

**ARTÍCULO DE REVISIÓN****Medios diagnósticos y terapéuticos para el manejo de la miastenia gravis****Diagnosis and therapeutic techniques used for the management of myasthenia gravis**Yenia Barceló-Vázquez ¹ <https://orcid.org/0000-0003-1478-6545>Mónica de la Caridad Reyes-Tápanes ^{2*} <https://orcid.org/0000-0002-7298-311X>Ihosvany Ojito-Valdés ³ <https://orcid.org/0000-0002-2626-1773>¹ Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Filial de Ciencias Médicas Eusebio Hernández Pérez. Matanzas, Cuba.² Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Facultad de Ciencias Médicas Dr. Juan Guiteras Gener. Matanzas, Cuba.³ Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Filial de Ciencias Médicas Eusebio Hernández Pérez. Matanzas, Cuba. Policlínico Docente Juan Gualberto Gómez Ferrer. Los Arabos, Matanzas, Cuba.Autora para la correspondencia: monicart.est@infomed.sld.cu**Recibido:** 31 de octubre de 2020 **Aceptado:** 24 de enero de 2022
Publicado: 22 de mayo de 2022.

Barceló-Vázquez Y, Reyes-Tápanes MC, Ojito-Valdés I. traciclinas: Medios diagnósticos y terapéuticos para el manejo de la miastenia gravis. Med. Es. [Internet]. 2022 [citado: fecha de acceso];1(2). Disponible en: <http://www.revmedest.sld.cu/index.php/medest/editor/proofGalley/28/46>

RESUMEN

La miastenia gravis es un trastorno autoinmune de la transmisión neuromuscular, caracterizado por la producción de autoanticuerpos dirigidos principalmente a los receptores colinérgicos. Afecta la musculatura voluntaria produciendo fatiga y debilidad fluctuante. Su prevalencia ha aumentado dada la mejoría en el diagnóstico de la enfermedad. Debido a la similitud de síntomas con otros trastornos y a las conductas terapéuticas disponibles, los autores se propusieron caracterizar los medios diagnósticos y terapéuticos más actuales empleados para el manejo de la miastenia gravis. El diagnóstico es fundamentalmente clínico. Se apoya en técnicas exploratorias de cabecera, serológicas, electrofisiológicas, imagenológicas y de función pulmonar, que permiten su confirmación y la orientación de la línea



terapéutica más efectiva para cada paciente. Aunque no tiene cura, el pronóstico de la enfermedad es bueno. La terapéutica actual incluye tratamiento sintomático y quirúrgico mediante timectomía (los más eficaces), así como técnicas inmunosupresoras, inmunomoduladoras a corto plazo y de soporte.

Palabras clave: enfermedades autoinmunes; miastenia gravis; receptores colinérgicos; técnicas de diagnóstico neurológico; terapéutica.

SUMMARY

Myasthenia gravis is an autoimmune disorder of neuromuscular transmission characterized by the production of autoantibodies directed mainly at cholinergic receptors. It affects the voluntary muscles, producing fatigue and fluctuating weakness. Its prevalence has increased given the improvement in the diagnosis of the disease. Due to the similarity of symptoms with other disorders and the therapeutic behaviors available, the authors set out to characterize the most current diagnostic and therapeutic techniques used for the management of myasthenia gravis. The diagnostic is fundamentally clinical; it relies on bedside exploratory, serological, electrophysiological, imaging and pulmonary function techniques, which allow its confirmation and orientation of the most effective therapeutic line for each patient. Although there is no cure, the prognosis of the disease is good. Current therapy includes symptomatic and surgical treatment through thymectomy (the most effective), as well as immunosuppressive, short-term immunomodulatory and supportive techniques.

Key Words: Autoimmune Diseases; Myasthenia Gravis; Receptors, Cholinergic; Diagnostic Techniques, Neurological; Therapeutic.

