Artículo original
Ginecol Obstet Mex 2022; 90 (3): 234-240.

https://doi.org/10.24245/gom.v90i3.7104

Estudio transoperatorio de tumores limítrofes de ovario. Características que pueden repercutir en el diagnóstico

The intraoperative study in borderline ovarian tumors. Characteristics that can impact the diagnosis.

Argelia Elisa Camarillo-Quesada,[1] German Maytorena-Córdova,[2] Víctor Alberto Olguín-Cruces,[3] Omar Enrique Quintero-Rodríguez,[1] Alberto Enrique Cota-Vizcarra,[1] Astrid Alejandra Sosa-Reyes[4]

Resumen

OBJETIVO: Determinar el porcentaje de concordancia del estudio transoperatorio con el diagnóstico definitivo de tumores limítrofes de ovario.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo efectuado en el Hospital de Ginecoobstetricia 4 Luis Castelazo Ayala, Ciudad de México, en pacientes operadas entre el 1 de enero de 2018 y el 31 diciembre de 2020 de un tumor abdominopélvico, con examen transoperatorio de tumor limítrofe de ovario. El estudio transoperatorio se evaluó como prueba diagnóstica y el diagnóstico definitivo como patrón de referencia para establecer la concordancia del primero con el diagnóstico definitivo de tumores limítrofes de ovario.

RESULTADOS: Se analizaron 68 tumores limítrofes de ovario, entre los diagnosticados en el estudio transoperatorio y el definitivo. Se encontraron 59 casos con diagnóstico definitivo de tumor limítrofe de ovario. La concordancia con el estudio transoperatorio fue de 63.2%. Se sobrediagnosticaron 2 de 68 pacientes (2.9%) y se subdiagnosticaron 23 de 68 (33.8%).

CONCLUSIONES: La concordancia obtenida es semejante a lo reportado en la bibliografía internacional. Los tumores mucinosos mayores de 10 cm son subdiagnosticados con mayor frecuencia debido a su extensión.

PALABRAS CLAVE: Tumor limítrofe de ovario; concordancia; diagnóstico definitivo; estudio transoperatorio.

Abstract

OBJECTIVE: To determine the percentage of concordance of the transoperative study with the definitive diagnosis of borderline ovarian tumors.

MATERIALS AND METHODS: Observational, cross-sectional, retrospective and descriptive study performed at the Hospital de Gineco Obstetricia 4 Luis Castelazo Ayala, Mexico City, in patients operated between January 1, 2018 and December 31, 2020 for an abdominopelvic tumor, with transoperative examination of borderline ovarian tumor. The transoperative study was evaluated as a diagnostic test and the definitive diagnosis as a reference standard to establish the concordance of the former with the definitive diagnosis of borderline ovarian tumors.

RESULTS: Sixty-eight borderline ovarian tumors were analyzed, between those diagnosed in the transoperative study and the definitive one. We found 59 cases with definitive diagnosis of borderline ovarian tumor. The concordance with the transoperative study was 63.2%. Two of 68 patients (2.9%) were overdiagnosed and 23 of 68 (33.8%) were underdiagnosed.

[1] Médico adscrito al servicio de Ginecología oncológica.
[2] Jefe del servicio del área de Ginecología oncológica.
[3] Anatomopatólogo del servicio de Anatomía patológica.
[4] Residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia.
Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecoobstetricia 4 Luis Castelazo Ayala, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

Recibido: enero 2022
Aceptado: febrero 2022

Correspondencia
Argelia Elisa Camarillo Quesada
argelia.camarillo@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Camarillo-Quesada AE, Maytorena-Córdova G, Olguín-Cruces VA, Quintero-Rodríguez OE, Cota-Vizcarra AE, Sosa-Reyes AA. Estudio transoperatorio de tumores limítrofes de ovario. Características que pueden repercutir en el diagnóstico. Ginecol Obstet Mex 2022; 90 (3): 234-240.

CONCLUSIONS: The concordance obtained is like that reported in the international literature. Mucinous tumors larger than 10 cm are most frequently underdiagnosed due to their extension.

