



<https://doi.org/10.24245/gom.v90i3.7107>

Comparación del rendimiento diagnóstico de cuatro índices de riesgo de malignidad para cáncer de ovario

Comparison of the diagnostic performance of four malignancy risk indices for ovarian cancer.

Mariana Ivonne Ibáñez-García,¹ Claudia Victoria Meléndez-González,² Roberto González-Habib,³ Israel Castro-Torres,⁴ Ericka Ileana Pérez-García⁴

Resumen

OBJETIVO: Evaluar el rendimiento diagnóstico de cuatro índices de riesgo de malignidad (IRM) en la predicción de riesgo de cáncer de ovario.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio comparativo y retrospectivo efectuado en pacientes mayores de 18 años con tumor anexial atendidas en el Hospital Christus Muguerza Conchita y Alta Especialidad del 2016 al 2021. Para evaluar el rendimiento diagnóstico de cada índice se utilizó la curva ROC y el índice de Youden para la obtención de sensibilidad y especificidad.

RESULTADOS: Se incluyeron 330 pacientes con media de edad de 38 años. Para el IRM1 una S 73.9% y E de 85.3% con punto de corte en 126; IRM2 el mejor punto de corte se estableció en 210, con una S 72.5% y E de 89.3%; IRM3 el mejor punto de corte se estableció en 125, con una S 73.9% y E 85.8%; y para el IRM4 el punto de corte fue 436, con una S 68.1% y E 89.7%.

CONCLUSIONES: El IRM es un método fácil, de bajo costo y accesible para la discriminación de pacientes con probable masa anexial maligna. En la población mexicana del noreste de México puede recomendarse la aplicación de cualquiera de los índices.

PALABRAS CLAVE: Malignidad ovárica; neoplasias ováricas; resonancia magnética; curva ROC; enfermedades anexiales; antígeno CA-125; México.

Abstract

OBJECTIVE: Compare the diagnostic performance of four malignancy risk indices in predicting ovarian risk at Hospital Christus Muguerza Conchita and Alta Especialidad.

MATERIALS AND METHODS: Retrospective study including clinical records of patients older than 18 years with adnexal tumor treated at the Christus Muguerza Conchita and Alta Especialidad Hospital from 2016 to 2021. The ROC curve was used to evaluate the diagnostic performance of each index, through the obtaining the best cut-off point with the highest sensitivity and specificity from the Youden index.

RESULTS: A total of 330 patients were included for the adnexal tumor assessment approach. The mean age of the patients was 38.8 years. For IRM1 an S 81.2% and E of 69.3% with a cut-off point at 126; IRM2 the best cut-off point was established at 210, with an S 72.5% and E of 89.3%; IRM3 the best cut-off point was established at 125, with an S 73.9% and E 85.8%; and for IRM4 the cut-off point was 436, with an S 68.1% and E 89.7%.

CONCLUSIONS: MRI is an easy, low-cost and accessible method for the discrimination of patients with probable malignant adnexal mass. The use of any of the indices can be recommended in the Mexican population of northeastern Mexico.

¹Residente de Ginecología y Obstetricia, ²Ginecoobstetra.

⁴Maestro adjunto de Ginecología y Obstetricia. Hospital Christus Muguerza Conchita, Universidad de Monterrey.

⁵Médico cirujano y partero, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Tecnológico de Monterrey.

Recibido: noviembre 2021

Aceptado: enero 2021

Correspondencia

Mariana Ivonne Ibáñez García
marianaig_92@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Ibáñez-García MI, Meléndez-González CV, González-Habib R, Castro-Torres I, Pérez-García EI. Comparación del rendimiento diagnóstico de cuatro índices de riesgo de malignidad para cáncer de ovario. Ginecol Obstet Mex 2022; 90 (3): 214-221.



KEYWORDS: Ovarian malignancy; Ovarian Neoplasms; Magnetic Resonance imaging; ROC Curve; Adnexal Diseases; CA-125 Antigen; Mexico.

