



Mastitis granulomatosa: una simuladora de cáncer, un gran reto diagnóstico y terapéutico

Granulomatous mastitis: a cancer simulator, a great diagnostic and therapeutic challenge.

Leopoldo Santiago-Sanabria,¹ Julieta Garza-Arrieta, José Elías Tesone-Lasman,³
Denise Niza Benardete-Harari,³ Jorge Luis Cortés-Rubio⁴

Resumen

ANTECEDENTES: La mastitis granulomatosa idiopática es un padecimiento benigno de la glándula mamaria sumamente raro, simulador de cáncer de mama. Las manifestaciones clínicas más significativas son: nódulo palpable, cambios en la coloración de la piel y mastalgia. Para integrar su diagnóstico se requiere el apoyo de estudios auxiliares de imagen, sin que por ello deje de ser imprescindible la toma de biopsia para establecer el diagnóstico definitivo. No existen pautas de tratamiento debidamente establecidas, pero sí de tratamiento farmacológico y quirúrgico, ésta última se reserva para casos de recidivas, que son frecuentes.

CASO CLÍNICO: Paciente de 35 años, nulígrada; acudió a consulta debido a la aparición de un tumor palpable en la glándula mamaria derecha, de siete meses de evolución, con cambios en la coloración y retracción del pezón. La mastografía y ecografía catalogaron el tumor en BI-RADS 5. La biopsia con aguja de corte y citología integraron el diagnóstico de mastitis granulomatosa idiopática. Se indicó tratamiento farmacológico y el tumor desapareció espontáneamente.

CONCLUSIONES: La mastitis granulomatosa es una enfermedad rara y de diagnóstico complejo. Para cada paciente habrá un protocolo diferente para evitar el sobretratamiento. Su pronóstico es bueno, a pesar de ser un simulador de cáncer de mama. El tratamiento aún es ambiguo, pero en primera instancia se recomiendan los corticosteroides o inmunosupresores y la cirugía se reserva para casos de recidivas.

PALABRAS CLAVE: Mastitis granulomatosa; glándula mamaria; cáncer de mama; mastalgia; BI-RADS; enfermedad rara; corticosteroides; inmunosupresores.

Abstract

BACKGROUND: Idiopathic granulomatous mastitis is an extremely rare benign entity of the mammary gland, simulating breast cancer. The most significant clinical manifestations are: palpable nodule, skin discoloration changes and mastalgia. The diagnosis requires the support of auxiliary imaging studies, although a biopsy is essential to establish the definitive diagnosis. There are no well-established treatment guidelines, but there are guidelines for pharmacological and surgical treatment, the latter is reserved for cases of recurrence, which are frequent.

CLINICAL CASE: A 35-year-old nulliparous patient came for consultation due to the appearance of a palpable tumor in the right mammary gland, of 7 months of evolution, with changes in color and nipple retraction. The mastography and ultrasound catalogued the tumor in BI-RADS 5. The biopsy with cutting needle and cytology integrated the diagnosis of idiopathic granulomatous mastitis. Pharmacological treatment was indicated, and the tumor disappeared spontaneously.

CONCLUSIONS: Granulomatous mastitis is a rare disease with a complex diagnosis. For each patient there will be a different protocol to avoid overtreatment. Its prognosis

¹ Residente de Ginecología y Obstetricia.

² Médico adscrito al servicio de Imagen e Intervención mamaria.

³ Departamento de Ginecología y Obstetricia.

⁴ Departamento de Cirugía Oncológica. Hospital Ángeles Lomas, Ciudad de México.

Recibido: octubre 2021

Aceptado: octubre 2021

Correspondencia

Leopoldo Santiago Sanabria
leopoldosantiagosanabria@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Santiago-Sanabria L, Garza-Arrieta J, Tesone-Lasman JE, Benardete-Harari DN, Cortés-Rubio JL. Mastitis granulomatosa: una simuladora de cáncer, un gran reto diagnóstico y terapéutico. Ginecol Obstet Mex 2022; 90 (5): 448-55.



is good, despite being a breast cancer simulator. Treatment is still ambiguous but, in the first instance, corticosteroids or immunosuppressants are recommended and surgical treatment is reserved for cases of recurrence.