INTRODUCCIÓN

La miastenia gravis (MG) es un trastorno autoinmune y crónico de la transmisión neuromuscular en cuya base se encuentra la producción de autoanticuerpos, dirigidos principalmente a los receptores de acetilcolina (RACH) de la placa motora, lo que conduce a su disminución en número, densidad y a la pérdida y simplificación de los pliegues en la membrana postsináptica. ⁽¹⁻⁴⁾

Se traduce episodios de fatiga y debilidad fluctuante de los músculos esqueléticos, en particular los inervados por los núcleos motores del tronco encefálico, que se manifiestan durante la actividad continuada y mejoran con reposo y administración de drogas anticolinesterásicas. ^(5,6,7)

Se estima una incidencia global anual de entre ocho y diez nuevos casos por cada millón de habitantes, y una prevalencia de 150 a 250 casos por



millón de habitantes, ⁽³⁾ que ha incrementado debido a los avances en el diagnóstico y tratamiento de esta entidad. ⁽⁸⁾

En regiones tropicales se ha informado una prevalencia de 4,7 por millón de habitantes, aunque en realidad son pocos los estudios realizados en este sentido. En Cuba, en el año 1996 se encontró una prevalencia de 29,2 por millón de habitantes. ⁽⁹⁾

La MG afecta tanto a hombres como a mujeres y aunque puede hacerlo en cualquier edad, se reconoce más frecuentemente en mujeres entre 20 y 40 años y en los hombres entre 50 y 80 años. ⁽¹⁰⁾ En raras ocasiones comienza durante la infancia, no obstante, se ha demostrado que afecta a un 10-15 % de niños menores de 15 años en Europa. ^(3,4, 11)

Se desconoce la causa exacta por la cual ocurre el fenómeno autoinmunitario. Existe una teoría que plantea que tiene relación con la disfunción tímica, pues en esta glándula ocurren los procesos de selección positiva y negativa como parte de la maduración de los linfocitos T y el logro de la tolerancia central que, de estar alterada, ocasiona una respuesta intensa contra los RCh. Asimismo, en estos centros germinales las células B generarían los anticuerpos anti RCh. ^(12,13)

En la MG con anticuerpos anti RCh se pueden encontrar anomalías tímicas. ⁽¹²⁾ El 65 % de las personas presentan hiperplasia de la glándula y aproximadamente un 10 % presentan un timoma, que suele ser maligno en casi la mitad de los casos. También se encuentra frecuentemente en personas con otros trastornos autoinmunitarios, como la artritis reumatoide o la tiroiditis de Hashimoto. ⁽²⁾

Los primeros síntomas de la MG comienzan habitualmente con afectación de los músculos oculares, como diplopía o ptosis palpebral. La debilidad puede limitarse a los músculos oculares por largo tiempo o implicar también a los músculos bulbares que controlan la masticación, salivación o articulación. El problema afecta selectivamente los músculos oculares en más de un 15 % de los pacientes, pero casi siempre se generaliza. ^(2, 5,14,15)

Puede manifestarse de manera diferente en cada paciente, pero suele evolucionar progresivamente o en brotes separados por remisiones o exacerbaciones espontáneas de duración variable, con tendencia a la estabilización en las formas crónicas. Factores como el calor, la ingesta de alcohol, betabloqueadores o medicamentos con potencial bloqueo de la unión neuromuscular también pueden producir exacerbaciones. ^(5,14,16)

No existe cura para esta enfermedad, pero el tratamiento puede ayudar a aliviar los signos y síntomas como: la debilidad de los músculos de brazos o piernas, la visión doble, los párpados caídos y las dificultades para hablar, masticar, tragar y respirar. ^(12,17)



A pesar de que estos pacientes tienen una esperanza de vida considerada entre parámetros normales, su calidad tiende a ser inferior y en situaciones de estrés, como infecciones o cirugía, puede producirse un empeoramiento conducente al fallo respiratorio y amenazar la vida. ^(5,6,18)

Debido a que muchas veces el diagnóstico de esta enfermedad se retrasa puesto que sus síntomas y signos pueden asociarse a otras más comunes, en lo complejo del manejo de estos pacientes como consecuencia de la inexistencia de un tratamiento eficaz capaz de curarla, y de la amplia variedad de profesionales de la salud implicados en las conductas terapéuticas a seguir tras el diagnóstico, se hace necesaria una actualización sobre el tema. Por ello, el objetivo de la presente revisión es: caracterizar los medios diagnósticos y terapéuticos más actuales empleados para el manejo de la miastenia grave.

