



<https://doi.org/10.24245/gom.v90i3.5704>

## Hidradenoma papilífero de la vulva con componente de carcinoma *in situ*: reporte de caso y revisión de la bibliografía

### Papilliferous hidradenoma of the vulva with carcinoma *in situ* component: case report and literature review.

Jairo Alonso Hernández,<sup>1</sup> Pedro Calderón,<sup>2</sup> Mario Alexander Melo-Urbe,<sup>3</sup> Linda Bárcenas<sup>4</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** El cáncer de vulva es relativamente raro, representa menos del 1% de los tumores malignos de la mujer; su incidencia aumenta con la edad. La variedad más frecuente es el carcinoma escamoso (80 al 90%), seguido del melanoma. En este reporte se revisa un carcinoma de origen glandular, como el hidradenoma papilífero del tipo glándula mamaria (*mammary-like*) de la vulva.

**CASO CLÍNICO:** Paciente de 50 años, con una lesión papular en la vulva de dos años de evolución, con crecimiento lento y progresivo, ocasional sensación de masa y dolor, con colposcopia negativa, sin antecedentes de patología mamaria y con una biopsia previa que reportó hidradenoma papilífero vulvar. Se trató con resección completa de la lesión, con anestesia regional, con bordes libres, no se identificó algún componente infiltrante. En la actualidad permanece sin evidencia de recaída ni requerimiento de tratamientos adicionales durante el seguimiento.

**CONCLUSIÓN:** El hidradenoma papilífero es una lesión benigna, poco frecuente, relacionada con las glándulas anogenitales de tipo *mammary-like*, con buen pronóstico. El tratamiento recomendado es la escisión quirúrgica, que casi siempre es curativa.

**PALABRAS CLAVE:** Neoplasias glandulares y epiteliales; cáncer de vulva; vulva; neoplasias de apéndices cutáneos y anexos; enfermedades vulvares; adenomas de glándulas sudoríparas.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Vulvar cancer is relatively rare, representing less than 1% of malignant tumors in women; its incidence increases with age. The most frequent variety is squamous cell carcinoma (80 to 90%), followed by melanoma. In this report we review a carcinoma of glandular origin, such as papilliferous hidradenoma of the vulva of the mammary gland (*mammary-like*) type.

**CLINICAL CASE:** We present a 50-year-old patient with 2 years evolution of a papular lesion on the vulva with slow and progressive growth, intermittent sensation of mass and pain, with negative colposcopy, no history of breast pathology and with a previous biopsy that reported vulvar papilliferous hidradenoma. She was treated with complete resection of the lesion under regional anesthesia, with free margins, without identifying an infiltrating component and currently without evidence of relapse or requirement of additional treatments.

**CONCLUSION:** Papilliferous hidradenoma is a rare benign lesion related to the mammary-like anogenital glands, with a good prognosis and its recommended treatment is surgical excision, which is generally curative.

**KEYWORDS:** Neoplasm glandular and epithelial; Vulvar cancer; Vulva; Adnexial and skin appendage neoplasms; Vulvar diseases; Tubular sweat gland adenomas.

<sup>1</sup> Fellow Ginecología oncológica.

<sup>2</sup> Ginecólogo oncólogo.

<sup>3</sup> Grupo de Patología Oncológica.

<sup>4</sup> Patóloga, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá DC, Colombia. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá DC, Colombia.

Recibido: mayo 2021

Aceptado: octubre 2021

#### Correspondencia

Jairo Alonso Hernández  
jairoalonso84@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Hernández JA, Calderón P, Melo-Urbe MA, Bárcenas L. Hidradenoma papilífero de la vulva con componente de carcinoma *in situ*: reporte de caso y revisión de la bibliografía. Ginecol Obstet Mex 2022; 90 (3): 300-306.



## ANTECEDENTES

El cáncer de vulva es relativamente raro, representa menos del 1% de los tumores malignos de la mujer y su incidencia aumenta con la edad.<sup>1</sup> La variedad más frecuente es el carcinoma escamoso (80-90%), seguido del melanoma. Este tumor pertenece al grupo de los tumores de origen glandular, subclasificado en los quistes y tumores benignos, como es el hidradenoma papilífero que se origina en las glándulas mamary-like de vulva, que son una variante de glándulas cutáneas de la región anogenital, en este caso con un componente de carcinoma *in situ* asociado, por lo que se realiza el reporte del caso y la revisión de la evidencia disponible actualmente. La transformación maligna de estos tumores es muy rara y se encuentran muy pocos casos descritos en la bibliografía.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 50 años, con antecedentes de dos embarazos, un parto y un aborto, perimenopáusica, con citología vaginal previa un año antes, negativa, con aparición de una lesión papular en el labio mayor derecho de la vulva, dos años de evolución y crecimiento lento y progresivo (**Figura 1**). Su único síntoma fue dolor ocasional y sensación de masa. La colposcopia reciente se reportó sin alteraciones. La biopsia previa, tomada en otra institución, se informó como "hidradenoma papilífero vulvar". La paciente carecía de antecedentes de patología mamaria.