ANTECEDENTES

El cáncer de ovario es la séptima neoplasia más común en mujeres, de cualquier país.^{1,2} La diferenciación entre benignidad y malignidad de una masa anexial es decisiva para la toma de decisiones con respecto al tratamiento y acceso quirúrgico de las pacientes.^{3,4}

Jacobs, en 1990, desarrolló el índice de riesgo de malignidad⁵⁻⁸ que se calcula con la fórmula: $IRM = U \times M \times CA\ 125$, que tiene una sensibilidad del 85.4% y especificidad del 96.9%, con un punto de corte de 200 para indicar malignidad.⁹

Tingulstad y su grupo desarrollaron el IRM2 en 1996 y establecieron un punto de corte de 200. Al comparar los dos índices el IRM2 resultó significativamente mejor en la predicción de malignidad que el IRM1.¹⁰ En 1999 el IRM3 se desarrolló con modificaciones en la puntuación de los hallazgos ecográficos (U) y el estado menopáusico (M).¹¹ Las tres versiones se han validado en diferentes estudios clínicos, con un valor de corte de discriminación de 200 para tumoraciones anexiales benignas y malignas.¹² En el 2009 Yamamoto y colaboradores desarrollaron el IRM4, que incluía el tamaño del tumor (S) en el IRM, con la siguiente fórmula: $IRM4 = U \times M \times S \times CA125$.¹² **Cuadro 1**

Yamamoto y su grupo llevaron a cabo un estudio prospectivo en el 2014 en el que compararon los cuatro índices de malignidad y demostraron que el IRM 2 era significativamente mejor en

comparación con el IRM1 e IRM 3 ($p= 0.04$).¹³ Además, señalaron que no existía diferencia estadísticamente significativa en el rendimiento entre IRM2 e IRM 4. Ese estudio confirmó la capacidad de los cuatro índices para discriminar con precisión entre masas pélvicas benignas y malignas.^{13,14}

El índice de riesgo de malignidad es una prueba diagnóstica confiable con un sistema de puntuación simple, que puede utilizarse en la práctica clínica diaria por todos los ginecólogos para el tamizaje preoperatorio de pacientes con tumoraciones anexiales; por esto se recomienda que siempre se calcule.^{13,14}

La determinación del mejor índice de riesgo de malignidad puede apoyar en la estimación de la malignidad de un tumor anexial, para complementar el procedimiento diagnóstico y ayudar en la toma de decisiones terapéuticas. Por lo anterior, el objetivo de este estudio fue: evaluar el rendimiento diagnóstico de cuatro índices de riesgo de malignidad en la predicción de riesgo de cáncer de ovario.¹⁵

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional, transversal y analítico efectuado en pacientes con tumor anexial atendidas en el Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Christus Muguerza Hospital Conchita y Alta Especialidad entre el 2016 y el 2021. Se trata de una prueba de rendimiento diagnóstico que evaluó los cuatro

Cuadro 1. Índices de riesgo de malignidad (IRM)

Versión IRM	Puntaje al ultrasonido (U)	Estado menopáusico (M)	Tamaño (S)	Cálculo	Puntaje de corte
1:Jacobs 1990	0 = 0 1 = 1 >2 =3	Pre=1 Post=3	NA	U x M x CA 125	200
2:Tingulstad 1996	0 o 1 = 1 > 2 = 4	Pre = 1 Post = 4	NA	U x M x CA 125	200
3:Tingulstad 1999	0 o 1 = 1 >2 = 3	Pre = 1 Post = 3	NA	U x M x CA 125	200
4:Yamamoto 2009	0 o 1 = 1 >2 = 4	Pre = 1 Post = 4	<7 cm = 1 >7 cm =2	U x M x S x CA 125	450

índices de riesgo de malignidad en pacientes con tumor anexial.

Se incluyeron los expedientes clínicos de pacientes mayores de 18 años estudiadas por tumoración anexial. La recolección de datos se efectuó de marzo a octubre de 2021. La unidad de observación fueron los expedientes clínicos.

Criterios de inclusión: mujeres mayores de 18 años, con identificación de tumor anexial, cuantificación de marcador tumoral Ca125, antecedente de ultrasonido abdominal o transvaginal, haber recibido tratamiento quirúrgico en el Hospital Christus Muguerza Conchita y Alta Especialidad, estudio de patología de la masa estudiada y reportado en el expediente, contar con registro hospitalario y expediente completo.

