

Índice cerebro/placentario en pacientes con y sin comorbilidad para determinar riesgo perinatal

Drs.  Eddith Martínez,¹  Marielys Colmenares,¹  Ñañez Manuel,¹  Veroes Jesús.²

¹Hospital Universitario Dr. Luis Razetti de Barcelona, Departamento de Ginecología y Obstetricia. Anzoátegui, Venezuela. ²Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani". Departamento de Ginecología y Obstetricia Caracas, Venezuela.

RESUMEN

Objetivo: Comparar el índice cerebro/placentario entre pacientes con y sin comorbilidad para la determinación de riesgo perinatal, que acudieron al servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario "Dr. Luis Razetti", de Barcelona - Estado Anzoátegui, durante el periodo julio 2018 y septiembre 2018.

Método: Se evaluaron 51 gestantes con y sin comorbilidad, a quienes se les realizó la determinación del índice cerebro/placentario y se relacionó con su resultado perinatal.

Resultados: Se evidenció que el índice cerebro/placentario puede estar alterado en pacientes con comorbilidad y sin comorbilidad presentando sensibilidad de 33 %, especificidad 82 %, valor predictivo positivo 20 %, valor predictivo negativo 90 % con una exactitud del 76 % para establecer riesgo perinatal.

Conclusión: El índice cerebro/placentario (ICP) ofrece buenos resultados al ser evaluado tanto en gestantes con comorbilidad y sin comorbilidad ya que este índice puede estar alterado en ambos casos.

Palabras clave: Índice cerebro/placentario, Comorbilidad, Riesgo perinatal, Arteria umbilical, Arteria cerebral media.

Brain/placental index in patients with and without comorbidity to determine perinatal risk

ABSTRACT:

Objective: To compare the brain/placental index in patients with and without comorbidity for the determination of perinatal risk, who attended the Gynecology and Obstetrics service of the Hospital University "Dr. Luis Razetti", from Barcelona - Anzoátegui State, during the period July 2018 and September 2018.

Method: 51 pregnant women with and without comorbidity were evaluated, who underwent determination of the brain/placental index and their perinatal outcome.

Results: It was shown that the brain/placental index may be altered in patients with comorbidity and without comorbidity, presenting sensitivity of 33%, specificity 82%, positive predictive value 20%, negative predictive value 90% with an accuracy of 76% to establish perinatal risk.

Conclusion: The brain/placental index (CPI) offers better results when evaluated both in pregnant women with comorbidity and without comorbidity, since this index may be altered in both cases

Keywords: Brain/placental index, Comorbidity, Perinatal risk, Umbilical artery, Middle cerebral artery.

Forma de citar este artículo: Martínez E, Colmenares M, Ñañez M, Veroes J. Índice cerebro/placentario en pacientes con y sin comorbilidad para determinar riesgo perinatal. Rev Venez Ultrason Med [Internet]. 2022 [fecha de consulta: xxxxxx]; NS2(2):82-89 Disponible en: [https://avum.org/2022_2_2/6AO_2022_2\(2\).pdf](https://avum.org/2022_2_2/6AO_2022_2(2).pdf)

Dirección para correspondencia: Jesús Veroes, jveroesm@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El bienestar fetal, tiene como objetivo principal predecir y detectar acidemia e hipoxia fetal en fetos con estas patologías instauradas (1). La fisiopatología de la hipoxia fetal, determina que los parámetros del bienestar fetal van desapareciendo de manera progresiva en presencia de una hipoxia.

El *doppler* obstétrico es un método utilizado para la valoración del bienestar fetal, constituyendo actualmente un recurso imprescindible para el control de los embarazos de alto riesgo. Uno de los métodos utilizados para el cálculo del *doppler* obstétrico es el análisis cuantitativo de la forma de la onda, donde se evalúa el índice de resistencia, índice sístole/diástole e índice de pulsatilidad. Los tres están altamente correlacionados. El índice de pulsatilidad (IP) es el índice más utilizado en la práctica actual para establecer riesgo perinatal, ya que da un rango de valores más amplio al analizar ondas de velocidad con flujo diastólico positivo, lo que representa mejor las variaciones de velocidad, fisiológicas o patológicas, en relación con el ciclo cardíaco (2).

Desde el punto de vista del perfil hemodinámico, se describen distintas fases que se correlacionan con el deterioro del territorio materno, fetal o trofoblástico, que muestran alteraciones en las arterias uterinas, arteria umbilical y arteria cerebral media (1).

