



<http://doi.org/10.24245/gom.v91i1.8194>

## Síndrome de Frasier: ¿Cómo diagnosticar una enfermedad rara en la consulta de Ginecología? Reporte de caso

### Frasier Syndrome: How to diagnose a rare disease in a Gynecology consultation? A case report.

Marina Muñoz-Infante,<sup>1</sup> María Pineda-Mateo,<sup>1</sup> Jara Gallardo-Martínez,<sup>2</sup> Karolina Hoffner,<sup>3</sup> Ángela Morales-Bueno<sup>3</sup>

#### Resumen

**INTRODUCCIÓN:** El síndrome de Frasier es una enfermedad de herencia autosómica dominante con una prevalencia inferior a 1 caso por cada millón de recién nacidos vivos. Hasta la fecha se han descrito unos 150 casos. Este síndrome se caracteriza por pseudohermafroditismo masculino, disgenesia gonadal 46, XY y enfermedad glomerular, todo ello producido por una mutación del gen WT1.

**CASO CLÍNICO:** Paciente de 16 años que consultó por amenorrea primaria y ausencia de caracteres sexuales secundarios. *Antecedentes:* glomerulonefritis focal segmentaria corticorresistente desde la infancia. En la exploración física se objetivó un estadio Tanner 1. Las pruebas complementarias pusieron de manifiesto la ausencia de útero y anejos y un hipogonadismo hipergonadotrópico con cariotipo 46, XY. Ante los hallazgos se decidió la laparoscopia exploradora y salpingooforectomía bilateral. El informe anatomopatológico fue de disgerminoma de ovario derecho. La sospecha clínica se confirmó en el estudio genético, que reportó una mutación del gen WT1, diagnóstica de síndrome de Frasier. En la actualidad, la paciente recibe tratamiento inmunosupresor y hormonal sustitutivo, con una evolución favorable.

**CONCLUSIÓN:** El diagnóstico temprano del síndrome de Frasier es fundamental en virtud del riesgo asociado de malignidad. La baja frecuencia de la enfermedad y la asociación común con retraso puberal en pacientes con enfermedades crónicas puede favorecer el retraso del diagnóstico. El reporte de los casos diagnosticados de este síndrome, y el tratamiento multidisciplinario son decisivos para mejorar el conocimiento de esta rara enfermedad.

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome de Frasier; Glomerulonefritis; Disgenesia gonadal; Gen WT1.

#### Abstract

**INTRODUCTION:** Frasier Syndrome is an autosomal dominant inherited disease with a prevalence of less than 1 per million live births. To date, about 150 cases have been described. This syndrome is characterized by male pseudohermaphroditism, 46, XY gonadal dysgenesis, and glomerular disease, all caused by a mutation of the WT1 gene. It is essential to learn more about this disease, not only because of the high risk of ovarian neoplasia, but also because its early diagnosis will improve the prognosis.

**CLINICAL CASES:** We report the case of a 16-year-old woman who consulted for primary amenorrhea and absence of secondary sexual characteristics. As medical history, she highlighted steroid-resistant focal segmental glomerulonephritis since childhood. The examination revealed Tanner stage 1. Complementary tests revealed the absence of the uterus and adnexa and hypergonadotropic hypogonadism with a 46, XY karyotype.

<sup>1</sup> Médica interna residente de la Unidad de Gestión Clínica de Ginecología y Obstetricia.

<sup>2</sup> Médico especialista de la Unidad de Gestión Clínica de Ginecología y Obstetricia, Centro Hospitalario de Alta Resolución, Lebrija, Sevilla, España.

<sup>3</sup> Médica especialista, Unidad de Gestión Clínica de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, España.

**Recibido:** septiembre 2021

**Aceptado:** octubre 2022

#### Correspondencia

Jara Gallardo Martínez  
jaragallardomt@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Muñoz-Infante M, Pineda-Mateo M, Gallardo-Martínez J, Hoffner K, Morales-Bueno A. Síndrome de Frasier: ¿Cómo diagnosticar una enfermedad rara en la consulta de Ginecología? Reporte de caso. Ginecol Obstet Mex 2023; 91 (1): 50-56.



Given the findings, it was decided to perform an exploratory laparoscopy and bilateral salpingo-oophorectomy. The anatomopathological result reported dysgerminoma of the right ovary. The clinical suspicion was confirmed by genetic study, which reported a mutation of the WT1 gene, diagnostic of Frasier Syndrome. Currently, the patient undergoes, along with immunosuppressive treatment, hormone replacement therapy, with a favorable evolution.

