

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 337 760**

51 Int. Cl.:

A61M 1/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.01.2000 PCT/US2000/00625**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.07.2000 WO00041746**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.01.2000 E 00904283 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **06.12.2017 EP 1061971**

54 Título: **Aparato para diálisis con calentador de sangre**

30 Prioridad:

12.01.1999 US 115583 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente modificada:
09.07.2018

73 Titular/es:

GAMBRO RENAL PRODUCTS, INC. (50.0%)
10810 West Collins Avenue
Lakewood, CO 80215, US y
GAMBRO INDUSTRIES (50.0%)

72 Inventor/es:

FRESSINET, JEAN-LOUIS;
LITTLE, JAMES S., JR.;
GREENE, DAVID B. y
FRUGIER, ALAIN

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

DESCRIPCIÓN

Aparato para diálisis con calentador de sangre

5 **Campo de la invención**

[0001] La invención se refiere a un aparato para terapia sustitutiva renal continua. Más particularmente, esta invención se refiere a un aparato para compensar la pérdida de calor extracorpórea de un paciente sometido a terapia sustitutiva renal continua.

10

[0002] Cuando un paciente experimenta insuficiencia renal, se puede realizar uno de entre varios procesos de tratamiento extracorpóreo de la sangre para sustituir la función de los riñones con insuficiencia. Los procesos incluyen, entre otros, diálisis, ultrafiltración, hemofiltración, y hemodiafiltración, haciéndose referencia en conjunto a todos ellos, y a procesos similares, en el presente documento, como "diálisis". Además, "dializador" tal como se usa en el presente documento se entenderá que significa un dializador, hemofiltro o dispositivo similar. En el caso de insuficiencia renal crónica, o permanente, conocida también como enfermedad renal en fase terminal, ó ESRD, se realiza una diálisis habitualmente a unos caudales sanguíneos relativamente elevados durante aproximadamente tres o cuatro horas, típicamente tres veces por semana. Este tipo de tratamiento periódico supone un desafío para el cuerpo del paciente, aunque es bien tolerado por la mayoría de pacientes con ESRD ya que les ofrece la oportunidad de una vida relativamente normal.

15

20

[0003] La insuficiencia renal aguda, de la cual un paciente, con el tiempo, puede recuperarse, viene acompañada frecuentemente por otras lesiones o una enfermedad subyacente que hacen que el cuerpo del paciente sea incapaz de resistir los rigores de la diálisis periódica. A estos pacientes con dolencia aguda se les trata habitualmente con unos caudales sanguíneos relativamente inferiores y de forma continua. Además, con frecuencia los pacientes muy jóvenes son incapaces de resistir los rigores de la diálisis periódica y frecuentemente se les trata con un caudal sanguíneo bajo y/o de forma continua. A esta forma de diálisis se le hará referencia en el presente documento como terapia sustitutiva renal continua ó CRRT.

25

30

[0004] El documento EP 0.754.468 A2 da a conocer un equipo de conexión de tubos que tiene conectores situados de forma intermedia a lo largo de los tubos de manera que las líneas de sangre se pueden desconectar para reservar partes reutilizables de las mismas.

35

[0005] El documento US 4.874.359 da a conocer un aparato de infusión para la infusión o transfusión de sangre filtrada, precalentada.

[0006] El documento US 5.476.444 da a conocer un aparato de hemodiálisis en el que el paciente y la sangre se calientan para lograr una hipertermia de cuerpo entero.

40

[0007] En las patentes U.S. n.º 5.394.732, 5.441.363 y 5.676.245 se describe un método y un aparato para CRRT que incluye un equipo y elementos desechables. Además, filiales del cesionario de la presente solicitud venden, bajo el nombre comercial PRISMA™, un aparato para realizar CRRT.

45

[0008] En la diálisis, de la sangre que circula en el circuito extracorpóreo se pierde generalmente algo de calor hacia el entorno, lo cual, con el tiempo, da como resultado una pérdida de calor del cuerpo del paciente. En un tratamiento periódico, habitualmente los procesos metabólicos del cuerpo compensan esta pérdida de calor y la temperatura corporal del paciente no se reduce significativamente. La naturaleza continua de la CRRT hace que aumente el potencial de pérdida de calor de la sangre que circula en el circuito extracorpóreo y, en ciertas circunstancias, el paciente puede experimentar una reducción de la temperatura corporal.