KEYWORDS: Borderline ovarian tumor; Concordance; Definitive diagnosis; Transoperative study.

ANTECEDENTES

Los tumores limítrofes de ovario son neoplasias de origen epitelial que se distinguen por sus características histológicas de malignidad, pero sin la capacidad de invasión estromal.[1] Taylor, citado por Tropé, los describió por primera vez en 1929 como "semimalignos" por sus características histopatológicas intermedias y comportamiento biológico entre los tumores francamente benignos y malignos.[2] En 1973 la International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) aceptó a este grupo de tumores como "tumores de bajo potencial maligno", término que fue descartado en 2014 por la Clasificación de Tumores del Aparato Genital Femenino de la Organización Mundial de la Salud. En la actualidad se utiliza el término de "tumores limítrofes" o "tumores proliferativos atípicos".[2] Representan el 5% de todos los tumores epiteliales del ovario y entre el 10 y 20% de todos los tumores epiteliales malignos. Del 25 al 34% de los tumores limítrofes se encuentran en mujeres menores de 40 años,[3] en comparación con el carcinoma de ovario que aparece en mujeres mayores de 60 años. En el ámbito mundial se reportan de 1.8 a 4.8 casos nuevos por cada 100,000 mujeres-año.[4] La baja paridad, infertilidad, menarquia temprana o la menopausia tardía se asocian con mayor riesgo de cáncer de ovario.[5]

Desde el punto de vista histológico, los tumores limítrofes de ovario se caracterizan por la existencia de células epiteliales con formación de proyecciones papilares microscópicas, atipia nuclear en al menos 10% del tumor y no más de 4 figuras mitóticas en un campo de 10x. Si bien no debe haber invasión estromal sí puede existir microinvasión, definida como focos de menos de 5 mm en longitud y en menos de 10 mm^2 de superficie.[6] Puede haber metástasis como implantes invasivos hasta en 30% de los casos, y no invasivos, en un 85%. Los implantes invasivos pueden disminuir la supervivencia a 10 años de 95 al 60%.[7] Los marcadores tumorales, particularmente el CA-125, pueden encontrarse ligeramente elevados, aunque no es un marcador específico.[8]

La evaluación del estudio transoperatorio permite detectar entre el 45 y el 87% de los tumores limítrofes, que son los de más baja precisión de diagnóstico en el estudio transoperatorio.[9] El patrón de referencia para el diagnóstico definitivo es el examen del tumor en corte de parafina, posterior a la cirugía.[7]

La sensibilidad y especificidad del corte por congelación se han reportado en 62 y 88%, respectivamente. Los valores predictivos dependen de la prevalencia y el tamaño de la muestra.[10]

La concordancia entre el diagnóstico transoperatorio y el estudio definitivo se encuentra entre 79 y 92% (62% en los tumores mucinosos).[11] La menor sensibilidad para el diagnóstico del

tumor limítrofe mucinoso se debe al mayor tamaño, lo que requiere más cortes histológicos para establecer el diagnóstico.[9,12,13,14] El tamaño del tumor es un factor conocido que disminuye la sensibilidad del estudio transoperatorio en tumores limítrofes y malignos.[15]

Con el diagnóstico definitivo de patología, un 3 al 5% de los casos se clasifican en benignos, mientras que del 6 al 10% se reclasifican en carcinoma y hasta un 53% como carcinoma mucinoso.[11] Los tumores mucinosos y endometrioides tienen mayor probabilidad de reclasificarse en tumores invasivos. El 82% de las pacientes se encuentran en etapa I de la enfermedad al momento del diagnóstico definitivo de patología, de estos un 8.9% se encuentran en etapa IC, con lavado peritoneal positivo o ruptura de la cápsula durante la cirugía.[11]

En mujeres con paridad satisfecha la cirugía comprende: exploración de la cavidad abdominal, histerectomía con salpingooforectomía bilateral, toma de biopsias peritoneales, omentectomía inframesocólica y lavado peritoneal con citología del líquido.[2,3] En caso de tumor mucinoso se opta por la apendicectomía, aunque no existe evidencia clara de su ventaja, en donde se aprecie un apéndice macrocópicamente normal.[3,6] La linfadendectomía no es parte del tratamiento estandarizado en etapas tempranas porque no modifica la tasa de supervivencia.[11] Los tumores limítrofes serosos con implantes no invasivos y tienen hasta un 95% de supervivencia a 10 años, con implantes invasivos disminuye del 60 al 70%.[13]

