Caso clínico
Ginecol Obstet Mex 2022; 90 (4): 371-377.

https://doi.org/10.24245/gom.v90i4.5818

Miastenia gravis como síndrome paraneoplásico en un tumor de ovario. Reporte de caso y revisión de la bibliografía

Myasthenia gravis as a paraneoplastic syndrome in a ovarian tumor. Case report and review of the literature.

Gildardo Guilombo-Salcedo,[1] Carlos Andrés Barrera-Neira,[2] Cristian Gutiérrez-Álvarez[3]

Resumen

INTRODUCCIÓN: Los síndromes paraneoplásicos son manifestaciones a distancia de las neoplasias, que se originan por mecanismos secundarios pero no por invasión tumoral. Son poco frecuentes, anteceden a la manifestación propia del tumor y desaparecen con su curación. Si bien la miastenia gravis tradicionalmente se ha relacionado con timomas, aquí se busca reportar un caso de miastenia gravis como síndrome paraneoplásico de un tumor de ovario y hacer una revisión de la bibliografía disponible referente a su diagnóstico.

CASO CLÍNICO: Paciente de 46 años, con múltiples episodios de debilidad generalizada e insuficiencia ventilatoria que requirió ventilación mecánica y estancia en cuidados intensivos. Se estableció el diagnóstico clínico de miastenia gravis. A pesar del adecuado tratamiento y de la timectomía, las crisis persistieron. Al poco tiempo se le diagnosticó un adenocarcinoma seroso de ovario que se trató con cirugía y quimioterapia. Con esto desaparecieron los síntomas neurológicos, con una remisión total después de cuatro años de seguimiento, sin tratamiento médico. Para la revisión bibliográfica se emprendió una búsqueda en Medline, Cochrane, LILACS, Google Scholar y literatura gris con los términos "*myasthenia gravis AND ovarian cancer*". Se encontraron 18 artículos de los que se incluyeron solo dos publicaciones para la revisión completa.

CONCLUSIONES: Los síndromes neurológicos, entre estos la miastenia gravis, asociados con tumores de ovario a modo de síndromes paraneoplásicos son poco frecuentes y plantean la necesidad de incluir el estudio ginecológico en pacientes con miastenia gravis de manifestación atípica.

PALABRAS CLAVE: Miastenia gravis; timomas; timectomía; ventilación mecánica; adenocarcinoma; literatura gris.

Abstract

BACKGROUND: Paraneoplastic syndromes are distant manifestations of neoplasms originated by secondary mechanisms but not by tumor invasion. They are infrequent, precede the manifestation of the tumor itself and disappear when the tumor is cured. Although myasthenia gravis has traditionally been related to thymomas, here we report a case of myasthenia gravis as a paraneoplastic syndrome of an ovarian tumor and review the available literature on its diagnosis.

CLINICAL CASE: 46-year-old patient with multiple episodes of generalized weakness and ventilatory failure requiring mechanical ventilation and intensive care stay. The clinical diagnosis of myasthenia gravis was established. Despite adequate treatment and thymectomy, the crises persisted. Soon after, she was diagnosed with serous adenocarcinoma of the ovary, which was treated with surgery and chemotherapy. With

[1] Epidemiólogo, Unidad de cirugía, Clínica Medilaser, Neiva, Huila, Colombia.
[2] Ginecólogo oncólogo, Clínica Medilaser, Hospital Universitario, Unidad Oncológica Surcolombiana, Neiva, Huila, Colombia.
[3] Médico residente de Neurología clínica, Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia, Colombia.

Recibido: junio 2021

Aceptado: noviembre 2021

Correspondencia
Gildardo Guilombo Salcedo
gguilombo@outlook.com

Este artículo debe citarse como:
Guilombo-Salcedo G, Barrera-Neira CA, Gutiérrez-Álvarez C. Miastenia gravis como síndrome paraneoplásico en un tumor de ovario. Reporte de caso y revisión de la bibliografía. Ginecol Obstet Mex 2022; 90 (4): 371-377.

this, the neurological symptoms disappeared, with total remission after four years of follow-up, without medical treatment. For the literature review a search was undertaken in Medline, Cochrane, LILACS, Google Scholar and grey literature with the terms "myasthenia gravis AND ovarian cancer". Eighteen articles were found of which only two publications were included for the full review.

