



<https://doi.org/10.24245/gom.v90i2.6969>

# Comparación entre el ultrasonido y la resonancia magnética en la evaluación de defectos estructurales fetales del sistema nervioso central

## Comparison between ultrasound and magnetic resonance imaging in the evaluation of fetal structural defects of the central nervous system.

Berenice Velazquez-Torres,<sup>1</sup> Christian E Portugal-Cruz,<sup>2</sup> Carla María García-Moreno,<sup>3</sup> Juan Manuel Gallardo-Gaona,<sup>1</sup> María José Rodríguez-Sibaja,<sup>1</sup> Sandra Acevedo-Gallegos<sup>4</sup>

### Resumen

**OBJETIVO:** Describir y comparar todos los casos con defectos en el sistema nervioso central evaluados prenatalmente con ultrasonido estructural y con resonancia magnética.

**MATERIALES Y METODOS:** Serie de casos, retrolectiva, basada en los registros de la Clínica de Defectos Estructurales. *Criterios de inclusión:* fetos con defectos en el sistema nervioso central. Las revisiones estructurales se recolectaron del expediente clínico y de los hallazgos reportados de la resonancia magnética. Se establecieron las comparaciones entre los hallazgos de los dos métodos, tomando en cuenta los diagnósticos finales establecidos después del nacimiento.

**RESULTADOS:** Se analizaron 58 casos; en 34 los hallazgos en la resonancia magnética y en el ultrasonido fueron exactamente los mismos. En 12 casos la resonancia magnética aportó información adicional y en otros 12 casos cambió el diagnóstico. Los defectos del tubo neural y las malformaciones de la línea media fueron los de mayor incidencia ( $n = 13$  de cada uno). El ultrasonido tuvo la mayor tasa de falla para las anomalías de la formación cortical y las lesiones destructivas (29 y 33, respectivamente).

**CONCLUSIONES:** La resonancia magnética prenatal es una herramienta complementaria al ultrasonido que resulta útil en la evaluación de las anomalías del sistema nervioso central, principalmente en las alteraciones corticales. El ultrasonido y la resonancia tienen fortalezas y limitaciones; cada uno se desempeña mejor en distintos aspectos de la evaluación estructural del sistema nervioso central. Hasta el momento no existe evidencia suficiente para precisar la superioridad de uno en comparación con el otro.

**PALABRAS CLAVE:** Ultrasonido estructural fetal; resonancia magnética fetal; defectos estructurales fetales; sistema nervioso central.

### Abstract

**OBJECTIVE:** To describe and compare all cases with central nervous system defects evaluated prenatally with structural ultrasound and magnetic resonance imaging.

**MATERIALS AND METHODS:** Case series, retrolective, based on the records of the Structural Defects Clinic. Inclusion criteria: fetuses with central nervous system defects. Structural revisions were collected from the clinical record and reported MRI findings. Comparisons between the findings of the two methods were established, considering the final diagnoses established after birth.

<sup>1</sup> Profesora adjunta del curso de especialidad en Medicina Materno Fetal, médico adscrito al Departamento de Medicina Materno Fetal.

<sup>2</sup> Residente de la especialidad en Medicina Materno Fetal.

<sup>3</sup> Especialista en Radiología e Imagen, Departamento de Radiología e Imagen, Hospital Ángeles Lomas, Huixquilucan, Estado de México.

<sup>4</sup> Profesora titular del curso de especialidad en Medicina Materno Fetal y jefa del Departamento de Medicina Materno Fetal.

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México.

**Recibido:** octubre 2021

**Aceptado:** enero 2022

### Correspondencia

Berenice Velazquez Torres  
berevelazquez70@yahoo.com.mx

**Este artículo debe citarse como:** Velazquez-Torres B, Portugal-Cruz CE, García-Moreno CM, Gallardo-Gaona JM, Rodríguez-Sibaja MJ, Acevedo-Gallegos S. Comparación entre el ultrasonido y la resonancia magnética en la evaluación de defectos estructurales fetales del sistema nervioso central. Ginecol Obstet Mex 2022; 90 (2): 148-155.



**RESULTS:** Fifty-eight cases were analyzed; in 34 cases the MRI and ultrasound findings were the same. In 12 cases the MRI provided additional information and in another 12 cases the diagnosis changed. Neural tube defects and midline malformations had the highest incidence (n = 13 of each). Ultrasound had the highest failure rate for cortical formation anomalies and destructive lesions (29 and 33, respectively).