Por lo anterior, el objetivo de este estudio fue: determinar el porcentaje de concordancia del estudio transoperatorio con el diagnóstico definitivo de tumores limítrofes de ovario.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo efectuado en el Hospital de Ginecoobstetricia 4 Luis Castelazo Ayala, Ciudad de México, en pacientes operadas entre el 1 de enero de 2018 y el 31 diciembre de 2020 de un tumor abdominopélvico, con examen transoperatorio de tumor limítrofe de ovario.

El estudio transoperatorio se evaluó como prueba diagnóstica y el diagnóstico definitivo como patrón de referencia para establecer la concordancia. Se utilizó estadística descriptiva y los resultados se expresaron en promedios y porcentajes con medidas de tendencia central. Se calculó la concordancia entre el estudio transoperatorio y el estudio definitivo de patología.

RESULTADOS

Se incluyeron 68 pacientes con diagnóstico transoperatorio o definitivo de tumor limítrofe de ovario. De éstos, en 59 casos se confirmó el diagnóstico. Al analizar el estudio transoperatorio con el diagnóstico definitivo de los tumores limítrofes, la concordancia fue del 63.2%. Con el estudio transoperatorio se sobrediagnosticaron 2 de 68 pacientes y se subdiagnosticaron 23 de 68.

En el **Cuadro 1** se muestran las características poblacionales de las pacientes con tumor de ovario limítrofe. La edad promedio fue de 45.9 años (límites 17 y 71 años). El tipo histológico reportado con más frecuencia fue el seroso (n = 30), seguido del mucinoso (n = 21). Se encontraron 5 casos con tumor limítrofe endometrioide y 3 casos de tumores mixtos. El promedio del tamaño tumoral fue de 16.8 cm: 14 tumores menores de 10 cm y 45 mayores de 10 cm. La concentración media de Ca-125 fue de 63 U/

https://doi.org/10.24245/gom.v90i3.7104

Cuadro 1. Características de la población

	n = 59
Edad (años)	45.9 ± DE 12.6
Tipo histológico (n, %)	
Seroso	30 (50.8%)
Mucinoso	21 (35.6%)
Endometrioide	5 (8.5%)
Mixtos	3 (5.1%)
Tamaño del tumor (cm)	16.8 ± DE 8.4
Tamaño tumoral	
Menos de 10 cm	14 (23.7%)
Más de 10 cm	45 (76.3%)
Ca-125 (U/mL)	40.7 (18.3,133 RIC)
Bilateral	
Sí	9 (15.3%)
No	50 (84.7%)
Implantes	
Sí	7 (11.9%)
No	52 (88.1%)
No invasores	7 (100%)
Invasores	0 (0%)
Microinvasión	
Sí	4 (6.8%)
No	55 (93.2%)
Patrón micropapilar	
Sí	1 (1.7%)
No	58 (98.3%)
Lavado peritoneal	
Positivo	6 (10.2%)
Negativo	53 (89.8%)
Procedimiento	
Abierto	53 (89.8%)
Laparoscópico	6 (10.2%)
Etapa patológica	
IA	36 (61%)
IB	4 (6.8%)
IC	14 (23.7%)
IIA	1 (1.7%)
IIIB	4 (6.8%)

mL (límites 3 a 5130), 38 pacientes tuvieron elevación del marcador tumoral por arriba de las 35 U/mL, considerado el rango de corte de normalidad. En cuanto a la bilateralidad, en 50 casos fue unilateral y en 9 bilateral.

Respecto a las características histológicas, en 7 pacientes se documentaron implantes, ninguno invasor. Se reportó microinvasión en 4 casos y patrón micropapilar en 1. Se encontraron células neoplásicas en el lavado peritoneal en 6 pacientes. Por lo que se refiere al tipo de tratamiento, 53 se intervinieron mediante cirugía abierta y 6 por vía laparoscópica.