50

[0009] Por lo tanto, en algunos tratamientos de CRRT es deseable compensar la pérdida de calor de la sangre del paciente que circula de forma extracorpórea. Se han usado calentadores de fluidos para calentar el fluido o bien dializado o bien infundido. El caudal sanguíneo típico en la CRRT es aproximadamente 120 ml/minuto mientras que el caudal de dializado está típicamente entre 1 y 2 l/hora (entre 16 y 33 ml/minuto). Para transferir energía térmica desde el dializado a la sangre, es necesario que la temperatura media del dializado sea significativamente mayor que la temperatura media de la sangre. En la zona de transferencia térmica entre el dializado y la sangre, que típicamente es un dializador o hemofiltro, es posible, bajo estas circunstancias, que la temperatura local de la sangre sea significativamente mayor que la temperatura media de la sangre. La temperatura corporal media en un paciente humano sano es aproximadamente 37 °C. A temperaturas locales de la sangre por encima de 42 °C, la sangre puede experimentar desnaturalización y floculación de proteínas y hemolisis.

55

60

[0010] El calentamiento del fluido infundido presenta problemas similares con respecto a daños en la sangre. Además, la transferencia térmica desde el fluido infundido hacia la sangre sería por mezcla directa y no a través de una membrana de dializador incrementando adicionalmente el riesgo de daños en la sangre. Adicionalmente, el flujo

5 infundido es generalmente bombeado, lo cual significa que el mismo fluye bajo presión negativa. El calentamiento del fluido infundido bajo condiciones de presión negativa puede provocar la desgasificación del fluido infundido introduciendo aire y otras burbujas de gas en el flujo del fluido. El aire resultante puede provocar dificultades de funcionamiento incluyendo la necesidad de extraer aire del sistema CRRT y un funcionamiento excesivo de la protección contra la embolia aérea.

10 **[0011]** Una filial del cesionario de la presente invención produce una centrífuga de separación de componentes sanguíneos que incluye un calentador de sangre eléctrico bajo el nombre comercial SPECTRATHERM™. Una antigua filial del cesionario produce sistemas de oxigenación para ser usados en cirugía de derivación cardiopulmonar e incorpora intercambiadores de calor sanguíneos de fluido-a-fluido para calentar y enfriar sangre bajo los nombres comerciales, entre otros, CML™, VPCML™, OPTIMA™ y K+ARDIA™. Baxter Healthcare ha sugerido que se puede usar un calentador de sangre para CRRT conjuntamente con su bomba de sangre BMIIA™. El documento "Renal replacement therapy after repair of congenital heart disease in children" de Fleming et al. (*The Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery*, febrero de 1995; volumen 109, n.º 2; páginas 322 a 331), da a conocer un sistema de hemofiltración venovenosa continua (CVVH) y un sistema de hemofiltración arteriovenosa continua (CAVH) que incluyen un sistema de tubos arteriales, un sistema de tubos venosos, un catéter y un filtro sanguíneo, en donde la sangre que vuelve al paciente después del filtro a través de un lumen venoso del catéter, se hace pasar a través de una cámara de goteo con un detector de burbujas de aire y, finalmente, un calentador de sangre.

20 **[0012]** Teniendo en cuenta estos antecedentes se llevaron a cabo los avances significativos de la presente invención.

25 **[0013]** Es deseable proporcionar un aparato integrado de CRRT que incorpore medios para compensar la pérdida de calor de sangre en un circuito extracorpóreo. Es además deseable limitar la temperatura local experimentada por la sangre a niveles de los que no se espera que dañen la sangre. Es además deseable minimizar la generación de gases que pueden provocar problemas de funcionamiento en un método y un aparato de CRRT. Es todavía además deseable mantener una presión del paciente y una protección contra embolia aérea adecuadas. Es todavía además deseable que el aparato de compensación de pérdida de calor sea utilizable de forma selectiva. Es aún además deseable minimizar el volumen de sangre extracorpórea de un sistema de CRRT cuando no se requiere compensación de pérdida de calor. A partir de la descripción detallada de la realización preferida se pondrán de manifiesto otras características de la presente invención.

