

**DOI:** 10.26820/recimundo/6.(2).abr.2022.613-620

**URL:** <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/1619>

**EDITORIAL:** Saberes del Conocimiento

**REVISTA:** RECIMUNDO

**ISSN:** 2588-073X

**TIPO DE INVESTIGACIÓN:** Artículo de investigación

**CÓDIGO UNESCO:** 3201 Ciencias Clínicas

**PAGINAS:** 613-620







## Amniocentesis y toma de muestra de vellosidades corinicas como diagnóstico prenatal para interrupción temprana del embarazo

Amniocentesis and chorionic villus sampling as prenatal diagnosis for early termination of pregnancy

Amniocentese e amostragem de vilosidades coriônicas como diagnóstico pré-natal para a interrupção precoce da gravidez

**Delia Estefania Guaman Muñoz<sup>1</sup>; Karla Patricia Engel Arrieta<sup>2</sup>; Carla Sofía Baquerizo Rodríguez<sup>3</sup>; Emanuel Josueph Yáñez Veloz<sup>4</sup>**

**RECIBIDO:** 25/01/2022 **ACEPTADO:** 15/02/2022 **PUBLICADO:** 01/05/2022

1. Médico; Investigadora Independiente; Guayaquil, Ecuador; delia.guamanm@ug.edu.ec;  <https://orcid.org/0000-0003-4756-7306>
2. Magister en Salud y Seguridad Ocupacional Mención en Prevención de Riesgos Laborales; Medica Cirujana; Medicina Estética; Investigadora Independiente; karlitaengel@hotmail.com;  <https://orcid.org/0000-0003-4366-5574>
3. Medico; Investigadora Independiente; Guayaquil, Ecuador; dracasofi@hotmail.com;  <https://orcid.org/0000-0003-2693-1295>
4. Interno de Medicina; Investigador Independiente; Guayaquil, Ecuador; emanuel.yanezv@ug.edu.ec;  <https://orcid.org/0000-0002-6058-6459>

### CORRESPONDENCIA

Delia Estefania Guaman Muñoz

delia.guamanm@ug.edu.ec

**Guayaquil, Ecuador**

## RESUMEN

La identificación de posibles alteraciones cromosómicas fetales es sin duda una de las principales tareas a las cuales ha de enfrentarse cualquier obstetra involucrado en el diagnóstico prenatal de anomalías congénitas, el diagnóstico prenatal temprano de una anomalía cromosómica requiere de técnicas invasivas, como la biopsia de vellosidades coriales (BVC) y la amniocentesis. La metodología utilizada para el presente trabajo de investigación, se enmarca dentro de una revisión bibliográfica de tipo documental, ya que nos vamos a ocupar de temas planteados a nivel teórico como es Amniocentesis y toma de muestra de vellosidades corinicas como diagnóstico prenatal para interrupción temprana del embarazo. La técnica para la recolección de datos está constituida por materiales electrónicos, estos últimos como Google Académico, PubMed, entre otros, apoyándose para ello en el uso de descriptores en ciencias de la salud o terminología MESH. La información aquí obtenida será revisada para su posterior análisis. Se puede concluir que tanto la amniocentesis como la muestra de vellosidades corinicas, son exámenes que se realizan en las primeras semanas del embarazo, para detectar anomalías que puedan comprometer el normal desarrollo del feto y su posterior nacimiento, necesarios para un control prenatal. Sin embargo, hay que aclarar que estas pruebas, no detectan todas las anomalías que se puedan presentar, salvo los casos de severos retrasos mentales (síndrome de Down), o defectos físicos importantes y su realización debe hacerse con personal capacitado y con experiencia, dado los riesgos que se pueden presentar como pérdidas del embarazo por abortos espontáneos. La interrupción del embarazo está supeditada al riesgo que a la vida de la gestante pueda ocasionar el parto por la anomalía que se detecte o por el riesgo que se corra al realizar los procedimientos en las semanas de gestación contraindicadas.