KEYWORDS: Granulomatous mastitis; Mammary gland; Breast cancer; Mastalgia; BI-RADS; Rare disease; Corticosteroids; Immunosuppressants.

ANTECEDENTES

La mastitis granulomatosa idiopática, o mastitis lobular granulomatosa, es una enfermedad benigna de la glándula mamaria de incidencia sumamente baja. Kessier y Wolloch la describieron por primera vez en 1972.¹

Puesto que su etiología no está aún debidamente establecida se han planteado diversas hipótesis acerca de su fisiopatología; la más aceptada es una reacción autoinmunitaria localizada en la glándula mamaria. Otras hipótesis se basan en traumatismos e infecciones subclínicas.^{1,2}

Si bien se desconoce su prevalencia, en un estudio de Baslaim y colaboradores se reportó mastitis granulomatosa, confirmada histológicamente, en 1.8% de 1106 pacientes con enfermedad mamaria benigna.³ En Estados Unidos se estima que la incidencia es de 2.4 casos por cada 100,000 mujeres, de ahí que se considere una entidad de muy baja frecuencia. Se ha observado que existe mayor predilección racial en mujeres hispanas y asiáticas, sobre todo en edad fértil, aunque hay un límite de edad reportado que va de 11 a 83 años. La mayoría de las pacientes refiere antecedentes recientes de embarazo y lactancia.^{1,2}

El cuadro clínico se caracteriza por inflamación crónica, con glándula mamaria eritematosa y quizás con un nódulo palpable, fistulas e, incluso, algunos abscesos. Suele ser unilateral, aunque se han reportado casos de afectación bilateral, que no son lo común. La localización suele ser subareolar o difusa. Por lo general, la paciente suele referir mastalgia, edema, eritema o linfadenopatía axilar. Incluso, en algunas ocasiones puede aparecer en conjunto con manifestaciones sistémicas: eritema nodoso y monoartritis.³

Establecer su diagnóstico es un reto porque es una gran simuladora de cáncer de mama o, de igual forma, con otras enfermedades inflamatorias granulomatosas y, por ende, muchas veces son sobretratadas. Se considera un diagnóstico de exclusión, en donde la toma de biopsia es imprescindible para integrar su diagnóstico. Se tiene que establecer el diagnóstico diferencial con diversas enfermedades: procesos neoplásicos (50%), tuberculosis, sarcoidosis, reacción a cuerpo extraño, infecciones micóticas, ectasias ductales, histoplasmosis e, incluso, enfermedades sistémicas como la granulomatosis de Wegener, la arteritis de células gigantes o la poliarteritis nodosa.⁴

La biopsia debe tomarse con aguja de corte grueso. En el estudio histopatológico pueden

apreciarse granulomas no caseificantes de células gigantes multinucleadas, limitados a lóbulos mamarios con microabscesos. En el caso de la citología por aspiración de aguja fina se revela la abundancia de histiocitos epiteloides, en donde predominan los neutrófilos.^{5,6}

El tratamiento consiste en esquemas de metilprednisolona por alrededor de ocho semanas. La primera semana se administra a una dosis de 0.8 mg/kg/día por vía oral. Posteriormente, se reduce a 0.1 mg/kg durante siete semanas, con lo que se completa el esquema. En casos de resistencia el tratamiento es más prolongado, pero ha resultado efectivo y suele indicarse prednisona a dosis de 5 a 60 mg al día entre un mes a dos años. El tratamiento quirúrgico es la última instancia, reservando para pacientes en quienes fracasa la opción farmacológica.⁷

El pronóstico suele ser favorable en la mayoría de los casos, pero existe la posibilidad de que se trate de una enfermedad agresiva, local, con tasas de recurrencia del 15 al 40%.⁷

