



# Displasia mesenquimal placentaria asociada con restricción del crecimiento intrauterino de inicio temprano: reporte de un caso

## Placental mesenchymal dysplasia associated with early onset intrauterine growth restriction: a case report.

Alejandra Salcedo-González,<sup>1</sup> Eduardo Noé Nava-Guerrero,<sup>2</sup> Gabriela Rodríguez-Segovia,<sup>3</sup> Tayde Arroyo-Lemarroy,<sup>4</sup> Fidel Cisneros-Rivera,<sup>4</sup> José Perales-Dávila<sup>4</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** La displasia mesenquimal placentaria es una anomalía de la vasculatura y del tejido conectivo placentario que altera la estructura y la función de las vellosidades, se asocia con un desenlace perinatal adverso.

**CASO CLÍNICO:** Paciente de 21 años, primigesta, con 15.2 semanas de embarazo establecidas por fetometría, con placenta corporal anterior, de morfología anormal, con múltiples imágenes hipoeogénicas que semejan racimos de uvas, sin flujo vascular en el Doppler color. La valoración ecográfica de las 33 semanas reportó fetometría para 27.2 semanas, anhidramnios y placentomagelia, con alteración en los parámetros de la flujometría Doppler. En la prueba sin estrés se diagnosticó restricción del crecimiento intrauterino estadio IV. La imagen del feto fue heterogénea en el flanco derecho de 4.7 x 4.1 cm. El embarazo finalizó por cesárea con una recién nacida con Apgar 8-9, de 930 gramos, placenta agrandada con vellosidades hidrópicas. El estudio histopatológico reportó: displasia mesenquimal placentaria. La resección del tumor abdominal fue electiva, por vía laparoscópica, al cuarto mes de vida, con diagnóstico histopatológico de hamartoma mesenquimal hepático.

**CONCLUSIÓN:** La displasia mesenquimal placentaria es una anomalía placentaria benigna, relacionada con restricción del crecimiento intrauterino de inicio temprano que puede evolucionar, incluso, a la muerte del feto por hipoxia crónica debido a las anomalías en la vasculatura microscópica que afectan el desarrollo de las vellosidades terminales e interfiere en el intercambio de gases, nutrientes y electrolitos en el espacio intervelloso.

**PALABRAS CLAVE:** Displasia mesenquimal placentaria; hamartoma mesenquimal hepático; restricción del crecimiento intrauterino.

### Abstract

**BACKGROUND:** Placental mesenchymal dysplasia is an anomaly of the vasculature and placental connective tissue which alters the structure and function of the villi, being associated with an adverse perinatal outcome.

**CLINICAL CASE:** Patient 21 years old, primigestation, with 15.2 weeks of pregnancy established by fetometry, with anterior body placenta, abnormal morphology, with multiple hypoechogenic images resembling clusters of grapes, without vascular flow in color Doppler. Ultrasound evaluation at 33 weeks, reporting fetometry for 27.2 weeks, anhydramnios and placentomagelia, with alteration in Doppler parameters, as well as in a non-stress test diagnosing fetal growth restriction stage IV. Fetus with heterogeneous image on the right flank of 4.7 x 4.1 cm. Abdominal pregnancy interruption was decided, obtaining a live female newborn, Apgar 8/9, weight 930 grams,

<sup>1</sup> Residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia, Hospital Regional Materno Infantil de los Servicios de Salud de Nuevo León, Monterrey.

<sup>2</sup> Departamento de Medicina Materno Fetal, catedrático en el Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Nuevo León, Monterrey.

<sup>3</sup> Residente de tercer año de Ginecología y Obstetricia, Hospital Regional Materno Infantil de los Servicios de Salud de Nuevo León.

<sup>4</sup> Médico adscrito al Departamento de Medicina Materno Fetal, Hospital Regional Materno Infantil de los Servicios de Salud de Nuevo León.

