



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

## INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN



**INCMNSZ**

Bloqueos cardíacos que ameritan colocación de marcapasos en  
pacientes con enfermedades reumatológicas y uso crónico de  
antimaláricos

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

**Ricardo Ríos Corzo**

TUTOR DE TESIS:

**Dr. Eduardo Carrillo Maravilla**

Ciudad de México, julio de 2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Título de tesis

**Bloqueos cardíacos que ameritan colocación de marcapasos en  
pacientes con enfermedades reumatológicas y uso crónico de  
antimaláricos**



**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA  
México, D.F.

---

**Dr. Sergio Ponce de León Rosales**  
**Director de Enseñanza INCMNSZ**

---

**Dr. Alfonso Gullías Herrero**  
**Subdirector de Servicios Médicos**  
**Profesor titular del curso de Medicina Interna**

---

**Dr. Eduardo Carrillo Maravilla**  
**Médico Adscrito a la Dirección Médica**  
**Tutor de tesis**

## ÍNDICE

1.	MARCO TEÓRICO .....	4
2.	JUSTIFICACIÓN.....	8
3.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	9
4.	OBJETIVOS.....	9
5.	HIPÓTESIS .....	9
6.	MATERIAL Y MÉTODOS .....	10
7.	RESULTADOS .....	11
8.	DISCUSIÓN .....	18
9.	CONCLUSIONES .....	22
10.	REFERENCIAS.....	22

## 1. MARCO TEÓRICO

La cloroquina fue sintetizada en 1934 en Alemania con el objetivo de dar profilaxis y tratamiento a la malaria. Después se agregaron indicaciones como tratamiento para enfermedades dermatológicas, sarcoidosis, fiebre Q y enfermedades reumatológicas. La hidroxicloroquina fue posteriormente introducida en 1955 con menor toxicidad y con similar eficacia<sup>1</sup>. Estos medicamentos antimaláricos son usados para el control crónico de enfermedades como artritis reumatoide (AR) y Lupus Eritematoso Sistémico (LES).

### **Farmacocinética y farmacodinamia**

Ambos medicamentos (cloroquina e hidroxicloroquina) tienen una farmacocinética similar. Son absorbidos 90% y muestran una alta biodisponibilidad. Se acumulan en células que contiene melanina (ojo, piel), en órganos (pulmón, hígado, riñón, corazón) y en músculo esquelético. Tienen una vida media larga (30-60 días), un volumen de distribución elevado (116-285 L/kg), y una distribución muy lenta entre plasma y tejidos. La mejoría clínica con su uso es logrado hasta en meses y el grado de secuestro en órganos es alto (y reversible de forma parcial)<sup>2</sup>. Aunque no se haya vuelto a consumir, permanece detectable en la orina por años.

Son parte de las 4-aminoquinolinas y pertenecen a la clase de drogas anfifílicas catiónicas, que son caracterizadas por una estructura en anillo hidrofóbica y una cadena lateral hidrofílica con un grupo amino catiónico. Tienen unión preferencial por fosfolípidos, con acumulación en lisosomas que genera un cambio en el pH e inhibición directa de las enzimas lisosomales que llevan a falla en la degradación intracelular con acumulación de productos metabólicos patológicos (especialmente fosfolípidos y glicógeno)<sup>2</sup>. Esto se aprecia ultraestructuralmente como cuerpos de inclusión membranosos lamelares o como cuerpos curvilíneos en citoplasma<sup>3</sup>.

### **Uso en enfermedades reumatológicas**

Los antimaláricos tienen un efecto inmunomodulador. Los mecanismos de acción propuestos en el sistema inmune incluyen interferencia con la acidificación

lisosomal e inhibición de la proteólisis, quimiotaxis, fagocitosis y presentación de antígeno, disminuir la producción de citocinas (IL-1 e IL-6), inhibición del fosfolipasa A1, bloqueo de reacciones cutáneas por luz UV, estabilizador de ADN, inhibición de señalización por calcio en receptores de células B y T e inhibición de metaloproteinasas<sup>4</sup>. Tiene efecto hipoglicemiante, provoca disminución de colesterol, triglicéridos, colesterol LDL y peso y disminuye riesgo de trombosis<sup>4</sup>. Su uso crónico está asociado a menor tasa de recaídas, daño acral, manifestaciones trombóticas y mortalidad<sup>1,5,6</sup>. Por estos efectos importantes, es que La Liga Europea contra el Reumatismo recomienda para el tratamiento de Lupus Eritematoso Sistémico que todos los pacientes que no tengan contra indicaciones específicas lo usen<sup>8</sup>.

### **Efectos adversos**

Los efectos adversos iniciales que se puede observar son gastrointestinales y dermatológicos, pero no se asocian a daño permanente. Entre los efectos adversos con el uso crónico se encuentra la retinopatía irreversible, por lo cual existen recomendaciones de la administración y monitoreo del paciente con seguimiento oftalmológico<sup>8</sup>. La incidencia es de 2.6% con cloroquina y 0.3% con hidroxiclороquina, con uso de dosis estándar. Los factores de riesgo son duración de tratamiento de más de 5 años y una dosis acumulada de más de 1000 g para hidroxiclороquina y 460 g para cloroquina<sup>9</sup>.

En contraste, la neurotoxicidad y cardiotoxicidad es poco mencionada en la literatura<sup>2</sup>. La neurotoxicidad se presenta con hallazgos clínicos que generalmente involucran debilidad muscular proximal en las extremidades inferiores con reflejos osteotendinosos disminuidos sin alteraciones en la sensibilidad<sup>1</sup>. La incidencia es de 1 en 100 pacientes para cloroquina y 1.9 en 1000 pacientes años para hidroxiclороquina. La neurotoxicidad se puede manifestar después de un corto periodo de tiempo (5-7 meses) con dosis bajas acumuladas (70-80 g).