CONCLUSIONS: Neurological syndromes, among this myasthenia gravis, associated with ovarian tumors as paraneoplastic syndromes are rare and raise the need to include gynecological study in patients with myasthenia gravis of atypical manifestation.

KEYWORDS: Myasthenia gravis; Thymomas; Thymectomy; Mechanical ventilation; Adenocarcinoma; Gray literature.

INTRODUCCIÓN

Los síndromes paraneoplásicos resultan del daño tisular en lugares alejados de los sitios del tumor que se produce por mecanismos secundarios pero no por invasión tumoral y los dos grupos más descritos son los endocrinos y neurológicos.[1] En general, los síndromes paraneoplásicos endocrinos ocurren en 1 de cada 10,000 pacientes con cáncer.[2] Estas manifestaciones neurológicas tienden a anteceder las manifestaciones clínicas del cáncer originario.[3] La degeneración cerebelosa es el síndrome paraneoplásico neurológico asociado con más frecuencia con el cáncer de ovario[4,5] y se ha descrito en relación con encefalitis autoinmunitaria.[6] De los pacientes con timoma, incluso un 30% tendrá miastenia gravis como síndrome paraneoplásico neurológico.[7] En los pacientes con miastenia gravis se ha encontrado timoma incluso hasta en un 15%.[8]

Los receptores para acetilcolina (ACh) se encuentran en la unión neuromuscular y en algunas células del timo, en donde mecanismos reguladores median la tolerancia inmunológica a este receptor, en especial AIRE (*autoinmune regulator*) que media la tolerancia de linfocitos T CD4,[9] que están notablemente elevados en pacientes con timomas y miastenia gravis.[10]

La miastenia gravis es una enfermedad neuromuscular autoinmunitaria que afecta la unión neuromuscular, desencadenada por autoanticuerpos de tipo IgG1 contra el receptor de acetilcolina (ACh) y en menor proporción por IgG4 contra el receptor de la cinasa específica del músculo (MUSK) y la lipoproteína relacionada con la proteína 4 (LRP4) que ocasionan una debilidad fluctuante de los músculos esqueléticos.[11,12]

En el ámbito mundial se estima una prevalencia de la enfermedad entre 140 casos por millón de personas e incidencia anual de 10 a 30 por cada millón de personas.[13] Su patrón de aparición es bimodal, con mayor incidencia en adultos jóvenes, alrededor de los 30 años y en mayores de 50 años.[14]

La miastenia gravis se clasifica según la edad a la aparición en temprana y tardía. La manifestación inicial se clasifica en generalizada y exclusivamente ocular (miastenia gravis). De acuerdo con su gravedad en: leve, moderada, gravis y crisis miasténica (cuando hay insuficiencia ventilatoria

https://doi.org/10.24245/gom.v90i4.5818

o necesidad de intubación orotraqueal). Según el tipo de anticuerpos coexistentes y si está o no asociada con enfermedad tímica incluyendo, además, un tipo de miastenia gravis juvenil cuando aparece antes de los 18 años.[13] El diagnóstico es clínico y la debilidad muscular fluctuante es el síntoma cardinal. La debilidad localizada, de curso fluctuante e inducida por el ejercicio, es una manifestación clave que orienta al diagnóstico de la enfermedad.[14] La coexistencia de anticuerpos específicos contra componentes de la placa muscular posináptica permite clasificar la enfermedad en subgrupos.[14] El tratamiento para la miastenia gravis incluye: inhibidores de la colinesterasa, inmunoglobulina o plasmaféresis.[14] La timectomía está indicada en un subgrupo específico de pacientes con miastenia gravis, con enfermedad generalizada, de aparición menor a los 50 años y con duración entre 3 y 5 años de los síntomas cuyos desenlaces van desde curación total en un 36.2% y disminución de síntomas y necesidad de tratamiento con fármacos incluso hasta en un 52%.[15]

La miastenia gravis es un padecimiento de baja frecuencia, con un mecanismo causal debidamente definido y conocido. En muchas ocasiones se asocia con síndromes paraneoplásicos neurológicos y timomas, de este último, incluso, se plantea la estrategia de tratamiento inicial: la timectomía.[10] Siempre será importante tener en mente otras posibles causas tumorales en pacientes con miastenia gravis de aparición temprana, con crisis miasténicas recurrentes que no reaccionan adecuadamente a la terapia inmunosupresora ni a la timectomía. El cáncer de ovario es un padecimiento a tener en cuenta en esos escenarios. Es pertinente reportar el caso de una paciente con crisis miasténicas recurrentes, como síndrome preneoplásico de ovario y revisar la bibliografía disponible.