30 **[0014]** La invención se define en la reivindicación.

35 **[0015]** La presente invención se describirá a continuación, únicamente a título de ejemplo no limitativo, haciendo referencia a los dibujos adjuntos, en los que:-

40 la Figura 1 es una vista en perspectiva de un equipo de CRRT que incorpora un calentador de sangre según la presente invención.

La Figura 2 es una vista esquemática del equipo de CRRT de la Figura 1 con un equipo desechable de diálisis de CRRT ilustrado esquemáticamente de manera que está acoplado al primero y configurado para no compensar la pérdida de calor en el circuito extracorpóreo.

45 La Figura 3 es una vista esquemática del sistema de CRRT de la Figura 1 con un equipo desechable de diálisis ilustrado esquemáticamente de manera que está acoplado al primero y configurado para compensar la pérdida de calor en el circuito extracorpóreo.

50 La Figura 4 es una vista en perspectiva del calentador de sangre de la Figura 1 con una extensión de línea de sangre instalada en el mismo.

La Figura 5 es una vista en perspectiva del calentador de sangre de la Figura 4 con un manguito térmico instalado sobre la extensión de línea de sangre.

55 La Figura 6 es una vista frontal en perspectiva del calentador de sangre de las Figuras 4 y 5 instalado en el equipo de CRRT por medio de un soporte de montaje.

60 La Figura 7 es una vista posterior en perspectiva del equipo de CRRT, que incluye una vista explosionada del soporte de montaje de la Figura 6.

[0016] Se describirá una realización actualmente preferida de la presente invención haciendo referencia a las Figuras 1 a 5. Aquellos expertos en la materia entenderán que la presente invención no se limita a la realización actualmente preferida sino que abarca variaciones tales que resulten evidentes para un experto en la materia.

[0017] En la Figura 1 se ilustra un aparato 10 de terapia sustitutiva renal continua (CRRT) según la presente invención. El aparato 10 de CRRT comprende un monitor 15 de CRRT y un calentador 20 de sangre. El monitor 15 de CRRT es preferentemente un aparato de CRRT PRISMA™ tal como lo comercializan filiales del cesionario de la presente invención o el aparato que se describe en general en las patentes U.S. n.º 5.934.732, 5.441.363 y 5.676.245. El calentador 20 de sangre es preferentemente un calentador de sangre Stihler número de modelo 9662032 que comprende una sección 25 de intercambio de calor y una sección 30 de control y que tiene un elemento de calor eléctrico dispuesto internamente (no mostrado) y en comunicación térmica con la sección 25 de intercambio de calor. Los principios de funcionamiento del calentador 20 de sangre se describen en la patente U.S. n.º 4.709.135. El calentador eléctrico del calentador 20 de sangre es un calentador ac con un valor nominal de aproximadamente 400 vatios. El calentador 20 de sangre se monta en un lateral del monitor 15 de CRRT por unos medios cualesquiera adecuados, tales como una montura de soporte o empuñadura.

[0018] En referencia a la Figura 2, un equipo desechable 35 de conexión de tubos de diálisis comprende un conjunto de tubos médicos flexibles, colectores (*headers*) de bomba peristáltica, un dializador, soluciones, cámaras de presión (*pressure pods*), y puntos de acceso de muestreo ensamblados todos ellos en una configuración según resulte necesario para facilitar la realización de la diálisis tal como se define ese término en el presente documento. El equipo desechable 35 de conexión de tubos de diálisis está montado en el monitor 15 de CRRT tal como se ilustra en la Figura 2. En las patentes U.S. n.º 5.441.363 y 5.676.245 se incluye otra descripción de un equipo desechable 35 de conexión de tubos de diálisis de la técnica anterior, que se puede adaptar para ser usado con la presente invención. En la parte correspondiente, el equipo desechable 35 de conexión de tubos de diálisis comprende un dializador 40 que, tal como se ha mencionado anteriormente, puede ser un dializador o un hemofiltro. Una primera línea venosa 45 está conectada al dializador y finaliza en un primer conector luer hembra 50. El primer conector luer hembra 50 está conectado a y en comunicación fluidica con un primer conector luer macho 55. Una segunda línea venosa 60 conecta el primer conector luer macho 55 a un punto 65 de acceso de muestreo. Una tercera línea venosa 70 interconecta el punto 65 de acceso de muestreo con una cámara (*pod*) 75 de monitorización de presión. La cámara 75 de monitorización de presión se interconecta y coopera con un transductor 80 de presión venosa (Figura 1) para transmitir la presión que existe en las líneas 70, 85 de sangre venosa hacia el transductor 80 de presión, que es una parte del monitor 15 de CRRT. Una cuarta línea venosa 85 interconecta la cámara 75 de monitorización de presión con un catéter de retorno (no mostrado), que, a su vez, está conectado al paciente para devolver la sangre tratada al mismo. La cuarta línea venosa 85 está enroscada a través de un detector de burbujas de aire por ultrasonidos (UABD) 90, que actúa como detector de protección contra embolia aérea, y, tras el UABD 90, una abrazadera 95 de pinzamiento venosa. El calentador 20 de sangre se ilustra en la Figura 2 separado físicamente con respecto al monitor 15 de CRRT por razones de claridad aunque, evidentemente, está montado físicamente en el monitor 15 de CRRT tal como se ha descrito anteriormente.