## Cardiotoxicidad

La incidencia es difícil de determinar debido a que es poco reportada y conocida. Es imposible calcular una incidencia debido a la falta de estudios sistemáticos y se debe asumir un número elevado de casos no detectados. Existen estudios en los que la cardiotoxicidad no fue documentada en electrocardiograma, problemas de conducción o arritmias<sup>10,11</sup>. En 4 estudios con seguimiento a largo plazo, no se encontró cardiotoxicidad por cualquiera de las sustancias<sup>12,13,14</sup>. Sin embargo, son estudios con pocos pacientes y poco seguimiento. Lo que se conoce actualmente de esta patología se basa en descripciones de casos individuales.

Los efectos a nivel cardíaco se manifiestan como miocardiomiopatía (con hipertrofia y fisiología de restricción) y anormalidades de la conducción<sup>2</sup>. Se describió por primera vez en 1971 como caso de miocardiopatía<sup>15</sup> y en 1978 como bloqueo de tercer grado que ameritó marcapasos<sup>16</sup>. La duración y dosis acumulada parecen ser factores determinantes. Un bloqueo de alto grado es posible que se manifieste previamente a la falla cardíaca congestiva.

Al momento, se tiene registro en publicaciones de 47 pacientes con cardiotoxicidad definitiva por antimaláricos al ser diagnosticados por biopsia endomiocárdica o de tejido completo (autopsia o al trasplante) con hallazgos compatibles con intoxicación (cuerpos de inclusión membranosos lamelares o como cuerpos curvilíneos en citoplasma)<sup>2</sup>. Principalmente son mujeres (mayor prevalencia de enfermedades reumatológicas que ameritan tratamiento crónico con anti maláricos como LES y AR), edad joven (31-81 años), dosis acumulada variable (15-5040 g) y duración de tratamiento variable (2-35 años). Sin embargo, predomina esta manifestación después de dosis altas acumuladas y consumo prolongado (bloqueos auriculoventriculares 7 años con 720 g y cardiomiopatía con 14 años/1640 g). La manifestación inicial puede ser como falla cardíaca crónica, aguda o síncope<sup>1,2</sup>.

Se ha descrito también los casos de 30 pacientes con bloqueo auriculoventricular de tercer grado, además de prolongación del intervalo QT, inversión de la onda T, depresión del segmento ST y arritmias ventriculares malignas<sup>1</sup>. Es posible que al

no ser un efecto adverso ampliamente conocido, no se considere como causa en varios casos en los que ocurre, e incluso se continúe el medicamento.

Los estudios electrofisiológicos muestran en algunos pacientes un problema de conducción con localización infra-hisiana. La evolución de bloqueo sigue un patrón típico, con el desarrollo de bloqueo de rama derecha y bloqueo fascicular anterior izquierdo antes del desarrollo del bloqueo auriculoventricular de tercer grado. También se ha descrito como efecto tóxico el desarrollo de síndrome de seno enfermo<sup>1</sup>.

Confirmar la etiología del daño causado por anti maláricos es difícil por el amplio panorama de diagnósticos diferenciales y porque la clínica no es específica. La determinación de niveles de cloroquina sérica no es una buena forma de determinar su toxicidad debido a su compleja farmacocinética y su variación inter individual. Existen ciertos cambios en imagen que se han reportado, por ejemplo en ecocardiografía la hipertrofia septal o biventricular que se acompaña de un patrón anormal de la pared libre que asemeja amiloidosis o enfermedad de Fabry<sup>17</sup>. Se puede observar cardiomiopatía restrictiva, disfunción diastólica, falla sistólica y combinación sistólica-diastólica. En resonancia magnética se presenta reforzamiento de gadolinio tardío septal o en una distribución no coronariana, lo cual sugiere un efecto dañino directo de los antimaláricos al sistema de conducción<sup>18</sup>.

Al microscopio de luz presentan vacuolas extensas en el citoplasma con material granular de inclusión positivo para tinción PAS, lo que le da la apariencia de hipertrofia. Con microscopía electrónica, se observan cuerpos de inclusión lamelares o curvilíneos (organelos y membranas pobremente digeridas).

En el diagnóstico diferencial de la cardiomiopatía inducida por anti-maláricos se encuentra actividad de la propia enfermedad de tejido conectivo (LES, AR, dermatomiositis, polimiositis), miopatía por esteroide, enfermedad cardiaca hipertensiva, enfermedad coronaria, enfermedades de almacenamiento (enfermedad de Fabry, enfermedad de Niemann-Pick, cardiomiopatía inducida por amidoarona, amiloidosis) e inflamatorias (miocarditis viral o vasculitis). El diagnóstico de cardiomiopatía por anti-maláricos se debe sospechar cuando



existe el consumo y es confirmado al realizar biopsia endomiocárdica<sup>1</sup>. De forma general, al Lupus Eritematoso Sistémico o la Artritis Reumatoide no se relacionan a bloqueos cardiacos de alto grado como manifestación. El curso puede ser asintomático por un largo periodo de tiempo y se puede inicialmente culpar a la enfermedad reumatológica de base.

Debido a que no se presenta de forma tan común, no existe un perfil de riesgo. No se ha podido detectar valores predictivos para estimar el riesgo de cardiotoxicidad con lo que se conoce hasta el momento (edad, género, duración de tratamiento, dosis acumulada), por lo que otros factores (como genética, función metabólica) puede jugar un rol significativo<sup>1</sup>.