Con base en el diagnóstico establecido, se procedió a la escisión quirúrgica completa de la lesión. Se dejaron márgenes de 2 cm. El procedimiento se efectuó con anestesia regional. Todo transcurrió sin complicaciones. El reporte final de Patología fue: tumor anexial con afectación por carcinoma ductal *in situ*, quizá originado en las glándulas mamarias de la vulva. El reporte de la inmunohistoquímica: CK 5/6, CK AE1, AE3,



**Figura 1.** Lesión papular en el labio mayor.

HHF35 en células mioepiteliales, GATA3, CK7, CEA, p63, CD10, S100 y negativos: GCDPF15, mamoglobina, p16, CK20, andrógenos y receptores de estrógenos, Ki67 20%. No se identificó algún componente infiltrante, los bordes de la resección quedaron libres de tumor. La evolución posoperatoria fue adecuada. Durante el seguimiento de la paciente, por un lapso de 20 meses, no se registraron signos de recaída ni se requirieron tratamientos adicionales.

## MTODOLOGÍA

Búsqueda bibliográfica en las bases de datos electrónicas de: PubMed, LILACS, SciELO y ScienceDirect con los términos (MeSH): "neoplasias glandulares y epiteliales", "cáncer vulvar", "vulva", "neoplasias de apéndices cutáneos y anexos" y "adenomas de glándulas sudoríparas". Se incluyeron reportes de caso, series de casos y revisiones bibliográficas en inglés y en español de enero de 1990 a enero de 2021, que describieran la epidemiología, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de las pacientes con diagnóstico

patológico de hidradenoma papilífero. No se tuvieron criterios estrictos de inclusión, solo referencia al diagnóstico clínico y patológico de esta entidad, el tratamiento quirúrgico y los reportes oncológicos, en virtud de que es un padecimiento poco frecuente y poco reportado. Toda la evidencia evaluada es retrospectiva.

Para la toma de las fotografías se solicitó la autorización de la paciente, siempre tomando las precauciones necesarias para garantizar la confidencialidad de la información y el anonimato. La paciente otorgó su consentimiento informado para la publicación de su caso.

## DISCUSIÓN

Los adenocarcinomas de vulva representan de 3 a 5% de los tumores ginecológicos. Pueden originarse en las glándulas de Bartolino sebáceas, sudoríparas, apocrinas, focos endometriósicos, mamas aberrantes o ser secundarios a adenocarcinomas de otra localización. El síntoma más frecuente es el prurito vulvar, seguido de la aparición de tumoraciones y ulceraciones en los genitales externos. El carcinoma primario de vulva, del tipo glándula mamaria, es extremadamente raro; entre 1872 y 2013 se reportaron, aproximadamente, solo 17 casos.<sup>1</sup>

El adenocarcinoma de la glándula anogenital, del tipo glándula mamaria, fue descrito por primera vez en 1936 por Greene<sup>2</sup> y previamente en 1878 Werth había descrito el primer hidradenoma papilífero vulvar; su hipótesis era que la lesión derivaba de un epitelio aberrante.<sup>3</sup> Años más tarde, Pick, en 1904, fue el primero en usar el término hidradenoma, que sugería su origen a partir de glándulas sudoríparas después de observar similitudes histológicas con tumores de glándulas sudoríparas. Finalmente, en 1991, van der Putte describió una variedad de glándulas cutáneas de la región anogenital con características morfológicas de glándulas ecrinas y apocrinas

que recordaban las glándulas mamarias: las llamó glándulas sudoríparas anogenitales y, más tarde, del tipo glándula mamaria. Propuso que estas glándulas son susceptibles a los cambios fisiológicos, displásicos y malignos, similares a los vistos en el parénquima mamario normal, lo que explica diversas afecciones de la vulva con hallazgos morfológicos similares a los de la mama.<sup>4,5</sup>

El primer caso de carcinoma ductal *in situ* de la vulva, sin invasión, fue descrito por Pelosi y su grupo, quienes documentaron un carcinoma ductal *in situ* con características apocrinas originado en un hidradenoma papilífero preexistente. Si bien no había glándulas mamarias residuales asociadas con el tumor, se ha sugerido que pueden surgir hidradenomas de glándulas anogenitales de tipo mamario,<sup>6</sup> como el aquí reportado con hidradenoma papilífero originado en glándulas del tipo mamario con un componente de carcinoma *in situ*.