**CONCLUSIONS:** Prenatal MRI is a complementary tool to ultrasound that is useful in the evaluation of central nervous system abnormalities, primarily cortical alterations. Ultrasound and MRI have strengths and limitations; each performs better in different aspects of the structural evaluation of the central nervous system. So far there is insufficient evidence to pinpoint the superiority of one over the other.

**KEYWORDS:** Fetal magnetic resonance; Fetal ultrasound; Fetal structural defects; Central Nervous System.

## ANTECEDENTES

Las malformaciones del sistema nervioso central se encuentran entre las anomalías fetales más comunes; se han reportado tasas de incidencia tan altas como 1 por cada 100 nacidos vivos.<sup>1</sup> En 2007, en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, los defectos estructurales del sistema nervioso central representaron el 19.5% de los casos de muerte neonatal.<sup>2</sup> La primera descripción de la utilidad de la resonancia magnética en el embarazo la hicieron Smith y su grupo, en 1993, quienes reportaron un caso de acretismo placentario.<sup>3</sup> A partir de entonces, la resonancia magnética se ha convertido en una herramienta útil para detectar, en el segundo y tercer trimestres de la gestación, malformaciones en el sistema nervioso central del feto. Si bien el ultrasonido también aporta información relevante, la resonancia magnética puede ser más específica, aunque algunos cuestionen esta ventaja.<sup>1</sup>

Está reportada una amplia variación en la tasa de detección de malformaciones cerebrales con el ultrasonido que va del 64% después de las 24 semanas<sup>4</sup> hasta más de un 90%.<sup>5,6</sup>

La resonancia magnética es una herramienta complementaria al ultrasonido que ha mejorado la sensibilidad, incluso hasta en un 94% para el diagnóstico de malformaciones del sistema nervioso central.<sup>7</sup> En México no está suficientemente difundida la resonancia magnética prenatal ni la experiencia en su interpretación. De ahí el objetivo de este ensayo: describir y comparar todos los casos con defectos en el sistema nervioso central evaluados prenatalmente con ultrasonido estructural y con resonancia magnética.

## MATERIALES Y METODOS

Estudio longitudinal, retrolectivo y descriptivo de serie de casos, con seguimiento de una cohorte. Los registros se tomaron de la Clínica de Defectos Estructurales, del Departamento de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, de casos atendidos entre los meses de enero de 2016 a diciembre de 2019. *Criterios de inclusión:* fetos con defectos en el sistema nervioso central, tener revisiones estructurales del expediente clínico y reportes de ultrasonido y resonancia magnética. Con lo anterior se establecieron las

comparaciones entre los hallazgos de los dos métodos y los diagnósticos establecidos después del nacimiento.

El ultrasonido de segundo nivel lo practicaron, al menos, 1 de 6 especialistas en Medicina Materno Fetal certificados, con amplia experiencia, en equipos de ultrasonido Voluson E8. Todas las evaluaciones por resonancia magnética se efectuaron en el mismo sistema clínico estándar a 1.5T, con la secuencia *Single Short Fast Spin Echo* (SSFSE) para producir imágenes en alta resolución en T2. Las imágenes las interpretaron dos observadores con experiencia en la evaluación e interpretación de resonancias magnéticas fetales.

De manera retrolectiva se recolectaron las características sociodemográficas de las pacientes, los hallazgos encontrados y reportados en la evaluación seriada por ultrasonido de las alteraciones en el sistema nervioso central. Las semanas de gestación se establecieron con base en la amenorrea confiable y coincidencia con el ultrasonido más temprano. Se tomó nota de los hallazgos descritos en las revisiones estructurales del Departamento de Medicina Fetal asentados en el expediente. Además, los reportes de la resonancia magnética para describir los hallazgos de los dos métodos de imagen y compararlos con los diagnósticos finales establecidos después del nacimiento.

A partir del diagnóstico definitivo, los casos se agruparon en una de tres categorías: **1.** Casos en los que el diagnóstico por resonancia magnética y por ultrasonido fue el mismo. **2.** Casos en los que la resonancia magnética aportó información adicional al ultrasonido y **3.** Casos en los que el diagnóstico por resonancia fue distinto al del ultrasonido. Las pacientes que no contaban con toda esta información se eliminaron del estudio.

Para cada una de las variables incluidas se realizó estadística descriptiva, con medidas de

tendencia central y de dispersión según el caso, lo mismo que las distribuciones de frecuencias, porcentajes, cuadros y figuras pertinentes.