Se trata de una enfermedad rara en donde el médico debe tener aguzada la sospecha clínica y conocer lo sobresaliente de ella. Este reporte de caso busca ilustrar el proceso diagnóstico y terapéutico que puede seguirse en estos casos, no siempre claro, pero que debe mostrar los hallazgos más característicos que lleven a la sospecha de una mastitis granulomatosa, para así no caer en un sobretratamiento en estas pacientes, porque suelen ser grandes simuladores de neoplasias.^{1,5,7}

CASO CLÍNICO

Paciente de 35 años, nulígrada; acudió a consulta debido a la aparición desde hacía siete meses de un tumor palpable en la glándula mamaria derecha, en el cuadrante inferior-interno. Tenía antecedente familiar de cáncer de mama en pri-

mera línea (madre) y anticoncepción hormonal oral durante los últimos dos años.

En la consulta refirió haber tenido cambios en la coloración y aumento de la temperatura en la mama afectada. El cambio en la coloración lo refirió similar a un hematoma (**Figura 1**), con temporalidad de un mes de antigüedad; negó haber sufrido algún traumatismo mamario.

Durante la exploración física se apreció el cambio en la coloración de la glándula mamaria derecha, semejante a un hematoma, además el engrosamiento de la piel y la retracción del pezón. A la palpación se delimitaba un nódulo palpable en el radio de las 6, indoloro, de dimensiones aproximadas de 1 x 1 cm, irregular y móvil. En el hueco axilar derecho se palparon dos ganglios aumentados de volumen, sin descargas a través del pezón.

La mastografía bilateral, por tomosíntesis, reportó la existencia de tejido mamario heterogéneamente denso, asociado con un patrón micronodular en relación los datos sugerentes de probable adenosis. En la glándula mamaria



Figura 1. Los cambios en la coloración de la mama derecha, similares a un hematoma, con retracción del pezón, son indicios para sospechar un proceso neoplásico.



derecha se observó, en la interlínea de los cuadrantes del tercio medio, un nódulo espiculado de forma irregular y múltiples nódulos ovalados isodensos, de bordes indistintos y oscurecidos hacia el cuadrante inferior e interno. En el cuadrante superior y externo se observó la distorsión de la arquitectura que persistía a los cambios de proyección. En el hueco axilar derecho se reportaron ganglios con engrosamiento de la cortical y aumento de volumen. En la axila contralateral no se encontraron cambios aparentes. **Figura 2**

La ecografía mamaria reportó la existencia de tejido mamario fibroglandular heterogéneo. En la glándula mamaria derecha, en el radio de las 6, línea B, se identificó un nódulo irregular, heterogéneo y espiculado, con eje de 1.3 cm. Hacia el radio de las 8 y 9 se identificaron, al menos, cuatro nódulos irregulares heterogéneos, de bordes angulados, asociados con un halo ecogénico; el más grande midió 3.2 cm en su eje mayor. Además, se reportó engrosamiento, retracción del pezón ipsilateral y aumento de la vascularidad del ultrasonido Doppler color. **Figura 3**

Con base en la interpretación de los estudios de imagen se estableció la categoría BI-RADS

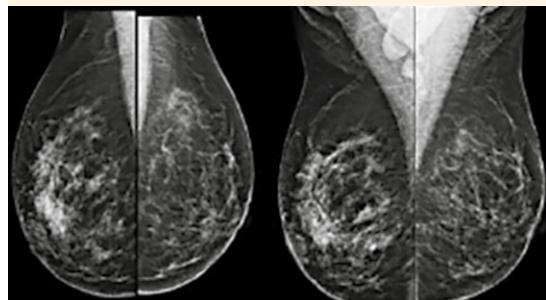


Figura 2. Mastografía en proyección cráneo-caudal y mediolateral oblicua. Se observa un nódulo espiculado, irregular e isodenso en la interlínea de los cuadrantes del tercio medio.