Se ha tratado de realizar estudios para poder evaluar al feto antes de que se instauren estas alteraciones hemodinámicas. Los marcadores venosos son considerados un parámetro fundamental para determinar hipoxia fetal, sin embargo, cuando esta se encuentra instalada ya las arterias uterinas, arteria umbilical (AUmb) y la arteria cerebral media (ACM) se encuentran alteradas. Existe un parámetro utilizado para

predecir hipoxia fetal antes de que el *ductus* venoso y el istmo aórtico se alteren, que es el índice cerebro/placentario (ICP).

Numerosos estudios (1, 3, 4) plantean que la arteria umbilical es el vaso ideal para evaluar el territorio placentario y debe evaluarse en el asa de cordón libre. La arteria cerebral media es uno de los vasos más importantes para la evaluación de la circulación cerebral fetal (3). A lo largo del tiempo se han realizado estudios sobre el ICP (2, 5-7) como predictor de hipoxia fetal. Este índice ofrece la ventaja de detectar la redistribución del flujo sanguíneo mediante dos mecanismos: centralización forzada, que puede ser observada con elevada resistencia del flujo placentario, y disminución de la resistencia del flujo sanguíneo cerebral debido a la redistribución y centralización del flujo sanguíneo cerebral. El interés en esta herramienta de evaluación se ha reavivado debido a informes recientes que asocian una proporción anormal con eventos perinatales adversos y resultado neurológico posnatal asociado (6, 7).

En la actualidad, la velocimetría *doppler* de la circulación uterina y fetoplacentaria es una herramienta importante para evaluar complicaciones asociadas al crecimiento fetal restringido (CFR) y otras formas de distrés fetal debidas a hipoxemia o asfixia, como el producido por los trastornos hipertensivos del embarazo. El estudio *doppler* de los trastornos hipertensivos del embarazo ha sido ampliamente realizado a través de las arterias uterinas, sin embargo, también pudiese ser utilizado el ICP para el estudio de esta patología.

Partiendo del principio de que el ICP forma parte de los métodos más útiles para predecir el resultado perinatal y considerar la alta morbimortalidad, el objetivo de esta investigación fue establecer la correlación del ICP en pacientes

con y sin enfermedad y su impacto en el desenlace perinatal.

MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, de casos y controles donde se evaluaron 51 gestantes, sanas (controles) o con alguna enfermedad (casos), que acudieron al servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario "Dr. Luis Razetti", de Barcelona - Estado Anzoátegui, durante el periodo julio - septiembre de 2018. Los criterios de inclusión fueron: gestantes entre las 30 y 40 semanas, sanas, y un segundo grupo con morbilidades como trastornos hipertensivos del embarazo o con crecimiento fetal restringido. Los criterios de exclusión fueron: embarazo gemelar, gestantes con rotura prematura de membranas, oligohidramnios y/o anhidramnios asociado a rotura prematura de membranas y anomalías congénitas fetales. Como resultado perinatal adverso se tomó en consideración, la admisión en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), test de APGAR menor a 7 a los 5 minutos, líquido amniótico meconial, hemorragia intracraneal, enterocolitis necrotizante.

Para el estudio de evaluación *doppler* se utilizó el equipo Marca ALOKA, modelo Arietta S70a, con un transductor convex multifrecuencial de 5 - 7,5 MHz.

A cada una de las gestantes se le explicó el procedimiento y decidieron su participación voluntariamente, firmando un consentimiento informado.

Desde el punto de vista técnico, para la evaluación *doppler* de las arterias umbilical y cerebral media se siguieron las recomendaciones establecidos por la *International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* (ISUOG) (3). Para la evaluación de la arteria umbilical se realizó la medición en la porción del asa libre (figura 1). Para el estudio de la arteria cerebral media se realizó un corte a nivel de la calota fetal en el plano axial donde se incluyó el tálamo y las alas mayores del hueso esfenoides, el volumen de muestra se colocó en el tercio proximal de la arteria cerebral media cerca de su origen en la arteria carótida interna (figura 2). En la evaluación de ambas arterias se registraron de 3 a 5 ondas de forma similar y se realizó el cálculo.