[0019] El UABD 90 es de forma ventajosa un detector de burbujas de aire por ultrasonidos según se describe en la patente U.S. n.º 5.934.732. Cuando no se desea compensar la pérdida de calor en el circuito sanguíneo extracorpóreo, el primer conector luer hembra 50 se conecta, o permanece conectado, al primer conector luer macho 55 según se ilustra en la Figura 2. El UABD 90 y la abrazadera 95 de pinzamiento venosa interaccionan con la cuarta línea venosa 85 para detectar burbujas de aire en la cuarta línea venosa 85 y, al producirse la detección de burbujas de aire en la cuarta línea venosa 85 por medio del UABD 90, cerrar la abrazadera 95 de pinzamiento venosa con el fin de proteger al paciente contra la infusión de burbujas de aire o una embolia aérea, lo cual puede tener un efecto dañino sobre el paciente.

[0020] La Figura 3 ilustra el monitor 15 de CRRT y el calentador 20 de sangre de la presente invención configurados para compensar una pérdida de calor en el circuito sanguíneo extracorpóreo. Una línea 100 de extensión venosa tiene un segundo conector luer macho 105 en un primer extremo y un segundo conector luer hembra 110 en un segundo extremo de la línea 100 de extensión. La línea 100 de extensión comprende un sistema médico de tubos flexibles, tal como es bien sabido en la técnica. En la realización preferida, la línea 100 de extensión comprende aproximadamente 425 centímetros de un sistema de tubos médicos blandos de PVC que tienen un diámetro exterior de 6,8 milímetros y un diámetro interior de 4,8 milímetros. Se proporcionan tapones estériles (no mostrados) sobre los conectores luer 105, 110 para mantener la esterilidad de la línea 100 de extensión antes de su uso. Se proporciona una cinta marcadora 115 de alineación cerca del extremo de la línea 100 de extensión que finaliza en el segundo conector luer hembra 110. La línea 100 de extensión se instala en el calentador 20 de sangre tal como se describe a continuación. La línea 100 de extensión se acopla helicoidalmente en la superficie 25 de la sección de intercambio de calor (Figura 1) del calentador 20 de sangre. El primer conector luer hembra 50 se desconecta del primer conector luer macho 55 (Figura 2), y el primer conector luer hembra 50 se conecta al segundo conector luer macho 105 y el primer conector luer macho 55 se conecta al segundo conector luer hembra 110 (Figura 3). Por consiguiente, la sangre que fluye en la primera, la segunda, la tercera y la cuarta líneas venosas 45, 60, 70, 85 fluye también en la extensión 100 del sistema de tubos y fluye además a través de la línea 100 de extensión antes de encontrarse con el punto 65 de acceso de muestreo, la cámara 75 de presión, el UABD 90 y la abrazadera 95 de pinzamiento venosa. De este modo, cualquier gas generado en el sistema de tubos de extensión como consecuencia del calor transferido desde el calentador 20 de sangre será detectado por el UABD 90 y accionará la abrazadera 95 de pinzamiento venosa para proteger al paciente contra la infusión de aire. Adicionalmente, la mayoría, cuando no la totalidad, de dichos gases generados en la línea 100 de extensión serán recogidos en el punto 65 de acceso en el que los mismos se pueden eliminar de dicho punto 65 de acceso usando una

jeringa y técnicas convencionales. Además, como el calentador 20 de sangre y la línea 100 de extensión están situados en el circuito aguas arriba de la cámara 75 de presión, la cámara 75 de presión continuará siendo indicativa de la presión venosa real en el paciente y no se verá afectada por la pérdida de presión en la línea 100 de extensión.