DESARROLLO

El enfoque diagnóstico de la MG es fundamentalmente clínico, pues se centra en confirmar el cuadro establecido por el historial médico del individuo y los hallazgos típicos durante el examen físico y neurológico de sus destrezas mentales, además de los síntomas que aporta el paciente durante la entrevista médica. ^(12,19)

Dada la similitud de los síntomas y signos de la miastenia con los de otras entidades de afectación neurológica, es fundamental la realización de un riguroso interrogatorio y examen físico para arribar a un diagnóstico temprano que conduzca a un tratamiento oportuno. Herrera Lorenzo O et al ⁽⁵⁾ insisten en la importancia de este método.

Complementarias al interrogatorio y el examen físico, existen las llamadas pruebas diagnósticas de cabecera, fáciles de realizar y relativamente sensibles, entre las cuales se encuentran:

Prueba de edrofonio: requiere la administración intravenosa del estimulante nervioso cloruro de edrofonio o Tensilon(r), medicamento que bloquea la degradación de la acetilcolina y aumenta temporalmente los niveles de esta en las uniones neuromusculares. Su sensibilidad se encuentra en el rango de 80 a 90 %. ^(12,18,20)

Se emplea para determinar la fuerza muscular solo en aquellos pacientes con ptosis u oftalmoparesia, en quienes la mejoría transitoria posterior a la infusión del fármaco puede observarse fácilmente. De forma análoga se realiza la prueba de Neostigmina, con igual explicación fisiopatológica y valor predictivo. En algunos casos de MG anti-MuSK puede ser negativo. ^(19,21)

Test del hielo: puede emplearse en pacientes con ptosis, especialmente aquellos con alto riesgo de complicaciones con la prueba de edrofonio, y en aquellos que no presenten debilidad muscular extraocular dado que se



basa en el principio fisiológico de mejorar la transmisión neuromuscular a temperaturas musculares inferiores. Los músculos del párpado se enfrían más fácilmente con la aplicación de hielo. ⁽¹²⁾

Como medios diagnósticos para la confirmación de laboratorio de MG se consideran pruebas serológicas para demostrar la presencia de autoanticuerpos RACH o MuSK (contra la tirosina cinasa receptora específica del músculo). ⁽¹⁹⁾

Los anticuerpos anti RACH aparecen en aproximadamente el 85 % de los pacientes con enfermedad generalizada y hasta en un 50 % de pacientes con miastenia ocular. Esencialmente, todos los pacientes con MG y timoma son seropositivos para estos anticuerpos. El valor predictivo negativo del timoma en ausencia de anticuerpos de acetilcolina es alto 99,7. Por otra parte, los anticuerpos anti MuSK están presentes en un 38-50 % de aquellos con MG generalizada que son negativos a RACH. Existe un grupo de pacientes con análisis estándar negativos para anticuerpos RACH y MuSK, que poseen mayor propensión a las manifestaciones puramente oculares de la enfermedad que los seropositivos. ⁽¹⁹⁾

Recientemente se han descrito los anticuerpos anti LRP4 (lipoproteína 4 asociada al receptor de lipoproteínas de baja densidad), causantes de MG por medio de mecanismos relacionados con el sistema de complemento y la disminución o bloqueo de la señalización del complejo agrin/LRP4/MuSK. De esta manera se ven alterados el desarrollo embrionario de la unión neuromuscular y la sinapsis postnatal, lo que vuelve la unión neuromuscular menos estable y más dispersa la localización de los RACH. ^(12,19)