CASO CLÍNICO

Paciente de 46 años, previamente sana y sin antecedentes de importancia. El inicio del padecimiento fue con signos y síntomas de ptosis palpebral, diplopía binocular, disfagia, fatiga al hablar y debilidad proximal de las extremidades, de inicio insidioso, que fueron acentuándose por aproximadamente 20 días: requirió atención en cuidados intensivos debido a la insuficiencia ventilatoria. Se estableció el diagnóstico clínico de miastenia gravis basado en los síntomas, sin medición de las concentraciones de autoanticuerpos. Ese cuadro se repitió de forma similar en cinco oportunidades en un lapso de ocho meses; requirió cinco reingresos a la unidad de cuidados intensivos. Se administró inmunoglobulina G polivalente (IgG) por vía intravenosa durante 5 días (dosis de 0.4 mg/kg/día) y sesiones de plasmaféresis para tratamiento de las crisis miasténicas, en cada una de éstas. Tuvo seguimiento por parte del neurólogo clínico cada 3 meses y se trató con 180 mg al día de piridostigmina.

En la quinta crisis miasténica se consideró pertinente la timectomía, ante la posibilidad de que su cuadro neurológico fuera secundario a un timoma (el reporte del patólogo fue de hiperplasia tímica). A pesar de ello, los síntomas neurológicos (diplopía y debilidad muscular generalizada) persistieron durante un mes, sin insuficiencia ventilatoria. Veinte días después acudió a consulta motivada por un episodio de dolor abdominal intermitente, de inicio en el hipogastrio, que se generalizaba; sin signos de irritación peritoneal. Por ultrasonido se documentó un tumor en el anexo derecho multilocular, con gran componente sólido, vascularizado a la evaluación Doppler y asociado con elevación significativa del marcador CA-125 (77.5 UI/mL).

Los estudios de extensión mediante imágenes tomográficas se reportaron negativos para enfermedad a distancia; los marcadores tumorales del tubo digestivo también se informaron negativos. En la laparotomía, con protocolo oncológico, se encontró una lesión tumoral, dependiente del ovario derecho de 10 cm de diámetro, no encapsulada y de morfología cerebroide, que ocupaba la pelvis menor y estaba enclavada en el saco posterior, con implantes tumorales miliares sobre el peritoneo de la pared pélvica izquierda, fosa ovárica y serosa del recto sigmoides. La biopsia por congelación reportó que se trataba de un adenocarcinoma seroso del ovario, pobremente diferenciado. Ante este escenario se procedió a la cirugía de citorreducción óptima (R0), sin complicaciones. La intervención incluyó la histerectomía total, salpingooforectomía bilateral, linfadenectomía pélvica y paraaórtica, omentectomía total, lavado peritoneal y peritonectomías selectivas en torno de la pelvis. Se trasladó a la unidad de cuidados intensivos para vigilancia del posoperatorio donde tuvo una evolución adecuada, con estabilidad hemodinámica y ausencia de depresión respiratoria. Por lo anterior, se dio de alta al cuarto día.

El estudio patológico de la pieza quirúrgica en parafina informó que se trató de un adenocarcinoma seroso de alto grado, con afectación unilateral del ovario derecho, incluida la cápsula. Los fragmentos de peritoneo pélvico resecados y el lavado pélvico fueron positivos para afectación tumoral y el resto del inventario fue negativo (estadificación FIGO IIC G3). El estudio genético fue negativo para mutación BRCA. Recibió tratamiento complementario, que fue bien tolerado, con seis ciclos de quimioterapia con carboplatino 5 AUC/paclitaxel 175 mg/m^2 intravenoso cada 21 días.