Criterios de exclusión: expediente incompleto, diagnóstico previo clínico o histopatológico de tumoración ovárica, cirugía previa de tumoración ovárica, antecedente de ooforectomía previa por cualquier causa y metástasis ovárica.

Se utilizó una fórmula de prueba diagnóstica con sensibilidad del 85%, amplitud máxima de precisión del 10%, poder del 80% y nivel de confianza del 95% a dos colas. Conforme al

tamaño de muestra se requirieron, al menos, 196 pacientes en estudio. Muestreo a conveniencia.

$$N = \frac{4 (Z\alpha)^2(pq)}{IC^2}$$

Valor Z	1.96
Valor p	0.85
Valor q	0.15
Valor IC ²	0.1

n = 196 pacientes.

Se estudiaron pacientes atendidas en el Hospital Christus Muguerza Hospital Conchita entre el 2016 y el 2021 con sospecha de masa anexial y que cumplieron los criterios de elección. Para el diagnóstico histopatológico de malignidad se determinó el rendimiento diagnóstico de los IRM 1, 2, 3 y 4. La obtención de cada uno se hizo conforme a lo establecido.

En la estadística descriptiva se reportaron frecuencias y porcentajes para variables categóricas. Para las variables cuantitativas se reportaron medidas de tendencia central y dispersión, previa valoración de la distribución de las variables por medio de la prueba de Kolmogorov-Smirnov.



Para evaluar el rendimiento diagnóstico de cada índice se utilizó la curva ROC, mediante la obtención del mejor punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad a partir del índice de Youden. Posteriormente, por tablas tetracóricas se obtuvieron los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo. El valor de $p < 0.05$ y el intervalo de confianza del 95% se consideraron estadísticamente significativos. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 25.

RESULTADOS

Se incluyeron 330 pacientes con media de edad de 38.8 ± 14.9 años. Del total, 250 (75.8%) se encontraban en el periodo premenopáusico y 80 (24.2%) en el posmenopáusico. En 203 pacientes (61.5%) la identificación del tumor fue multiloculada, en 159 (48.2%) con áreas sólidas, en 39 (11.8%) con bilateralidad, 31 (9.4%) con ascitis concomitante, y 12 (3.6%) con metástasis.

Además, 90 mujeres (27.3%) no tuvieron anomalías ultrasonográficas (tumores anexiales multiloculares, áreas sólidas, papilas, lesiones bilaterales, ascitis), 88 (26.7%) con una anomalía y el resto (46.1%) con dos o más anomalías. El tamaño del tumor fue mayor o igual a 7 cm en 226 (68.5%) y en el resto (31.5%), menor de 7 cm. **Cuadro 2**

Para determinar el rendimiento diagnóstico de los cuatro IRM se hizo una curva ROC. **Figura 1**

Los cuatro índices mostraron un rendimiento adecuado como pruebas diagnósticas, todos con un área bajo la curva mayor a 0.831 ($p < 0.001$). **Cuadro 3**

En los **Cuadros 4 a 7** se reportan los puntos de corte para los IRM 1, 2, 3 y 4, respectivamente. En cada uno se reporta, además, el rendimiento diagnóstico (sensibilidad y especificidad) y la

Cuadro 2. Características basales de las pacientes

Variable	
Edad (años)	38.8 ± 14.9
Estado menopáusico	-
Premenopáusico	250 (75.8%)
Posmenopáusico	80 (24.2%)
Multilocular	-
Sí	203 (61.5%)
No	127 (38.5%)
Áreas sólidas	-
Sí	159 (48.2%)
No	171 (51.8%)
Bilateralidad	-
Sí	39 (11.8%)
No	291 (88.2%)
Ascitis	-
Sí	31 (9.4%)
No	299 (90.6%)
Metástasis	-
Sí	12 (3.6%)
No	318 (96.4%)
Ultrasonido	-
0	90 (27.3%)
1	26.7%
Mayor de 2 cm	152 (46.1%)
Tamaño	-
Menor de 7 cm	104 (31.5%)
Mayor de 7 cm	226 (68.5%)

selección del mejor punto de corte a partir del índice de Youden.