El diagnóstico de carcinoma primario con patrón morfológico de carcinoma de la mama, originado en las glándulas anogenitales de tipo mamario de la vulva, es raro y debe diferenciarse del carcinoma metastásico. La existencia de un componente *in situ* diferencia al primario de un carcinoma metastásico e, igualmente, la historia clínica y el examen físico, como se hizo en la paciente del caso.<sup>2,4,5</sup>

Estas glándulas del tipo glándula mamaria se localizan, principalmente, en el surco interlabial. También pueden encontrarse en el borde interno de los labios mayores, como en la paciente del caso, y hacia la parte posterior de la zona paramedial del periné y alrededor del ano.<sup>5-8</sup> Desde el punto de vista histológico van desde estructuras glandulares, tubulares simples, hasta formaciones glandulares más complejas con un conducto excretor grande, ancho y largo, con formación de divertículos o ramas irregulares y lóbulos ocasionales. Hay revestimiento de



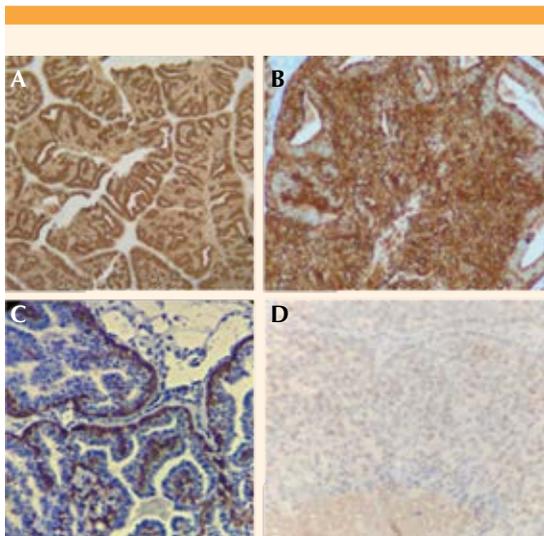
células epiteliales y mioepiteliales, como en el tejido mamario sano.<sup>9</sup> El epitelio cilíndrico simple que las reviste es compacto, con elementos citoplasmáticos prominentes que sobresalen en la luz y un amplio manto fibromixóide con denso tejido conjuntivo de colágeno. Son inmunorreactivas (**Figura 2**) a la globulina grasa de la leche humana (HMFG) y receptoras de estrógenos y progesterona. Esto último permite diferenciarlas de las glándulas sudoríparas, en la paciente del caso hubo negatividad para receptores de estrógenos y no se evaluaron a progestágenos. Van de Putte<sup>8</sup> describió dos capas de células inmunohistoquímicamente diferentes en estas glándulas: unas células que recubren los acinos, los conductos y las células cilíndricas típicas que eran positivas para LMW CK, HMFG y CEA y otras células mioepiteliales abluminales positivas para actina y proteína S100, lo que se observó en la paciente del caso con positividad para S100 y CEA. Posteriormente, la expresión de ER, PR, GCDFP-15, HMFG-2, CK7, EMA y AE1/AE3 se

ha descrito en la capa de células luminales, en la paciente del caso con positividad para CK7 y AE1/AE3. Ambas capas pueden ser positivas para E-cadherina, CD138 y MSH2. No se observó expresión de AR (lo que es concordante con la paciente del caso), MUC2, COX2 y CDX2.<sup>10-13</sup> En el estudio de Blind y colaboradores las células mioepiteliales fueron, principalmente, reactivas para actina de músculo liso y p63 y las células luminales marcaron CK7, CK8, EMA y de manera focal Ber-EP4, CD117, PHLDA1 y receptores de andrógenos e igualmente reveló que las glándulas anogenitales del tipo glándula mamaria y el hidradenoma papilífero comparten características comunes, lo que favorece una histogénesis común. Estas características fueron: hiperplasia de células columnares, tasa mitótica alta y núcleos atípicos.<sup>11</sup>

Con base en la morfología e inmunohistoquímica similar al parénquima mamario, estas estructuras se denominaron glándulas anogenitales de tipo mamario (*mammary-like*) de la vulva. La coexistencia de células mioepiteliales alrededor de las células neoplásicas positivas, con actina de músculo liso, soporta el diagnóstico de carcinoma *in situ*.<sup>2</sup>

La lesión maligna más común que afecta las glándulas anogenitales del tipo glándula mamaria es la enfermedad de Paget extramamaria, que puede asociarse con un carcinoma ductal subyacente.