**Recibido:** mayo 2021

**Aceptado:** noviembre 2021

### Correspondencia

Eduardo Noé Nava Guerrero  
eduardonoenava@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como:

Salcedo-González A, Nava-Guerrero EN, Rodríguez-Segovia G, Arroyo-Lemarroy T, Cisneros-Rivera F, Perales-Dávila J. Displasia mesenquimal placentaria asociada con restricción del crecimiento intrauterino de inicio temprano: reporte de un caso. Ginecol Obstet Mex 2022; 90 (3): 279-286.

enlarged placenta with hydropic villi. The histopathology study reports placental mesenchymal dysplasia. Abdominal tumor resection was performed electively by laparoscopy at 4 months of age with a histopathological diagnosis of hepatic mesenchymal hamartoma.

**CONCLUSION:** Placental mesenchymal dysplasia is a benign placental anomaly, related to early-onset intrauterine growth restriction that can even progress to fetal death by chronic hypoxia due to abnormalities in the microscopic vasculature that affect the development of the terminal villi and interfere with the exchange of gases, nutrients and electrolytes in the intervillous space.

**KEYWORDS:** Placental mesenchymal dysplasia; Hepatic mesenchymal hamartoma; Fetal growth restriction.

## ANTECEDENTES

La displasia mesenquimal placentaria es una anomalía de la vasculatura y del tejido conectivo placentario,<sup>1</sup> con una incidencia de 0.02 casos por cada 1000 nacimientos.<sup>2</sup> La describieron por primera vez Moscoso y colaboradores en 1991<sup>3</sup> como una hiperplasia de las vellosidades troncales, con elevación de las concentraciones de alfafetoproteína sérica en la madre y una placenta agrandada con vesículas, con apariencia de racimo de uvas.

Los hallazgos microscópicos incluyen hiperplasia mesenquimal y edema de las vellosidades troncales con vasos dilatados y paredes adelgazadas. Un rasgo característico es la ausencia de hiperplasia del trofoblasto.<sup>3</sup>

La morfología y función anormal de la placenta son importantes en la causa de la restricción del crecimiento intrauterino. La displasia mesenquimal placentaria altera la estructura de las vellosidades troncales e intermedias, con cierta afectación de las vellosidades terminales.<sup>4</sup>

Si bien, el origen exacto de la displasia mesenquimal placentaria no está claro, hay múltiples teorías, incluidas las malformaciones del mesodermo, la disrupción molecular de los genes de impronta de los cromosomas 11p 15.5 asociados con Beckwith-Wiedemann y mosaicismo androgénico-biparental.<sup>5</sup>

Diversos estudios han demostrado una asociación entre displasia mesenquimal placentaria con restricción del crecimiento intrauterino, prematuridad, tumores fetales, muerte fetal y complicaciones maternas, como la preeclampsia.<sup>6,7</sup>

El objetivo de comunicar este caso es describir la asociación entre los cambios anatomopatológicos que suceden en la displasia mesenquimal placentaria con la restricción del crecimiento intrauterino de inicio temprano.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 21 años, primigesta, sin antecedentes patológicos ni ginecoobstétricos relevantes para el padecimiento actual, valorada en el servicio