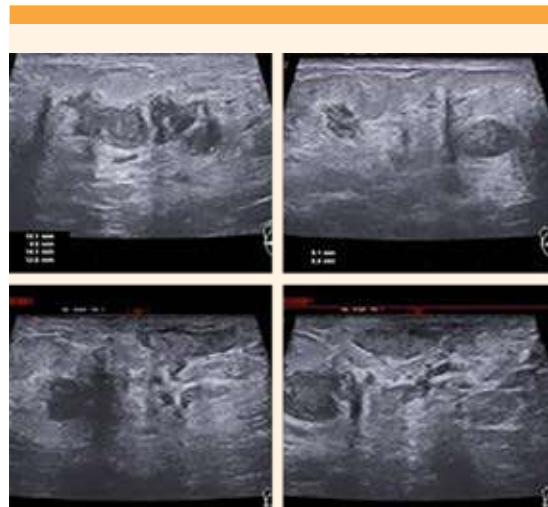


Figura 3. Ecografía mamaria. Se identifica un nódulo irregular heterogéneo y espiculado en el radio de las 6 línea B.

5, que sugirió la necesidad de una toma de biopsia guiada por ultrasonido para corroborar el diagnóstico histopatológico, pensando en una entidad neoplásica. El reporte final de la biopsia de la mama derecha, con aguja de corte, fue de inflamación crónica inespecífica, linfoplasmocítica, con agregados de macrófagos epitelioides (granulomas pseudogranulomas), con focos de reacción gigantocelular e inflamación aguda multifocal, parcialmente abscedada con focos de proliferación vascular capilar de aspecto reparativo asociado con el tejido de granulación. Esto fue compatible con un cuadro de mastitis granulomatosa, sin evidencia de algún proceso maligno. **Figura 4**

En primera instancia, el tratamiento farmacológico empírico fue con un macrólido durante 15 días más un analgésico; se indicó por la sospecha de una causa infecciosa porque la paciente realmente no tenía con antecedentes de importancia para el cuadro. Posteriormente se le indicó tratamiento con corticosteroides (300 mg diarios de prednisona) durante dos semanas.

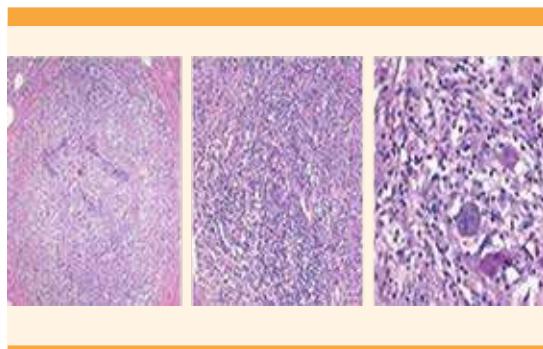


Figura 4. Corte histopatológico con datos de inflamación crónica inespecífica de tipo linfoplasmática, con agregados de macrófagos epitelioides con áreas parcialmente abscedadas, compatibles con un cuadro de mastitis granulomatosa.

No se requirió ningún otro tratamiento farmacológico o quirúrgico, pues el cuadro desapareció espontáneamente, hasta el momento de este informe, sin recidivas.

DISCUSIÓN

La mastitis granulomatosa idiopática es rara y poco comprendida. Las primeras descripciones no son tan lejanas, pues datan de 1972, por Kessler y Wolloch.¹ En opinión de estos investigadores se trata de una enfermedad benigna cuyo espectro clínico-radiológico semeja un proceso maligno que, en la paciente del caso, se sospechó y posteriormente se descartó con base en el análisis histopatológico con el que se estableció el diagnóstico definitivo.⁶