5 **[0021]** Las Figuras 4 y 5 ilustran el ensamblaje de la línea 100 de extensión en el calentador 20 de sangre. La cinta
marcadora 115 de alineación se sitúa bajo una presilla frontal para tubos, 120, del calentador 20 de sangre. La sección
25 de intercambio de calor del calentador 20 de sangre comprende una superficie cilíndrica externa que tiene una
muesca helicoidal (no mostrada) que va desde un extremo frontal de la sección 25 de intercambio de calor al extremo
10 posterior. La muesca helicoidal tiene una sección transversal en general semicircular que coincide con y acepta
sistemas de tubos del diámetro exterior de la línea 100 de extensión. La línea 100 de extensión se enrolla
helicoidalmente en la ranura helicoidal desde el extremo frontal de la sección 25 de intercambio de calor hasta el
extremo posterior y se afianza bajo una presilla frontal 123 para tubos. En la realización preferida, la línea 100 de
extensión da nueve vueltas helicoidales en torno a la sección 25 de intercambio de calor. Una vez que la línea 100 de
extensión se ha instalado en la muesca helicoidal, un manguito térmico 125 de tipo bivalvo se instala sobre la sección
15 de intercambio de calor para mantener en su posición la línea 100 de extensión y mejorar las características de
transferencia térmica desde la sección 25 de intercambio de calor hacia la línea 100 de extensión.

[0022] En la realización preferida, un soporte 150 que monta el calentador 20 de sangre en el monitor 15 de CRRT
es una montura giratoria que permite el giro del calentador 20 de sangre separándose del monitor 15 de CRRT para la
20 instalación de la línea 100 de extensión y el manguito térmico 125 de tipo bivalvo, y el giro del calentador 20 de sangre
de vuelta hacia una posición más cómoda de funcionamiento y conexión una vez que se ha instalado la línea 100 de
extensión.

[0023] Tal como se ilustra en las figuras 6 y 7, el soporte 150 de montaje se fija a una empuñadura tubular 155 unida
25 a la parte posterior del monitor 15 del CRRT para mantener en su posición el calentador 20 de sangre. Un rebaje
orientado horizontalmente 160 en la parte posterior del calentador 20 de sangre recibe un brazo 165 de montaje del
soporte 150 de montaje. Un tornillo 170 de retención afianza y retiene el brazo 165 de montaje en el rebaje 160. El
brazo 165 de montaje está unido perpendicularmente a un pivote cilíndrico 175 que encaja de forma deslizable y
giratoria en un quicio orientado verticalmente 180 en un bloque 185 de abrazadera. El bloque 185 de abrazadera se
30 interconecta y coopera con una abrazadera 190 para afianzar el bloque 185 de abrazadera y la abrazadera 190 en torno
a la empuñadura tubular 155, orientada de manera que el brazo 165 de montaje está por encima del bloque 185 de
abrazadera y se extiende horizontalmente, y con el pivote 175 orientado verticalmente. La abrazadera 190 se afianza al
bloque 185 de abrazadera mediante dos tornillos 195 y una clavija 200 de alineación.

35 **[0024]** Fijados así al monitor 15 de CRRT, el brazo 165 de montaje y el calentador 20 de sangre se pueden girar en
un plano horizontal. Un botón 205 de resorte está fijado al, y pasa a través del, brazo 165 de montaje y coopera con una
pluralidad de agujeros 210 en una superficie superior del bloque 185 de abrazadera para retener selectivamente el
brazo 165 de montaje y el calentador 20 de sangre en una de entre una pluralidad de posiciones angulares en el plano
40 horizontal, incluyendo la posición para la instalación de la línea 100 de extensión y el manguito térmico 125 y la posición
de funcionamiento y conexión.

