



## Cambios urodinámicos y en el punto Aa del sistema POP-Q, posterior a la colocación de cinta mediouretral

### Urodynamic changes and at point Aa of POP-Q system, after midurethral sling placement.

Rosa Virginia Merodio-Anguiano,<sup>1</sup> Esther Silvia Rodríguez-Colorado,<sup>2</sup> Viridiana Gorbea-Chávez,<sup>3</sup> Carlos Ramírez-Isarraráz,<sup>4</sup> Verónica Granados-Martínez<sup>4</sup>

#### Resumen

**OBJETIVO:** Determinar los cambios en el punto Aa del sistema POP-Q y en la prueba del Q-tip para hipermovilidad uretral y en los parámetros urodinámicos encontrados antes y 1 año después de la colocación de una cinta mediouretral.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio retrospectivo efectuado en pacientes a quienes se colocó una cinta mediouretral mediante acceso transobturador y retropúbico, por diagnóstico de incontinencia urinaria de esfuerzo, incontinencia urinaria mixta, incontinencia dual o con índice de riesgo de incontinencia urinaria de novo, posterior a cirugía de prolapso (R-CALC) mayor de 30%.

**RESULTADOS:** Se estudiaron 200 pacientes de  $51.59 \pm 10.13$  años de edad promedio. Conforme al grado de prolapso de órganos pélvicos, el estadio II tuvo una frecuencia de 57.5% (n = 115), el grado III de 21.5% (n = 43). En los hallazgos de la exploración física, previa a la cirugía, se encontró que 69% (n = 138) de las pacientes tuvieron una prueba de Q tip con hipermovilidad uretral (más de 30°). Al comparar el porcentaje de pacientes con hipermovilidad uretral posterior a 1 año de la cirugía, se observó disminución en las pacientes con hipermovilidad (p = 0.0001). La cuantificación del punto Aa en la escala del sistema POP-Q se encontró durante la exploración preoperatoria a  $0.1 \pm 1.17$  cm respecto del himen y al año del procedimiento quirúrgico a  $-1.54 \pm 1.18$  cm, con p = 0.0001.

**CONCLUSIÓN:** En todas las pacientes se demostró la disminución significativa del punto Aa en la revaloración del POP-Q de un estadio II a I posterior a la colocación de una cinta mediouretral; además de la disminución en el ángulo de movilidad uretral. No se observaron modificaciones significativas en los parámetros urodinámicos evaluados.

**PALABRAS CLAVE:** Hipermovilidad uretral; incontinencia urinaria de esfuerzo; prolapso de órganos pélvicos; enfermedades uretrales.

#### Abstract

**OBJECTIVE:** To determine the changes in point Aa of the POP-Q system and in the Q-tip test for urethral hypermobility as well as in the urodynamic parameters found before and 1 year after mediurethral sling placement.

**MATERIALS AND METHODS:** Retrospective study carried out in patients who were placed with a mediurethral tape by transobturator and retropubic access, by diagnosis of stress urinary incontinence, mixed urinary incontinence, dual incontinence or with risk index of de novo urinary incontinence after surgery. Prolapse (R-CALC) greater than 30%.

**RESULTS:** 200 patients of  $51.59 \pm 10.13$  years of average age were studied. According to the degree of pelvic organ prolapse, stage II had a frequency of 57.5% (n = 115), grade III with 21.5% (n = 43). In the physical examination findings, prior to surgery, it was found that 69% (n = 138) of the patients had a Q tip test with urethral hypermobility (more than 30°). When comparing the percentage of patients with urethral hypermobility

<sup>1</sup> Residente de sexto año de Uroginecología.

<sup>2</sup> Coordinadora de la Clínica de Uroginecología.

<sup>3</sup> Directora de Educación en Ciencias de la Salud.

<sup>4</sup> Adscrito a la Clínica de Uroginecología. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México.