Debido a los pocos casos reportados se desconoce su prevalencia real. Lo que sí se sabe es que hay mayor predisposición en mujeres hispanas y asiáticas, aunque se han registrado casos en todas las razas. Circulan muchas teorías alrededor de su fisiopatología, la más aceptada es la de una reacción autoinmunitaria localizada en la glándula mamaria. Otra de las teorías plantea que consiste en un daño al epitelio ductal,

secundario a la extravasación láctea. También se piensa que es consecuencia de traumatismos e infecciones subclínicas, quizás asociadas con *Corynebacterium*. Por lo general aparece en mujeres entre la tercera y cuarta décadas de la vida. La anticoncepción hormonal oral mayor de cinco años se ha considerado un factor exacerbante de esta enfermedad.^{7,8}

La presentación clínica más característica es la de un nódulo palpable, casi siempre doloroso, eritematoso y unilateral, aunque se han reportado casos raros bilaterales. Pueden acompañarse de úlceras, abscesos y fistulas. Se ha descrito la coexistencia de manifestaciones sistémicas, como eritema nodoso y monoartritis. Por fortuna, suele ser un cuadro de alivio espontáneo en alrededor de dos años.^{9,10}

La paciente del caso estaba en el límite de edad reportado con mayor prevalencia, pero sin el antecedente de lactancia, que quizás sea el de mayor peso y, por otro lado, la anticoncepción hormonal pudo ser la otra causa exacerbante. Quizás se trató de una reacción autoinmunitaria de alivio espontáneo, que es lo más común en el curso de dicho cuadro. La clínica fue similar a lo descrito porque la paciente acudió a consulta debido a la aparición de un nódulo palpable y cambios en la coloración de la piel, aunque era indoloro, sin otro síntoma. La mastografía por tomosíntesis y la ecografía mamaria descartaron que se tratara de un proceso neoplásico.

La sospecha de mastitis granulomatosa debe ser un diagnóstico de exclusión de enfermedad neoplásica en el que es imprescindible la toma de una biopsia. Suele existir un retraso en el diagnóstico entre cuatro a cinco meses. Otras afecciones relevantes que deben excluirse son la tuberculosis y sarcoidosis.^{4,6}

La tuberculosis puede excluirse si el procedimiento diagnóstico es el adecuado, sobre todo



en pacientes inmunosuprimidas. Es importante la toma de una prueba de PPD, tinción de Ziehl-Neelsen y una radiografía de tórax en las que pueden encontrarse los hallazgos clásicos de infiltrados en lóbulos superiores, con cavidades.⁵

Si se sospecha sarcoidosis debe recordarse que 90% de los pacientes tendrán afectación pulmonar: por eso es necesaria la radiografía de tórax en la que puedan observarse linfadenopatías hiliares. Si las anteriores se descartan aumentará la sospecha de mastitis granulomatosa idiopática, que habrá que confirmar con un estudio histopatológico.^{2,6}

Los estudios de imagen son importantes auxiliares diagnósticos de mastitis granulomatosa idiopática. Ante la sospecha, la primera indicación será de una mastografía, sin importar la edad de la paciente, aunque los hallazgos suelen ser poco específicos. Por lo general, puede apreciarse un aumento en la densidad focal asimétrica. En cambio, en la ecografía pueden observarse lesiones hipoecoicas irregulares, con extensión tubular o digitiforme, que aumenta la sospecha de malignidad y que por ello siempre se etiquetan con categoría BI-RADS alta, en donde la toma de biopsia es obligatoria para integrar el diagnóstico.^{10,11}

El tratamiento de la mastitis granulomatosa aún parece ambiguo y sin pautas establecidas, consecuencia de las limitaciones en la compresión de su fisiopatología y baja incidencia o subdiagnóstico.^{13,14}

Está descrito que el tratamiento en estos casos puede ser multimodal, con corticosteroides o inmunosupresores (o ambos). Sobra decir que la opción de tratamiento deberá ser la de menos efectos adversos, sin dejar de lado que se carece de suficientes ensayos clínicos aleatorizados para recomendar, con evidencias, un tratamiento en particular.^{12,13,14}

Existen estudios que proponen al metotrexato como la primera línea de tratamiento en virtud de que alivia los síntomas relacionados con la inflamación granulomatosa, limita los corticosteroides y evita la cirugía.¹³