**Palabras clave:** Genético, Gestación, Biopsia, Amniocentesis, Corinicas.

## ABSTRACT

The identification of possible fetal chromosomal abnormalities is undoubtedly one of the main tasks that any obstetrician involved in the prenatal diagnosis of congenital anomalies must face. Early prenatal diagnosis of a chromosomal abnormality requires invasive techniques, such as villus biopsy, coriales (BVC) and amniocentesis. The methodology used for this research work is part of a bibliographic review of a documentary type, since we are going to deal with issues raised at a theoretical level such as Amniocentesis and chorionic villus sampling as a prenatal diagnosis for early interruption of the pregnancy. The technique for data collection is made up of electronic materials, the latter such as Google Scholar, PubMed, among others, relying on the use of descriptors in health sciences or MESH terminology. The information obtained here will be reviewed for further analysis. It can be concluded that both amniocentesis and chorionic villus sampling are tests that are performed in the first weeks of pregnancy, to detect anomalies that may compromise the normal development of the fetus and its subsequent birth, necessary for prenatal control. However, it should be clarified that these tests do not detect all the anomalies that may occur, except in cases of severe mental retardation (Down syndrome), or significant physical defects, and they must be carried out by trained and experienced personnel, given the risks that can occur as pregnancy losses due to spontaneous abortions. The interruption of pregnancy is subject to the risk that delivery may cause to the life of the pregnant woman due to the anomaly that is detected or due to the risk incurred when performing the procedures in the contraindicated weeks of gestation.

**Keywords:** Genetic, Gestation, Biopsy, Amniocentesis, Chorionic.

## RESUMO

A identificação de possíveis anomalias cromossômicas fetais é sem dúvida uma das principais tarefas que qualquer obstetra envolvido no diagnóstico pré-natal de anomalias congênitas deve enfrentar. O diagnóstico pré-natal precoce de uma anomalia cromossômica requer técnicas invasivas, tais como biopsia de vilosidades coriales (BVC) e amniocentese. A metodologia utilizada para este trabalho de investigação faz parte de uma revisão bibliográfica de tipo documental, uma vez que vamos tratar de questões levantadas a um nível teórico como a amniocentese e a amostragem de vilosidades coriônicas como diagnóstico pré-natal para a interrupção precoce da gravidez. A técnica de recolha de dados é constituída por materiais electrónicos, estes últimos como o Google Scholar, PubMed, entre outros, apoiando-se na utilização de descritores em ciências da saúde ou terminologia MESH. A informação aqui obtida será revista para uma análise mais aprofundada. Pode-se concluir que tanto a amniocentese como a vilosidade coriônica são testes que são realizados nas primeiras semanas de gravidez, para detectar anomalias que podem comprometer o desenvolvimento normal do feto e o seu subsequente nascimento, necessários para o controlo pré-natal. Contudo, deve ser esclarecido que estes testes não detectam todas as anomalias que podem ocorrer, excepto em casos de atraso mental grave (síndrome de Down), ou defeitos físicos significativos, e devem ser realizados por pessoal treinado e experiente, dados os riscos que podem ocorrer como perdas de gravidez devido a abortos espontâneos. A interrupção da gravidez está sujeita ao risco que o parto pode causar à vida da mulher grávida devido à anomalia detectada ou devido ao risco incorrido ao realizar os procedimentos nas semanas contra-indicadas de gestação.

**Palavras-chave:** Genética, Gestação, Biopsia, Amniocentese, Coriônica.

## **Introducción**

La identificación de posibles alteraciones cromosómicas fetales es sin duda una de las principales tareas a las cuales ha de enfrentarse cualquier obstetra involucrado en el diagnóstico prenatal de anomalías congénitas. Aunque las anomalías cromosómicas ocurren hasta en el 5% de las concepciones, la mayoría de ellas no suelen alcanzar relevancia clínica (al suponer el nacimiento de individuos afectados) dada la alta tasa de letalidad que conlleva la disrupción morfogénica secundaria al desequilibrio genómico. De carácter hereditario (un pequeño porcentaje) o como expresión de un fenómeno de novo, las anomalías cromosómicas se pueden asociar a alteraciones en el desarrollo embrio-fetal que en ocasiones conducen a nacidos vivos con retraso mental importante y/o defectos físicos y funcionales, que suponen una importante causa de morbimortalidad y cuya asistencia lleva asociado un importante gasto social y sanitario (Hijona et al., 2011).