Recibido: octubre 2019

Aceptado: diciembre 2019

#### Correspondencia

Merodio Anguiano Rosa Virginia  
rosav\_merodio@hotmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Merodio-Anguiano RV, Rodríguez-Colorado SE, Gorbea-Chávez V, Ramírez-Isarraráz C, Granados-Martínez V. Cambios urodinámicos y en el punto Aa del sistema POP-Q posterior a la colocación de cinta mediouretral. Ginecol Obstet Mex. 2020 febrero;88(2):98-104. <https://doi.org/10.24245/gom.v88i2.3641>



ity after 1 year of surgery, a decrease was observed in patients with hypermobility ( $p = 0.0001$ ). The quantification of point Aa on the scale of the POP-Q system was found during the preoperative examination at  $0.1 \pm 1.17$  cm with respect to the hymen and one year after the surgical procedure at  $-1.54 \pm 1.18$  cm, with  $p = 0.0001$ .

**CONCLUSION:** The significant decrease in point Aa in the reassessment of POP-Q from stage II to I after the placement of a mediourethral tape in all patients was demonstrated, in addition to the decrease in the angle of urethral mobility. No significant changes were observed in the urodynamic parameters evaluated.

**KEYWORDS:** Urethral hypermobility; Urinary incontinence, Stress; Pelvic Organ Prolapse; Urethral diseases.

## ANTECEDENTES

La incontinencia urinaria de esfuerzo afecta a más de 35% de las mujeres adultas,<sup>1</sup> con 4% de riesgo estimado para requerir tratamiento quirúrgico en algún momento.<sup>2</sup> Se han descrito dos mecanismos fisiopatológicos de la incontinencia urinaria de esfuerzo: la hipermovilidad uretral y el daño al mecanismo de cierre del esfínter urinario (deficiencia intrínseca del esfínter).<sup>3</sup>

El punto de corte para determinar la hipermovilidad uretral lo describió Crystle, en 1971, quien estableció un valor en la prueba Q-tip de  $30^\circ$  o más sobre el plano horizontal; se considera factor pronóstico en el tratamiento quirúrgico de mujeres incontinentes.<sup>4</sup>

La hipermovilidad de la uretra puede confirmarse con la prueba del Q-tip o la cuantificación del punto Aa del sistema POP-Q, que ha demostrado que ambas pruebas se correlacionan estrechamente, con la ventaja de que esta última es más fácil de practicar, es menos molesta para la paciente y con menor riesgo de infección de vías urinarias.<sup>5</sup>

A la fecha existen estudios en donde después de la cirugía antiincontinencia se observa que

disminuye el ángulo de movilidad uretral. Algunos autores demuestran que no hay diferencias.<sup>6</sup> También se han encontrado cambios urodinámicos secundarios: aumento en la longitud uretral funcional y en la presión máxima de cierre uretral, que pudieran relacionarse con la colocación de una cinta mediouretral. El objetivo de este estudio fue: determinar los cambios en el punto Aa del sistema POP-Q y en la prueba del Q-tip para hipermovilidad uretral y en los parámetros urodinámicos encontrados antes y 1 año después de la colocación de una cinta mediouretral.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo efectuado en la Clínica de Urología Ginecológica del Instituto Nacional de Perinatología entre abril de 2013 y marzo de 2018 en pacientes a quienes se colocó una cinta mediouretral mediante acceso transobturador y retropúbico, por diagnóstico de incontinencia urinaria de esfuerzo, incontinencia urinaria mixta, incontinencia dual o con índice de riesgo de incontinencia urinaria de novo posterior a cirugía de prolapso (R-CALC) mayor de 30%. Criterios de exclusión: pacientes con expediente clínico incompleto y antecedente de cirugía antiincontinencia. El tipo de cinta fue retropúbica (TVT) propuesta por Ulmsten-Petros y transob-

turadora (TOT), siguiendo la técnica establecida por Delorme.<sup>7</sup>

La información preoperatoria demográfica y clínica: edad, embarazos, índice de masa corporal, comorbilidades (diabetes e hipertensión), histerectomía, grado de prolapso y tipo de incontinencia clínica se obtuvo de los expedientes electrónicos, del examen físico, parámetros urodinámicos y síntomas urinarios.