Como exploraciones diagnósticas para evaluar la transmisión neuromuscular se llevan a cabo estudios electrofisiológicos como: el Test de Estimulación Repetitiva del Nervio y la Electromiografía de Fibra Simple (EMG por sus siglas en inglés). ^(2,6,11)

El Test de Estimulación Repetitiva del Nervio tiene una sensibilidad del 53-100 % para la MG generalizada y del 10-17 % para la MG ocular), y consiste en la aplicación de bajas frecuencias por varios segundos en dos nervios motores, uno distal y otro proximal. ⁽²²⁾ Para que sea positiva la prueba se debe producir una disminución de al menos un 10 % de la amplitud del potencial de la placa terminal. ⁽²⁰⁾

La EMG mide el potencial eléctrico de las fibras musculares al ser estimuladas con impulsos eléctricos para detectar anomalías de la transmisión sináptica entre ambas estructuras. En el caso de los pacientes miasténicos, se manifiesta la ineficiencia ante estímulos eléctricos repetidos. ⁽¹²⁾

Debe descartarse siempre la existencia de una tumoración del timo mediante técnicas de diagnóstico por imagen como son la tomografía



axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RNM), estudiar la función tiroidea y descartar la presencia de otras enfermedades autoinmunes. ⁽⁶⁾

Por último, pero no menos importante, una prueba especial llamada prueba de la función pulmonar, permite medir la fuerza de la respiración y así mismo a predecir si pueden presentarse fallas en la respiración y conducir a una crisis miasténica. ⁽¹²⁾

Tratamiento

La terapéutica disponible para el manejo de la MG busca disminuir los síntomas para que los pacientes puedan realizar una vida normal. Para determinar el tratamiento más efectivo han de considerarse cuáles son los músculos afectados, su grado de debilidad, el anticuerpo responsable o a la enfermedad tímica asociada. ^(23,24)

Estas condiciones permitirán al médico obtener un diagnóstico preciso que conduzca a una o varias de las siguientes líneas terapéuticas disponibles: tratamiento sintomático, inmunosupresor, inmunomodulador en situaciones graves y cirugía (tímectomía) en determinados casos.

Tratamiento sintomático

Se utilizan fármacos anticolinesterásicos pues bloquean la degradación de la acetilcolina por medio de la enzima colinesterasa en la unión neuromuscular. De esta manera, aumentan la disponibilidad del neurotransmisor. ^(6,11) La piridostigmina oral es el medicamento más usado. ^(3,25)

Aguirre F y Villa AM ⁽¹⁰⁾ en su trabajo: *Miastenia Gravis*. Registra de 190 casos en un centro único (2020), encuentra que el 19,5 % de los pacientes se controla exitosamente solo con tratamiento sintomático (la dosis promedio de piridostigmina fue de 336 mg/día).

Es importante precisar que esta constituye la terapia base sintomática más importante en el manejo de un paciente con miastenia. El tratamiento debe ser individualizado, acorde al estadio en que se encuentre la enfermedad en el momento del diagnóstico y por tanto los síntomas de cada paciente.

Tímectomía

Constituye la segunda opción terapéutica, tras los anticolinesterásicos, y consigue mejorías en aproximadamente el 85 % de los casos. ⁽⁶⁾ Se indica cuando existe un timoma o en pacientes sin timoma con MG generalizada con anti-RACH positivos. El beneficio esperable puede retrasarse incluso, años tras la cirugía. ⁽³⁾



La cirugía no está indicada en MG ocular pura ni en pacientes con miastenia anti MuSK o LRP4. La timectomía debe realizarse tan pronto como sea posible, pero no es una emergencia. Los pacientes deberán estar estables para someterse al tratamiento quirúrgico. ⁽³⁾