**CONCLUSION:** Early diagnosis of Frasier Syndrome is essential given the associated risk of malignancy. The low frequency of the disease and the usual association of delayed puberty in patients with chronic diseases may lead to a diagnostic delay. Therefore, reporting the diagnosed cases of this syndrome, as well as its multidisciplinary management, is essential to improve knowledge about this rare disease.

**KEYWORDS:** Frasier Syndrome; Glomerulonephritis; Gonadal dysgenesis, WT1.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Frasier es poco frecuente; su incidencia es de 1 caso por cada millón de recién nacidos vivos. Es parte de las anomalías del desarrollo sexual y se caracteriza por disgenesia gonadal acompañada de enfermedad renal de aparición temprana y rápido avance, que suele conducir a insuficiencia renal en adultos jóvenes.<sup>1</sup>

La mutación específica del gen WT1 es la responsable de la enfermedad y se ubica en el cromosoma 11p23, constituido por diez exones que codifican un factor de transcripción con cuatro dedos de zinc encargados de participar en el desarrollo genital y renal normal.<sup>2</sup>

La importancia de la integridad del gen WT-1 se identificó en el decenio de 1990.<sup>3</sup> Su expresión fetal es determinante para el desarrollo de la gónada bipotencial y del riñón.<sup>4</sup> Así, las mutaciones de éste se objetivaron, por primera vez, en el tumor de Wilms, y poco tiempo después se identificó la mutación parcial del gen como factor causal del síndrome de Denys-Drash.<sup>4,5</sup>

Con respecto al síndrome de Frasier, el primer caso se reportó en 1964 en una paciente con disgenesia gonadal pura, gonadoblastoma y enfermedad renal.<sup>6</sup>

La enfermedad renal suele iniciarse con una proteinuria rápidamente progresiva, que comienza entre la primera y segunda décadas de la vida, que evoluciona con mayor frecuencia a glomerulosclerosis focal y segmentaria resistente a glucocorticoides y, finalmente, a una enfermedad renal crónica con necesidad de diálisis o de trasplante renal.<sup>7-10</sup>

Puesto que esta enfermedad es parte de los trastornos de la diferenciación sexual es necesario tener en consideración, sobre todo en los pacientes con cariotipo 46 XY, el riesgo de tumores de células germinales (gonadoblastomas o disgerminomas) que pueden iniciarse incluso hasta en un 60% de los casos.<sup>2</sup>

Por lo anterior es relevante reportar un caso clínico más que permita enriquecer el conocimiento disponible de esta enfermedad extremadamente rara y mejorar su atención

multidisciplinaria respecto del diagnóstico diferencial y tratamiento.

### CASO CLÍNICO

Paciente de 16 años que fue llevada a consulta debido a amenorrea primaria, sin desarrollo de caracteres sexuales secundarios. *Antecedentes médicos*: glomerulonefritis focal y segmentaria con atrofia tubular y fibrosis intersticial corticorresistente, con respuesta parcial a ciclosporina diagnosticada a los ocho años.

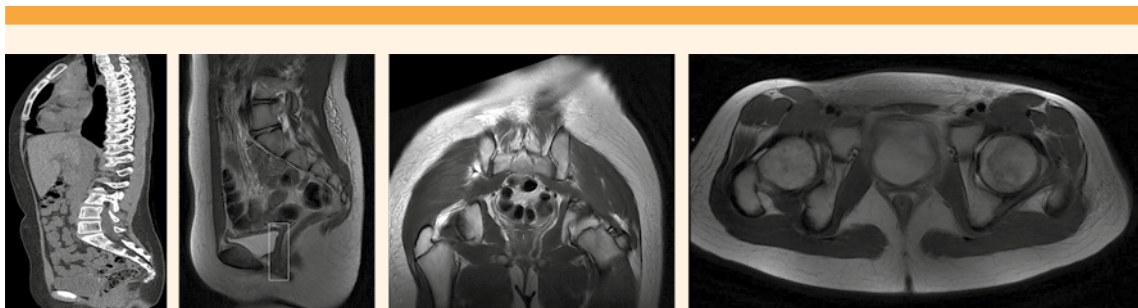
En la exploración física se objetivó la ausencia de desarrollo mamario y del vello axilar y púbico, correspondiente a un estadio 1 de Tanner. Los genitales externos eran de apariencia normal, con introito estrecho a la visualización. La ecografía por vía transrectal mostró a la vejiga de aspecto normal; el útero y los anejos no fue posible visualizarlos. El estudio se completó con una resonancia magnética nuclear abdominopélvica que permitió visualizar la vagina, que terminaba en el fondo de saco ciego, sin que se identificaran los ovarios ni el útero. **Figura 1**