[0025] La parte 30 de control del calentador 20 de sangre tiene un microprocesador para hacer funcionar el
elemento calentador eléctrico y para controlar la temperatura de la sección 25 de intercambio de calor. Un panel 130 de
45 control en la parte 30 de control tiene un panel 135 de presentación visual y una pluralidad de dispositivos 140 de
entrada e indicadores. La parte 30 de control controla la temperatura en la superficie de transferencia térmica de la
sección 25 de intercambio de calor del calentador 20 de sangre a un valor de un punto establecido seleccionado por un
operador. El operador puede seleccionar un valor de punto establecido de 37 °C, 39 °C, ó 41 °C. Al fijar a 41 °C el valor
permisible más alto del punto establecido para la temperatura de superficie de la sección 25 de intercambio de calor del
50 calentador 20 de sangre, no se superará la temperatura deseable máxima de 42 °C de la sangre calentada en el
funcionamiento normal del calentador 20 de sangre. Si la temperatura de la superficie de la sección 25 de intercambio
de calor supera los 42,5 °C, se activará el indicador de sobretemperatura del calentador 20 de sangre en el panel 130
de control.

55 **[0026]** La invención se ha descrito en referencia a una realización preferida, entendiéndose que la invención no se
limita a la realización descrita. La presente invención queda definida por el alcance de la siguiente reivindicación.

REIVINDICACIONES

1. Sistema de terapia sustitutiva renal continua que comprende:

- 5 un monitor (15) de terapia sustitutiva renal continua que tiene un transductor (80) de presión venosa, un detector para protección contra embolia aérea (90); y una abrazadera (95) de pinzamiento de línea venosa; y
- un calentador (20) de sangre fijado al monitor (15) de terapia sustitutiva renal continua; y
- 10 un equipo desechable (35) de conexión de tubos adaptado para acoplarse al monitor (15) de terapia sustitutiva renal continua, y que comprende un dializador (40); ; y un segmento (100) de tubo sanguíneo acoplado al calentador (20) de sangre, de manera que el calentador (20) de sangre está dispuesto para transferir calor a sangre que fluye en el segmento (100) de tubo sanguíneo, estando situado el segmento (100) de tubo sanguíneo en comunicación fluidica con el dializador (40) y aguas abajo con respecto a este último, y aguas arriba con respecto al transductor (80) de presión venosa, al detector (90) y a la abrazadera (95) de pinzamiento de línea venosa del monitor (15) de terapia sustitutiva renal continua, comprendiendo además el equipo desechable (35) de conexión de tubos:
- una primera línea venosa (45);
- 20 una segunda línea venosa (60);
- un par separable (50, 55) de conectores entre la primera línea venosa (45) y la segunda línea venosa (60), de manera que el par separable (50, 55) de conectores está separado;
- 25 una tercera línea venosa (70);
- un punto (65) de acceso de muestreo entre la segunda línea venosa (60) y la tercera línea venosa (70);
- una cuarta línea venosa (85); y
- 30 una cámara (*pod*) (75) de presión venosa entre la tercera (70) y la cuarta (85) líneas venosas;
- en el que dicha cuarta línea venosa (85) está adaptada para ser recibida por, y cooperar con, el detector y la abrazadera (95) de pinzamiento de línea venosa para proteger contra una embolia aérea (90),
- 35 siendo el segmento (100) de tubo sanguíneo una línea (100) de extensión recibida por y que coopera con el calentador (20) de sangre y que tiene un primer extremo (105) y un segundo extremo (110), presentando cada extremo una mitad de un par de conectores interconectada con las mitades del par separable (50, 55) de conectores del equipo desechable de conexión de tubos, con lo cual la línea de extensión está entre la primera (45) y la segunda (60) líneas venosas.
- 40