Tratamiento inmunosupresor

Los corticoides (prednisona, prednisolona) son los fármacos inmunosupresores de primera línea. Se utilizan en pacientes con síntomas de intensidad moderada en los que el tratamiento con mestinon resulta ineficaz. La dosis inicial recomendada en MG generalizada es de 1mg/kg/día con una dosis máxima de 90 mg/día, entre cuatro y ocho semanas. Tras lograrse una mejoría clínica significativa se recomienda realizar una pauta de tratamiento a días alternos entre cuatro y seis semanas, administrando 1mg/kg cada 48 h hasta alcanzar una dosis mínima eficaz. ⁽³⁾

Debe preverse la aparición de posibles efectos secundarios (hiperglucemia, retención de líquidos, hipertensión arterial, riesgo de glaucoma, cataratas, nerviosismo, insomnio, osteoporosis, hemorragia gastrointestinal). En aquellos pacientes que requieren tratamiento crónico con estos fármacos, se recomienda iniciar también un fármaco inmunosupresor. ⁽³⁾

El fármaco de primera línea en este sentido es la azatioprina, inmunomodulador bien tolerado con escasos efectos adversos y el único permitido en caso de gestantes. El beneficio terapéutico se observa a los 6-12 meses de iniciado el tratamiento. ^(3,26,27)

Existen otros fármacos inmunosupresores en caso de que no resulte la azatioprina: micofenolatomofetilo, ciclosporina, metotrexate, tacrólimus, ciclofosfamida, rituximab (sobre todo en caso de MG anti MUSK). Recientemente, se aprobó el tratamiento con eculizumab (soliris) por vía intravenosa en pacientes con MG generalizada refractaria con anti RACH positivos. ^(3,6)

Aquellos pacientes que no responden a la administración de corticoesteroides requieren tratamiento con inmunoglobulina intravenosa o intercambio plasmático.

Tratamiento inmunomodulador a corto plazo

Indicado en aquellos pacientes con MG que sufren deterioro clínico agudo con afectación de la musculatura respiratoria o para estabilización previa a una timectomía. Pueden emplearse la plasmaféresis o inmunoglobulinas intravenosas. ⁽³⁾

La plasmaféresis es una técnica que actúa como filtrado de la sangre y facilita la eliminación de los anticuerpos anormales implicados en la MG, mientras que el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa es el



procedimiento contrario, que intenta la supresión general del sistema inmune y agregar anticuerpos de sangre donada. Ambas técnicas producen una mejoría clínica rápida y transitoria. ^(3,6,11)

Tratamiento de soporte

La actividad física en pacientes con MG estable puede ser beneficiosa (reduce la fatiga, aumenta la fuerza, mejora la movilidad y disminuye el riesgo cardiovascular) siempre que se realice con baja o moderada intensidad, durante los momentos del día con menos fatiga muscular y con períodos de descanso. ⁽³⁾

Una vez conocidas las opciones terapéuticas disponibles en la actualidad, pudieran establecerse determinadas pautas a seguir ante un paciente con miastenia gravis:

1. Iniciar el tratamiento con fármacos anticolinesterásicos.
2. Si no se logra el estado de mínima manifestación sintomática debe combinarse con glucocorticoides orales.
3. Si el uso de corticoides no resulta en buen control de síntomas o es necesaria una dosis alta, debe iniciarse tratamiento con un ahorrador de corticoides como azatioprina.
4. La timectomía debe realizarse prontamente en los casos que la requieran (hiperplasia o tumor del timo) y para ello el paciente debe tener un control óptimo de la enfermedad previa a la cirugía.
5. Para lograr dicha estabilización ha de emplearse una de las técnicas inmunomoduladoras a corto plazo.
6. El tratamiento de soporte debe acompañar al paciente durante toda la evolución de su enfermedad, dada su cronicidad.