De acuerdo con la etapificación de FIGO, 36 pacientes se diagnosticaron en etapa patológica IA, seguidas de 14 en etapa IC (papilas, ruptura capsular o ascitis). En etapa IB 4 pacientes (y solo una en etapa IIA y 4 en IIIB).

Dos pacientes tenían antecedente de cáncer: una de endometrio y la otra de mama.

En el análisis de las características por grupo histológico, representado en el **Cuadro 2**, se obtuvieron 30 casos de tumor seroso de un total de 59, con edad promedio a la aparición de 45 años. El tamaño promedio del tumor fue de 12 cm (límites 4 y 23 cm), de estos, 20 fueron mayores de 10 cm y 10 menores de 10 cm. 23 casos fueron de forma unilateral y 7 bilaterales. En cuanto a la cuantificación de Ca-125 inicial, el promedio fue de 63 UI/mL, aunque con un amplio rango porque éste varió de 3 hasta 5130 UI/mL, 21 casos con Ca-125 mayor de 35 UI/mL.

El tipo histológico mucinoso representó 21 casos de 59 con edad promedio a la aparición de 46 años. El tamaño tumoral promedio fue mayor que en los tumores serosos: 24 cm, con límites de 5 y 39 cm. Se encontraron 19 tumores mayores de 10 cm y solo 2 menores de 10 cm. Solo un caso fue bilateral. El promedio de Ca-125 fue de 38 UI/mL con límites de 9 y 1019 UI/mL, 11 casos con Ca-125 mayor de 35 UI/mL.

En tercer lugar, el tipo endometrioide representó 5 casos, con edad promedio de 48 años, tamaño tumoral promedio de 10 cm, con límites de 4 a 24 cm, 3 de ellos mayores de 10 cm, 2 menores de 10 cm. Ninguno de ellos fue bilateral. El pro-

Cuadro 2. Comparación de características por grupo histológico de tumores limítrofes

	Seroso n = 30	Mucinoso n = 21	Endometrioide n = 5	Mixtos n = 3
Edad, media, (DE), años	45 ± 10.7	46 ± 15	48 ± 12	45 ± 8.5
Tamaño tumoral, mediana, (min-max), cm	12 (4, 23)	24 (5, 39)	10 (4, 24)	17 (8, 34)
Ca-125 mediana, (min-max), U/mL	63 (3, 5130)	38 (9, 1019)	39 (10, 365)	18 (6, 500)
Tamaño tumoral				
<10 cm	10 (33.3%)	2 (9.5%)	2 (40%)	0 (0%)
>10 cm	20 (66.6%)	19 (90.4%)	3 (60%)	3 (100%)
Bilateral				
No	23 (76.6%)	20 (95.2%)	5 (100%)	2 (66.6%)
Si	7 (23.3%)	1 (4.7%)	0 (0%)	1 (33.3%)
Lavado peritoneal				
Positivo	5 (16.6%)	1 (4.7%)	0 (0%)	0 (0%)
Negativo	25 (83.3%)	20 (95.2%)	5 (100%)	3 (100%)

medio de Ca-125 fue de 39 UI/mL con límites de 10 a 365 UI/mL, 4 casos con Ca-125 mayor de 35 UI/mL.

Se obtuvieron 3 casos de histología mixta, con edad promedio a la aparición de 45 años, tamaño tumoral de 17 cm, límites de 8 y 34 cm, todos mayores de 10 cm. Solo un caso bilateral. El promedio de Ca-125 fue de 18 UI/mL con límites de 6 y 500 UI/mL, 2 casos con Ca-125 mayor de 35 UI/mL.

En los casos subdiagnosticados, 4 tumores fueron de tipo seroso, 9 mucinoso, 2 endometrioide y solo 1 mixto. El tamaño tumoral promedio de estos fue de 18.5 cm (límites 7.5 a 27 cm).

En el **Cuadro 3** se muestra la concordancia entre el estudio transoperatorio y el diagnóstico definitivo de los 68 casos reportados.