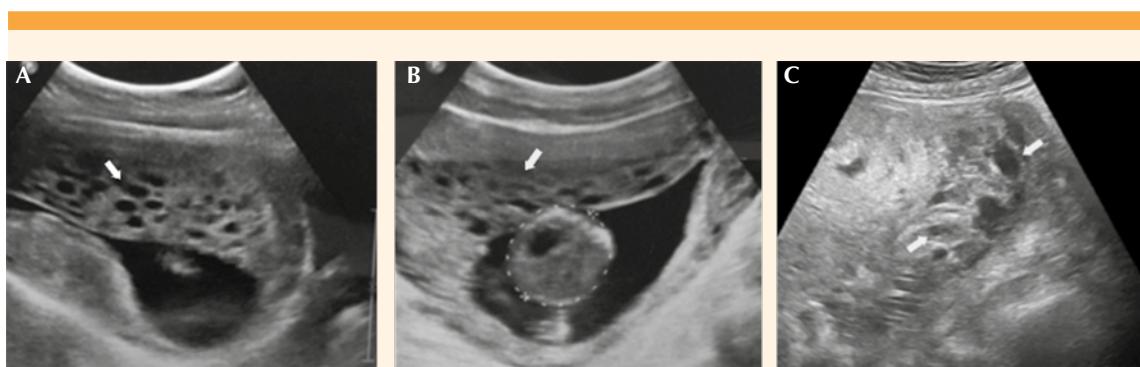


de Medicina Materno Fetal con reporte de embarazo único vivo, de 15.2 semanas, por fetometría, sin alteraciones estructurales fetales, con placenta corporal anterior, de morfología anormal, con múltiples imágenes hipoeucogénicas que semejan racimos de uvas, sin flujo vascular en el Doppler color (**Figura 1**) que pudiera corresponder a degeneración hidrópica, por eso se sospechó enfermedad trofoblástica gestacional de tipo mola hidatiforme parcial.

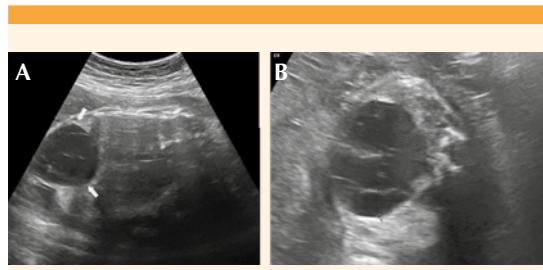
El protocolo de estudio se inició a las 16 semanas de embarazo, con concentraciones séricas de gonadotropina coriónica humana subunidad  $\beta$  ( $\beta$ -hGC) de 203,644 mUI/mL (18,300-137,000 mUI/mL) ligeramente elevadas, pruebas de funcionamiento hepático normales (TGO 29 U/L, TGP 40 U/L), perfil tiroideo normal, grupo sanguíneo y Rh O positivo, telerradiografía de tórax normal, ecografía de hígado y vías biliares con colelitiasis. La paciente rechazó la amniocentesis, propuesta para valorar el cariotipo fetal. El control prenatal continuó de forma irregular, con evaluación a las 21 semanas. Se decidió continuar el embarazo al no reportarse ninguna alteración fetal por ecografía, el fondo uterino tenía crecimiento normal de 20 cm. La paciente dejó de acudir a las citas

programadas; la última evaluación fue a las 33 semanas, oportunidad en que la ecografía obstétrica reportó un feto vivo, con fetometría para 27.2 semanas, peso fetal estimado en 920 g, por debajo del percentil 3, anhidramnios y placentomegalia con áreas hipoeucogénicas irregulares.

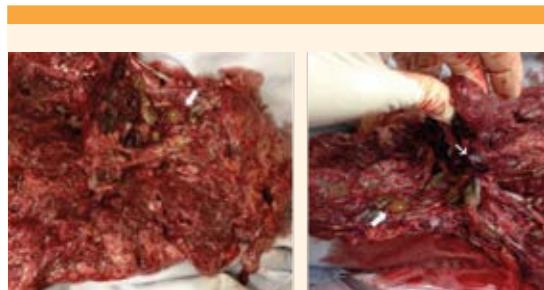
En la evaluación anatómica del feto se observó, en el flanco derecho, una imagen heterogénea avascular septada, de bordes regulares, bien delimitada, de 4.7 x 4.1 cm (**Figura 2**). La flujometría Doppler reportó que el índice de pulsatilidad de la arteria umbilical fue 1.54 (inferior al percentil 95) con diástole en todos sus ciclos, índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media 0.71 (inferior al percentil 5), índice cerebroplacentario 2.1 (inferior al percentil 5), índice de pulsatilidad media de las arterias uterinas 1.18 (inferior al percentil 95); el ducto venoso no logró identificarse. La prueba sin estrés resultó con variabilidad disminuida y con desaceleraciones (**Figura 3**). Se estableció el diagnóstico de embarazo de 33 semanas, restricción del crecimiento intrauterino estadio 4 por alteración Doppler y resultado de prueba sin estrés. Con base en lo anterior se decidió la finalización del embarazo por cesárea; nació