## 2. JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades reumatológicas se atienden cotidianamente en nuestra institución por ser centro de referencia nacional. Como se comentó previamente, el uso de antimaláricos en estos pacientes es común dado sus amplios beneficios. La información que se puede obtener sobre la cardiotoxicidad, y en específico sobre bloqueos cardiacos que ameriten mayor terapia como marcapasos, se obtiene a través de reporte de casos. Esto ocurre debido a que es un padecimiento que se presenta poco frecuente. Aunado a que es poco conocido, por lo que es poco considerado como etiología cuando se llega a presentar este tipo de bloqueo. Aumentar la cantidad de casos reportados de esta patología enriquecerá nuestro conocimiento de la misma, lo cual facilitará encontrar datos sólidos sobre su incidencia, prevención y pronóstico. Por dicha razón, el propósito de esta investigación es caracterizar los casos de bloqueos cardiacos que requieren marcapasos en pacientes con enfermedades reumatológicas con uso de anti-maláricos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

### 3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

La pregunta de investigación que motivó la realización de este estudio y la cual buscamos resolver es la siguiente:

- ¿Cuáles son las características de los pacientes que presentan bloqueos cardíacos que requieren marcapasos en pacientes con enfermedades reumatológicas con uso de anti-maláricos?

Buscamos describir las características clínicas al momento del estudio, actividad previa de la enfermedad de base, nivel de actividad al diagnóstico del bloqueo, abordaje diagnóstico y pronóstico.

### 4. OBJETIVOS

El objetivo general de la investigación es describir las características de los pacientes con enfermedades reumatológicas que presentan esta complicación rara relacionada al consumo de antimaláricos.

Como objetivos específicos se planteó lo siguiente:

- Describir las características de los pacientes (cuadro clínico del bloqueo, enfermedades de base, laboratorios)
- Describir la evolución de la enfermedad reumatológica (previo y nivel de actividad al diagnóstico del bloqueo)
- Analizar la cantidad de casos en nuestra institución
- Describir si existían cambios en el electrocardiograma previo al diagnóstico de bloqueo que ameritó marcapasos
- Especificar el pronóstico de estos pacientes
- Determinar la dosis acumulada de antimalárico que tenían estos pacientes

### 5. HIPÓTESIS

La hipótesis de este trabajo es que el bloqueo cardíaco que amerita marcapasos, como parte del espectro de cardiotoxicidad por antimaláricos en pacientes con enfermedades reumatológicas, es poco común en el INCMNSZ, que es centro de referencia nacional para Reumatología.

## 6. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo observacional descriptivo de un solo centro. Se inició con una búsqueda en la base de datos del archivo clínico del INCMNSZ para identificar a todos los pacientes con diagnóstico de enfermedades reumatológicas (LES, AR, dermatomiositis, polimiositis, enfermedad mixta de tejido conectivo) con seguimiento en el Instituto durante el periodo comprendido de 1964-2019 (periodo de existencia de archivos en la base de datos). Posteriormente se seleccionaron a los que tenían registrado bloqueo cardiaco de alto grado o colocación de marcapasos. Se revisaron los expedientes para verificar que cumplieran con los criterios de inclusión y una vez seleccionados se recabó la información de cada evento.

### Criterios de inclusión

- Pacientes con registro en el INCMNSZ
- Edad mayor de 18 años
- Diagnóstico de enfermedad reumatológica de acuerdo a criterios actuales y confirmado por el servicio de reumatología del instituto
- Para incluir a un paciente tenía que presentar un bloqueo cardiaco sin causa isquémica que requiriera manejo con marcapaso permanente
- Consumido de antimaláricos de forma previa al bloqueo

### Criterios de exclusión

- Que no tuviera alguna enfermedad reumatológica
- Pacientes con bloqueos sin ameritar marcapasos permanente
- Pacientes con causa establecida del bloqueo como isquemia miocárdica
- Pacientes sin consumo de antimalárico de forma previa al diagnóstico del bloqueo
- Seguimiento del paciente menor a 1 año.

### Criterios de eliminación

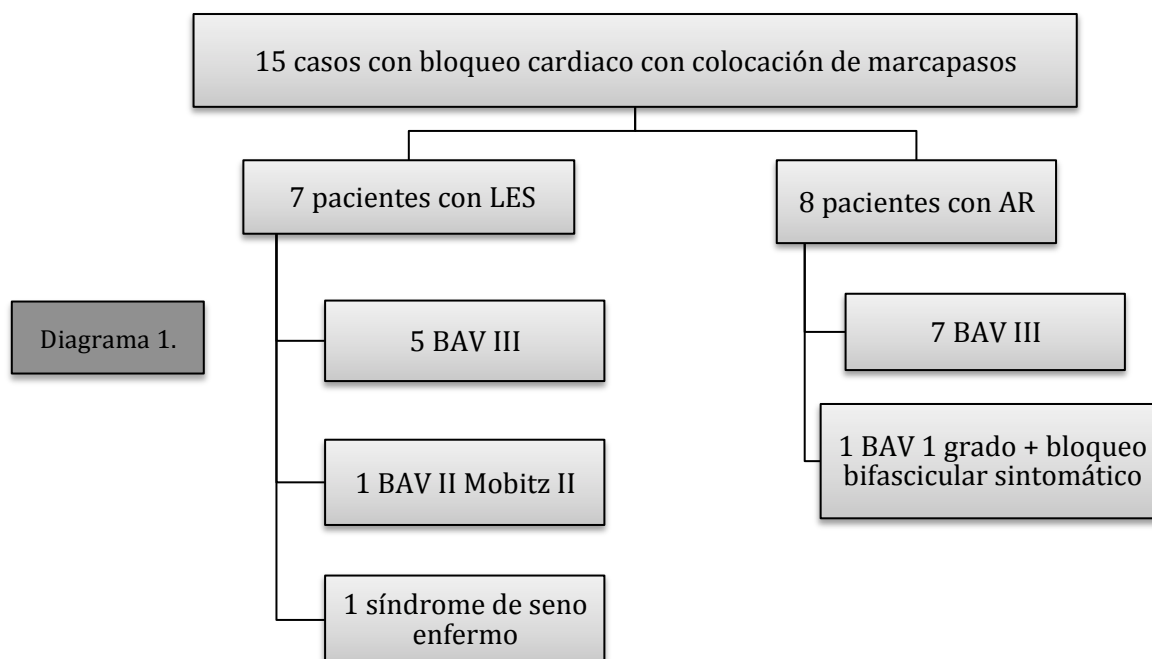
- Se eliminaron a los pacientes con información insuficiente en el expediente.