Para el IRM1, el mejor punto de corte se estableció en 126, con una sensibilidad del 73.9% y especificidad del 85.8%; valor predictivo positivo (VPP) del 57.9% y valor predictivo negativo (VPN) de 92.5% (**Cuadro 8**). Para el IRM 2, el mejor punto de corte se estableció en 210, con una sensibilidad del 72.5% y especificidad de 89.3%; VPP de 64.1% y VPN de 92.4% (**Cuadro 8**).

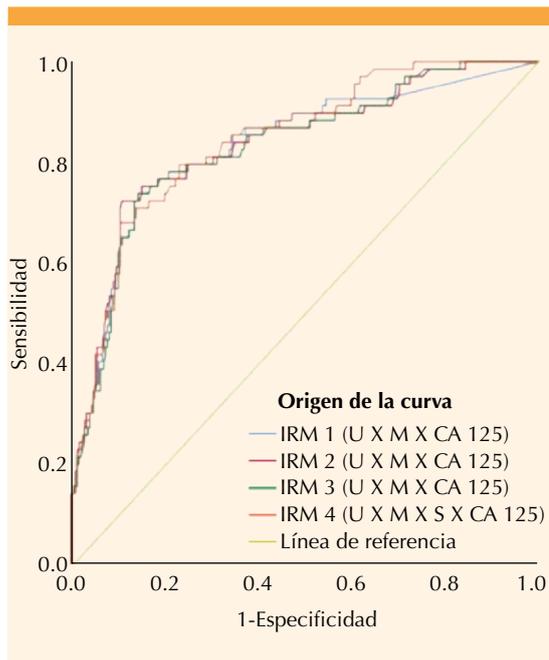


Figura 1. Curva ROC para el IRM1, 2, 3 y 4.

DISCUSIÓN

De acuerdo con van de Akker y colaboradores el IRM con un punto de corte de 200 alcanza una sensibilidad del 81% y una especificidad del 85% para la detección de cáncer de ovario, con valores predictivos positivos y negativos de 48 y 96%, respectivamente.⁹

En el estudio aquí reportado se determinó el rendimiento diagnóstico de los cuatro IRM para la discriminación entre masas anexiales

Cuadro 3. Área bajo la curva para los IRM1, 2, 3 y 4

Variables de resultado de prueba	Área bajo la curva	Desviación estándar	p	IC95%
IRM1 (U X M X CA 125)	0.833	0.030	< 0.001	0.774-0.892
IRM2 (U X M X CA 125)	0.836	0.029	< 0.001	0.780-0.893
IRM3 (U X M X CA 125)	0.831	0.029	< 0.001	0.775-0.888
IRM4 (U X M X S X CA 125)	0.846	0.026	< 0.001	0.795-0.897

*Curva ROC.

Cuadro 4. Puntos de corte y rendimiento diagnóstico del IRM1

Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Índice de Youden
50	0.812	0.693	0.505
100	0.768	0.805	0.573
126*	0.739	0.858	0.597
150	0.652	0.881	0.533
200	0.594	0.904	0.498
250	0.551	0.912	0.463
300	0.522	0.920	0.441
350	0.449	0.927	0.376
400	0.435	0.931	0.366
450	0.406	0.943	0.348
500	0.362	0.943	0.305

*Punto elegido con el índice de Youden más elevado.

Cuadro 5. Puntos de corte y rendimiento diagnóstico del IRM2

Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Índice de Youden
50	0.841	0.640	0.480
100	0.768	0.766	0.534
150	0.754	0.816	0.570
200	0.725	0.885	0.610
210*	0.725	0.893	0.617
250	0.638	0.897	0.534
300	0.580	0.904	0.484
350	0.565	0.908	0.473
400	0.536	0.908	0.444
450	0.536	0.912	0.448
500	0.507	0.927	0.434

*Punto elegido con el índice de Youden más elevado.

**Cuadro 6.** Puntos de corte y rendimiento diagnóstico del IRM3

Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Índice de Youden
50	0.812	0.686	0.497
100	0.768	0.808	0.577
125*	0.739	0.858	0.597
150	0.652	0.881	0.533
200	0.580	0.900	0.480
250	0.536	0.908	0.444
300	0.507	0.916	0.423
350	0.435	0.923	0.358
400	0.420	0.927	0.347
450	0.391	0.939	0.330
500	0.348	0.939	0.287

*Punto elegido con el índice de Youden más elevado.