CONCLUSIONES

El diagnóstico de la miastenia gravis es fundamentalmente clínico. Se apoya en técnicas exploratorias de cabecera, serológicas, electrofisiológicas, imagenológicas y de función pulmonar. Permiten la confirmación de la impresión diagnóstica y la orientación de la línea terapéutica más efectiva para cada paciente. Aunque no tiene cura, el pronóstico de la enfermedad es bueno, pues permite el alivio sintomático mediante la administración de fármacos anticolinesterásicos y manejo quirúrgico (los más eficaces), así como técnicas inmunosupresoras, inmunomoduladoras a corto plazo y de soporte.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rivero Morey RJ, Bordón González LM, Rivero Morey J, Lima Navarro V. Caracterización de mujeres con riesgo de cáncer de mama. Uni. Med. Pinareña [Internet]. 2019 [citado 12 de enero de 2020];15(3):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/360>



2. Torres-Ajá L. Comportamiento del cáncer de mama en la provincia de Cienfuegos. Quinquenio 2007-2011. Revista Finlay 2013 [citado 12 de enero de 2020];3(3):[aprox.6p.]. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/141>
3. Ruiz Mori E, Ayala Bustamante L, Burgos Bustamante J, Pacheco Román C. Cardiotoxicidad por quimioterapia en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2012-2016. Horiz. Med. [Internet]. 2017 Jul [citado 13 de enero de 2020];17(3):24-28. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2017000300005&lng=es.
4. Morales Yera RA, Sierra Pérez L, Triana Díaz A. Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia. CorSalud. [Internet]. 2018 [citado 13 de enero de 2020];10(1):68-77. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/295/635>
5. Souza CA, Simões R, Borges KBG, Oliveira AN, Zogeib JB, Alves Bond-Lage A et al. Arterial Stiffness Use for Early Monitoring of Cardiovascular Adverse Events due to Anthracycline Chemotherapy in Breast Cancer Patients. A Pilot Study. Arq. Bras. Cardiol. [Internet]. 2018 Nov [citado 13 de enero de 2020];111(5):721-28. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2018001700721&lng=en.
6. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario estadístico, 2018 [Internet]. Ministerio de Salud Pública; 2019 [citado 30 Enero de 2020]. Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/tag/anuario-estadistico-de-salud/>
7. Alert Silva J, Pérez Trejo M, Verdecia Cañizares C, FortezaSaez M, García Socarras D, del Castillo Bahi R. Cardiotoxicidad por irradiación en pediatría. RevCubanaPediatr. [Internet]. 2019 Sep [citado 13 de enero de 2020];91(3):e.893. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312019000300008&lng=es.
8. Vicente Hernández B, Sarre Álvarez D, Rodríguez Weber FL, Díaz Greene EJ. Cardiotoxicidad por antracíclicos. Med IntMéx. [Internet]. 2015 Oct [citado 15 de enero de 2020];31(5):567-77. Disponible en: <https://medicinainterna.org.mx/article/cardiotoxicidad-por-antraciclicos/>
9. González Morejón AE. La cardiooncología pediátrica como disciplina emergente en Cuba. RevCubanaPediatr [Internet]. 2019 [citado 15 de enero de 2020];91(2):e735. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/735/289>
10. BrotonsCuixart C, Lobos Bejarano JM. Nuevas guías europeas de prevención cardiovascular y su adaptación española [New Europeanguidelinesfor cardiovascular prevention and its Spanish adaptation]. Aten Primaria. [Internet]. 2017 Abr [citado 15 de enero de 2020];49(4):201-03. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es->



[revista-atencion-primaria-27-articulo-nuevas-guias-europeas-prevencion-cardiovascular-S0212656717302196](#)