Una vez seleccionada la muestra, se recolectó información sobre los pacientes como edad, comorbilidades al momento del diagnóstico del bloqueo cardiaco, la función renal basal, las características del bloqueo (incluyendo tipo, síntomas), el estatus de la enfermedad al momento del evento de acuerdo a escalas validadas, actividad previa y posterior de la enfermedad reumatológica de base, el tratamiento inmunosupresor y general, estudios de laboratorio al evento (biometría hemática, reactantes de fase aguda), laboratorios inmunológicos previos, evolución posterior al bloqueo y electrocardiograma previo al diagnóstico del bloqueo.

El análisis estadístico incluyó estadística descriptiva con número y/o porcentaje para variables categóricas y media o mediana según cada caso para las variables continuas.

## 7. RESULTADOS

Se reportó por parte de archivo del instituto el registro de 9792 pacientes con Artritis Reumatoide y 5580 de Lupus Eritematoso Sistémico del periodo de 1964 a 2019 (periodo de existencia de archivos en la base de datos), con un total de 11756 pacientes. De estos, se obtuvo 15 casos con bloqueo cardiaco que ameritó colocación de marcapasos definitivo. No se encontraron pacientes con bloqueo cardiaco con colocación de marcapasos en pacientes con dermatomiositis, polimiositis o enfermedad mixta de tejido conectivo. La enfermedad reumatológica de base fue en 7 pacientes LES (2 pacientes tenían también AR) y en 8 pacientes AR (sin considerar a las pacientes con LES). Se reportó bloqueo auriculo-ventricular (BAV) de tercer grado (III) en 12 casos, bloqueo auriculo-ventricular de segundo grado Mobitz II en 1 caso, síndrome de seno enfermo (bradi-taquicardia sintomáticas y taquicardia atrial con pausa de hasta 2.9 segundos) en 1 caso y 1 caso de bloqueo auriculo-ventricular de primer grado con bloqueo bifascicular (bloqueo de rama derecha del haz de hiz y bloqueo del fascículo anterior del haz de hiz) sintomático (síncope recurrentes). En el diagrama 1 se dividen los bloqueos de acuerdo a enfermedad reumatológica de base.



De los pacientes, el 86.6% (13 pacientes) eran mujeres y 13.3% hombres (2 paciente con AR), la mediana de edad al diagnóstico del bloqueo cardiaco fue de 55.4 años (rango entre 38 a 79.8 años) y la mediana de años de evolución de la enfermedad reumatológica fue de 17.39 años (rango entre 4.8 a 35.14 años).

Como comorbilidades se observó Hipertensión Arterial Sistémica en 6 pacientes, Diabetes Mellitus tipo 2 en 2 pacientes, Obesidad en 0 pacientes, Sobrepeso en 4 pacientes, Síndrome de Sjögren en 4 pacientes, Historia de nefritis lúpica en 2 pacientes, Infección Crónica por virus de Hepatitis C en 2 pacientes, antecedente cardíaco solo 1 paciente con LEG que tenía la historia de pericarditis (no se encontró antecedente de miocarditis, falla cardiaca, infarto agudo al miocardio, angina de pecho), entre otras comorbilidades (véase tabla 1). Seis pacientes tenían tabaquismo positivo, con un índice tabaco promedio de 7.08 (rango entre 0.1 a 20). De los pacientes, ninguno tenía hipercolesterolemia (niveles arriba de 200 mg/dl), ninguno tenía LDL >130 mg/dl y 3 pacientes tenían triglicéridos entre 150-200 mg/dl y solo uno en 209 mg/dl.

<b>Tabla 1. Comorbilidades.</b>	
Hipertensión Arterial Sistémica	40% (6)
Tabaquismo	40% (6)
Diabetes Mellitus tipo 2	13.3% (2)
Dislipidemia	26.6% (4)
Sobrepeso/Obesidad	26.6% (4)
Osteoartrosis	20% (3)
Síndrome de Sjögren	26.6% (4)
Historia de nefritis lúpica	13.3% (2)
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	0% (0)
Infección Crónica por virus de Hepatitis C	13.3% (2)
Tuberculosis latente	6.6% (1)
Historia de Cáncer de Mama	6.6% (1)
Enfermedad Renal Crónica KDIGO 5	0% (0)
Síndrome Anti-fosfolípidos	0% (0)
Historia de pericarditis	6.6% (1)
Hipotiroidismo	0%(0)
Osteoporosis	40%(6)

Las pacientes con LES tenían actividad previa manifestada principalmente como actividad constitucional (5 pacientes), hematológica (linfopenia) (4 pacientes), musculo-cutánea (5 pacientes), articular (6 pacientes) y vasculitis (3 pacientes). Solo una paciente tuvo síndrome nefrótico que requirió bolos de ciclofosfamida. Ninguna tuvo actividad pulmonar, neurológica o cardíaca. El índice de actividad de la enfermedad en LES (SLEDAI-2K) es una escala que ayuda al clínico a determinar la actividad de la enfermedad en 9 órganos/sistemas, con un valor máximo de 105, con un valor arriba de 5 se asocia a cambio de tratamiento. El SLEDAI-2k de los pacientes fue bajo, como media en 2.1 puntos (rango entre 0-4), por lo que no fue necesario cambiar tratamiento de base en estas pacientes. El índice de daño crónico de la SLICC evalúa el daño permanente que ha ocurrido en los pacientes después del diagnóstico de LES. Toma en cuenta 41 puntos que evalúan a 12 órganos. Al momento del diagnóstico del bloqueo, los

pacientes tenían un índice de daño crónico (SLICC) bajo, como media de 1.7 puntos (rango entre 0-5). El daño con mayor presencia fue cataratas. En la tabla 2 se muestran los resultados.