Para evaluar, antes y 1 año después del procedimiento quirúrgico, los síntomas urinarios, de prolapso de órganos pélvicos, sexuales y anorrectales, conforme a los lineamientos de la International Continence Society,<sup>8</sup> las pacientes respondieron una serie de preguntas y se les efectuó una exploración uroginecológica completa (en posición de litotomía, evaluación de todos los puntos del sistema POP-Q y prueba del Q-tip en posición supina, con técnica estéril, con hisopo introducido a nivel del cuello vesical para valorar el grado de movilidad uretral en reposo y Valsalva, considerándose normal en 30° e hiper movilidad cuando es mayor de 30°) y estudio de urodinamia multicanal con el Sistema Nexus Pro BD (MMS) de acuerdo con la buena práctica urodinámica,<sup>9</sup> previo consentimiento informado. De la perfilometría se obtuvo el valor de la presión máxima de cierre uretral y la longitud funcional del perfil; del estudio de flujo-presión se obtuvo el Q-max y la orina residual.

Las variables nominales se expresaron en porcentajes y las continuas en media y desviación estándar. Para comparar las variables paramétricas, antes y 1 año después de la cirugía, se utilizó la prueba de t pareada y en las variables nominales de muestras relacionadas, la prueba de McNemar. Los hallazgos a la exploración física, como la prueba del Q-tip y el punto Aa del POP-Q, también se compararon antes y después de la cirugía. En todos los casos, un valor de  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo.

El análisis de los datos se efectuó con el paquete estadístico para ciencias sociales, versión 24.0 para Windows (IBM SPSS).

## RESULTADOS

Se estudiaron 200 pacientes de  $51.59 \pm 10.13$  años de edad promedio, con media de partos previos de  $3.0 \pm 2.1$ . El 26% ( $n = 52$ ) tuvo diagnóstico de hipertensión arterial sistémica crónica y 21% ( $n = 42$ ) de diabetes mellitus. El 5% ( $n = 10$ ) tenía antecedente de tabaquismo. Conforme al índice de masa corporal solo 21% ( $n = 42$ ) se encontró en límites de normalidad, 48.5% ( $n = 97$ ) con sobrepeso y 12.2% ( $n = 61$ ) con algún grado de obesidad. El 20% ( $n = 40$ ) tenía antecedente de histerectomía.

Conforme al grado de prolapso de órganos pélvicos, el estadio II tuvo una frecuencia de 57.5% ( $n = 115$ ), el grado III con 21.5% ( $n = 43$ ). Las características basales de la población en estudio se encuentran en el **Cuadro 1**.

En los hallazgos de la exploración física, previa a la cirugía, se encontró que 69% ( $n = 138$ ) de las pacientes tuvieron una prueba de Q tip con hiper movilidad uretral (más de 30°). Al comparar el porcentaje de pacientes con hiper movilidad uretral posterior a 1 año de la cirugía, se observó disminución en las pacientes con hiper movilidad ( $p 0.0001$ ). **Cuadro 2 y Figura 1**

La cuantificación del punto Aa en la escala del sistema POP-Q se encontró durante la exploración preoperatoria a  $0.1 \pm 1.17$  cm respecto al himen y al año del procedimiento quirúrgico a  $-1.54 \pm 1.18$  cm, con  $p = 0.0001$ .

En relación con los parámetros urodinámicos estudiados, no se encontró diferencia significativa en ninguno. Si bien se observó una disminución en los valores de Qmax y orina residual, no llegó a ser estadísticamente significativa, con valor de



**Cuadro 1.** Características demográficas

	n (%)
<i>n</i> *	200
Edad (años) $\bar{x} \pm DE$	51.59 $\pm$ 10.13
Diabetes mellitus	42 (21)
Hipertensión arterial sistémica	52 (26)
Tabaquismo	10 (5)
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> ) $\bar{x} \pm DE$	28.45 $\pm$ 4.27
Normal	42 (21)
Sobrepeso	97 (48.5)
Obesidad	61 (30.5)
Partos previos $\bar{x} \pm DE$	3.09 $\pm$ 2.12
Histerectomía previa	47 (23.5)
<b>Tipo de incontinencia</b>	
Esfuerzo	87 (43.5)
Mixta	76 (38)
Dual	19 (9.5)
RCAL significativo	18 (9.0)
<b>Grado de prolapso</b>	
Estadio 0	33 (16.5)
Estadio I	1 (0.5)
Estadio II	115 (57.5)
Estadio III	43 (21.5)
Estado IV	8 (4.0)
<b>Tipo de cinta colocada</b>	
TOT	190 (95)
TVT	10 (5.0)