En el seguimiento ambulatorio la paciente manifestó la desaparición completa de los síntomas neuromusculares ocasionados por la miastenia gravis. A los cuatro meses posteriores a la resección del tumor epitelial de ovario se suspendió la piridostigmina, y durante los 54 meses se dio un seguimiento ambulatorio. En ese lapso no tuvo recurrencia de la enfermedad oncológica ni de la neuromuscular.

Se solicitó el consentimiento de la paciente para publicar su caso. Se le explicaron claramente la intención académica y la garantía de confidencialidad y privacidad de todos los datos.

METODOLOGIA

Con base en la asociación entre miastenia gravis como síndrome paraneoplásico y tumores de ovario, se emprendió una búsqueda en la base de datos de PubMed con los MeSH "myasthenia gravis AND ovarian cáncer". No se aplicó ningún tipo de filtro. La búsqueda se complementó con la base de datos de Cochrane, LILACS, Google Scholar, Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología y en la revista de la Asociación Colombiana de Neurología. Además, se avanzó la búsqueda a literatura gris con las bases de datos de la biblioteca de la Universidad Nacional de Colombia y de la Universidad Surcolombiana (estos cuatro últimos, con los términos en inglés y traducidos al español). Solo se incluyeron los artículos que en el título o resumen tuvieran los términos de búsqueda. El proceso lo llevaron a cabo dos de los autores de forma independiente y se comparó lo encontrado; las discrepancias se resolvieron mediante consenso.

Al inicio se encontraron 19 artículos, de los que solo se seleccionaron dos para la revisión final que contenían los términos de interés en el título o resumen, ambos correspondientes a reportes de caso (**Cuadro 1**). El primer caso[16] fue de una paciente de 76 años con un tumor de ovario recurrente con síntomas neurológicos sugerentes de afectación cerebelosa y miastenia gravis ocular, con desaparición de los síntomas

https://doi.org/10.24245/gom.v90i4.5818

Cuadro 1. Comparación bibliográfica con el caso actual

Reporte	Edad (años)	Miastenia gravis ocular	Miastenia gravis bulbar	Miastenia gravis generalizada	Anti-rAch	Tiempo de evolución	Síntomas abdominales	Concentraciones de CA-125	Diagnóstico histopatológico	Cirugía citorreductora	Quimioterapia
Caliandro (2010)	76	x			Sí	180 días	No	40 U/mL	Carcinoma de ovario pobremente diferenciado	No*	Sí
Simonsen (2018)	61	x	x	x	Sí	30 días	No	9561.8 U/mL	Adenocarcinoma seroso papilar	Sí	Sí
Actual	46	x	x	x	No se midió	240 días	Sí	77.5 U/mL	Adenocarcinoma seroso de alto grado	Sí	Sí

* Corresponde a una recaída, la cirugía se había practicado previamente.

después del tratamiento oncológico.[16] El segundo caso[17] correspondió a una paciente de 61 años, que inició con síntomas neurológicos, incluidas las crisis miasténicas, posteriormente síntomas gastrointestinales. Los estudios de extensión documentaron la existencia de un tumor de ovario, con desaparición de los síntomas posterior al tratamiento quirúrgico y la quimioterapia.[17]

DISCUSIÓN

Lo síntomas neurológicos asociados con la miastenia gravis son: fatiga variable, debilidad muscular ocular (que se manifiesta como ptosis palpebral y diplopía), bulbar (que se refleja en problemas para masticar, tragar o hablar) o de la cadena cinética proximal, incluidos los músculos de la respiración.[4] Los síntomas de la paciente del caso reportado por Caliandro[16] fueron: seis meses de marcha atáxica y tres meses de diplopía sin debilidad generalizada ni fatiga. El caso comunicado por Simonsen[17] tuvo, inicialmente, diplopía bilateral y 30 días después se hospitalizó por disfagia a sólidos y líquidos que evolucionó a insuficiencia ventilatoria que requirió intubación orotraqueal y atención en la unidad de cuidados intensivos.[17] En contraste, en el caso de la paciente aquí reportado, tuvo un cuadro de ocho meses de crisis de repetición originadas por ptosis, diplopía, dificultad para tragar y fatiga al hablar, con debilidad proximal en las extremidades que evolucionaron hasta la insuficiencia ventilatoria, intubación orotraqueal y atención en la unidad de cuidados intensivos.