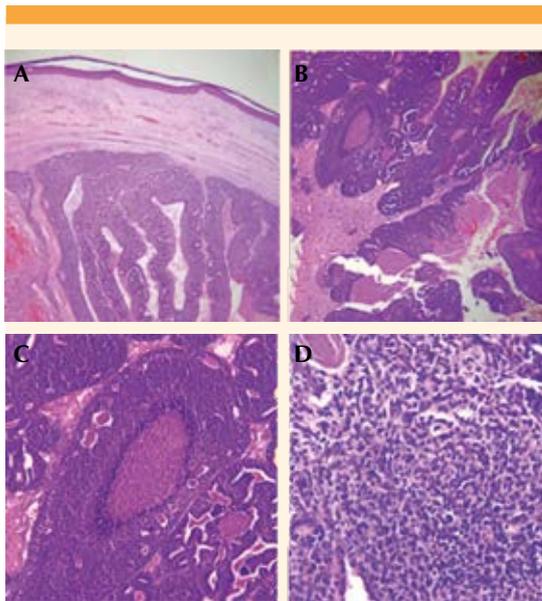
El hidradenoma papilífero es la neoplasia benigna más común que afecta las glándulas anogenitales del tipo glándula mamaria del epitelio dérmico glandular de la vulva. Puede compararse con el papiloma intraductal de la mama y combina características morfológicas e inmunohistoquímicas de las glándulas ecrinas, apocrinas y mamarias. Se manifiesta como un nódulo solitario, asintomático o una lesión de tipo quístico que puede variar entre 0.5 a 4.5 cm.<sup>7</sup> Pocas veces se manifiesta con dolor, pru-



**Figura 2.** A-B. Estudios de inmunohistoquímica positivos para AE1/AE3 y CK5/6 (x10). C. HHF35 reactivo en células mioepiteliales (x10). D. Reactividad débil para GATA3 (x10).

rito, sensación de quemazón y sangrado.<sup>9</sup> Los labios menores y mayores se afectan casi por igual y representan casi el 90% de las lesiones. El resto aparece en la horquilla, el clítoris, la región perianal y el periné, semejando la distribución normal de las glándulas anogenitales tipo *mammary-like*.<sup>7</sup>

En la muestra histológica (**Figura 3**) se observa una masa intradérmica sólida-quística, con un patrón complejo de ramificación y de estructuras tubulares interconectadas en forma de laberinto, con bandas de tejido fibroso entre ellas, con formación focal de papilas.<sup>7,8</sup> Las glándulas pueden observarse normales o con alteraciones compatibles con cambios de células columnares o hiperplasia de células columnares.<sup>7</sup> Algunos



**Figura 3.** A. Neoplasia intradérmica de origen epitelial con un patrón de estructuras tubulares ramificadas y anastomizantes (H&E, x4). B. Bandas de tejido fibroso entremezcladas con las estructuras tubulares (H&E, x10). C. Necrosis central en algunas estructuras tubulares constituida por células epiteliales pleomórficas y núcleos hipercromáticos (H&E, x10). D. Células con citoplasma claro y pleomorfismo nuclear (H&E, x40).

hidradenomas papilíferos muestran micropapilas intraluminales prominentes y papilas verdaderas en toda la neoplasia, por eso se parecen al carcinoma papilar de la mama.<sup>9</sup> La demarcación aguda de la neoplasia y la falta de crecimiento infiltrativo son pistas para el diagnóstico.<sup>7</sup>

La transformación maligna del hidradenoma papilífero es muy rara: hasta el momento hay cinco ejemplos documentados en la bibliografía de carcinoma ductal *in situ*, originado en un hidradenoma papilífero preexistente.<sup>9</sup> Solo se ha reportado un caso en la región perianal de un hombre.