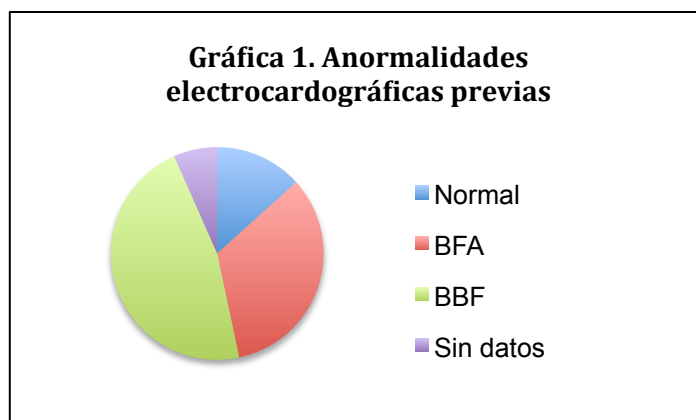
<b>Tabla 2. Resultado de SLEDAI-2K y daño crónico por SLICC</b>		
<b>Paciente</b>	<b>SLEDAI-2K</b>	<b>SLICC</b>
Paciente 1	4	5
Paciente 2	2	0
Paciente 3	3	2
Paciente 4	0	0
Paciente 5	2	0
Paciente 6	0	4
Paciente 7	4	1

En los pacientes con AR, la actividad de la enfermedad al momento del diagnóstico del bloqueo se evaluó con la escala DAS-28 (VSG o PCR). El DAS-28 de los pacientes fue variado, con una media de 3.3 (actividad moderada), por falta de datos no se pudo calcular en 1 paciente. En la tabla 3 se muestran las diferentes medidas de la escala DAS-28 y actividad previa de la enfermedad.

<b>Tabla 3. Resultado de DAS-28 y actividad previa</b>			
<b>Paciente</b>	<b>Resultado</b>	<b>Actividad</b>	<b>Actividad previa</b>
Paciente 1	2.7	Baja	Subluxación atlanto-axoidea con fijación, remplazo articular de cadera derecha
Paciente 2	5.3	Alta	Hallux valgus bilateral PO resección de cabezas metatarsianas, hepatotoxicidad por metotrexato
Paciente 3	1.9	Remisión	Deformidad articular importante, difícil control por toxicidad medicamentosa
Paciente 4	4.3	Moderada	Artroplastía total de rodilla izquierda

Paciente 5	NA	NA	Buena evolución, adecuado control
Paciente 6	3.7	Moderada	Artritis de difícil control, presentó vasculitis y livedo reticularis
Paciente 7	2.4	Remisión	Poco apego a tratamiento, deformidades articulares, artroplastia total de rodilla izquierda
Paciente 8	3.2	Moderada	Buena evolución, adecuado control

En 14/15 pacientes se tenía un electrocardiograma previo al bloqueo. En este estudio de gabinete, se observó ritmo sinusal sin alteraciones agregadas en 2 pacientes (13.3%) y en el resto de los 12 pacientes (86.6%) se observó alguna anomalía. Entre estas se encontró bloqueo del fascículo anterior (BFA) en 5 pacientes (33.3%) y bloqueo bifascicular (bloqueo de rama derecha del haz de his con bloqueo del fascículo anterior de la rama izquierda del haz de his, BBF) en 7 pacientes (46.6%). Véase gráfica 1.



La clínica que los pacientes presentaron al acudir a urgencias fue reportada como disnea en 4 pacientes, síncope en 13 pacientes, dolor torácico en 4 pacientes, mareo en 6 pacientes y astenia/adinamia en 1 paciente. Como complicación, 2 pacientes presentaron para cardio-respiratorio con salida a ritmo del bloqueo.

En general, 5 pacientes consumieron hidroxicloroquina y cloroquina y el resto exclusivamente un fármaco (2 paciente con hidroxicloroquina y 8 con cloroquina).

La dosis promedio consumida de hidroxicloroquina fue de 719.84 g (rango entre



22 a 2608.1 g) y de cloroquina 522.3 g (rango entre 36 a 1186.9 g). Los años de consumo de antimalárico promedio fue de 10.6 años (rango de 0.5 a 22.8 años).

De los pacientes con LES, 3 pacientes consumieron hidroxiclороquina y cloroquina y el resto exclusivamente un fármaco (1 paciente con hidroxiclороquina y 3 con cloroquina). La dosis promedio consumida de hidroxiclороquina fue de 1176 g (rango de 373.6 a 2608.1 g) y de cloroquina 539.9 g (rango de 36 a 874.2 g). Los años de consumo de antimalárico promedio fue de 13.38 años (rango de 7.4 a 22.8 años).

De los pacientes con AR, 2 consumieron hidroxiclороquina y cloroquina y 6 únicamente un antimalárico (1 con hidroxiclороquina y 5 con cloroquina). La dosis promedio consumida de hidroxiclороquina fue de 111.67 g (rango de 36.4 a 276.6 g) y de cloroquina fue de 507.34 g (rango de 36.4 a 1186.9 g). Los años de consumo de antimalárico promedio fue de 8.25 años (rango de 0.45 a 21.68 años). Para una comparación, véase tabla 4.