El diagnóstico de miastenia gravis incluye los signos y síntomas clínicos y autoanticuerpos contra componentes posinápticos de la unión neuromuscular[1,2] y algunas pruebas neurofisiológicas. En el primer caso (Caliandro 2010)[16] se cuantificaron las concentraciones de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina (rAch) con un ensayo positivo (0-70 nmol/L con un rango entre 0.1 y 0.4) y se descartó la patología tímica. En el segundo caso (Simonsen 2018)[17] se hizo un

ensayo de anticuerpos anti-rAch que resultó positivo (20 nmol/L con referencia de 0.1 a 0.4) además de los signos clínicos mencionados, sin enfermedad tímica. En la paciente del caso no se cuantificaron las concentraciones de anticuerpos; el diagnóstico solo fue clínico, basado en los síntomas y signos apreciados en el primer ingreso.

En estos dos casos los síntomas abdominales asociados con el tumor de ovario no se manifestaron. Caliandro[16] reportó un antecedente de histerectomía, salpingectomía bilateral y omentectomía parcial por un tumor de ovario cinco años atrás. Durante el cuadro neurológico cuantificaron las concentraciones de CA-125 que se encontraron elevadas (40 U/mL con rango menor a 35). La tomografía por emisión de positrones mostró un punto de realce anormal en los nódulos linfáticos aórticos lumbares. Por lo anterior se decidió indicar quimioterapia coadyuvante con carboplatino y ciclofosfamida, sin mencionar la dosis. Al cabo de siete meses desaparecieron los síntomas neurológicos y el realce lumbar anormal.[16] En el estudio de la disfagia del caso reportado por Simonsen[17] la tomografía abdominal reportó ascitis masiva, con engrosamiento peritoneal y un gran componente pélvico. Eso obligó a cuantificar las concentraciones de CA-125 en 9561 U/mL. Se decidió la quimioterapia, al inicio con 750 mg de ciclofosfamida administrados en una dosis, que se cambió a carboplatino-paclitaxel cada 21 días. Después del primer ciclo desaparecieron los síntomas miasténicos y al tercer ciclo se llevó a cabo la cirugía citorreductora.

Por el contrario, la paciente del caso tuvo una crisis miasténica de repetición, con síntomas persistentes aun después de la timectomía. Inició con dolor abdominal difuso, secundario a un adenocarcinoma seroso de ovario, con enfermedad limitada a la pelvis menor, en quien los síntomas neurológicos desaparecieron luego del tratamiento quirúrgico oncológico y de la quimioterapia coadyuvante. Se logró la remisión del cuadro neurológico con ausencia de signos de recurrencia por la neoplasia maligna del ovario durante 54 meses de seguimiento.

CONCLUSIONES

El caso reportado plantea la necesidad de una atención médica interdisciplinaria e integral para las pacientes con síndromes neurológicos atípicos o poco frecuentes a fin de descartar una expresión secundaria de neoplasias, no solo de origen tímico, que han sido ampliamente estudiadas asociadas con miastenia gravis, si no también ginecológico, campo que requiere mayor atención e investigación.

REFERENCIAS

1. Li W-H, Cao D-Y, Shen K, Yang J-X. A Rare Case of Ovarian Cancer Presenting with Paraneoplastic Cerebellar Degeneration and Limbic Encephalitis. Chin Med J (Engl) 2015; 128 (19): 2685-7. doi: 10.4103/0366-6999.166028
2. Rosenfeld MR, Dalmau J. Paraneoplastic Neurologic Syndromes. Neurol Clin 2018; 36 (3): 675-85. doi: 10.1016/j.ncl.2018.04.015
3. Marx A, Willcox N, Leite MI, Chuang W-Y, Schalke B, Nix W, et al. Thymoma and paraneoplastic myasthenia gravis. Autoimmunity 2010; 43 (5-6):413–27. doi: 10.3109/08916930903555935
4. Melzer N, Ruck T, Fuhr P, Gold R, Hohlfeld R, Marx A, et al. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. J Neurol 2016; 263 (8): 1473-94. doi: 10.1007/s00415-016-8045-z
5. Strobel P, Preisshofen T, Helmreich M, Muller-Hermelink HK, Marx A. Pathomechanisms of paraneoplastic myasthenia gravis. Clin Dev Immunol 2003; 10 (1): 7-12. doi: 10.1080/1044667031000159852 8
6. Binks S, Vincent A, Palace J. Myasthenia gravis: a clinical-immunological update. J Neurol 2016; 263 (4): 826-34. doi: 10.1007/s00415-015-7963-5
7. Ciafaloni E. Myasthenia Gravis and Congenital Myasthenic Syndromes. Continuum (Minneap Minn) 2019; 25 (6): 1767-84. doi: 10.1212/CON.0000000000000800
8. Gwathmey KG, Burns TM. Myasthenia Gravis. Semin Neurol 2015; 35 (4): 327-39. doi: 10.1055/s-0035-1558975