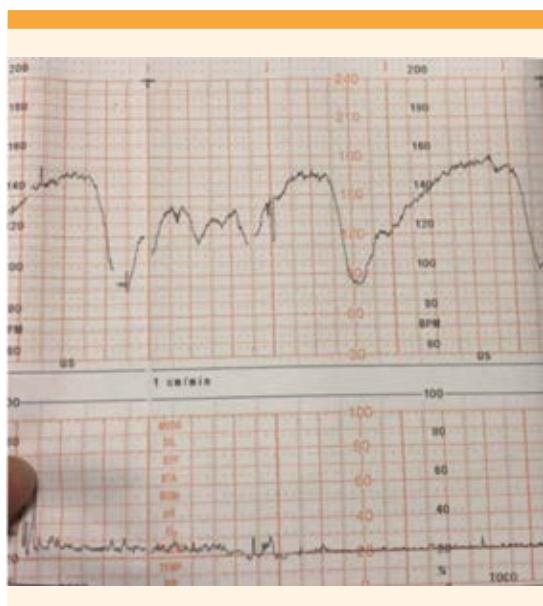
**Figura 1. (A, B).** Imagen ecográfica que muestra una placenta corporal anterior engrosada con múltiples imágenes hipoeucogénicas que semejan racimos de uvas en un embarazo de 15 semanas (flechas). **(C)** Misma placenta a las 33 semanas de gestación con lesiones quísticas eucogénicas (flechas) compatibles con displasia mesenquimal placentaria corroborada por histopatología al nacer.



**Figura 2.** (A) Corte ecográfico coronal y (B) transversal de la región toracoabdominal fetal tomado a las 33 semanas donde se observa una imagen heterogénea, avascular, septada, de bordes regulares que corresponden a un hamartoma mesenquimal hepático (flechas) confirmada meses después del nacimiento por estudio histopatológico.



**Figura 4.** Fotografía posterior al nacimiento de la superficie de la placenta. Se observa agrandada, de aspecto aterciopelado esponjoso, con vasos sanguíneos tortuosos de color grisáceo y algunas áreas con vellosidades hidrópicas (flechas).



**Figura 3.** Prueba sin estrés con 33 semanas de gestación. Se observa disminución de la variabilidad y desaceleraciones.

una niña, con Apgar 8-9, 930 gramos, placenta agrandada, con vasos sanguíneos tortuosos, de color grisáceo, con vellosidades hidrópicas (**Figura 4**). La recién nacida tenía el abdomen discretamente distendido, sin alteración es-

tructural externa a la exploración inmediata al nacimiento. La madre cursó con preeclampsia, sin datos de severidad, en el puerperio inmediato, con tensión arterial de 140-90 mmHg con proteinuria de 24 h de 1.6 g; evolucionó satisfactoriamente.

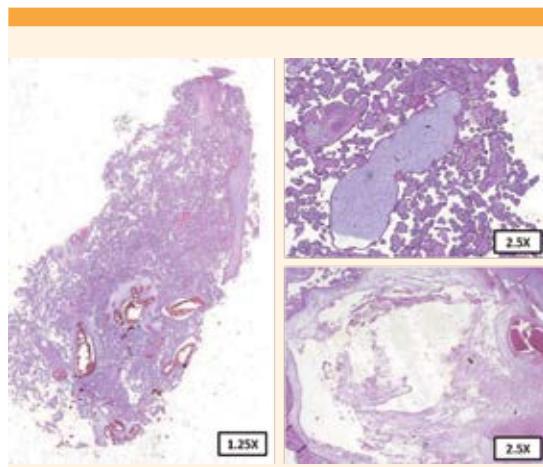
En la evaluación macroscópica el estudio anatomo-patológico reportó un disco placentario de 1200 g, de 20 x 20 x 3 cm, de color rojizo, con superficie lisa y membranas opacas. En los cortes se observó una superficie heterogénea rojiza, compuesta en un 80% por áreas de aspecto aterciopelado esponjoso y con vasos sanguíneos tortuosos de color grisáceo a blanquecino y algunos congestivos. **Figura 5**