## RESULTADOS

Se estudiaron 67 pacientes con edad media de 26 años (límites 16 y 41 años). 43 de 67 pacientes se encontraban en el grupo de 20 a 35 años. La moda de embarazos fue de 2 (límites 1 y 5) y 27 de 67 eran primigestas. 48 de 67 pacientes tuvieron alguna alteración en el estado nutricional, la mayor proporción fue de sobrepeso (30 de 67). **Cuadro 1**

La moda de semanas de gestación al momento del primer ultrasonido fue de 28.5 (límites 17 y 36 semanas). La de semanas de gestación al momento de la resonancia magnética fetal fue de 32 (límites 28 y 37) (**Cuadro 1**). Ambos estudios se practicaron más durante el tercer trimestre: 47 de 67 para el ultrasonido y 59 de 67 para la resonancia magnética. Solo 12 de las 67 pacientes tuvieron alguna comorbilidad: 3 hipotiroidismo, 5 diabetes mellitus, 2 hipertensión arterial y 2 PCR positiva para virus ZIKA. **Cuadro 1**

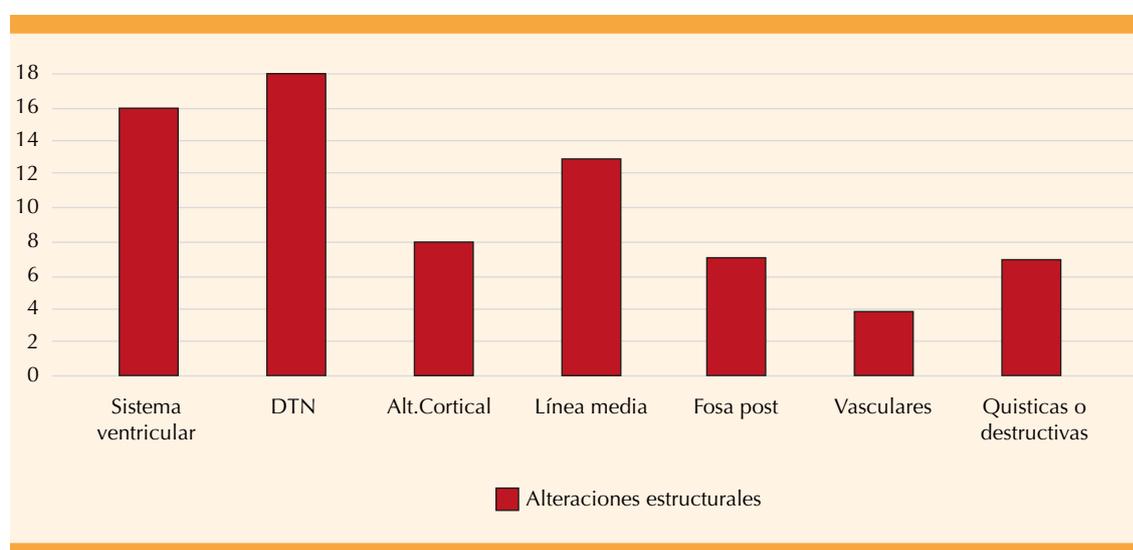
En la **Figura 1** se muestran el total de los hallazgos ( $n = 73$ ) agrupado por padecimientos. La mayoría de los pacientes tenían anomalías que correspondían a dos o más de estos grupos. Los defectos del tubo neural tuvieron la mayor frecuencia (18 de 73).

En segundo lugar, las anomalías del sistema ventricular (16 de 73) y el grupo de alteraciones que con menor frecuencia fueron las anomalías vasculares (4 de 73). La resonancia magnética prenatal confirmó el diagnóstico ultrasonográfico en 49 de los 73 fetos. En 15 casos la resonancia magnética aportó información adicional pero no cambió el diagnóstico inicial, como se describe en el **Cuadro 2** y en 8 de los casos los hallazgos de la resonancia magnética nuclear coincidieron



**Cuadro 1.** Características demográficas de la población estudiada

		n = 67	(%)
Edad moda	26 años (16-41 años)		
	Menos de 19 años	13	19.40%
Grupo de edad	20 a 35 años	43	64.17%
	Mayores de 35	11	16.41%
Embarazos	2 (1-5)		
	Primigestas	27	40.29%
	Secundigestas	21	31.34%
	Multigestas	19	28.35%
Talla (media)	157.3cm ± 5.8		
Peso (media)	68.2 Kg ± 12.2		
IMC (mediana)	27.6 (19.1 – 38.9)		
	Bajo peso	2	2.98%
	Normal	19	28.35%
Estado nutricional	Sobrepeso	30	44.77%
	Obesidad	12	17.91%
	Obesidad mórbida	4	5.97%
Antecedentes	Comorbilidades	12	18%
	Sanas	55	82%
Semanas de embarazo al ultrasonido	28 (17 a 36)		
Semanas de embarazo a la resonancia magnética	32 (28 a 37)		