Los corticosteroides suelen acompañarse de escisión quirúrgica, por lo que a veces es difícil determinar qué terapéutica es más beneficiosa. Se ha reportado que los corticosteroides, como tratamiento único, desaparecen los síntomas de la mastitis granulomatosa idiopática en un 80% de los casos, en un tiempo promedio de 150 días. Es necesario no olvidar que estos fármacos pueden originar efectos adversos como gastritis, aumento de peso, osteoporosis, intolerancia a la glucosa y síndrome de Cushing.^{14,15}

El antibiótico empírico puede justificarse si se sospecha un proceso infeccioso porque *Corynebacterium* puede tener una participación relevante en su patogénesis en algunos casos. Es apropiada la indicación de macrólidos; el de elección es la claritromicina porque no tiene contraindicaciones. Debido a que la evolución suele ser lenta se recomienda una pauta de antibiótico durante 2 a 4 semanas, hasta la desaparición del cuadro. Si éste empeora puede agregarse otro antibiótico o un corticoesteroide, de preferencia 20-30 mg deprednisona durante 10 a 14 días.¹⁶

También puede recurrirse a un drenaje guiado por ecografía (si es que hay un absceso) o a la resección quirúrgica, que debiera ser la alternativa final, sobre todo en pacientes con resistencia o en recidivas en los primeros 24 meses. El tratamiento quirúrgico puede ser una opción viable cuando hay abscesos, fistulas o secreción piógena crónica; se ha visto que disminuye, incluso, 50% la probabilidad de recurrencia.^{15,16}

Estos tumores suelen estar estrechamente vinculados con la recurrencia, aunque casi todos

suelen ser de alivio espontáneo en alrededor de un año.^{15,17}

En la paciente del caso se optó por un tratamiento conservador basado en un antibiótico empírico y analgésicos, porque se sospechó una enfermedad infecciosa en primera instancia. Después de la biopsia y de haber establecido el diagnóstico se optó por un tratamiento más dirigido, con corticosteroides durante dos semanas. El cuadro se resolvió sin complicaciones y en la actualidad la paciente permanece en vigilancia, libre de recidivas.

En la mayoría de los casos el pronóstico suele ser favorable y las pacientes deben continuar con su tamizaje para cáncer de mama de la misma manera que el resto de la población, según lo que dictan las guías actuales. No se requiere un plan de vigilancia especial.

CONCLUSIONES

La mastitis granulomatosa es una enfermedad benigna de la glándula mamaria; su diagnóstico es todo un reto porque es una gran simuladora de procesos malignos que deben descartarse en primera instancia. En realidad, su causa sigue sin conocerse pero, a pesar de ello, se acepta que se debe a una reacción autoinmunitaria localizada.

Es importante establecer el protocolo correcto para cada paciente. Por lo general hay cambios inflamatorios, mastalgia y la mayoría de las pacientes refiere un nódulo palpable. Es indiscutible la toma de estudios de imagen, como la mastografía y la ecografía, sin importar la edad de la paciente, lo mismo que la toma de biopsia y poder integrar el diagnóstico final por histopatología.

El tratamiento es causa de controversia y no existen guías debidamente establecidas porque su fisiopatología aún no es debidamente

comprendida. Se acepta el tratamiento con corticosteroides o inmunosupresores y se reserva, en última instancia, el tratamiento quirúrgico para las pacientes con recidivas, que suelen ser frecuentes; por todo esto es fundamental mantener en vigilancia a esas pacientes.