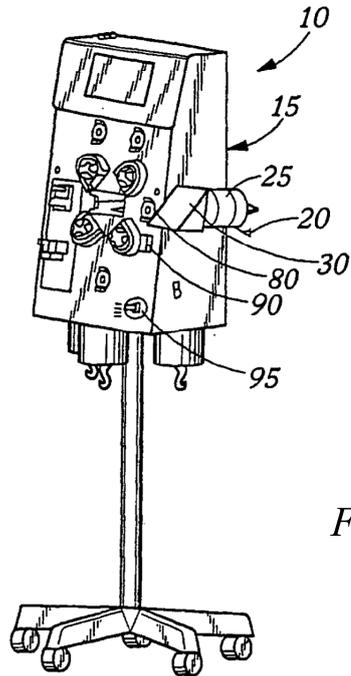


Figura 1

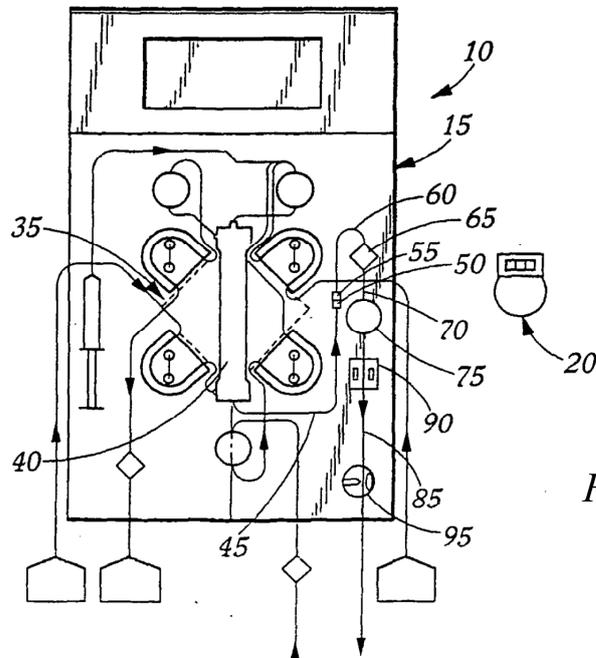


Figura 2

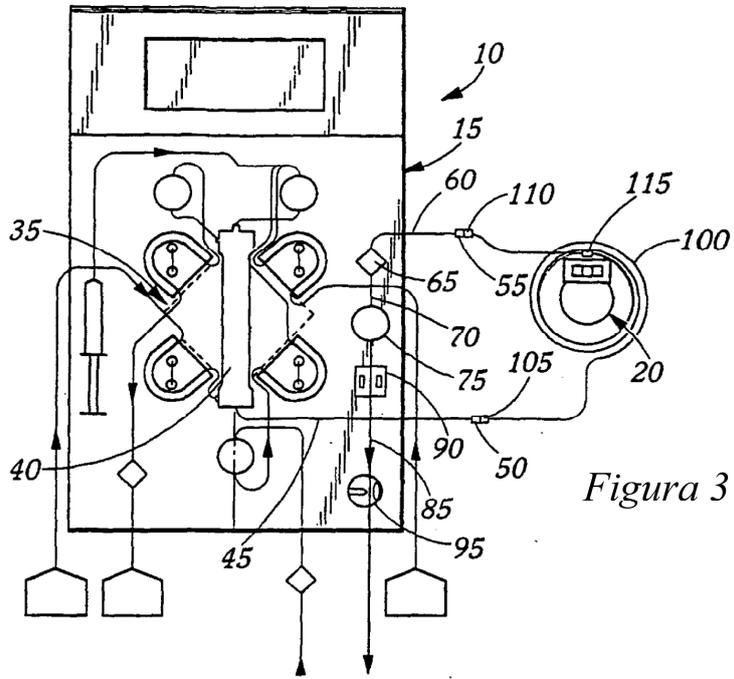


Figura 3