A las pacientes con estudio transoperatorio de tumor limítrofe en un primer tiempo quirúrgico se les practicó cirugía etapificadora transcelómica de ovario. Del total de cirugías practicadas, en 7 pacientes se efectuó cirugía preservadora de fertilidad, con un promedio de edad de 28.1 años (17 a 40 años). De las 16 pacientes con diagnóstico de tumor de ovario benigno en el estudio transoperatorio y que, posteriormente, se reclasificaron con diagnóstico definitivo de tumor limítrofe de ovario, 5 fueron llevadas a cirugía complementaria en un segundo tiempo quirúrgico, 5 se etapificaron el servicio de Oncología, a pesar del diagnóstico transoperatorio y 6 permanecieron en vigilancia y seguimiento, sin etapificación oncológica hasta el momento.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de tumor de ovario limítrofe durante el estudio transoperatorio requiere el corte

Cuadro 3. Comparación entre el reporte del estudio transoperatorio y el histopatológico definitivo

	Definitivo			
Transoperatorio	Maligno G1	Limítrofe	Benigno	Total
Limítrofe	7	43	2	52
Benigno	0	16	0	16
Total	7	59	2	68

https://doi.org/10.24245/gom.v90i3.7104

congelado de la pieza quirúrgica y depende, en gran medida, de la experiencia del patólogo.[11] De acuerdo con el reporte del estudio transoperatorio, el médico a cargo de la cirugía decide la conducta quirúrgica a seguir. En el caso de los tumores de ovario limítrofes la etapificación es transcelómica e incluye: lavado peritoneal, histerectomía y salpingooforectomía bilateral, omentectomía, revisión de la cavidad (en busca de implantes) y, en algunos casos, apendicectomía.[2,3]

La concordancia del estudio transoperatorio depende del diámetro del tumor y el subtipo histológico.[14] En este estudio se encontró que existe más riesgo de subdiagnosticar a los tumores de ovario de histología mucinosa, y mayores a 10 cm. El riesgo de reclasificación hacia malignidad es mayor en los casos de tumores mucinosos o endometrioides.[11]

Cuando el reporte transoperatorio es de cistadenoma seroso benigno, y en el definitivo se corrobore un tumor seroso limítrofe debe revisarse el resto de los factores adversos en la pieza: componente micropapilar o cribiforme o microinvasión. Si hay alguno de estos, se prefiere la etapificacion complementaria transcelomica (omentectomía, lavado, biopsia de zonas sospechosas, histerectomía si ya hay paridad satisfecha). Lo ideal es la vía laparoscópica. Si no hay factores adversos se le plantea a la paciente el riesgo-beneficio de la etapificación complementaria, porque el beneficio es poco. Estas pacientes permanecen en vigilancia periódica con marcador tumoral, Ca-125 y ultrasonido pélvico.

Cuando el reporte transoperatorio es de cistadenoma mucinoso benigno, y el estudio definitivo sea limítrofe mucinoso, se prefieren los estudios preoperatorios de imagen: TAC y marcador tumoral Ca-19-9. En la reintervención, si el ovario contralateral es normal y no hay paridad satisfecha, puede recurrirse a la conducta conservadora de la fertilidad, con revisión de la cavidad peritoneal en busca de implantes sospechosos y omentectomía. Es importante recordar que el tumor de ovario mucinoso limítrofe tiene 15% de neoplasias mucinosas metacrónicas en otros órganos: apéndice, colon, estómago, páncreas, mama, cuello uterino.

Es relevante no olvidar que las pacientes con comorbilidades o que no acepten la segunda intervención quirúrgica deberán permanecer en vigilancia con marcador tumoral y estudios de imagen periódicos (ultrasonido o tomografía axial computada).

Con base en lo anterior, valga proponer que, en caso de un tumor limítrofe de ovario de tipo mucinoso, la revisión de la cavidad sea más exhaustiva, complementada con omentectomía y exploración del apéndice para evitar, en lo posible, la segunda intervención quirúrgica; con esto se disminuyen el riesgo y el costo. Si bien el Hospital de Ginecoobstetricia 4 atiende una cantidad de pacientes mayor que otros centros, el estudio se limitó a 3 años. Sin duda, lo ideal será reunir una muestra mayor que realmente permita encontrar y establecer diferencias estadísticamente significativas.