**Figura 1.** Cantidad de casos por grupo de alteración.

más con el diagnóstico final. En este grupo, los hallazgos de alteraciones corticales y vasculares coincidieron entre los diagnósticos específicos por ultrasonido, resonancia magnética y el final: ventriculomegalias diversas, estenosis del acueducto de Silvio, defectos del tubo neural, holoprosencefalia, agenesias o disgenesias del cuerpo calloso y quistes cerebrales.

Al describir los desenlaces por padecimiento encontramos que las anomalías del sistema ventricular tuvieron el mayor porcentaje de acuerdo con los hallazgos por ultrasonido y por resonancia magnética 14/16, 87.5% para el mismo diagnóstico y solo en el 12.5% aportó información adicional, seguido por los defectos del tubo neural en los que el porcentaje de acuerdo representó el 78% (14/18). Se encontró variación en el diagnóstico de existencia o no de saco, así como su integridad, cantidad de cuerpos vertebrales involucrados, y existencia o no de tejido neural.

También se observó que en las anomalías vasculares hubo más diferencia en el diagnóstico establecido por ultrasonido y resonancia magnética; en el 75% de las veces no hubo concordancia entre lo reportado por ultrasonido con la resonancia magnética, y pudimos constatar la utilidad de esta última aportando información para establecer un diagnóstico más certero y, así, poder afinar el pronóstico fetal. **Cuadro 2**

En cuanto a los desenlaces perinatales 52.23% (35/67) nacieron a término con una edad media al momento del nacimiento de 37 semanas de gestación (límites 28 y 40.4). La vía de interrupción más frecuente fue la abdominal (67.6%), se registraron complicaciones en el 15% de las pacientes (10/67), de éstas 8 de 10 fueron trastornos hipertensivos asociados con el embarazo. Una paciente tuvo hemorragia obs-trétrica y una más intolerancia a carbohidratos.

La media de peso al nacimiento fue de 2777 g (1045 a 4070 g), Apgar a los 5 minutos con una moda de 8 (2-8) y Silverman con una moda de 2 (0-5), el 52.23% (35 de 67) de los neonatos se hospitalizaron con un promedio de días de estancia de 18.9 días con límites de 0 y 120 días. Se registraron 4 muertes neonatales (6%) atribuibles a patología de base.

El 29.8% (20 de 67) de los recién nacidos fueron susceptibles de tratamiento quirúrgico. En el 70% (47 de 67) de los pacientes se completó el procedimiento diagnóstico con estudios postnatales, de éstos el 97% fueron ultrasonido transfontanelar y en 4.2% se tuvo certeza diagnóstica confirmada con un estudio de necropsia solo en 18% (12 de 67) se contó con estudio citogenético de los que 2 de 12 tuvieron micro-pérdidas y en 1 de 12 el cariotipo fue positivo para aneuploidía (trisomía 13), el resto se reportó normal.

## DISCUSIÓN

La resonancia magnética indicada para el estudio del sistema nervioso fetal ha ganado aceptación con base en la afirmación de que puede proporcionar una mayor exactitud diagnóstica en comparación con el ultrasonido. Diversos estudios han reportado una exactitud alta de la resonancia magnética en comparación con el ultrasonido para el diagnóstico de anomalías del sistema nervioso central. Sin embargo, se sabe que es operador dependiente y la detección puede estar modificada por el equipo utilizado, y la preparación del que realiza e interpreta el estudio, así como el tipo de defecto en específico. En este trabajo, el tamaño de muestra aún no es suficiente para conducir un estudio de prueba diagnóstica. En esta serie, que incluyó 67 casos, se puede observar que la resonancia magnética confirmó la impresión diagnóstica que se tenía por ultrasonido en 88%, de estos el 67.1% tenía el mismo diagnóstico y en 21% de