En la evaluación microscópica, la placenta exhibió alteraciones vasculares que involucraban a la placa corial y al espesor de los cotiledones. Esta alteración consiste en abundantes vasos grandes, de luces dilatadas y algunos parcialmente trombosados, rodeados de un estroma mixoide que llega, incluso, a formar cisternas. Dos tercios de la placenta tenían vellosidades intermedias y terminales inmaduras, con escasos vasos y un pequeño porcentaje estaban dilatadas, avasculares. A pesar de ese aspecto molar,



**Figura 5.** Fotografía macroscópica placentaria. Disco placentario con peso de 1200 g y longitud máxima de 20 cm. A los cortes secuenciales por los cotiledones de la madre se observa una superficie heterogénea compuesta por tejido esponjoso con abundantes zonas de vasos tortuosos, algunos de ellos congestivos.

el epitelio trofoblástico estaba ausente o con fibrina (**Figura 6**). El tercio restante correspondió a vellosidades terminales del tercer trimestre. El diagnóstico definitivo fue de displasia mesenquimal placentaria.



**Figura 6.** Cortes microscópicos teñidos con hematoxilina y eosina donde se observan alteraciones vasculares difusas consistentes en vasos grandes, de luces dilatadas y trombosis focal, algunos de ellos rodeados por estroma mixoide que llega a formar cisternas. Además, se identifican vellosidades medias y terminales de aspecto inmaduro, con escasos vasos y dilatación, sin exhibir epitelio trofoblástico.

Posterior al nacimiento, la recién nacida tuvo abdomen distendido, globoso, no tenso, con peristalsis y abundante gas en la radiografía simple de abdomen. Cursó con síndrome de insuficiencia respiratoria; por ello se le colocó presión positiva continua en la vía área nasal (CPAP-N) y se cambió a cámara cefálica a las 72 h. El aporte de oxígeno se retiró en la primera semana. Se suspendió la nutrición parenteral a los 17 días de nacimiento, con buena tolerancia a la vía oral. Continuó con crecimiento y desarrollo normales.

En la valoración de Genética se reportó que el fenotipo era normal, sin criterios clínicos mayores para el diagnóstico de síndrome de Beckwith-Wiedemann; se decidió el estudio molecular para este síndrome. El cariotipo 46 XX se reportó normal.

A pesar del diagnóstico prenatal de tumor fetal en el flanco derecho, el servicio de Neonatalogía reportó que la exploración abdominal fue normal, solo con distensión abdominal. Al mes de nacimiento se realizó una ecografía abdominal porque se palpó una masa en el cuadrante inferior derecho, de consistencia firme, no delimitada, aunada al antecedente de la ecografía obstétrica. Se reportó el hallazgo de una masa quística, aparentemente en el lóbulo derecho del hígado. Se decidió la conducta expectante, continuó en crecimiento y desarrollo sin alteraciones, se dio de alta del hospital a los 50 días de nacimiento. La vigilancia del tumor hepático se continuó en la consulta externa. Al cuarto mes de vida se practicó una laparoscopia diagnóstica y terapéutica electiva con diagnóstico preoperatorio de quiste hepático, probable hamartoma. El tumor se localizó en el segmento 8 hepático. A la punción se obtuvo líquido citrino, se hizo la resección y no hubo complicaciones. La evolución fue satisfactoria y fue dada de alta del hospital. El estudio histopatológico reportó: tejido mesenquimatoso de

células estrelladas que confirmó el diagnóstico de hamartoma hepático mesenquimatoso.

## DISCUSIÓN

La restricción del crecimiento intrauterino de inicio temprano, antes de las 34 semanas, representa del 20 al 30% de todos los casos de restricción del crecimiento intrauterino y se asocia con insuficiencia placentaria severa, con hipoxia fetal crónica.<sup>8</sup>

En general, las lesiones placentarias que se asocian con restricción del crecimiento intrauterino por estudios anatopatológicos se han dividido en diferentes categorías: anomalías vasculares macroscópicas y microscópicas, anomalías no vasculares, congénitas o adquiridas.<sup>9</sup>