<b>Tabla 4. Consumo de antimaláricos</b>			
	<b>Cloroquina</b>	<b>Hidroxiclороquina</b>	<b>Años de consumo</b>
<b>General</b>	553 g	931.9 g	11.9
<b>LES</b>	539.9 g	1286.1 g	14.3
<b>AR</b>	564.3 g	459.8 g	10.94

En cuanto a la suspensión del antimalárico, se realizó después del diagnóstico del bloqueo en 8 de los pacientes. El rango de tiempo posterior fue de 3 días a 5794 días. A 3 pacientes se le suspendió al diagnóstico sin reiniciarse y 4 pacientes lo tenían suspendido previo al diagnóstico del bloqueo (rango entre 494 a 9174 días previos).

Al evaluar la toxicidad por el consumo de antimalárico, se documentó algún tipo de toxicidad en 14/15 pacientes (93.3%). Se presentó depósitos en córnea en 11 pacientes (73.3%), maculopatía en 8 pacientes (53.3%), miopatía en 0 pacientes e hiperpigmentación de la piel en 3 pacientes (20%).

Los medicamentos que tomaban los pacientes con LEG son prednisona en 5 pacientes, azatioprina en 3 pacientes y metotrexate 1 paciente. En cuanto a los

pacientes con AR, prednisona en 4 pacientes, metotrexate en 4 pacientes, azulfidina en 1 paciente, AINE en 2 pacientes y leflunomida en 1 paciente.

Se realizó ecocardiograma en 11 pacientes. Se reportó fracción de eyección normal (FEVI>50%) y sin alteraciones en la movilidad en todos, disfunción diastólica en 3 pacientes, hipertrofia del ventrículo izquierdo en 2 pacientes, dilatación de cavidades derechas con probabilidad intermedia para hipertensión pulmonar en 1 paciente e hipertrofia septal en 1 paciente. No se reportó hipertrofia del ventrículo derecho. Se realizaron 4 pruebas de esfuerzos (2 pacientes con LES y 2 con AR) que se reportaron en 3 casos como negativa para isquemia y 1 como no concluyente por pobre desempeño físico (coronariografía sin lesiones). A 1 paciente con AR se complementó con angioTAC de coronarias que reportó score de calcio de 0 y coronarias sin lesiones. Se complementó con cardio-resonancia magnética en 3 casos, véase tabla 5.

<b>Tabla 5. Reporte de cardio-resonancia magnética</b>	
<b>Paciente 1 (LES)</b>	FEVI 62%, negativo para miocarditis, fracción de eyección del ventrículo derecho 56%, esclerosis leve aórtica, PSAP 32, sin realce tardío.
<b>Paciente 2 (LES)</b>	Cardiopatía dilatada de origen no isquémico, disfunción sistólica grave del ventrículo izquierdo, disfunción diastólica leve del ventrículo izquierdo, dilatación de la aurícula izquierda.
<b>Paciente 3 (AR)</b>	Infiltración química en segmento anterior, anteroseptal y lateral basal y medio de forma difusa parchada (realce tardío del mesocardio, respeta subendocardio), FEVI 65%, contractibilidad sin alteraciones de ventrículo izquierdo y derecho, fracción de eyección del ventrículo derecho 65%, septum sin alteraciones.

La paciente 1 continuó con el medicamento hasta que 4 años posterior al bloqueo desarrolló falla cardiaca. Se repitió la cardiorresonancia magnética que reportó miocarditis química, hipocinesia generalizada biventricular, edema y engrosamiento pericárdico, FEVI 45%, fracción de eyección del ventrículo derecho de 38%, ambas aurículas aumentada tamaño, reforzamiento tardío del miopericardio antero lateral. Se complementó con gamagrama que se reportó

como negativo para isquemia. Al paciente 2 se complementó con coronariografía que se reportó sin lesiones ni datos de isquemia.

A una paciente se tomó ecocardiograma control 12 años posterior al diagnóstico de bloqueo y suspensión del antimalárico. Se reportó mejoría de la FEVI (de 56% a 70%) y mejoría de la función diastólica. A otra paciente con estudio control a los 5 años posterior a la suspensión del medicamento reportó mejoría de la FEVI (67 a 80%) y mejoría de la función diastólica. A una paciente 13 años posterior al bloqueo y suspensión del antimalárico presentó falla cardíaca por lo que se realizó ECOTT que reportó FEVI 15% con miocardiopatía dilatada generalizada, se complementó con coronariografía que se reportó como normal.

Actualmente, 7 (46.6%) pacientes viven. En la última cita de seguimiento de los pacientes con AR, se presentaron sin datos de actividad y sin síntomas cardiovasculares. Una paciente presentó deterioro de capacidad funcional por cirrosis hepática. Los pacientes con LES, solo una paciente presentó posterior al bloqueo actividad de la enfermedad manifestada como musculocutánea y renal.

Se documentó en el expediente la muerte de 6 pacientes (40%). Las causas del fallecimiento fue por tromboembolia pulmonar masiva secundaria a cáncer broncogénico, choque séptico por artritis séptica protésica, choque hipovolémico por diarrea, status epilepticus por meningitis, enfermedad renal crónica terminal con criterios dialíticos de urgencias y desconocida (posterior a la colocación de marcapasos, regresó a urgencias en paro cardiorrespiratorio). Se perdió el seguimiento de 2 pacientes.

## 8. DISCUSIÓN

Con el surgimiento de nuevas terapias inmunológicas y tratamiento de los daños crónicos secundarios a las manifestaciones graves de LES o AR, estas enfermedades tienen un mejor pronóstico. Debido al mecanismo inmunomodulador de los antimaláricos, son recomendados de forma extensa en los pacientes para mantener la remisión, evitar recaídas y disminuir mortalidad<sup>7</sup>. Entre los efectos adversos de estos medicamentos, los más conocidos son los oftalmológicos y dermatológicos. La cardiotoxicidad es un tema aún de debate.