Figura 1. Técnica de realización para la evaluación de la arteria umbilical, porción de asa libre

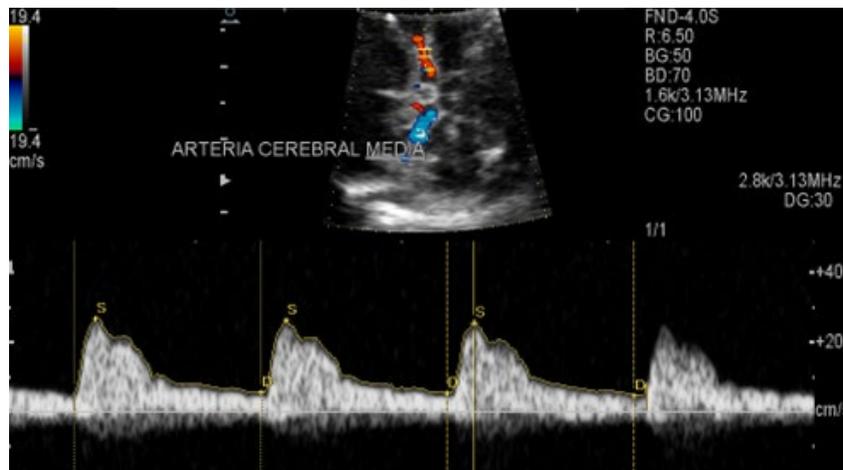


Figura 2. Técnica de evaluación de la arteria cerebral media (ACM)

Para el cálculo del índice cerebro/placentario se utilizó el programa fetal test (8) y sus resultados fueron comparados en una tabla de percentiles, establecida por el mismo programa, clasificando los menores del percentil 5 como patológicos y entre el percentil 5 y 95 son considerados dentro de los valores normales.

Cada una de las mediciones realizadas fue supervisada por dos especialistas con más de tres años de experiencia en ecografía obstétrica y perfil hemodinámico *doppler*, con más de 100 casos realizados previamente.

RESULTADOS

Las características generales de las pacientes fueron: edad promedio, $24,12 \pm 5,6$ años; edad

gestacional media, $36,8$ semanas $\pm 2,35$ días; media de peso estimado fetal por ecografía, $2728,22 \pm 641,93$ g, presentando un mayor peso los fetos de madres sanas (Tabla 1).

Entre los 8 pacientes con morbilidad, 62,5 % tenían preeclampsia con signos de gravedad, mientras que patologías como hipertensión arterial, hipertensión arterial gestacional y CFR tuvieron un porcentaje de prevalencia menor (12,5 %, 12,5 % y 25 %, respectivamente).

Los indicadores de pronóstico materno - fetal, específicamente en lo que respecta a los parámetros *doppler* ofrecieron los siguientes resultados: el IP de la ACM fue $1,59 \pm 0,35$, el de la AUmb fue $1,11 \pm 0,49$, y el ICP $1,67 \pm 0,59$ (Tabla 2).

Tabla 1. Características perinatales

Características ($\bar{X} \pm DE$)	Todos (n=51)	Sanas (n=43)	Con patologías (n=8)	p
Edad (años)	$24,12 \pm 5,60$	$23,70 \pm 5,04$	$26,38 \pm 8,10$	0,33
Edad gestacional (semanas y días)	$36,80 \pm 2,35$	$37,00 \pm 2,33$	$35,00 \pm 2,35$	0,19
Peso estimado fetal (g)	$2728,22 \pm 641,93$	$2802,81 \pm 579,97$	$2327,25 \pm 840,95$	0,12

Tabla 2. Indicadores de pronóstico materno fetal

Características	Todos (n=51)	Sanas (n=43)	Con patologías (n=8)	p
IP ACM ($\bar{X} \pm DE$)	1,59 \pm 0,35	1,6 \pm 0,38	1,3 \pm 0,34	0,087
Clasificación IP ACM - n (%)				0,137
Patológico	9 (17,6)	6 (14)	3 (37,5)	
No patológico	42 (82,4)	37 (86)	5 (62,5)	
IP Art Umb $\bar{X} \pm DE$	1,11 \pm 0,49	1,04 \pm 0,38	1,44 \pm 0,82	0,351
Clasificación IPA Umb n (%)				0,055
Patológico	11 (21,6)	7 (16,3)	4 (50)	
No patológico	40 (78,4)	36 (83,7)	4 (50)	
ICP $\bar{X} \pm DE$	1,67 \pm 0,59	1,17 \pm 0,57	1,44 \pm 0,7	0,312
Clasificación ICP n (%)				0,038
Patológico	10 (19,61)	6 (14)	4 (50)	
No patológico	41 (80,39)	37 (86)	4 (50)	