En cuanto a las anomalías vasculares macroscópicas, la remodelación deficiente de las arterias espirales se asocia con mayor índice de pulsosidad de las arterias uterinas en la evaluación por ecografía Doppler.<sup>10</sup> Las lesiones microscópicas descritas en embarazos complicados con restricción del crecimiento intrauterino son defectos en el desarrollo de las vellosidades, como hipoplásia de las vellosidades, maduración retardada de las vellosidades y displasia capilar de éstas. Las lesiones vasculares vellosas relacionadas con la infusión materna son más frecuentes cuando hay restricción del crecimiento intrauterino de inicio temprano.<sup>9</sup>

Existe una correlación claramente establecida entre la resistencia del flujo sanguíneo de la arteria umbilical medido por flujometría Doppler con la microvascular de las vellosidades placentarias, que se encuentran en menor cantidad en los casos con restricción del crecimiento intrauterino.<sup>11</sup>

La paciente del caso tuvo alteraciones vasculares en la placa corial y en el espesor de los

cotiledones, con vasos grandes, parcialmente trombosados además de vellosidades intermedias y terminales inmaduras, con escasos vasos, incluso algunas avasculares.

A pesar de un control prenatal irregular donde no fue posible la vigilancia estrecha del crecimiento fetal, se identificó por medio de la flujometría Doppler y prueba sin estrés alta sospecha de ácidos fetales,<sup>12</sup> por lo que se decidió la cesárea de urgencia para evitar la muerte del feto.

Pham y su grupo, en el 2006,<sup>4</sup> reportaron 11 casos de displasia mesenquimal placentaria de los que 6 tuvieron restricción del crecimiento intrauterino; cuatro casos terminaron en muerte del feto. Ellos sugirieron que la restricción del crecimiento pudo deberse a una trombosis vascular obstructiva y a una disminución en el intercambio de gases materno-fetales debido, a su vez, a una reducción en la cantidad normal de vellosidades coriales.

Nayeri y colaboradores,<sup>7</sup> en su revisión de 61 casos, describieron las complicaciones del embarazo en relación con la displasia mesenquimal placentaria que incluyó: muerte fetal intrauterina en el 13%, restricción del crecimiento intrauterino en el 33% y parto pretermino en el 33%.

Además de las anormalidades placentarias, la displasia mesenquimal placentaria se ha asociado en el 25% de los casos con síndrome de Beckwith-Wiedemann, que se caracteriza por macrosomía, exoftalmos, macroglosia, onfalocele, visceromegalia, placentomegalia e incremento de tumores en la infancia.<sup>13</sup> El caso aquí expuesto carecía de criterios clínicos mayores<sup>14</sup> asociados con el síndrome de Beckwith-Wiedemann pues el fenotipo y cariotipo eran normales.

La displasia mesenquimal placentaria también se ha asociado con tumores hepáticos de tipo



hamartoma mesenquimal, que representan el 23% de los tumores congénitos hepáticos.<sup>15</sup> El hallazgo inicial más común para su diagnóstico es un tumor por ecografía prenatal o por examen físico durante el periodo neonatal. La segunda causa es por distensión abdominal seguida de dificultad respiratoria.<sup>15</sup> En la primera evaluación ecográfica de la paciente del caso, efectuada a las 15 semanas, aún no se visualizaba el tumor hepático: se diagnosticó a las 33 semanas, antes de interrumpir el embarazo.

También se ha descrito una asociación entre displasia mesenquimal placentaria y la enfermedad hipertensiva asociada al embarazo,<sup>3</sup> como sucedió en la paciente del caso, porque tuvo preeclampsia en el puerperio inmediato.

Por lo anterior, ante la sospecha ecográfica de displasia mesenquimal placentaria, se justifica el seguimiento estrecho del crecimiento del feto, su evaluación anatómica ecográfica detallada en diferentes semanas de gestación para descartar anomalías: tumores mesenquimales hepáticos o anomalías asociadas con el síndrome de Beckwith-Wiedemann.

## CONCLUSIÓN

La displasia mesenquimal placentaria es una anomalía placentaria benigna relacionada con adversidades perinatales: restricción del crecimiento intrauterino de inicio temprano, que incluso puede evolucionar a muerte fetal por hipoxia crónica debida a las anomalías en la vasculatura microscópica que afectan el desarrollo de las vellosidades troncales, intermedias y terminales e interfieren en el intercambio de gases, nutrientes y electrolitos en el espacio intervelloso.