CONCLUSIONES

Los tumores mucinosos mayores de 10 cm se subdiagnostican con más frecuencia que el resto de las histologías. La concordancia del estudio transoperatorio para tumores limítrofes de ovario, reportada en este estudio, es semejante a la de la bibliografía. Estas pruebas diagnósticas deben seguirse evaluando para poder identificar los factores determinantes para el diagnóstico que permitan tomar mejores decisiones clínicas en cuanto al tratamiento quirúrgico y evitar la reintervención por la misma afección.

REFERENCIAS

1. Hauptmann S, Friedrich K, Redline R, Avril S. Ovarian borderline tumors in the 2014 WHO classification: evolving concepts and diagnostic criteria. Virchows Arch 2017; 470 (2): 125-42.
2. Tropé CG, Kaern J, Davidson B. Borderline ovarian tumours. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2012;26(3):325-336.
3. Hasdemir SP, Guvena T. Borderline ovarian tumors: A contemporary review of clinicopathological characteristics, diagnostic methods and therapeutic options. J BUON. 2016;21(4):780-786.
4. Seong SJ, Kim DH, Kim MK, Song T. Controversies in borderline ovarian tumors. J Gynecol Oncol. 2015;26(4):343-349.
5. Flicek KT, VanBuren W, Dudiak K, Lahkman Y, Chen LW, Butler K, et al. Borderline epithelial ovarian tumors: what the radiologist should know. Abdom Radiol (NY). 2021;46(6)2350-2366.
6. May J, Skorupskaite K, Congiu M, Ghaoui N, Walker GA, Fegan S, et al. Borderline Ovarian Tumors: Fifteen Years. Experience at a Scottish Tertiary Cancer Center. Int J Gynecol Cancer. 2018;28(9):1683-1691.
7. Yilmaz E, Sahin N, Koleli I, Melekoglu R, Tanrikut E, Faydali S, et al. Retrospective Analysis of Borderline Tumors: Outcomes at a single center. Acta Clin Croat. 2019;58(1):29-36.
8. Gershenson DM. Management of borderline ovarian tumours. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017;41:49-59.
9. Ureyen I, Turan T, Cirik DA, Tasci T, Boran N, Bulbul D, et al. Frozen section in borderline ovarian tumors: is it reliable? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014;181:115-118.
10. Maheshwari A, Gupta S, Kane S, Kulkarni Y, Goyal BK, Tongaonkar HB. Accuracy of intraoperative frozen section in the diagnosis of ovarian neoplasms: experience at a tertiary oncology center. World J Surg Oncol. 2006;4(12):1-4.
11. Shah JS, Mackelvie M, Gershenson DM, Ramalingam P, Kott MM, Brown J, et al. Accuracy of Intraoperative Frozen Section Diagnosis of Borderline Ovarian Tumors by Hospital Type. J Minim Invasive Gynecol. 2019;26(1):87-93.
12. Buza N. Frozen Section Diagnosis of Ovarian Epithelial Tumors: Diagnostic Pearls and Pitfalls. Arch Pathol Lab Med. 2019;143(1):47-64.
13. Torres-Lobatón A, Jacobo-Gonzalez CA, Morgan-Ortiz F. Tumores limítrofes de ovario (experiencia con 50 casos). Gaceta Mexicana de Oncología. 2016;15(2):70-77.
14. Tempfer CB, Polterauer S, Bentz EK, Reinthaller A, Hefler LA. Accuracy of intraoperative frozen section analysis in borderline tumors of the ovary: a retrospective analysis of 96 cases and review of the literature. Gynecol Oncol. 2007;107(2):248-52.
15. Huang Z, Li L, Li CC, Ngaujah S, Yao S, Chu R, et al. Diagnostic accuracy of frozen section analysis of borderline ovarian tumors: a meta-analysis with emphasis on misdiagnosis factors. J Cancer. 2018;9(16):2817-2824.

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).

https://doi.org/10.24245/gom.v90i3.7104