**Cuadro 2.** Casos por grupos de enfermedades establecidos según el método de diagnóstico\*

Variables	Total casos	Diagnóstico por ultrasonido igual al de la resonancia magnética que coincide con el diagnóstico final		Información adicional de la resonancia magnética		El ultrasonido difiere de la resonancia magnética con el diagnóstico final		La resonancia difiere del ultrasonido y coincide con el diagnóstico final	
Patología	n	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Alteraciones en: el sistema ventricular	16	14	87.5	2	12.5				
Defecto del tubo neural	18	14	78	4	22				
Alteraciones corticales	8	3	37.5	2	25			3	37.5
Alteraciones de la línea media	13	8	61.5	3	23	1	7.7	1	7.7
Alteraciones de la fosa posterior	7	4	57.1	2	28.5			1	14.3
Alteraciones vasculares	4	1	25					3	75
Lesiones quísticas o disruptivas	7	5	71.5	2	28.5				
Total	73	49	67.1	15	21	1	1.1	8	10.9

\* El total es mayor a la cantidad de pacientes ya que algunos casos tenían anomalías que correspondían a dos o más de estos grupos.

los casos la resonancia magnética aportó información adicional, similar a lo que reportan Rossi y colaboradores.<sup>8</sup> En su revisión sistemática, donde encontraron una concordancia del 65% entre el ultrasonido y la resonancia magnética en la detección de anomalías del sistema nervioso central y donde en el 22% de los casos la resonancia proporcionó información adicional, especialmente en defectos de la línea media. En otro estudio Whitby y su grupo<sup>9</sup> describen, en una serie de 100 casos, discrepancia del 40% entre los hallazgos de ultrasonido y resonancia magnética. Griffiths y coautores<sup>10</sup> concluyen que la resonancia magnética cambió el diagnóstico en el 22% de los casos. Van Doorn y colaboradores<sup>11</sup> reportan resultados similares a Rossi y su grupo<sup>8</sup> donde en el 65% de los casos los hallazgos concordaron tanto por ultrasonido como por resonancia y solo en el 12% la resonancia magnética aportó información adicional. Además, encontraron la discordancia más baja entre el ultrasonido y la resonancia que solo fue del 8%.

Las anomalías más frecuentes fueron los defectos del tubo neural, que representan el 28% de todos los casos y el 24.5% de todos los hallazgos. En el análisis por grupo de defectos, las anomalías del sistema ventricular tuvieron la proporción más alta de coincidencia, incluso hasta en un 87.5% entre la resonancia magnética y el ultrasonido, similar a la reportado en la bibliografía. Para Rossi y su grupo<sup>8</sup> la tasa más alta de concordancia se observó en la ventriculomegalia (53%) y reportaron que el ultrasonido tuvo una falla del 40.5% en detectar malformaciones de la línea media, muy similar a lo observado en este ensayo, donde el diagnóstico fue diferente en las anomalías de la línea media, con predominio de los casos con ausencia o disgenesia del cuerpo calloso hasta en un 37.7%. De igual manera, se observó que en las anomalías de la formación cortical secundaria a eventos disruptivos, como la esquizencefalia, la resonancia magnética aporta información adicional que acerca más al diagnóstico final en el 28% de los casos. En los casos de anomalías

vasculares, el ultrasonido reportó la mayor tasa de falla, y en el 75% de los casos la resonancia magnética aportó la información que llevó al diagnóstico definitivo. Para el grupo en que los hallazgos de la resonancia magnética y el ultrasonido fueron similares, solo 70% de estos coincidieron con el diagnóstico postnatal y el 26% de los casos tuvieron diagnósticos diferentes. Además, en el segundo grupo de casos se observaron pacientes en quienes la resonancia magnética aportó información adicional, con una mayor concordancia de los hallazgos obtenidos por resonancia magnética al compararlos con el estudio postnatal. En el tercer grupo de pacientes, en el que la resonancia magnética encontró un diagnóstico diferente al ultrasonido, se observó la mayor discrepancia entre los diagnósticos pre y posnatales. Para este último grupo, el ultrasonido y la resonancia magnética solo concordaron con el diagnóstico postnatal en el 33.3% y 44.4% de los casos, respectivamente. Estos resultados difieren de lo encontrado por Van Doorn y su grupo<sup>11</sup> quienes solo reportan 49% de concordancia con los hallazgos posnatales, cuando el ultrasonido y la resonancia coincidieron por completo.