El estudio hormonal puso de manifiesto un hipogonadismo hipergonadotrópico con hormona antimülleriana inexistente, y un cariotipo que demostró una disgenesia gonadal 46, XY (**Figura**

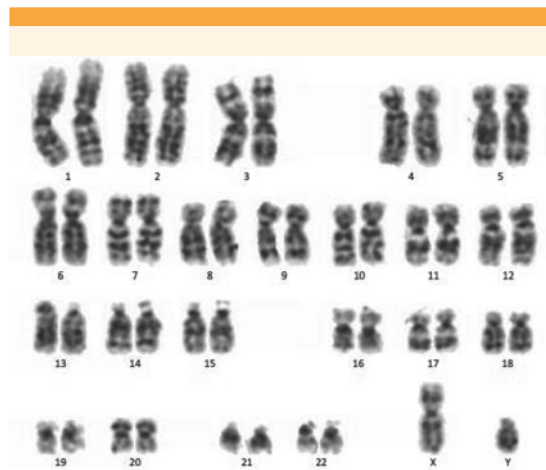
2). Con estos indicios se decidió el envío de la paciente al servicio de Nefrología, para estudio genético, que confirmó el diagnóstico de síndrome de Frasier (herencia autosómica dominante), debido al hallazgo de la mutación heterocigota del cambio patogénico c.1432+4C>T en el gen WT1 localizado en el brazo corto del cromosoma 11: Cr11p23.

A pesar de no visualizarse las gónadas en la ecografía ni en la resonancia magnética se decidió proceder a la exploración quirúrgica del canal inguinal bilateral mediante laparoscopia diagnóstica-vaginoscopia y exéresis gonadal, si procedía debido al alto riesgo que asocia el síndrome de Frasier de gonadoblastomas o disgerminomas. Durante la intervención quirúrgica se observó, en la parte central de la pelvis, una pequeña estructura fibrosa compatible con un rudimento uterino de la que surgían dos delgadas estructuras tubulares compatibles con las trompas; por debajo de ellas se visualizaban estructuras acintadas, blanquecinas y fibrosas compatibles con gónadas.

En el extremo lateral de la pelvis se visualizaron unos anillos inguinales que daban entrada al conducto inguinal ciego y vacío. Se procedió a la salpingooforectomía bilateral y se enviaron ambas piezas por separado para estudio



**Figura 1.** Diferentes cortes de la resonancia magnética nuclear abdominopélvica que evidencian que la vagina termina en el fondo de saco ciego, pero sin la identificación de ovarios ni útero (hallazgos compatibles con síndrome de Frasier).



**Figura 2.** Cariotipo. Estudio citogenético de sangre periférica; se analizaron 15 metafases con resolución de 300 bandas. No se observaron anomalías numéricas ni estructurales. Fórmula cromosómica: 46,XY.

anatomopatológico, que posteriormente se reportó como: disgerminoma limitado al ovario derecho de 1.5 cm (estadio IA). La trompa derecha y el anejo izquierdo resultaron sin alteraciones. El primer control posquirúrgico se efectuó mediante tomografía axial computada abdominopélvica: destacó la ausencia de adenopatías de tamaño patológico en las cadenas ilíacas, inguinales ni obturatrices y la ausencia de líquido libre o de otras lesiones. Los marcadores tumorales posquirúrgicos se informaron en rango normal: AFP 2.1 ng/mL,  $\beta$ HCG 0.7 UI/L. Puesto que se trataba de un estadio IA, no requirió tratamiento adyuvante: se optó por el seguimiento estrecho, con imágenes de tomografía axial computada y marcadores tumorales, sin signos de recidiva. Además del control oncológico, la paciente permanece en seguimiento por un equipo multidisciplinario integrado por: ginecólogos, nefrólogos, endocrinólogos y genetistas. Luego de la intervención quirúrgica se inició la terapia hormonal sustitutiva con 100 mcg de levonorgestrel y 20

mcg de etinilestradiol para evitar los efectos secundarios cardiovasculares y osteopénicos; además, también se le indicaron colecalciferol y tratamiento inmunosupresor con ciclosporina para el control de la nefropatía.