Cuadro 7. Puntos de corte y rendimiento diagnóstico del IRM4

Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Índice de Youden
50	0.884	0.548	0.432
100	0.841	0.670	0.511
150	0.797	0.736	0.533
200	0.754	0.782	0.535
250	0.725	0.805	0.529
300	0.725	0.835	0.560
350	0.710	0.854	0.565
400	0.681	0.889	0.570
436*	0.681	0.897	0.578
500	0.623	0.897	0.520

*Punto elegido con el índice de Youden más elevado.

Cuadro 8. Resumen del rendimiento diagnóstico de los 4 IRM

IRM	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
1	126	73.9%	85.8 %	57.9%	92.5%
2	210	72.5%	89.3%	64.1%	92.4%
3	125	73.9%	85.8%	57.8%	92.5%
4	436	68.1%	89.7%	63.5%	91.4%

malignas y benignas, en un mismo grupo de pacientes. Se establecieron los siguientes cortes para cada IRM: IRM1: mejor punto de corte: 126; S 73.9%, VPP 57.9% IRM2: mejor punto de corte: 210; S 72.5%, VPP 64.1%. IRM3: mejor punto de corte: 125; S 73.9%, VPP 57.8%. IRM4: mejor punto de corte: 436; S 68.1%, VPP 63.5%. Con la valoración anterior se determinó que el IRM con mejor rendimiento diagnóstico para discriminación de malignidad fue el IRM4, con un área bajo la curva de 0.846 (IC95%, 0.0.795-0.897), seguido del IRM2 con un área bajo la curva de 0.836 (IC95%: 0.780-0.893).

Yamamoto reportó un rendimiento diagnóstico muy similar entre los 4 índices, S 73% al 81.1% (el más elevado para el IRM2). VPP 72.3% a 79.4% (el más elevado para el IRM1 y 3).¹² Yamamoto y colaboradores reportaron puntos de corte de 200 para los IRM1, 2 y 3, mientras que de 450 para el IRM4. En nuestro caso, se seleccionaron puntos de corte mejores, mostrando el mejor rendimiento diagnóstico para nuestra población, en donde se pudo determinar que para los IRM1 y 3 se seleccionó un punto de corte de 125 a 126, de 210 para el IRM2 y 436 para el IRM4. Esto significa que en nuestra población puede comenzarse a discriminar para sospecha de masa anexial maligna con valores de corte menores a los reportados en la bibliografía (excepto el IRM2, que es ligeramente superior), aumentando la sensibilidad y estableciendo mayores medidas terapéuticas en cierto grupo de pacientes que podrían verse favorecidas del beneficio de la

duda de una posible masa anexial, que pudiera mejorar el pronóstico general.

El IRM es un método muy apropiado para el diagnóstico de masas anexiales con alto riesgo de malignidad, para la referencia a centros de oncología ginecológica. De acuerdo con otros reportes, se ha establecido que el IRM puede identificar con mayor certeza casos de malignidad que cualquier otro criterio diagnóstico de cáncer de ovario. Ulusoy y colaboradores encontraron que para el IRM puede establecerse un punto de corte de 153 para malignidad, con una sensibilidad de 76.4%, especificidad de 77.9%, VPP de 65.9%, NPV de 85.5% y una tasa de diagnóstico correcto del 79.4%.¹⁶

Manjunath y su grupo compararon los primeros tres IRM para identificar certeramente casos de malignidad ovárica, y no encontraron diferencia estadística en el rendimiento de los tres IRM, por lo que recomendaron el uso de cualquier índice dependiendo de la facilidad de cada centro.¹⁴

CONCLUSIONES

Con base en lo anterior puede concluirse, de forma general, que el IRM es un método fácil, de bajo costo y accesible para la discriminación de pacientes con probable masa anexial maligna. Puede recomendarse el uso de cualquiera de los índices en la población mexicana del Noreste de México, para la referencia de pacientes con masa anexial a centros de atención de oncología ginecológica, con el propósito de mejorar el pronóstico de las pacientes con tumor maligno de ovario. Los cuatro IRM muestran un rendimiento diagnóstico aceptable, que permite que su aplicación se extienda para la valoración de las pacientes con masa anexial. El uso del IRM puede depender de las herramientas diagnósticas e información clínica disponible en el centro, al momento del tamizaje de la paciente.