( $\bar{x} \pm DE$ ) media  $\pm$  desviación estándar

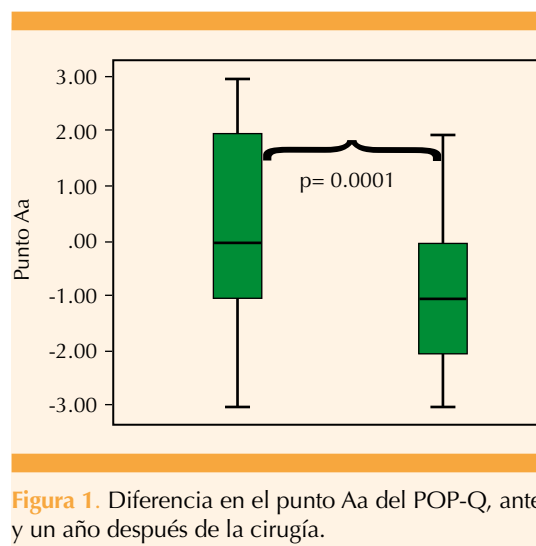
p de 0.34 y 0.18, respectivamente. No se observaron diferencias significativas en los valores de presión máxima de cierre uretral pre y posquirúrgicos, ni en la longitud uretral funcional, con valores de p en 0.35 y 0.75 (IC 95%). El resto de los valores se muestran en el **Cuadro 3**.

Cuando se clasificó a las pacientes según el tipo de acceso quirúrgico antiincontinencia efectuado, tampoco se observó diferencia en

**Cuadro 2.** Hallazgos a la exploración física prequirúrgicos y a 1 año

	Prequirúrgicos n 200	A 1 año n 200	p
Q-TIP (°)			
0 -29 n (%)	62 (31)	120 (60)	0.0001*
> 30 n (%)	138 (69)	80 (40)	
Punto Aa del POP-Q (cm)			
	0.1 $\pm$ 1.17	<sup>o</sup> -1.54 $\pm$ 1.17	0.0001**

\* Prueba de McNemar; \*\* Prueba T pareada; cm = centímetros; n = número; POP-Q: *Pelvic Organ Prolapse Quantification*.



**Figura 1.** Diferencia en el punto Aa del POP-Q, antes y un año después de la cirugía.

cada uno de los grupos, respecto de los valores de la urodinamia pre y posquirúrgicos. **Cuadro 4**

## DISCUSIÓN

El tratamiento quirúrgico de pacientes con incontinencia urinaria de esfuerzo trata de restablecer la relación y función anatómica uretral normal. La cirugía reconstructiva para crear un soporte

**Cuadro 3.** Comparación de las características urodinámicas prequirúrgicas y a 1 año

	Prequirúrgicas (n = 200)	A 1 año (n = 200)	p
Flujo máximo - Qmax (mL/s)	21.76 ± 9.72	20.25 ± 8.81	0.34*
Presión máxima de cierre uretral-PMCU (cm H <sub>2</sub> O)	50.76 ± 21.80	52.58 ± 23.55	0.35
Longitud uretral funcional (cm)	2.68 ± 0.63	2.71 ± 1.25	0.75
Orina residual (mL)	75.95 ± 109.69	63.69 ± 81.80	0.18

\* Prueba t de Student pareada.

**Cuadro 4.** Características urodinámicas según el tipo de acceso

	TOT (n=190)	TVT (n=10)	p*
<b>Prequirúrgicas</b>			
PMCU	48.95 ± 19.64	45.42 ± 20.61	0.57*
Qmax	23.95 ± 12.11	24.16 ± 9.02	0.93
Longitud uretral funcional	2.93 ± 3.19	2.65 ± 0.40	0.35
Orina residual	54.36 ± 81.46	56.0 ± 62.37	0.93
<b>Postquirúrgicas</b>			
PMCU	48.62 ± 22.67	38.50 ± 25.28	0.20
Qmax	21.39 ± 15.31	24.58 ± 11.45	0.38
Longitud uretral funcional	2.57 ± 0.71	2.4 ± 0.71	0.44
Orina residual	55.45 ± 71.02	58.33 ± 77.07	0.91