## DISCUSIÓN

El síndrome de Frasier es poco frecuente, de ahí que esté incluido en el *grupo de las enfermedades raras*. Hasta la fecha, la prevalencia estimada es de 150 casos, con base en los datos registrados en los informes de Orphanet.<sup>11</sup>

Desde el punto de vista genético se descubrió que este síndrome guarda relación con defectos moleculares en el cromosoma 11p13 y comprende 10 exones en el gen WT1, con herencia autosómica dominante. Este gen se expresa en una amplia variedad de tejido embrionario, incluidas las células mesenquimales del riñón fetal y las células estromales de las gónadas y bazo.<sup>6</sup> Se han descrito cinco mutaciones diferentes: +2 T>C, +4 C>T (la más frecuente, 52% de los casos informados, entre ellos el de nuestra paciente), +5 G>A, +5 G>T y +6 T>A.<sup>1</sup> Estas mutaciones provocan una inclusión o exclusión de un triplete de aminoácidos específico, constituido por: lisina, treonina, serina (KTS), entre los dedos de zinc 3 y 4 y el empalme en el intrón 93. La isoforma KTS tiene una alta afinidad con el factor 1 esteroideogénico y controla el desarrollo testicular normal. Desde el punto de vista fisiológico la isoforma (KTS+) duplica la isoforma que carece de KTS (KTS).<sup>1,6</sup> En el síndrome de Frasier y las mutaciones del sitio de empalme suprimen la producción de la isoforma KTS+, lo que conduce a una relación KTS+/KTS- inversa.<sup>1,6,12-15</sup>

Si bien el descubrimiento de esta relación arroja luz acerca de la fisiopatología del síndrome, los mecanismos exactos que deterioran el desarrollo gonadal normal permanecen sin dilucidar.<sup>12,13</sup>

No obstante, se sabe que la mayoría de los casos descritos son secundarios a mutaciones de novo, que ocasionan la enfermedad en pacientes sin antecedentes familiares,<sup>16</sup> como en la paciente del caso aquí informado.

La presentación clásica de la enfermedad es la observada en la paciente del caso; cariotipo 46, XY, pero con caracteres sexuales femeninos, útero y ovarios rudimentarios. No obstante, se han reportado casos con cariotipo 46, XX y fenotipo externo femenino normal, así como cariotipo 46, XY con fenotipo masculino normal, o casos con genitales externos ambiguos, como hipospadias y un seno urogenital descrito en el síndrome de Denys-Drash.<sup>5</sup> Estas variaciones fenotípicas han favorecido la especulación de que el síndrome de Frasier y el de Denys-Drash son variaciones de la misma enfermedad, puesto que las mutaciones en WT1 se han descrito en las dos entidades.<sup>4</sup> Ambas enfermedades derivan de la mutación heterocigota en el gen WT1 y pueden manifestarse en forma de enfermedad renal, función anormal de las gónadas y tumores, lo que determina que este síndrome es el principal diagnóstico diferencial del síndrome de Frasier.<sup>2,16</sup> Las diferencias fundamentales entre ambos residen en el tiempo hasta la aparición de la afectación renal, que en el síndrome de Denys-Drash es temprana, casi siempre antes de los cuatro años, y cursa como esclerosis difusa mesangial. En cambio, en el síndrome de Frasier suele manifestarse después de los ocho años de vida y se caracteriza por una glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Además, el síndrome de Denys-Drash supone un alto riesgo de tumor de Wilms, que no es característico del síndrome de Frasier.<sup>4,5,13,14</sup>

La manifestación clínica más frecuente y que constituye el principal motivo de consulta es la amenorrea primaria. El retraso puberal que suele afectar a pacientes con enfermedades crónicas puede suponer un retraso diagnóstico.

La mayoría de los casos de síndrome de Frasier tienen genitales externos femeninos,<sup>15</sup> como sucedió en la paciente del caso. La historia clínica, la exploración física y las pruebas complementarias son decisivas para orientar el diagnóstico. Las pruebas de imágenes, como la ecografía y la resonancia magnética son eficaces para establecer el diagnóstico diferencial con otras causas descritas de amenorrea primaria. Es primordial el estudio cromosómico que permita clasificar las anomalías de la diferenciación sexual.<sup>2</sup> Los individuos con anomalías de la diferenciación sexual portadores de un cromosoma Y tienen un riesgo incrementado de padecer tumores de células germinales. Se estima que incluso hasta el 60% de los casos pueden resultar con tumores tipo seminomas, gonadoblastomas y disgerminomas.<sup>2,7</sup> Este alto porcentaje descrito en la bibliografía es congruente con los hallazgos de la paciente del caso; por ello, en quienes tienen cariotipo XY es recomendable una cirugía exploradora. Durante la intervención deben valorarse las diferentes estructuras pélvicas y extirpar el tejido gonadal rudimentario, lugar de asiento del alto porcentaje descrito de tumores germinales.<sup>7</sup>