IP ACM: Índice de pulsatilidad de arteria cerebral media; IP Art Umb: Índice de pulsatilidad de arteria umbilical; ICP: Índice cerebro/placentario

Estos índices se clasificaron agrupándolos en 2 categorías, patológico y no patológico, y se compararon con los grupos según la presencia o no de patologías. Se evidenció que, en las 43 pacientes sanas, 37 (86 %) presentaron ICP no patológico, el ICP estuvo alterado en 14 % de las pacientes sanas y en 50 % de las gestantes con morbilidades ($p = 0,038$) (Tabla 2).

El 11,8 % (6 casos) del grupo de sanas, presentó resultado adverso perinatal y todas tenían el ICP normal. Entre las que tenían morbilidades, 4 tuvieron resultado perinatal adverso (50 %), de ellas, la mitad tuvo el ICP normal y la mitad lo tuvo alterado ($p = 0,133$). Entre las pacientes con resultado perinatal normal, 91,9 % de las sanas y 75 % de las que tenían morbilidades tuvieron el ICP normal ($p = 0,348$) (Tabla 3).

Tabla 3. Resultados adversos perinatales

Resultados adversos n (%)	Sanas (n=43)	Con patologías (n=8)	p
Resultado perinatal adverso			0,133
ICP anormal	0 (0,0)	2 (50,0)	
ICP normal	6 (100,0)	2 (50,0)	
Resultado perinatal normal			0,348
ICP anormal	3 (8,1)	1 (25,0)	
ICP normal	34 (91,9)	3 (75,0)	
Grupo total			0,042
ICP anormal	3 (7,0)	3 (37,5)	
ICP normal	40 (93,0)	5 (62,5)	

ICP: índice cerebro-placentario

Tabla 4. Comparación de la valoración diagnóstica de cada test para resultados adversos, según presencia de enfermedad

Resultados adversos n (%)	Todos %	Con morbilidad %	Sanas %
IP ACM			
Sensibilidad	33,33	66,67	0
Especificidad	80,00	60,00	82,50
Valor predictivo positivo	18,18	50	---
Valor predictivo negativo	90,00	75,00	91,67
Exactitud	74,51	62,50	76,74
IP Art Umb			
Sensibilidad	33,33	66,67	0
Especificidad	84,44	80	85,00
Valor predictivo positivo	22,22	66,67	---
Valor predictivo negativo	90,48	80,00	91,89
Exactitud	78,43	75,00	79,07
ICP			
Sensibilidad	33,33	66,67	0
Especificidad	82,22	60,00	85,00
Valor predictivo positivo	20,00	50,00	---
Valor predictivo negativo	90,24	75,0	91,89
Exactitud	76,47	62,50	79,07

IP ACM: Índice de pulsatilidad de arteria cerebral media; IP Art Umb: Índice de pulsatilidad de arteria umbilical; ICP: Índice cerebro/placentario

Los valores de rendimiento diagnóstico para las tres pruebas se presentan en la tabla 4. Para todas las pacientes, la sensibilidad fue 33,3 % para los tres índices, la especificidad fue 80 %, 84,4 % y 82,2 % para el IP de la ACM, IP de la arteria umbilical y el ICP, respectivamente. La sensibilidad es mejor cuando se considera el grupo de pacientes con morbilidades.

DISCUSIÓN

La prematuridad y la asfixia perinatal representan los problemas más importantes de la medicina fetal y son los principales responsables de la morbimortalidad perinatal.

Es de destacar que pacientes sanas pueden tener alteración del ICP hacia al término del embarazo, siendo este parámetro estadísticamente significativo. Este hallazgo, se correlacionó con el estudio de Chirinos y Salazar (9), realizado en 2019, quienes refieren que el índice cerebro/placentario aumenta gradualmente hasta alrededor de la semana 28 y concluyen que las cifras referenciales del ICP constituyen un parámetro que puede ser utilizado como pronóstico en la evaluación de embarazos de bajo y alto riesgo. Baschat y Gembruch (10), construyeron un nomograma para el ICP. Gupta y cols. (5) reportaron que un corte de menos de 1,3 para este parámetro tenía una baja especificidad y alta tasa de falsos

positivos en embarazos cercanos al término. En este estudio se evidenció una especificidad de 60 % con una VPP de 50 % y una VPN del 75 % para detectar evolución perinatal adversa.