TOT : Trans-Vaginal-Tape-Obturator; TVT: Trans-Vaginal-Tape-Retropubic, PMCU: presión máxima de cierre uretral; Qmax: Flujo máximo; \* t de Student

dinámico en la parte media de la uretra, mediante una cinta mediouretral libre de tensión, puede proporcionar mayor resistencia uretral durante la tos, pero no necesariamente restablece la hipermovilidad uretral.<sup>1</sup> Lin y su grupo encontraron que la función uretral, incluida la presión uretral máxima, la presión máxima de cierre uretral y la longitud uretral funcional mejoraron significativamente después de la cirugía.<sup>10</sup> En contraste, otros autores no han encontrado cambios posquirúrgicos en la función uretral después de la colocación de una cinta mediouretral porque consideran que ésta no debe comprimir la uretra durante ni después de la cirugía, que es el principio básico de la colocación de una cinta libre de tensión.<sup>11</sup>

Es común que en la mayor parte de las pruebas fisiológicas haya variabilidad en los reportes urodinámicos. Varios estudios pequeños, que evalúan la reproducibilidad en la misma sesión de las pruebas urodinámicas, arrojan reportes contradictorios.<sup>12,13</sup> La medición de la presión máxima de cierre uretral se correlaciona mal con la severidad de la incontinencia y existe evidencia contradictoria acerca de su reproducibilidad.<sup>14,15</sup> La mayor parte de los estudios han demostrado que las presiones máximas de cierre de la uretra en reposo no cambian significativamente después de la cirugía,<sup>16,17</sup> al igual que lo reportado en nuestro estudio, en donde no se observó diferencia en ninguno de los valores urodinámicos antes y después de la



cirugía. Si bien se ha demostrado que la baja tasa de flujo preoperatorio se correlaciona con disfunción miccional o trastorno del vaciamiento posoperatorio,<sup>18</sup> en este estudio no se observaron concentraciones de orina residual elevadas o Qmax disminuida, que sugieran un probable trastorno de vaciamiento.

De manera contraria a lo descrito en el estudio de Richter y colaboradores<sup>19</sup> no se observaron valores en la urodinamia sugerentes de trastorno de vaciamiento en las pacientes con cinta con acceso retropúbico, en comparación con las pacientes con acceso transobturador.

Por lo que se refiere a los hallazgos durante la exploración física para observar las diferencias pre y posoperatorias, este es el primer estudio que intenta comprobar la corrección anatómica del punto Aa posterior a la colocación de una cinta mediouretral. Hasta el momento solo se ha evaluado el grado de corrección del ángulo uretral y del cuello vesical de manera detallada mediante estudios de imagen, como los realizados por Takacs y su grupo.<sup>20</sup> Un estudio sugirió que la colocación de una cinta medio uretral disminuyó la movilidad de la uretra media, pero no la movilidad del cuello vesical.<sup>21</sup>

Los estudios que evalúan el punto Aa en la cuantificación de POP (POP-Q) pueden ser comparables con la prueba de Q-Tip<sup>5</sup> para evaluar la hipermovilidad uretral, porque se considera una opción no invasiva con resultados similares.

La fortaleza de este estudio es la cantidad de pacientes y su seguimiento durante un año, con acceso uroginecológico completo: exploración física y estudio de urodinamia. Este estudio, al parecer, es el primero en demostrar la corrección del punto Aa y su utilidad para evaluar la hipermovilidad uretral.

## CONCLUSIONES

Este estudio demostró la disminución significativa del punto Aa en la revaloración del POP-Q de un estadio II a I posterior a la colocación de una cinta mediouretral en todas las pacientes, además de disminución en el ángulo de movilidad uretral. No se observaron modificaciones significativas en los parámetros urodinámicos evaluados.