Por lo que se refiere a la nefropatía que caracteriza al síndrome de Frasier, la glomeruloesclerosis focal y segmentaria con síndrome nefrótico es la manifestación renal más frecuente. La esclerosis mesangial difusa es el diagnóstico histológico más común en el síndrome nefrótico.<sup>10</sup> Ni la glomeruloesclerosis focal segmentaria ni la esclerosis mesangial suelen responder al tratamiento médico con corticosteroides. Por ello, es frecuente que los pacientes requieran un tratamiento inmunosupresor más agresivo. Inevitablemente, los pacientes evolucionan, lentamente, hasta la etapa final de insuficiencia renal.<sup>17,18,19</sup>

Sospechar este síndrome es el paso inicial para establecer un diagnóstico correcto. La amenorrea primaria con genitales externos femeninos, junto





con el diagnóstico de enfermedad renal, son los principales indicios de sospecha del síndrome de Frasier. Los antecedentes familiares deben alertar a los médicos, aunque lo más habitual es que estos casos sean esporádicos. De acuerdo con la bibliografía revisada, algunos autores recomiendan la determinación de proteínas en orina a los familiares del paciente diagnosticado, para descartar la existencia de proteinuria y, con ello, una afectación familiar.<sup>10</sup>

Enseguida de la sospecha diagnóstica debe solicitarse un estudio molecular del gen WT1 para confirmar el diagnóstico de síndrome de Frasier o síndrome de Denys-Drash.<sup>2</sup>

El diagnóstico temprano de este síndrome es relevante porque permite una óptima atención y tratamiento. Un diagnóstico temprano y un control cuidadoso con medidas de apoyo permiten retrasar la evolución desfavorable de la nefropatía, que condiciona el pronóstico de la enfermedad. El seguimiento multidisciplinario por parte de nefrólogos, endocrinólogos y ginecólogos de manera periódica es decisivo. El objetivo es evaluar el correcto desarrollo y crecimiento, la necesidad de tratamiento sintomático, su correcta dosificación o posibles interacciones entre los fármacos y la prevención de efectos secundarios.<sup>14</sup> El primer escalón terapéutico es el inicio del tratamiento de la nefropatía de base (ciclofosfamida, tacrolimus, sirolimus y micofenolato) y prevenir los factores de avance hacia la insuficiencia renal crónica terminal. Enseguida, iniciar el tratamiento sustitutivo renal en los casos que lo requieran.<sup>10</sup> A continuación, el tratamiento sustitutivo de la función ovárica con estrógenos por vía oral o transdérmica, junto con la suplementación de calcio y vitamina D. Todo lo anterior acompañado de un asesoramiento genético y psicológico personal y familiar.<sup>10</sup>

## CONCLUSIONES

El diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con una enfermedad tan rara, como el síndrome de Frasier, deben ir de la mano de un equipo interdisciplinario integrado por ginecólogos, nefrólogos, endocrinólogos, anatompatólogos y genetistas. Su asociación con una enfermedad renal crónica, grave y progresiva, así como su alta tasa de prevalencia de neoplasias germinales, determina la importancia del diagnóstico temprano. Reportar estos casos clínicos es decisivo para mejorar el conocimiento de esta rara enfermedad y que cualquier clínico la sospeche ante un cuadro clínico similar.