El diagnóstico prenatal temprano de una anomalía cromosómica requiere de técnicas invasivas, como la biopsia de vellosidades coriales (BVC) y la amniocentesis. El riesgo de aborto para la BVC transabdominal en el primer trimestre es similar que para la amniocentesis en el segundo trimestre, en una población de riesgo bajo con antecedente de pérdida de embarazo, de alrededor de 2%; la amniocentesis del segundo trimestre aumentaría este riesgo en 1% (de Michelen et al., 2007). El diagnóstico prenatal temprano de anomalías cromosómicas es una necesidad en el control prenatal actual. Es posible identificar con seguridad los fetos con riesgo elevado para esta patología utilizando los marcadores ecográficos del primer trimestre, entre las 11 y 13 semanas y 6 días: higroma quístico, translucencia nucal aumentada, ausencia de huesos nasales, onda de velocidad de flujo (OVF) anormal del ductus venoso, flujo retrógrado en la válvula tricúspide, OVF invertida en la arteria umbilical, anomalías del feto y/o de los anexos (Huamán et al., 2016).

La amniocentesis generalmente se realiza entre las 14 y 18 semanas de gestación y actualmente algo más precozmente. Los motivos por los que se lleva a cabo el estudio son edad materna avanzada, padres portadores de aberraciones cromosómicas estructurales equilibradas, hijo anterior con cromosomopatía, exposición a agentes químicos, físicos o biológicos o haberse detectado alteraciones morfológicas durante el examen ultrasonográfico (Zavala-CoCa, 2011). Comparada con la amniocentesis en el segundo trimestre, la BVC transcervical conlleva un riesgo significativamente mayor de pérdida de embarazo (14,5% versus 11%; RR 1,40; IC95%: 1,09 a 1,81) y aborto espontáneo (12,9% versus 9,4%; RR 1,50; IC95%: 1,07 a 2,11); de igual forma, estas cifras estadísticas son referidas a pérdida de embarazo en general (Guerrero, 2010).

Resumimos las indicaciones para el estudio prenatal de anomalías cromosómicas:

- Un padre portador de reordenamiento cromosómico balanceado.
- Hijo previo con síndrome de Down u otras anomalías cromosómicas.
- Aborto espontáneo aneuploide en gestación previa.
- Historia familiar de malformaciones congénitas y otras alteraciones de etiología cromosómica.
- Hallazgos ultrasonográficos de malformaciones fetales asociadas con anomalías cromosómicas.
- Riesgo alto para anomalías cromosómicas calculado en la base de datos utilizando los marcadores ecográficos y bioquímicos.
- Riesgo alto por ADN fetal libre en sangre materna (Huamán et al., 2016).

El volumen de líquido amniótico que se necesita, es aproximadamente de 10 a 15 ml. Siempre la toma de muestra se realiza bajo control ecográfico, lo cual permite la locali-

zación de la placenta, la situación y diámetro del feto, así como el lugar idóneo en el cual se debe realizar la punción. El líquido amniótico extraído se centrifuga y el sobrenadante puede ser utilizado para estudios bioquímicos, virales, entre otros. Las células pueden ser empleadas directamente para estudios de cromatina sexual y, una vez cultivadas, para ciertos estudios bioquímicos, de ADN, así como para la obtención del cariotipo fetal (Zavala-CoCa, 2011).

Se estima que por lo menos el 20% de las concepciones humanas portan alguna anomalía cromosómica, sin embargo, la mayoría de estas se abortan espontáneamente. Se ha calculado que el 0.92% de los recién nacidos vivos presentan defectos cromosómicos numéricos o estructurales, de estos el más frecuente es el síndrome de Down, cuya prevalencia al nacimiento es de 1:800 recién nacidos vivos, cifra que es sensiblemente igual en todas las poblaciones del mundo. A partir de los datos obtenidos con estudios de amniocentesis, se estima que la frecuencia de aberraciones cromosómicas en los fetos de madres mayores de 35 años es de 2,26% y en el grupo por encima de 40 años el rango se eleva entre el 2% y el 5% (Ospina et al., 1997).