Entre las 8 pacientes con morbilidad, 62,5 % presentaron un ICP patológico, este grupo estuvo conformado por pacientes hipertensas con criterios de gravedad. En el estudio de Zavala y Pacheco (11), entre 160 gestantes con trastorno hipertensivo, el 39 % presentó ICP alterado, resultados con tendencia parecida a los de este estudio.

Gaikwad y cols. (12) evaluaron la importancia del *doppler* en pacientes con trastornos hipertensivos del embarazo y concluyeron que la relación cerebro/placentaria mostró mayor especificidad (98,55 %), valor predictivo positivo (94,44 %) y precisión diagnóstica (80,19 %) en contraste con los resultados de esta serie en la que se obtuvo una sensibilidad de 66,67 %, especificidad 60 %, VPP 50 %, VPN 75 %, con una exactitud de 62,50 %. Si bien, la precisión diagnóstica para detección de resultados perinatales adversos está por debajo, es posible que ello se deba al bajo número de casos con patologías. Sin embargo, destaca que se encontró una diferencia significativa del ICP ($p \leq 0,042$) en el grupo completo, es decir, independientemente de la evolución perinatal, entre pacientes sanas (93 % de ICP normal) y con morbilidades (62,5 % ICP normal). Adicionalmente, se evidenció que aquellas pacientes con morbilidad tienen 6 veces más probabilidades de presentar un ICP patológico que las sanas (OR=6,17; IC 95 %: 1,21 - 31,55; $p = 0,029$).

Los hallazgos reflejan que, en el grupo total, pocas pacientes que no tenían morbilidad presentaron un ICP anormal (7 %), en comparación con aquellos que sí tenían morbilidad (37,5 %), es decir, independientemente de los resultados

perinatales. En este sentido, se observa que la mayoría de los pacientes que no tuvieron efectos adversos se encuentran en el grupo sin morbilidad (91,9 %). Independientemente de la evolución perinatal, en pacientes sanas, el ICP fue normal en 93 % de los casos, mientras en aquellas con morbilidades, esta frecuencia bajó a 62,5 % ($p = 0,042$). Inclusive, la probabilidad de presentar un efecto adverso cuando se tiene una morbilidad es 8 veces más elevada que en aquellas pacientes sin comorbilidad (OR = 8,00; IC 95 %: 1,25 - 50,92; $p = 0,027$).

Khalil y cols. (13) concluyeron que el ICP es un marcador de la velocidad de crecimiento fetal alterado y de resultado adverso del embarazo, hallazgo observado en este estudio, aunque sin significancia estadística, puesto que se encontró un ICP anormal en 50 % de las pacientes con morbilidades y resultado perinatal adverso y en ninguna sana, con resultado perinatal adverso.

También Naham y cols. (7) estudiaron a 150 pacientes entre las 28 y 40 semanas de gestación, de los 30 casos que presentaron crecimiento fetal restringido, el 50 % presentó un índice cerebro/placentario alterado. En este estudio se obtuvo una tendencia similar al obtener el 25 % de pacientes con crecimiento fetal restringido.

Dentro de las fortalezas de este estudio destaca la importancia de la realización del ICP como predictor de riesgo perinatal, abriendo una brecha importante para la investigación; hasta la fecha este es el único trabajo que documenta este método como predictor. Las fortalezas de este estudio indican que se debe realizar la evaluación del ICP a la gestante, independientemente de si se presenta o no morbilidad. Dentro de las limitaciones del estudio resalta el bajo número de pacientes en la muestra, el tiempo reducido para la recolección de la data y la heterogeneidad de los casos.

CONCLUSIÓN

En este grupo de pacientes, se observó que el ICP predijo evolución adversa perinatal con una sensibilidad baja, pero con buena especificidad en el grupo total, la sensibilidad mejoró parcialmente, pero la especificidad se redujo en las pacientes con morbilidades. Se evidenció que los indicadores de la ACM, la AUmb y el ICP no parecieran ser superiores, de acuerdo a sus valores predictivos diagnósticos. Cuando las pacientes presentan una morbilidad, se aumenta la sensibilidad, mientras que cuando no presentan morbilidad se incrementa la especificidad, por lo que medir los índices en la población total, independientemente de la presencia de morbilidad ayuda a tener unos mejores valores predictivos.