## REFERENCIAS

1. Barbaux S, Niaudet P, Gubler MC, Grünfeld JP, et al. Donor splice-site mutations in WT1 are responsible for Frasier syndrome. *Nat Genet* 1997; 17 (4): 467-70. <https://doi.org/10.1038/ng1297-467>
2. Hernández E, Fung L, Pizzi R, Núñez M. Trastorno del Desarrollo sexual 46, XY tipo ovotesticular por síndrome de Frasier. Caso clínico. 6, XY 67. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2016; 76 (1): 67-71. [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0048-77322016000100008&lng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322016000100008&lng=es).
3. MacLean HE, Warne GL, Zajac JD. Intersex disorders: shedding light on male sexual differentiation beyond SRY. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46 (1): 101-8. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1997.d01-1742.x>
4. Coppes MJ, Campbell CE, Williams BR. The role of WT1 in Wilms tumorogenesis. *FASEB J* 1993; 7 (10): 886-95. <https://doi.org/10.1096/fasebj.7.10.8393819>
5. Mueller RF. The Denys-Drash syndrome. *J Med Genet* 1994; 31 (6): 471-7. <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.31.6.471>
6. Chan WK, To KF, But WM, Lee KW. Frasier syndrome: a rare cause of delayed puberty. *Hong Kong Med J* 2006; 12 (3): 225-7. <https://www.hkmj.org/system/files/hkm0606p225.pdf>
7. Hersmus R, Van der Zwan YG, Stoop H, Bernard P, et al. A 46,XY female DSD patient with bilateral gonadoblastoma, a novel SRY missense mutation combined with a WT1 KTS splice-site mutation. *Plos One* 2012; 7 (7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040858>
8. Yang YH, Zhao F, Feng DN, Wang JJ, et al. Wilms' tumor suppressor gene mutations in girls with sporadic isolated

- steroid-resistant nephrotic syndrome. *Genet Mol Res* 2013; 12 (4): 6184-91. doi: 10.4238/2013.December.4.5
9. Santín S, Bullich G, Tazón-Vega B, García-Maset R, et al. Clinical utility of genetic testing in children and adults with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6 (5): 1139-48. <https://doi.org/10.2215/CJN.05260610>
  10. Román Ortiz E, Mendizabal Oteiz S. Nefrología al día. Síndrome nefrótico corticorresistente, genético y familiar. <https://www.nefrologiaaldia.org/262>
  11. Prevalencia de las enfermedades raras: datos bibliográficos. Informes periódicos de Orphanet. 2022 [citado 03/08/2022]; 2. [https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia\\_de\\_las\\_enfermedades\\_raras\\_por\\_prevalencia\\_decreciente\\_o\\_casos.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia_de_las_enfermedades_raras_por_prevalencia_decreciente_o_casos.pdf)
  12. Klamt B, Koziell A, Poulat F, Wieacker P, et al. Frasier syndrome is caused by defective alternative splicing of WT1 leading to an altered ratio of WT1 +/-KTS splice isoforms. *Human Molecular Genetics* 1998; 7 (4): 709-14. <https://doi.org/10.1093/hmg/7.4.709>
  13. Hewitt SM, Frazier GC, Wu YJ, Rauscher III FJ, et al. Differential function of Wilms tumor gene WT1 splice isoforms in transcriptional regulation. *J Biol Chem* 1996; 271 (15): 8588-92. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.15.8588>
  14. Román Ortiz E. Síndrome nefrótico pediátrico. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2014; 1: 283-301. [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/18\\_sindrome\\_nefrotico.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/18_sindrome_nefrotico.pdf)
  15. Gomes NL, Chetty T, Jorgensen A, Mitchell RT. Disorders of sex development-novel regulators, impacts on fertility, and options for fertility preservation. *Int J Mol Sci* 2020; 21 (7): 2282. <https://doi.org/10.3390/ijms21072282>
  16. Aralde A, Montanari D, Fernández SA, Barros MI, et al. Síndrome de Frasier: genitales ambiguos y enfermedad renal crónica terminal en la niñez. Reporte de un caso. *Rev Nefrol Dial Traspl* 2021; 41 (2): 130-4. <https://www.revistarenal.org.ar/index.php/rndt/article/view/650/1131>
  17. Fernández Rodríguez Y, Sardinas Solis RM, Aguilera Yumbert Y. Síndrome de Frasier en una adolescente: asociación con disgenesia gonadal y enfermedad renal crónica. *MEDISAN* 2019; 23 (4): 740-7. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192019000400740&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192019000400740&lng=es)
  18. Bache M, Dheu C, Doray B, Fothergill H, et al. Frasier syndrome, a potential cause of end-stage renal failure in childhood. *Pediatr Nephrol* 2010; 25 (3): 549-52. doi: 10.1007/s00467-009-1343-2
  19. Buzi F, Mella P, Pilotta A, Felappi B, et al. Frasier syndrome with childhood-onset renal failure. *Horm Res* 2001; 55 (2): 77-80. <https://doi.org/10.1159/000049974>

## 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, Guo ZW, Deng CJ, Liang X, Tan GJ, Jiang J, Zhong ZX. 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.jyobfe.2015.04..0015>\*

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