### Metodología

La metodología utilizada para el presente trabajo de investigación, se enmarca dentro de una revisión bibliográfica de tipo documental, ya que nos vamos a ocupar de temas planteados a nivel teórico como es Amniocentesis y toma de muestra de vellosidades corionicas como diagnóstico prenatal para interrupción temprana del embarazo. La técnica para la recolección de datos está constituida por materiales electrónicos, estos últimos como Google Académico, PubMed, entre otros, apoyándose para ello en el uso de descriptores en ciencias de la salud o terminología MESH. La información aquí obtenida será revisada para su posterior análisis.

## Resultados

### 1. Biopsia de vellosidades coriales



**Figura 1.** Biopsia de vellosidades coriales.

**Fuente:** (Guerrero, 2010)

### Análisis Citogenético de la Muestra

- Método directo: Consiste en la preparación rápida y directa de las vellosidades con fines de identificación de cariotipos, para lo que normalmente se emplea de 2 a 3 horas. Se hace uso de las células del citotrofoblasto con mitosis espontánea, que se encuentran en división y proliferación rápida. Es posible preparar ADN a partir de las vellosidades, con técnicas semejantes a la enzimática.
- Método de cultivo: precisa alrededor de una semana. Se utiliza las células cultivadas in vitro a partir del núcleo mesenquimatoso, después de una digestión enzimática de las capas externas; de ahí que surjan discrepancias entre las dos preparaciones para el cariotipo de las vellosidades y el feto, dado sus diferentes orígenes embriológicos; además, puede haber contaminación con células maternas.

**Confiablez:** La muestra puede contaminarse con células maternas y dar un resultado erróneo; además, puede haber casos de mosaicismos confinados a la placenta, que tienen una incidencia de 1% y su origen corresponde a una mutación del trofoblasto o de las células del mesoderma extraembrionario; ante la presencia de un mosaico, es mandatorio la confirmación en líquido amniótico (Guerrero, 2010).

**Tabla 1.** Biopsia de vellosidades coriales.

<b>Requisitos</b>	Se requiere un especialista en Medicina Fetal Experiencia de al menos 100-200 procedimientos
<b>Técnica BVC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consentimiento informado vigente.</li> <li>• Paciente en decúbito supino con vejiga vacía.</li> <li>• Elección por ecografía del punto adecuado para la punción.</li> <li>• Asepsia de pared abdominal con soluciones yodadas.</li> <li>• Transabdominal</li> <li>• Transcervical</li> </ul> <p>Empleando aguja de 18 gauge, se aplica una succión de 10-15 ml con jeringa de 20 ml, lo que permite una muestra de tejido húmedo de 10-40 mg. El tejido es colocado posteriormente en medio de cultivo de transporte, y bajo microscopio de disección las vellosidades son separadas del tejido decidual materno. Luego, las vellosidades pueden ser analizadas inmediatamente empleando el método de actividad enzimática y “DNA polimorfismo”, o pueden ser colocadas en cultivo para estudio citogenético.</p>
<b>Indicaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cariotipo • Test enzimático • mucopolisacaridosis • alteración aminoácidos</li> <li>• alteración lípidos • alteración carbohidrato • Análisis ADN • talasemia • distrofia muscular de Duchenne/Becker • Hemofilia A/B • Fibrosis quística • Hiperplasia suprarrenal congénita • Otras enfermedades monogénicas • Infecciones • Paternidad</li> </ul>
<b>Resultado</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rápido, análisis citotrofoblasto detenido en metafase (24-48 hrs)</li> <li>• Cultivo de células mesenquimáticas de las vellosidades coriales (10-15 días)</li> <li>• Falsos negativos con test rápidos: 1:1.000, disminuye a 1:10.000 cuando se realiza cultivo</li> </ul>
<b>Embarazo Múltiple</b>	El embarazo múltiple tiene consideraciones especiales en cuanto al empleo de un método invasivo en el diagnóstico antenatal. Esto dependerá, entre varios factores, de la edad gestacional, corionicidad y riesgo de aneuploidía. En general, salvo ciertas condiciones especiales, en el embarazo gemelar monocorial se podría emplear la BVC o amniocentesis según necesidad. Mientras que en el embarazo gemelar bicorial la indicación más frecuente es la amniocentesis a las 16 semanas de ambos sacos con una sola punción.