Desde el punto de vista histológico, el carcinoma ductal *in situ* se observa en el hidradenoma papilífero como uno o más focos de células epiteliales agrupadas, con núcleos pleomórficos hipercromáticos, o núcleos vesiculares con macro nucleólos y figuras mitóticas anormales. La existencia de células mioepiteliales alrededor de esas áreas es indicativa de carcinoma ductal *in situ*. La demostración de éstas alrededor del epitelio displásico por inmunohistoquímica es prerequisite para el diagnóstico.

El índice de proliferación Ki 67 es alto en áreas de carcinoma *in situ* comparado con la porción benigna de la lesión.<sup>7</sup> El índice mitótico puede llegar a ser alto en estas lesiones (en ocasiones hasta 13 de 10 campos de alto poder), pero esto no es predictor de mayor agresividad del tumor,<sup>3</sup> como lo demostraron Sington y su grupo, quienes efectuaron un seguimiento a 19 tumores de hidradenoma papilífero durante 8 años, con índices mitóticos entre 0 a 13/10 campos de alto poder y no encontraron recurrencias ni metástasis durante el seguimiento.<sup>14</sup> El carcinoma ductal *in situ*, originado en un hidradenoma papilífero, debe diferenciarse del carcinoma ductal invasivo originado en las glándulas anogenitales de tipo mamario. También debe diferenciarse de la atipia citológica en áreas de metaplasia oxifílica,



que pueden encontrarse en el hidradenoma papilífero. Si se acepta la homología entre las lesiones mamarias y las que involucran glándulas anogenitales de tipo mamario, la atipia en el epitelio oxifílico metaplásico puede compararse con la adenosis apocrina (atípica) de la mama, considerada un cambio benigno y conocida como metaplasia apocrina en la mama.<sup>3,8</sup>

Si bien el origen de varias de estas lesiones originadas en las glándulas anogenitales de tipo mamario se desconoce, se ha identificado el ADN del virus del papiloma humano (VPH) en algunos casos de hidradenoma papilífero,<sup>8</sup> incluidos los tipos: 16, 31, 33, 53 y 56. El ADN del VPH está ahí, aunque solo en una minoría de los casos, y es más un espectador, que un agente causal de la enfermedad.<sup>7</sup>

Kazakov y su grupo estudiaron 16 neoplasias de glándulas anogenitales de tipo *mammary-like* en busca del ADN del VPH mediante PCR. En ninguna de las lesiones encontraron cambios citopáticos en el epitelio escamoso que sugirieran infección por virus del papiloma humano. Se detectó el VPH 31 en un carcinoma ductal invasivo y en 2 de 7 pacientes con enfermedad de Paget extramamaria se identificó VPH 6 y un tipo estrechamente relacionado con los tipos 21 y 24. Esto ayudó a demostrar que el VPH no tiene, quizá, una participación causal en la patogénesis de los tumores de las glándulas anogenitales del tipo glándula mamaria.<sup>12,13</sup>

Estas lesiones anogenitales de las glándulas del tipo glándula mamaria son histopatológicamente similares a las vistas en el tejido mamario. En algunos estudios se ha evidenciado que comparten ciertas mutaciones, como: PIK3CA, AKT1, MET, ABL1 y TP53, observando que la vía PI3K-AKT juega un papel en el origen de estos tumores en ambos sitios, por lo que parece que algunas lesiones anogenitales y mamarias histopatológicamente similares crecen por vías moleculares

similares.<sup>15</sup>

## CONCLUSIÓN

El hidradenoma papilífero es una lesión benigna, poco frecuente, relacionada con las glándulas anogenitales del tipo glándula mamaria, con buen pronóstico. Su tratamiento es la escisión quirúrgica, que casi siempre es curativa. Esta opción podría tenerse en cuenta en el tratamiento de casos similares, con reportes de biopsias con estos hallazgos, luego de una adecuada revisión por un patólogo, con una buena inmunohistoquímica y con excelentes desenlaces para las pacientes.