REFERENCIAS

1. Gibberd R. Globocan 1: Cancer incidence and Mortality Worldwide. *Statistics in Medicine* 2013; 19 (19): 2714-2715. [https://doi.org/10.1002/1097-0258\(20001015\)19:19<2714::AID-SIM478>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/1097-0258(20001015)19:19<2714::AID-SIM478>3.0.CO;2-B)
2. Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review. *Seminars in Oncology Nursing* 2019; 35 (2): 151-56. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.02.001>
3. Gershenson D, Lentz G, Lobo R, Valea F. *Comprehensive gynecology*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2021.
4. Javdekar R, Maitra N. Risk of Malignancy Index (RMI) in Evaluation of Adnexal Mass. *J Obstet Gynecol India* 2015; 65 (2). <https://doi.org/10.1007/s13224-014-0609-1>
5. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1990; 97 (10): 922-29. doi: 10.1111/j.1471-0528.1990.tb02448.x
6. Le T, Giede C. No. 230-Initial Evaluation and Referral Guidelines for Management of Pelvic/Ovarian Masses. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 2018; 40 (3): e223-e229. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.01.016>
7. Dochez V, Caillon H, Vaucel E, Dimet J, Winer N, Ducarme G. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. *J Ovarian Res* 2019; 12 (1). <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0503-7>
8. Practice Bulletin No. 174: Evaluation and management of adnexal masses. *Obstetrics & Gynecology* 2016; 128 (5): e210-e226. doi: 10.1097/AOG.0000000000001768
9. Akker PV, Aalders A, Snijders M, Kluivers K, Samlal R, Vollebbergh J et al. Evaluation of the risk of malignancy index in daily clinical management of adnexal masses. *Gynecologic Oncology* 2010; 116 (3): 384-88. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.11.014>
10. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad F, Onsrud M, Kiserud T, Halvorsen T et al. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses. *BJOG* 1996; 103 (8): 826-31. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1996.tb09882.x>
11. Rooth C. Ovarian cancer: risk factors, treatment and management. *British Journal of Nursing* 2013; 22 (17): 23-30. doi: 10.12968/bjon.2013.22.Sup17.S23
12. Yamamoto Y, Yamada R, Oguri H, Maeda N, Fukaya T. Comparison of four malignancy risk indices in the preoperative evaluation of patients with pelvic masses. *Eur J Obstet Gynecol Reproductive Biology* 2009; 144 (2): 163-67. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2009.02.048>
13. Yamamoto Y, Tsuchida A, Ushiwaka T, Nagai R, Matsumoto M, Komatsu J et al. Comparison of 4 risk-of-malignancy indexes in the preoperative evaluation of patients with pelvic masses: A prospective study. *Clinical Ovarian and*



- Other Gynecologic Cancer 2014; 7 (1-2): 8-12. <https://doi.org/10.1016/j.cogc.2014.11.001>
14. Manjunath AP, Pratap Kumar, Sujatha K, Vani R. Comparison of Three Risk of Malignancy Indices in Evaluation of Pelvic Masses. *Gynecologic Oncology*. 2001; 81 (2): 225-29. <https://doi.org/10.1006/gyno.2001.6122>
 15. Akker VP, Aalders AL, Snijders MPLM, Kluivers K, Smalal R, Vollebergh J, Massuger L. Evaluation of the risk of malignancy index in daily clinical management of adnexal masses. *Gynecologic Oncology* 2010; 116 (3): 384-88. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.11.014>
 16. Ulusoy S, Akbayir O, Numanoglu C, Ulusoy N, Odabas E, et al. The risk of malignancy index in discrimination of adnexal masses. *Clinical Practice. Int J Gynecol and Obstetrics* 2007; 96: 186-91. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2006.10.006>

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).