## REFERENCIAS

1. Klutke JJ, et al. The tension-free vaginal tape procedure: correction of stress incontinence with minimal alteration in proximal urethral mobility. *Urology* 2000; 55 (4): 512-4. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(99\)00551-8](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(99)00551-8)
2. Aydın S, et al. Effect of concomitant single incision vaginal surgery on mid urethral sling success: Single Incision Vaginal Surgery With Sling. *Neurourol Urodyn* 2016; 35 (8): 995-9. <https://doi.org/10.1002/nau.22847>
3. Dwyer PL, et al. Surgical management of urinary stress incontinence—Where are we now? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019; 54:3 1-40. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.10.00>
4. Rosencrantz M, et al. The correlation of urethral mobility and point Aa of the pelvic organ prolapse quantification system before and after surgery. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195 (6): 1841-5. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.06.064>
5. Chung HS, et al. Urethral mobility and Point Aa of the Pelvic Organ Prolapse Quantification (POP-Q) system before and after midurethral sling operation. *LUTS Low Urin Tract Symptoms.* 2019; 11 (2): 117-20. <https://doi.org/10.1111/luts.12228>
6. Farrell SA. No. 127-The Evaluation of Stress Incontinence Prior to Primary Surgery. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018; 40 (2): e45-50. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2017.11.034>
7. Delorme E, et al. Transobturador tape (Uratape): a new minimally-invasive procedure to treat female urinary incontinence. *Eur Urol* 2004; 45 (2): 203-7. doi: 10.1016/j.eururo.2003.12.001
8. Haylen R, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) Joint Report on the Terminology for Female Pelvic Floor Dysfunction. *Neurourol Urodyn.* 2010; 29:4-20. <https://doi.org/10.1002/nau.20798>
9. Drake MJ, et al. Fundamentals of urodynamic practice, based on International Continence Society good urodynamic practices recommendations. *Neurourol Urodyn.* 2018; 37: S50-S60. <https://doi.org/10.1002/nau.23773>
10. Lin LY, et al. Sequential Assessment of Urodynamic Findings before and after Tension-Free Vaginal Tape (TVT) Operation



- for Female Genuine Stress Incontinence. *Eur Urol*. 2004; 45 (3): 362-6. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2003.11.003>
11. Lo TS, et al. Ultrasonographic and urodynamic evaluation after tension free vaginal tape procedure (TVT). 2001; 6 (80): 65-70. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0412.2001.800113.x>
  12. Brostrom S, et al. Short-term reproducibility of cystometry and pressure-flow micturition studies in healthy women. *Neurourol Urodyn*. 2002; 21 (5): 457-60. <https://doi.org/10.1002/nau.10019>
  13. Broekhuis SR, et al. Reproducibility of same session repeated cystometry and pressure-flow studies in women with symptoms of urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2009; 29: 428-43. <https://doi.org/10.1002/nau.20783>
  14. Dörflinger A, et al. Urethral pressure profile: Is it affected by position?: Urethral Pressure Profilometry. *Neurourol Urodyn*. 2002; 21 (6): 553-7. <https://doi.org/10.1002/nau.10009>
  15. Wang AC, et al. A comparison of urethral pressure profilometry using microtip and double-lumen perfusion catheters in women with genuine stress incontinence. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. marzo de 2002; 109 (3): 322-6. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2002.01001.x>
  16. Mutone N, et al. Effect of Tension-Free Vaginal Tape Procedure on Urodynamic Continence Indices. 2001; 98 (4): 638-45. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(01\)01515-0](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(01)01515-0)
  17. European Association of Urology 2019 edition Guidelines. Urinary incontinence in adults. Update 2019. [www.uroweb.org/guidelines](http://www.uroweb.org/guidelines)
  18. Barr SA, et al. Incidence of successful voiding and predictors of early voiding dysfunction after retropubic sling. *Int Urogynecology J*. 2016; 27 (8): 1209-14. <https://doi.org/10.1007/s00192-016-2972-1>
  19. Richter HE, et al. Retropubic versus Transobturator Midurethral Slings for Stress Incontinence. *N Engl J Med*. 2010; 362 (22): 2066-76. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0912658>
  20. Takacs P, et al. Transperineal Sonography and Urodynamic Findings in Women With Lower Urinary Tract Symptoms After Sling Placement: Sonographic and Urodynamic Findings After Midurethral Sling Placement. *J Ultrasound Med*. 2017; 36 (2): 295-300. <https://doi.org/10.7863/ultra.16.02076>
  21. Wen L, et al. Correlations between Sonographic and Urodynamic Findings after Mid Urethral Sling Surgery. *J Urol*. 2018; 199 (6): 1571-6. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.12.046>

## 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. Katarina V, Gordana T. Oxidative stress and neuroinflammation should be both considered in the occurrence of fatigue and depression in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg* 2018;34(7):663-9. doi: 10.1007/s13760-018-1015-8.
2. Yang M, 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. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2015.04.015>