Entre los estudios realizados se han encontrado datos contradictorios. Lo que actualmente se conoce es basado en reporte de casos. Se han reportado 47 casos con biopsia (estándar de oro para el diagnóstico) que corroboró la toxicidad tisular por antimaláricos<sup>2</sup>. En estos casos, se observó que la presentación clínica más común es falla cardíaca aguda (tipo restrictiva) (77%) y una mortalidad de 45%. Por otro lado, Teixeira et al encontraron en pacientes con LES que el uso de cloroquina es protector para arritmias cardíacas. Analizaron el electrocardiograma de 317 pacientes con LES con una edad promedio de 40 años, duración de la enfermedad de 11.4 años y consumo de cloroquina en 69.7% con uso promedio de  $8.5 \pm 6.7$  años. Se encontró que la edad se asociaba a bloqueo auriculoventricular y prolongación del intervalo QTc. Se encontró una asociación negativa con el consumo de cloroquina ( $p=0.01$ ), y con regresión logística múltiple se observó que mayor tiempo de consumo se relacionaba con la ausencia de bloqueo auriculoventricular (OR 0.103 con IC 0.011-0.934)<sup>19</sup>. Sin embargo, es un estudio con una población reducida tomando en consideración lo raro que es la cardiotoxicidad. Además el estudio fue situado en un solo punto en la evolución de los pacientes. La duración del consumo de cloroquina es muy variado. Agregar más información sobre esta patología es importante para conocer este efecto adverso de los antimaláricos y poder sospecharlo cuando se presente (aún siendo tan raro).

El instituto es un centro de referencia nacional para enfermedades reumatológicas. Esto se demuestra por la gran cantidad de pacientes con LES y AR que llevan seguimiento. Del periodo de 1964 a 2019 se obtuvo un total de 11756 pacientes con LES o AR. A pesar del gran número de pacientes, únicamente cumplieron criterios de inclusión 15 pacientes. Dado la gran cantidad de pacientes con antimaláricos, es posible que la cardiotoxicidad este infra-diagnosticada.

Los síntomas iniciales con lo que se presentaron los pacientes son los clásicos para este tipo de bloqueos, es decir síncope, astenia, adinamia y disnea. Se observó en nuestro estudio que el diagnóstico del bloqueo auriculoventricular de tercer grado fue el más documentado (12/15 casos). La edad al diagnóstico era

de 55 años, la cual es temprana para este tipo de arritmia. Esto debido a que uno de los principales factores de riesgo para BAV III es la edad, donde predomina el diagnóstico después de los 60 años. Los pacientes reportados tenían bajo riesgo cardiovascular de forma general. Se encontró 40% con Hipertensión arterial sistémica pero con adecuado control, 40% con tabaquismo pero con índice de tabaco bajo, 26.6% con dislipidemia de los cuales era únicamente hipertrigliceridemia leve (sin casos de hipercolesterolemia) y 26.6% con sobrepeso (sin pacientes con obesidad). Casi todos (93.35%) los pacientes presentaban algún otro tipo de toxicidad por antimaláricos, como depósitos en córnea (73.3%), maculopatía (53.3%) e hiperpigmentación en la piel en 3 pacientes (20%). Estos datos hace sospechar que se traten de casos con una etiología específica (como toxicidad por medicamentos).

Llama la atención que 13 de los 15 pacientes tenían algún tipo de bloqueo previo. Con predominio del bifascicular en 7 casos (bloqueo de rama derecha con bloqueo del fascículo anterior de la rama izquierda) seguido por bloqueo del fascículo anterior en 5 casos. Esto sugiere que el bloqueo completo ocurre de forma descendente a través del tiempo. Lo que podría dar pauta a tomar electrocardiogramas seriados a los pacientes con antimaláricos, y tomar como medida preventiva suspenderlo cuando alcancen un bloqueo bifascicular para intentar prevenir más daño.

En cuanto a la dosis total de consumo de antimalárico es difícil de establecerlo, debido a que la mayoría consumieron tanto cloroquina como hidroxicloroquina y no existe una dosis comparable clara entre los dos. En cuanto a cloroquina la dosis promedio de consumo al diagnóstico del bloqueo fue de 553 g y de hidroxicloroquina 931.9 g, pero con una variación importante. El consumo en tiempo es largo en promedio con un resultado de 11.9 años, pero el rango es variable de 0.5 a 22 años. Por lo que no es posible establecer dosis o tiempo de ingesta adecuado para realizar tamizajes.

Durante el evento, los pacientes presentaban bajos índices de actividad tanto para LES (con la escala SLEDAI-2K cuyo valor máximo fue de 4 puntos) como para AR (con DAS28 con una media de 3.3). Esto señala que al diagnóstico del

bloqueo eran pacientes con adecuado control de la enfermedad reumatológica. Las pacientes con LES también tenían bajo índice de daño crónico de SLICC con media de 1.7 (rango 0-5), lo que señala que las actividades previas de la enfermedad habían sido controladas/menos graves como para no ocasionar daño permanente importante.

En los pacientes que se les realizó ECOTT, realmente este se reportó como sin alteraciones o mínimas. Lo cual concuerda con lo reportado sobre primero el desarrollo de bloqueos de alto grado y después falla cardíaca con hipertrofia septal. A los paciente que se les realizó cardiiorresonancia se encontró hallazgos similares a los reportados, como infiltración difusa y reforzamiento tardía sin distribución coronariana con gadolínico.