Las pacientes con sospecha de displasia mesenquimal placentaria deberán recibir consejería

acerca de los riesgos de las anomalías descritas y recibir un control prenatal estrecho, con vigilancia del crecimiento fetal, con pruebas de bienestar fetal ante el diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino y evaluación detallada de la anatomía fetal.

## REFERENCIAS

1. Colpaert RM, Ramseyer AM, Luu T, Quick ChM, et al. Diagnosis and management of placental mesenchymal disease. A review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2019; 74 (10): 611-622. doi:10.1097/OGX.0000000000000716
2. Guenot C, Kingdom J. Placental mesenchymal dysplasia: An underdiagnosed placental pathology with various clinical outcomes. *European J Obstet Gynecol Reproduc Biol* 2019; 155-64. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.01.014>
3. Moscoso G, Jauniaux E, Hustin J. Placental vascular anomaly with diffuse mesenchymal stem villous hyperplasia. A new clinico-pathological entity? *Pathol Res Pract* 1991; 187: 324-8. doi:10.1016/s0344-0338(11)80791-0
4. Pham T, Steele J, Stayboldt C, Chan L, Benirschke K. Placental mesenchymal dysplasia is associated with high rates of intrauterine growth restriction and fetal demise: A report of 11 new cases and a review of the literature. *Am J Clin Pathol* 2006; 126 (1): 67-78. doi:10.1309/RV45-HRD5-3YQ2-YFTP
5. Li H, Li L, Tang X, Yang F, et al. Placental mesenchymal dysplasia: a case of a normal-appearing fetus with intrauterine growth restriction. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7 (8): 5302-7.
6. Álvarez-Silvares E, García-Lavandeira S, Vilouta-Romero M, Blanco-Pérez S. Displasia mesenquimal de placenta: revisión sistemática. *Ginecol Obstet Mex* 2018; 86 (1): 70-83. doi: <https://doi.org/10.24245/gom.v86i1.1704>
7. Nayeri UA, West AB, Grossetta N, Copel JA, Sfaklaki AK. Systematic review of sonographic findings of placental mesenchymal dysplasia and subsequent pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41 (4): 366-74. <https://doi.org/10.1002/uog.12359>
8. Crovetto F, Crispi E, Scazzocchio I, Meler E, Figueras E, et al. First-trimester screening for early and late small-for-gestational-age neonates using maternal serum biochemistry, blood pressure and uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43 (1): 34-40. <https://doi.org/10.1002/uog.12537>
9. Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218 (2S): S745-S761. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.577>
10. Collins SL, Birks JS, Stevenson JE, Papageorghiou JA, Impey L. Measurement of spiral artery jets: general principles and differences observed in small-for-gestational-age

- pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40 (2): 171-8. <https://doi.org/10.1002/uog.10149>
11. Madazli R, Somunkiran A, Calay Z, Ilvan S, Aksu MF. Histomorphology of the placenta and the placental bed of growth restricted foetuses and correlation with the Doppler velocimetry of the uterine and umbilical arteries. *Placenta* 2003; 24 (5): 510-6. doi:10.1053/plac.2002.0945
12. Lees CC, Stampalija T, Baschat A. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56 (2): 298-312. doi:10.1002/uog.22134
13. Barisic I, Boban L, Akhmedzhanova D, Bergman JEH, et al. Beckwith Wiedemann syndrome: A population-based study on prevalence, prenatal diagnosis, associated anomalies and survival in Europe. *Eur J Med Genet* 2018; 61 (9): 499-507. doi: 10.1016/j.ejmg.2018.05.014
14. Weksberg R, Shuman Ch, Beckwith JB. Beckwith-Wiedemann syndrome." *EJHG* 2010; 8-14. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.106>
15. Isaacs HJ. Fetal and neonatal hepatic tumors. *J Pediatric Surg* 2007; 42 (11): 1797-803. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2007.07.047>

## 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 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.\\*\\*](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).