Griffiths y sus coautores<sup>10</sup> reportaron un diagnóstico correcto del ultrasonido comparado con los hallazgos posnatales en un 54% de los casos y solo para la resonancia magnética una concordancia del 80% con los hallazgos pre y posnatales. Rossi y colaboradores<sup>8</sup> comunican que los hallazgos prenatales de la resonancia magnética se corroboraron después del nacimiento en un 88.7%. Esta variación, observada en el porcentaje de similitud en el diagnóstico, podría deberse a que la mayoría de los recién nacidos no se evaluaron con el patrón de referencia. Los desenlaces muestran que con la resonancia magnética pueden establecerse más diagnósticos de anomalías del sistema nervioso

central específicos. Ésta y el ultrasonido transfontanelar no se practicaron de una manera cegada porque ambos se solicitan en un resumen clínico, lo que puede influir en la interpretación de los observadores. La principal limitación de este estudio es el tamaño de muestra, que limita la posibilidad de efectuar un análisis de eficacia diagnóstica.

## CONCLUSIONES

Si bien la muestra estudiada es limitada, de lo observado puede desprenderse que la resonancia magnética previa al nacimiento es una herramienta complementaria al ultrasonido, útil en la evaluación de las anomalías del sistema nervioso central y en ciertas anomalías corticales, malformaciones vasculares y lesiones disruptivas, puede llegar a tener superioridad diagnóstica en relación con el ultrasonido. Además, también puede aportar información para la planeación de la atención perinatal o precisar el pronóstico de ciertas anomalías. Está claro que no existe evidencia suficiente para determinar la superioridad de uno sobre otro. Es necesario tener en mente que en ambos casos una variable determinante es la capacidad y experiencia de quien lleva a cabo e interpreta esas evaluaciones.

Lo obtenido en este ensayo concuerda, en gran medida, con lo reportado en la bibliografía y abre la puerta a futuras investigaciones con un diseño de prueba diagnóstica y costo-beneficio que aporte los fundamentos necesarios para elegir el estudio que sea de mayor utilidad en el contexto de cada paciente. Puesto que la resonancia magnética es un estudio costoso que para su interpretación requiere personal con amplia experiencia, el ultrasonido permanece como la herramienta diagnóstica de primera elección.



## REFERENCIAS

1. Frick N, Fazelnia C, Kanzian K, et al. The reliability of fetal MRI in the assessment of brain malformations. *Fetal Diagn Ther* 2014; 37 (2). doi:10.1159/000363652
2. Navarrete-Hernández E, Canún-Serrano S, Valdés-Hernández J, Reyes-Pablo AE. Malformaciones congénitas al nacimiento: México, 2008-2013. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2017; 74 (4). doi:10.1016/j.bmhix.2017.02.003
3. Smith FW, Adam AH, Phillips WDP. NMR IMAGING IN PREGNANCY. *The Lancet* 1983; 321 (8314-8315). doi:10.1016/S0140-6736(83)91588-X
4. Birnbaum R, Ben-Sira L, Lerman-Sagie T, Malinger G. The use of fetal neurosonography and brain MRI in cases of cytomegalovirus infection during pregnancy: A retrospective analysis with outcome correlation. *Prenatal Diagnosis* 2017; 37 (13). doi:10.1002/pd.5180
5. van den Veyver IB. Prenatally diagnosed developmental abnormalities of the central nervous system and genetic syndromes: A practical review. *Prenatal Diagnosis* 2019; 39 (9). doi:10.1002/pd.5520
6. Noronha C. Validation of ultrasound diagnosis of fetal anomalies at a specialist center. *Rev Assoc Med Bras* 2009; 55 (5): 541-46.
7. Granados AM, Orejuela Z JF, Ospina C. Descripción de la experiencia en RM cerebral fetal en Cali, Colombia. *Revista Chilena de Radiología* 2017; 23 (4). doi:10.4067/s0717-93082017000400174
8. Rossi AC, Prefumo F. Additional value of fetal magnetic resonance imaging in the prenatal diagnosis of central nervous system anomalies: A systematic review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44 (4). doi:10.1002/uog.13429
9. Whitby EH, Paley MNJ, Sprigg A, et al. Comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging in 100 singleton pregnancies with suspected brain abnormalities. *BJOG* 2004; 111 (8). doi:10.1111/j.1471-0528.2004.00149.x
10. Griffiths PD, Bradburn M, Campbell MJ, et al. Use of MRI in the diagnosis of fetal brain abnormalities in utero (MERIDIAN): a multicentre, prospective cohort study. *Lancet* 2017; 389 (10068). doi:10.1016/S0140-6736(16)31723-8
11. van Doorn M, Oude Rengerink K, Newsum EA, Reneman L, Majoie CB, Pajkrt E. Added value of fetal MRI in fetuses with suspected brain abnormalities on neurosonography: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29 (18). doi:10.3109/14767058.2015.1109621

## 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).