REFERENCIAS

1. Kessler E, Wolloch Y. Granulomatous Mastitis: A Lesion Clinically Simulating Carcinoma. *Amer J Clin Pathol* 1972; 58: 642-46. <https://doi.org/10.1093/ajcp/58.6.642>
2. Goulabchand R, Hafidi A, Van de Perre P, Millet I, et al. Mastitis in autoimmune diseases: review of the literature, diagnostic pathway, and pathophysiological key players. *J Clin Med* 2020; 9 (4): 958. doi: 10.3390/jcm9040958.
3. Baslaim MM, Khayat HA, Al-Amoudi SA. Idiopathic Granulomatous Mastitis: A Heterogeneous Disease with Variable Clinical Presentation. *World J Surg* 2007; 31: 1677-81. <https://doi.org/10.1007/s00268-007-9116-1>
4. Martinez-Ramos D, Simon-Monterde L, Suelves-Piqueres C, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: A systematic review of 3060 patients. *Breast J* 2019; 25 (6): 1245-50. doi: 10.1111/tbj.13446.
5. Aydin I, Kesicioglu T, Vural S, et al. Idiopathic granulomatous lobular mastitis: an imitation of breast carcinoma. *Cureus* 2021; 13 (5): e15206. doi: 10.7759/cureus.15206
6. Feroz W, Sheikh AMA, Mugada V. Tubercular Mastitis Mimicking as Malignancy: A Case Report. *Prague Med Rep* 2020; 121 (4): 267-76. doi: 10.14712/23362936.2020
7. Barreto DS, Sedgwick EL, Nagi CS, Benveniste AP. Granulomatous mastitis: etiology, imaging, pathology, treatment, and clinical findings. *Breast Cancer Res Treat* 2018. doi:10.1007/s10549-018-4870-3
8. Marín Hernández C, Piñero Madrona A, Gil Vázquez PJ, et al. Mastitis granulomatosa idiopática. Una rara entidad benigna que puede simular un cáncer de mama. *Cirugía Española* 2017; 96 (3): 177-78. doi:10.1016/j.ciresp.2017.05.00
9. Agrawal A, Pabolu S. A rare case of idiopathic granulomatous mastitis in a nulliparous woman with hyperprolactinemia. *Cureus* 2019; 11 (5): e4680. doi: 10.7759/cureus.4680
10. Domenech-Ximenes B, Pérez E. Mastitis granulomatosa lobulillar idiopática: manejo radiológico a propósito de dos casos. *Radiología* 2018; 60 (4): 359-60. 2018. doi:10.1016/j.rx.2018.03.006
11. Pluguez-Turull CW, Nanyes JE, Quintero CJ, Alizai H, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: manifestations at multimodality imaging and pitfalls. *Radiographics* 2018; 38 (2): 330-56. doi: 10.1148/rg.2018170095
12. Ennasser H, Raoudi JE, Taheri H, Saadi H, Mimouni A. La mastite granulomateuse idiopathique: à propos de 4 cas et revue de littérature (Idiopathic granulomatous mastitis:



- 4 case-reports and literature review). Pan Afr Med J 2020; 37: 128. doi: 10.11604/pamj.2020.37.128.25301
13. Wolfrum A, Kümmel S, Theuerkauf I, Pelz E, Reinisch M. Granulomatous Mastitis: A Therapeutic and diagnostic challenge. Breast Care 2018. doi:10.1159/000495146
 14. Skandarajah A, Marley L. Idiopathic granulomatous mastitis: a medical or surgical disease of the breast? ANZ J Surg 2015; 85 (12): 979-82. doi: 10.1111/ans.12929.
 15. Shin YD, Park SS, Song YJ, Son SM et al. Is surgical excision necessary for the treatment of Granulomatous lobular mastitis? BMC Women's Health 2017; 17 (1): 49. doi: 10.1186/s12905-017-0412-0.
 16. Williams MS, McClintock AH, Bourassa L, et al. Treatment of Granulomatous Mastitis: Is There a Role for Antibiotics? Eur J Breast Health 2021; 17 (3): 239-46. doi: 10.4274/ejbh.galenos.2021.2021-3-1.
 17. Bonilla-Sepulveda Ó. Mastitis granulomatosa en centros de referencia en Medellín (Colombia). Cir Cir 2021; 89 (3): 369-76. doi: 10.24875/CIRU.20000431.

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).