https://doi.org/10.24245/gom.v90i4.5818

9. Hehir MK, Silvestri NJ. Generalized Myasthenia Gravis: classification, clinical presentation, natural history, and epidemiology. Neurol Clin 2018; 36 (2): 253-60. doi: 10.1016/j.ncl.2018.01.002
10. Vazquez-Pelillo J, Gil Alonso J, Diaz-Agero P, Garcia Sanchez-Giron J, Roca Serrano R, Diez Tejedor E, et al. Análisis de factores pronósticos y resultados de la timectomía en 80 casos de miastenia gravias. Arch Bronconeumol 2001; 37 (4): 16670. doi: 10.1016/S0300-2896(01)75045-4
11. Henry K. Paraneoplastic syndromes: Definitions, classification, pathophysiology and principles of treatment. Semin Diagn Pathol 2019; 36 (4): 204-10. doi: 10.1053/j.semdp.2019.01.002
12. Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, Graus F, Honnorat J, Bertolini G. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers. Arch Neurol 2010; 67 (3): 330-5. doi: 10.1001/archneurol.2009.341
13. Zaborowski MP, Spaczynski M, Nowak-Markwitz E, Michalak S. Paraneoplastic neurological syndromes associated with ovarian tumors. J Cancer Res Clin Oncol 2015; 141 (1): 99-108. doi: 10.1007/s00432-014-1745-9
14. Negishi Y, Sakai K, Noguchi Y, Iwasaki N, Kawai N. Paraneoplastic cerebellar degeneration caused by ovarian clear-cell carcinoma. J Obstet Gynaecol Res 2014; 40 (2): 614-7. doi: 10.1111/jog.12212
15. Chien H-J, Lee C-Y, Chen L-A, Wu C-C, Chang C-L. Paraneoplastic cerebellar degeneration in a patient with ovarian cancer. Taiwan J Obstet Gynecol 2015; 54 (3): 313-5. doi: 10.1016/j.tjog.2014.03.012
16. Caliandro P, Luigetti M, Ricci E, Mirabella M, Tonali PA, Padua L. Cerebellar degeneration and ocular myasthenia gravis in a patient with recurring ovarian carcinoma. Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol 2010; 31 (1): 79-81. doi: 10.1007/s10072-009-0154-3
17. Simonsen M, Miyabe MM, Ouki HT, Galvao ACR, Leite D, Murayama BAR, et al. Myasthenia as a paraneoplastic manifestation of ovarian cancer. Gynecologic oncology reports. Netherlands 2018; 25: 35-6. doi: 10.1016/j.gore.2018.05.008

CITACIÓN ACTUAL

De acuerdo con las principales bases de datos y repositorios internacionales, la nueva forma de citación para publicaciones periódicas, digitales (revistas en línea), libros o cualquier tipo de referencia que incluya número doi (por sus siglas en inglés: Digital Object Identifier) será de la siguiente forma:

REFERENCIAS

1. Yang M, Gou, ZW, Deng CJ, Liang X, et al.* A comparative study of three different forecasting methods for trial of labor after cesarean section. J Obstet Gynaecol Res. 2017;25(11):239-42. https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2015.04..0015.**

* Cuando la referencia contiene hasta tres autores, éstos se colocarán de forma completa. En caso de 5 autores o más, solo se colocan cuatro, seguidos de la palabra en latín "et al".

** El registro Doi deberá colocarse con el link completo (como se indica en el ejemplo).