro y disminuyendo el efecto de los diuréticos que actúan en estos sitios.

Es por esto que se ve dificultado el tratamiento con diuréticos en pacientes con IC e hipocloremia asociada. (4,5,7)

Conclusiones

Luego de analizar los resultados obtenidos de todos los artículos encontrados, podemos llegar a varias conclusiones.

Es de suma importancia mantener un control del ionograma del paciente a lo largo de su internación. Esto nos va a permitir predecir el pronóstico teniendo en cuenta la presencia de hipocloremia o no. (6)

La hipocloremia está asociada a una disminución de los efectos de los diuréticos, fármacos indispensables para el manejo de los síntomas de la IC, y a una peor progresión de la enfermedad asociada independientemente a un aumento de la mortalidad.(7)

Otro hallazgo a tener en cuenta es que los pacientes que ingresan y son dados de alta hospitalaria con hipocloremia, tienen más posibilidades de fallecer a causa de las complicaciones de la IC que un paciente que nunca desarrolla hipocloremia o que la resuelve a lo largo de su internación. (4)

La ICAD asociada a hipocloremia, requiere dosis de diuréticos mucho más altas en comparación a aquellos pacientes sin hipocloremia. A su vez el uso de estos fármacos se asocia a mayor hipocloremia. Debido a esto podemos observar, que tanto los mecanismos compensatorios como el tratamiento de esta patología, terminan por agravar aún más la sintomatología, empeorando el pronóstico del paciente a largo plazo. (5)

Es por esto que la realización del presente estudio, tiene por finalidad la difusión de esta información, con el objetivo de divulgarla y poder mejorar las conductas diagnósticas y terapéuticas tomadas a la hora del manejo hospitalario de pacientes con IC tanto aguda, como crónica.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Argentina de Cardiología. 2016;84.
2. Grodin JL, Simon J, Hachamovitch R, Wu Y, Jackson G, Halkar M, et al. Prognostic Role of Serum Chloride Levels in Acute Decompensated Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2015;66(6):659–66.
3. Grodin JL, Verbrugge FH, Ellis SG, Mullens W, Testani JM, Tang WHW. Importance of Abnormal Chloride Homeostasis in Stable Chronic Heart Failure. Circ Hear Fail. 2016;9(1):1–7.
4. Ter Maaten JM, Damman K, Hanberg JS, Givertz MM, Metra M, O'Connor CM, et al. Hypochloremia, diuretic

resistance, and outcome in patients with acute heart failure. *Circ Hear Fail.* 2016;9(8):1–9.

5. Testani JM, Hanberg JS, Arroyo JP, Brisco MA, ter Maaten JM, Wilson FP, et al. Hypochloraemia is strongly and independently associated with mortality in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(6):660–8.
6. Kazory A, Costanzo MR. The dynamic relationship between serum chloride and cardiorenal syndrome. *Rev Cardiovasc Med.* 2020;21(1):25–9.
7. Kondo T, Yamada T, Tamaki S, Morita T, Furukawa Y, Iwasaki Y, et al. Serial change in serum chloride during hospitalization could predict heart failure death in acute decompensated heart failure patients. *Circ J.* 2018;82(4):1041–50.
8. Cuthbert JJ, Pellicori P, Rigby A, Pan D, Kazmi S, Shah P, et al. Low serum chloride in patients with chronic heart failure: clinical associations and prognostic significance. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(10):1426–35.
9. Pons F, Lupón J, Urrutia A, González B, Crespo E, Díez C, et al. Mortalidad y causas de muerte en pacientes con insuficiencia cardiaca : experiencia de una unidad especializada multidisciplinaria. 2010;63(3):303–14.