**Fuente:** (Parra, 2005); (Guerrero, 2010). Modificado por: El Autor.



**Tabla 2.** Amniocentesis.

<p><b>Por que se realiza</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alguna anomalía de cromosomas.</li> <li>• Alguna enfermedad que afecte su metabolismo, defectos congénitos graves, como espina bífida o síndrome de Down.</li> <li>• Enfermedades producidas por un gen anormal, metabólicas, neurológicas, etc.</li> <li>• Asimismo, se determinará el sexo del feto.</li> <li>• En el caso que se deba verificar el desarrollo pulmonar, la amniocentesis se llevará a cabo durante el tercer trimestre.</li> </ul>
<p><b>Indicaciones</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si la embarazada tiene más de 35 años. Los riesgos de tener un bebé con síndrome de Down aumentan con la edad de la mujer.</li> <li>• Si la pareja ha tenido un hijo con defectos cromosómicos o malformaciones.</li> <li>• Si la pareja ha tenido un hijo o pariente cercano con defectos del tubo neural (defectos de la espina y cerebro incluyendo espina bífida y anencefalia).</li> <li>• Si la embarazada es portadora de alguna enfermedad genética como por ejemplo hemofilia.</li> <li>• Si los padres son portadores de enfermedades como Tay-Sachs o la de glóbulos falciformes.</li> <li>• Si es necesario determinar la maduración pulmonar fetal.</li> <li>• Si otros test (como el análisis triple o las alfafetoproteínas) han reflejado resultados anormales.</li> </ul> <p>La realización de la amniocentesis debe ser indicada después de la semana 15-16 de gestación. La amniocentesis temprana es aquella que se realiza antes de la semana 15 y se ha relacionado con riesgo de pérdida fetal (3,6%), aumento en la incidencia de pie equino varo (4,7%) y morbilidad respiratoria.</p>
<p><b>Técnica</b></p>	<p>La técnica es sencilla: “técnica a mano alzada”. Se procede a una amplia desinfección de la piel, por ejemplo, con alcohol yodado. La ecografía permite localizar una cisterna líquida a distancia del feto y, si es posible, de la placenta. En ciertos equipos, un operador se concentra en el ecoguiado y una segunda persona extrae la muestra. En otros equipos, el mismo operador sostiene con una mano la sonda y con la otra la aguja, y pide a un ayudante que aspire el líquido. La aguja es del tipo de punción lumbar (diámetro: 0,9 mm [20 G], longitud: 9 cm). La punción debe ser rápida, bajo control ecográfico permanente. Cuando se visualiza la punta en la cavidad amniótica, se acopla una jeringuilla a la aguja para aspirar el líquido amniótico (como media 20 ml). La adaptación correcta de la jeringuilla antes de la aspiración permite evitar que se aspire aire y, en consecuencia, maniobras inútiles de purgado. La retirada de la aguja también debe ser rápida y resulta menos dolorosa si se realiza después de haber soltado la aguja, porque ello indica el eje de retirada.</p>
<p><b>Complicaciones</b></p>	<p>La amniocentesis es operador dependiente por lo cual las complicaciones de este procedimiento pueden variar. Entre las complicaciones más frecuentes se encuentran: riesgo de pérdida fetal de 0,1 a 1,9%, corioamnionitis e infecciones uterinas del 1%, ruptura de membranas ovulares del 1 al 2%, los daños al feto son complicaciones raras; también está la pérdida de la muestra por contaminación que ocurre en el 0,1% de los casos.</p>

**Fuente:** (Fajardo, 2013); (Grajales Ospina, 2020); (Levy et al., 2005). Modificado por: El Autor.

## 2. Amniocentesis. La aguja se visualiza en la cavidad amniótica.



**Figura 2.** Amniocentesis. La aguja se visualiza en la cavidad amniótica.

**Fuente:** (Guerrero, 2010)

La amniocentesis es un procedimiento médico por el cual se obtiene una muestra del líquido amniótico. Se utiliza el ultrasonido para guiar las acciones del médico que insertará una aguja a través del abdomen materno para llegar hasta el líquido amniótico. El médico extraerá una muestra del líquido amniótico y posteriormente se verificará la frecuencia cardíaca fetal. (Fajardo, 2013).