El pronóstico reportado en la literatura es variado. Se ha presentado 2 casos de falla cardíaca refractaria, en los cuales se requirió trasplante cardíaco a pesar de suspender el medicamento. De 40 casos descritos, 15 pacientes murieron, 7 no se conoce su curso y se describió mejoría en 13 casos (aunque tenían dosis acumuladas elevadas). No se ha descrito la regresión de bloqueo auriculoventricular completo por lo que siempre es necesario colocar marcapasos permanente<sup>2</sup>. A 4 pacientes se les hizo control con imagen (ECOTT o cardiiorresonancia) y se mostró mejoría en 2 pacientes y el resto presentaron empeoramiento del funcionamiento ventricular. En nuestra población 46.6% permanecen vivas, sin datos de actividad de la enfermedad de base, sin nuevos síntomas cardíacos y con el marcapasos normofuncional. El 40% falleció por causas no cardíacas directas ni por actividad de la enfermedad.

Este trabajo tiene varias limitaciones. La naturaleza retrospectiva del mismo es sin duda una de las principales, ya que la información obtenida para encontrar la etiología del bloqueo y su respectivo manejo se queda corta para descartar o diagnosticar cardiotoxicidad. Los pacientes fueron pobremente estudiados, la mayoría presenta ECOTT con pocas alteraciones (disfunción diastólica, hipertrofia del VI, FEVI conservada) pero solo se solicitó cardiiorresonancia a tres pacientes y ninguno tiene biopsia endomiocárdica aunque a algunos se les realizó coronariografía. Esto recalca que la toxicidad por antimaláricos no es

común sospecharla. Además como el instituto es un centro de referencia nacional, muchos pacientes al vivir fuera de la Ciudad de México no se atiendan las urgencias en el mismo. Esto delimita el número de casos de cardiotoxicidad por antimaláricos reportados en este estudio. El no documentarlos puede provocar que se siga recetando dichos medicamentos, empeorando el pronóstico. Se debe estudiar más extensamente esta complicación cuando se sospeche para lograr un entendimiento de la misma, incluyendo factores genéticos para determinar debido a qué se presenta tan esporádicamente en comparación a su amplio consumo.

## 9. CONCLUSIÓN

La cardiotoxicidad por antimaláricos es una entidad pobremente conocida y estudiada debido a lo poco común con lo que se presenta. Este trabajo agrega información a esta entidad rara incluso en nuestro instituto. Nuestro trabajo es el primer estudio en México que analiza las características clínicas de los pacientes que presentan probable cardiotoxicidad por antimaláricos. Los antimaláricos son ampliamente usados en la práctica clínica, por lo que al igual que con otros datos de toxicidad (piel, retina) es importante mantener vigilados a los pacientes para cuando presenten toxicidad de forma inicial (como en este estudio con bloqueos de fascículo que progresaron a bifascicular y finalmente a AV de tercer grado) y balancear la necesidad de continuar o suspender el medicamento. Se necesitan más estudios para identificar factores de riesgo para este evento y su prevención.

## 10. REFERENCIAS

1. Tonnesmann, E., & Kandolf, R. (2013). Chloroquine cardiomyopathy . *Immunopharmacology and Immunotoxicology* , 35 (3), 434-442.
2. Tselios, K., Deeb, M., & al., e. (2017). Antimalarial-induced cardiomyopathy: a systematic review of the literature. *Lupus* , 1-9.
3. Gérard JM, S. N.-D. (1973). Morphologic study of a neuromyopathy caused by prolonged chloroquine treatment. . *Eur Neurol* , 9, 363–379.
4. Ben-Zvi, I. (2012). Hydroxychloroquine: From Malaria to Autoimmunity. *Clinic Rev Allerg Immunol* , 42, 145-153.

5. Costedoat-Chalumeau N, H. J. (2007). Heart conduction disorders related to antimalarials toxicity: an analysis of electrocardiograms in 85 patients treated with hydroxychloroquine for connective tissue diseases. *Rheumatology* , 46, 808–810.
6. Shinjo SK, B. a. (2010). Antimalarial treatment may have a time-dependent effect on lupus survival: Data from a multi-national Latin American inception cohort. *Arthritis Rheum* , 62, 855–862.
7. Bertias GK, I. J. (2008). EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* , 67, 195-205.
8. Marmor MF, C. R. (2002). Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (A Report by the American Academy of Ophthalmology). *Ophthalmology* , 109, 1377–1382.
9. Marmor MF, K. U. (2011). Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* , 118, 415–422.
10. Wozniacka A, C. I. (2006). The cardiac safety of chloroquine phosphate treatment in patients with systemic lupus erythematosus: the influence on arrhythmia, heart rate variability and repolarization parameters. *Lupus* , 15, 521–525.
11. Costedoat-Chalumeau N, G. L. (2013). Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: Results of a French multicentre controlled trial (PLUS study). *Ann Rheum Dis* , 72, . 1786–1792.
12. Morand EF, M. P. (1992). Continuation of long term treatment with hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* , 51, 1318–1321.
13. Avina-Zubieta JA, G.-R. G. (1998). Long term effectiveness of antimalarial drugs in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* , 57, 582–587.
14. Jover JA, L. L. (2012). Long-term use of antimalarial drugs in rheumatic diseases. *Clin Exp Immunol* , 30, 380–387.
15. Hughes JT, E. M. (1971). Chloroquine myopathy. *Q J Med* , 40, 85–93 .
16. Edwards AC, M. T. (1978). Complete heart block due to chronic chloroquine toxicity managed with permanent pacemaker. *Br Med J* , 1, 1109–1110.
17. Iglesias Cubero G, R. R. (1993). Restrictive cardiomyopathy caused by chloroquine. *Br Heart J* , 69, 451–452.
18. Baccouche H, M. H. (2009 ). Diagnostic synergy of non-invasive cardiovascular magnetic resonance and invasive endomyocardial biopsy in troponin-positive patients without coronary artery disease. *Eur Heart J* , 30, 2869–2879.
19. Teixeira, R., Borba, E., & al., e. (2014). Evidence for cardiac safety and antiarrhythmic potential of chloroquine in systemic lupus erythematosus. *Europace. CLINICAL RESEARCH.* , 16, 887–892 .