## REFERENCIAS

1. Vivas-Flores CI, Pantoja-Garrido M, Holgado-Hernández A. Adenocarcinoma primario de vulva tipo glándula mamaria. Forma histológica muy infrecuente de neoplasia vulvar. *Clin Invest Gin Obst* 2018; 45 (4): 187-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gine.2017.03.004>
2. Abbott JJ, Ahmed I. Adenocarcinoma of mammary-like glands of the vulva. Report of a case and review of the literature. *Am J Dermatopathol* 2006; 28: 127-33. <https://doi-org.ezproxy.umng.edu.co/10.1097/01.dad.0000171601.25315.2b>
3. Konstantinova AM, Michal M, Kacerovska D, Spagnolo DV, et al. Hidradenoma Papilliferum: A clinicopathologic study of 264 tumors from 261 patients, with emphasis on Mammary-type alterations. *Am J Dermatopathol* 2016; 0: 1-10. <https://doi-org.ezproxy.umng.edu.co/10.1097/dad.0000000000000495>
4. Castro CY, Deavers M. Ductal carcinoma in-situ arising in mammary-like glands of the vulva. *Int J Gynecol Pathol* 2021; 20 (3). <https://doi-org.ezproxy.umng.edu.co/10.1097/00004347-200107000-00012>
5. van der Putte SCJ, van Gorp LHM. Adenocarcinoma of the mammary-like glands of the vulva: a concept unifying sweat gland carcinoma of the vulva, carcinoma of the supernumerary mammary glands and extramammary Paget's disease. *J Cutan Pathol* 1994; 21: 157-63. <https://doi-org.ezproxy.umng.edu.co/10.1111/j.1600-0560.1994.tb00251.x>
6. Pelosi G, Martignoni G, Bonetti F. Intraductal carcinoma of the mammary type apocrine epithelium arising within a papillary hidradenoma of the vulva: report of a case and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115: 1249-54.
7. Kazakov DV, Spagnolo DV, Kacerovska D, Michal M. Lesions

- of anogenital mammary-like glands: An update. *Adv Anat Pathol* 2011; 18: 1-28. <https://doi-org.ezproxy.umng.edu.co/10.1097/pap.0b013e318202eba5>
8. Vazmitel M, Spagnolo DV, Nemcova J, Michal M, Kazakov DV. "Hidradenoma Papilliferum with a ductal carcinoma in situ component: Case report and review of the literature." ("Hidradenoma papilliferum with a ductal carcinoma in situ ...") Extraordinary case report. *Am J Dermatopathol* 2008; 30: 392-94. <https://doi-org.ezproxy.umng.edu.co/10.1097/dad.0b013e31817c6a7d>
  9. van der Putte SCJ. Mammary-like glands of the vulva and their disorders. Review. *Int J Gynecol Pathol* 1994; 13 (2):150-60. <https://doi-org.ezproxy.umng.edu.co/10.1097/00004347-199404000-00009>
  10. Konstantinova AM, Colin JR, Kyrpychova SL, et al. An immunohistochemical study of anogenital mammary-like glands. *Am J Dermatopathol* 2017; 39: 599-605. <https://doi-org.ezproxy.umng.edu.co/10.1097/dad.0000000000000724>
  11. Blind A, Weingertner N, Cribier B. Anatomoclinical and immunohistochemical study of hidradenoma papilliferum, a tumor deriving from anogenital mammary-like glands. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 2019; 146: 528-36. <https://doi-org.ezproxy.umng.edu.co/10.1016/j.annder.2019.03.008>
  12. Shah SS, Adelson M, Mazur MT. Adenocarcinoma in situ arising in vulvar papillary hidradenoma: report of 2 cases. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27: 453-56. <https://doi-org.ezproxy.umng.edu.co/10.1097/pgp.0b013e31815b8eee>
  13. Kazakov DV, Nemcova J, Mikyskova I, et al. Human papillomavirus in lesions of anogenital mammary-like glands. *Int J Gynecol Pathol* 2007; 26: 475-80. <https://doi-org.ezproxy.umng.edu.co/10.1097/pgp.0b013e31803104af>
  14. Sington J, Chandrapala R, Manek S, Hollowood K. Mitotic count is not predictive of clinical behavior in hidradenoma Papilliferum of the vulva. A Clinicopathologic study of 19 cases. *Am J Dermatopathol* 2006; 28: 322-26. <https://doi-org.ezproxy.umng.edu.co/10.1097/00000372-200608000-00005>
  15. Konstantinova AM, Vanecek T, Martinek P, Kyrpychova L, et al. Molecular alterations in lesions of anogenital mammary-like glands and their mammary counterparts including hidradenoma papilliferum, intraductal papilloma, fibroadenoma and phyllodes tumor. *Annals of Diagnostic Pathology* 2017; 28: 12-18. <https://doi-org.ezproxy.umng.edu.co/10.1016/j.anndiagpath.2017.02.004>

## 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).