Además, es importante aclarar, que ninguna prueba prenatal puede garantizar el nacimiento de un bebé saludable; sólo algunos defectos de nacimiento se pueden anticipar con este examen. Por lo tanto, la amniocentesis sólo debe efectuarse si los beneficios del resultado superan los posibles riesgos (Fajardo, 2013).

### Conclusión

Se puede concluir que tanto la amniocentesis como la muestra de vellosidades coriónicas, son exámenes que se realizan en las primeras semanas del embarazo, para detectar anomalías que puedan comprometer el normal desarrollo del feto y su posterior nacimiento, necesarios para un control prenatal cuando se investiga el riesgo de cromosomopatías en el embarazo. Sin

embargo, hay que aclarar que estas pruebas, no detectan todas las anomalías que se puedan presentar, salvo los casos de severos retrasos mentales (síndrome de Down), o demás trisomías o defectos físicos importantes y su realización debe hacerse con personal capacitado. La amniocentesis temprana como la muestra de vellosidades coriónicas no es tan segura en el primer trimestre de la gestación por el aumento de porcentaje de abortos espontáneos según la literatura médica a nivel mundial. La interrupción del embarazo está supeditada al riesgo que a la vida de la gestante pueda ocasionar el parto por la anomalía que se detecte en el feto.

### Bibliografía

- de Michelena, M. Q., Arias, J., & Huamán, M. (2007). Diagnóstico prenatal de anomalías cromosómicas. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 53(3), 181–186.
- Fajardo, Z. P. T. (2013). CASUÍSTICA DE ANOMALIAS CONGENITAS EN NECROPSIAS REALIZADAS [UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA]. <https://biblioteca.medicina.usac.edu.gt/tesis/post/2013/183.pdf>
- Grajales Ospina, D. C. (2020). Análisis de concordancia de pruebas no invasivas prenatales en sangre materna (NIPT) con pruebas invasivas para embarazos con alto riesgo de aneuploidías fetales en una muestra piloto. Universidad Nacional de Colombia.
- Guerrero, M. H. (2010). Procedimientos invasivos en el diagnóstico prenatal. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 56(4), 258–262.
- Hijona, J. J., Zorrilla, A., Frutos, F. J., Contreras, A., Pallarés, C., & Torres Martí, J. (2011). Amniocentesis genéticas durante los últimos 6 años en nuestro hospital. *Clínica e Investigación En Ginecología y Obstetricia*, 38(2), 38–43. <https://doi.org/10.1016/j.gine.2009.09.013>
- Huamán, M. G., Isabel Quiroga de Michelena, M., St Martin, B., & Huamán, M. J. (2016). Diagnóstico prenatal de anomalías cromosómicas Biopsia de vellosidades coriales y amniocentesis para cariotipo fetal. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 62(3), 269–277.
- Levy, R., Arfi, J.-S., & Daffos, F. (2005). Técnicas de extracción de muestras fetales. *EMC - Ginecología-Obstetricia*, 41(2), 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2005.02.001>

org/10.1016/S1283-081X(05)43393-7

Ospina, E. S., Ríos, A. G., & Bermúdez, A. J. (1997). Diagnóstico prenatal citogenético: líquido amniótico versus vellosidades coriónicas. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 48(3), 169–175.

Parra, M. (2005). Procedimientos Invasivos en Obstetricia. In *Obstetricia*. Hospital Clínico Universidad de Chile.

Zavala-CoCa, C. (2011). Reporte de casos de estudio citogenético en gestantes. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 57(1), 38–42.

#### CITAR ESTE ARTICULO:

Guaman Muñoz, D. E., Engel Arrieta, K. P., Baquerizo Rodríguez, C. S., & Yáñez Veloz, E. J. (2022). Amniocentesis y toma de muestra de vellosidades corinicas como diagnóstico prenatal para interrupción temprana del embarazo. *RECIMUNDO*, 6(2), 613-320. [https://doi.org/10.26820/recimundo/6.\(2\).abr.2022.613-620](https://doi.org/10.26820/recimundo/6.(2).abr.2022.613-620)