Se recomienda incluir una mayor cantidad de población, y establecer un estudio multicéntrico que incluya hospitales satélites del país, capaces de demostrar el perfil de estas pacientes.

Sin conflictos de interés

REFERENCIAS

1. Cafici D, Mejides A, Sepúlveda W. *Doppler* en obstetricia. En: Cafici D, Sepúlveda W. Ultrasonografía en obstetricia y diagnóstico prenatal. Buenos Aires: Ediciones Journal; 2018. p. 163 – 200.
2. Barrios-Prieto E, González-Gallo SL. Papel del *doppler* en la restricción del crecimiento intrauterino. Rev Med MD [Internet]. 2013 [consulta 23/09/18];4.5(4):262-268. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=44027>
3. Bhide A, Acharya G, Baschat A, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, *et al.* ISUOG Practice Guidelines (updated): use of *Doppler* velocimetry in obstetrics. Ultrasound Obstet Gynecol. 2021;58(2):331-339. DOI: 10.1002/uog.23698.
4. Holgado M. Estudio de la respuesta hemodinámica feto-placentaria el crecimiento intrauterino restringido. Implicaciones clínicas del *doppler* del istmo aórtico [Tesis en Internet]. Barcelona: Universidad de Barcelona. 2007 [consulta: 23/09/18]. Disponible en enlace: https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/2476/MDRH_TESIS.pdf?sequence=1&isAllowed=y
5. Gupta U, Chandra S, Narula MK. Value of middle cerebral artery to umbilical artery ratio by *doppler* velocimetry in pregnancies beyond term. J Obstet Gynecol India. 2006 [consulta 23/09/18];56(1):37-40. Disponible en: <https://www.jogi.co.in/article/q2b48464/value-of-middle-cerebral-artery-to-umbilical-artery-ratio-by-doppler-velocimetry-in-pregnancies-beyond-term>
6. Khalil A, Morales-Rosello J, Khan N, Nath M, Agarwal P, Bhide A, *et al.* Is cerebroplacental ratio a marker of impaired fetal growth velocity and adverse pregnancy outcome? Am J Obstet Gynecol. 2017;216(6):606.e1-606.e10. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.02.005.
7. Najam R, Gupta S, Shalini. Predictive Value of Cerebroplacental Ratio in Detection of Perinatal Outcome in High-Risk Pregnancies. J Obstet Gynaecol India. 2016;66(4):244-247. doi: 10.1007/s13224-015-0671-3.
8. FetalTest.com. Medicina Fetal On Line [Internet]. Programa informático para la evaluación *doppler* de la unidad feto-placentaria; 2003-2014 [consulta 1/10/18]. Disponible en: <http://fetaltest.com/cgi-bin/dopplerfetoplacentario.cgi>
9. Chirino G, Salazar G. Nomograma del índice cerebro placentario en embarazadas entre las 22 y 38 semanas de gestación parámetro como pronóstico en la evaluación de embarazos de bajo y alto riesgo. Salus [Internet]. 2019 [consulta 1/10/2018];23(2):18-23. Recuperado a partir de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375967530004>
10. Baschat AA, Gembruch U. The cerebroplacental *Doppler* ratio revisited. Ultrasound Obstet Gynecol. 2003;21(2):124-127. DOI: 10.1002/uog.20. PMID: 12601831.
11. Zavala-Coca CA, Pacheco-Romero J. Flujo venoso fetal e índice cerebro placentario como indicadores de hipoxia fetal en gestantes preeclámpsicas severas. Rev Peru Ginecol Obstet [Internet]. 2011 [consulta 1/10/18];57(3):171-176. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322011000300006&lng=es.
12. Gaikwad PR, Gandhewar MR, Rose N, Suryakar V. Significance of obstetric *Doppler* studies in prediction of perinatal outcome in pregnancy induced hypertension. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. 2017 Jun;6(6):2354-2360 DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20172312>
13. Khalil A, Morales-Rosello J, Khan N, Nath M, Agarwal P, Bhide A, *et al.* Is cerebroplacental ratio a marker of impaired fetal growth velocity and adverse pregnancy outcome? Am J Obstet Gynecol. 2017;216(6):606.e1-606.e10. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.02.005.

Recibido: 27 de junio de 2022
Aprobado: 28 de agosto de 2022