11. Salas Segura J, Pérez Carvajal JI. Cardiotoxicidad de los quimioterapéuticos diferentes a antraciclinas de la lista oficial de medicamentos de la Caja Costarricense del Seguro Social. Rev. costarric. cardiol [Internet]. 2019 Jun [citado 14 de febrero de 2020];21(1):44-47. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-41422019000100007&lng=en.
12. De la Cruz-Avilés L, Coll Muñoz Y, Dita Salabert L. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia: ¿qué estamos haciendo? Revista Finlay [revista en Internet]. 2012 [citado 14 de febrero de 2020];2(3):155-56. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/135>
13. Puentes Infante Y, García López V, Betancourt Valladares M, Plá del Toro M, Oliva de Céspedes C, et al. Cardiotoxicidad tardía por antraciclinas usadas en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en la edad pediátrica. MediCiego [Internet]. 2019 [citado 16 de enero de 2020];25(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/view/1131>
14. González Otero A Machín García S, Arencibia Núñez A, Collazo Acosta J, Rivera Keeling C, Bravo Pérez de Ordaz L et al. Evaluación ecocardiográfica longitudinal en pacientes con leucemia linfocítica aguda que recibieron antraciclinas durante la edad pediátrica. RevCubanaHematolInmunolHemoter [Internet]. 2016 Dic [citado 1 de marzo del 2020];32(4):470-82. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892016000400006&lng=es.
15. Hu HM, Zhang XL, Zhang WL, Huang DS, Du ZD. Detection of Subclinical Anthracyclines' Cardiotoxicity in Children with Solid Tumor. Chin Med J (Engl) [Internet]. 2018 Jun [citado 1 de marzo del 2020];131(12):1450-56. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6006810/>
16. Cao HX, Miao CF, Yan L, Tang P, Zhang LR, Sun L. Polymorphisms at microRNA binding sites of Ara-C and anthracyclines-metabolic pathway genes are associated with outcome of acute myeloid leukemia patients. J Transl Med. [Internet]. 2017 Nov [citado 3 de marzo del 2020];15(1):235. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29141648/>
17. Fulbright JM, Egas-Bejar DE, Huh WW, Chandra J. Analysis of redox and apoptotic effects of anthracyclines to delineate a cardioprotective strategy. Cancer ChemotherPharmacol. [Internet]. 2015 Dic [citado 3



- de marzo de 2020];76(6):1297-307. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4651800/>
18. Blanco JG. Cardiotoxicidad de antraciclinas: potenciales factores de riesgo genéticos en sobrevivientes de cánceres pediátricos. Bitácora digital [Internet]. 2014 Jun [citado 3 de marzo de 2020]; 4 (2): 1-4. Disponible en:
<https://revistas.unc.edu.ar/index.php/Bitacora/issue/view/666>
19. Khan MA, D'Ovidio A, Tran H, Palaniyar N. Anthracyclines Suppress Both NADPH Oxidase- Dependent and -Independent NETosis in Human Neutrophils. Cancers (Basel). [Internet]. 2019 Sep [citado 9 de febrero de 2020];11(9):1328. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31500300/>
20. Madonna R. Diagnóstico y prevención de la cardiotoxicidad inducida por fármacos antineoplásicos: de la imagen a las tecnologías «ómicas». RevEspCardiol [Internet]. 2017 May [citado 9 de febrero de 2020]; 70(7):576-82. Disponible en:
<https://www.revespcardiol.org/es-diagnostico-prevencion-cardiotoxicidad-inducida-por-articulo-S0300893217300866>
21. Tuzovic M, Wu PT, Kianmahd S, Nguyen KL. Natural history of myocardial deformation in children, adolescents, and young adults exposed to anthracyclines: Systematic review and meta-analysis. Echocardiography [Internet]. 2018 Jul [citado 9 de marzo de 2020];35(7):922-34. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29603386/>
22. Navarrete-Rodríguez Elsy Maureen, Zapata-Tarrés Marta Margarita, Vizcaíno-Alarcón Alfredo, Garduño-Espinosa Juan, Dorantes-Acosta Elisa, Palomo-Colli Miguel Ángel. El ecocardiograma y su papel en niños con cáncer. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. [revista en la Internet]. 2013 Abr [citado 2020 Feb 13];70(2):133-37. Disponible en:
[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462013000200009&lng=es.](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462013000200009&lng=es)

Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses entre los autores.

Fuentes de financiación

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.