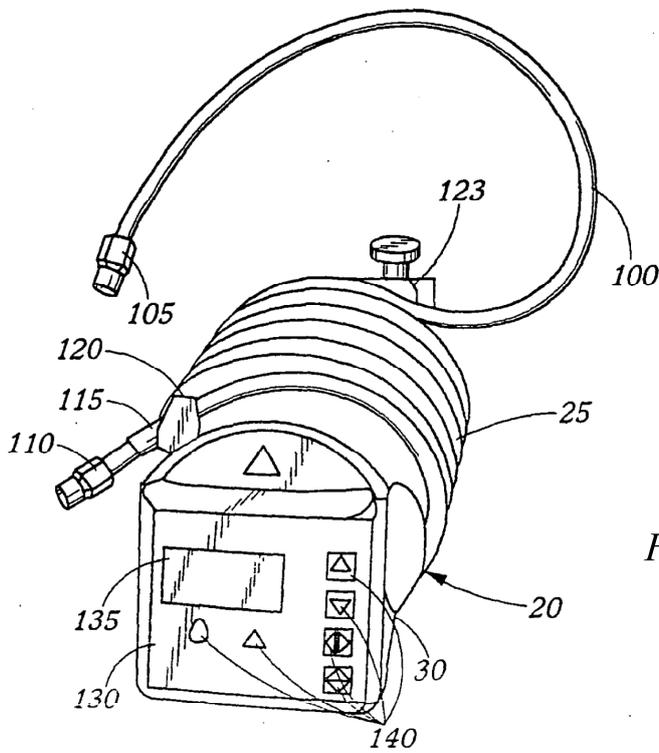


Figura 4

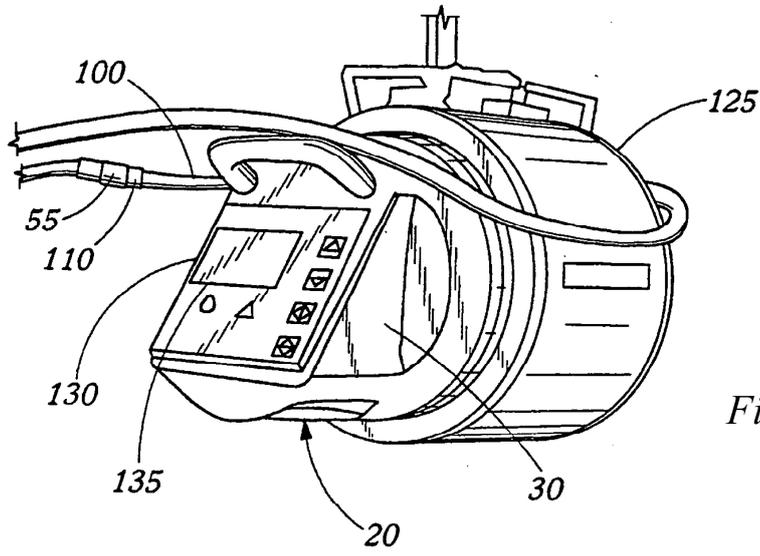


Figura 5

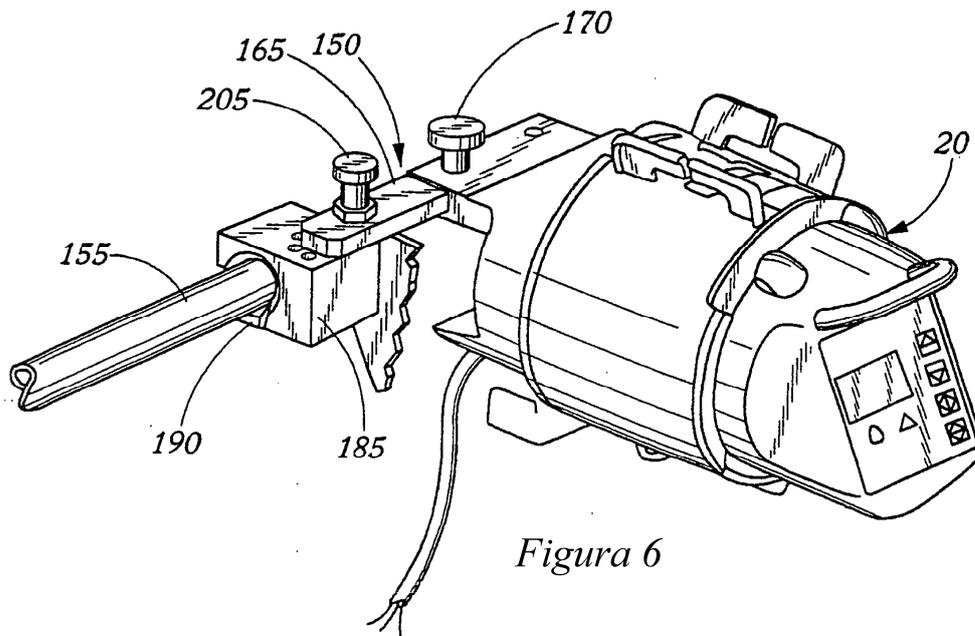


Figura 6

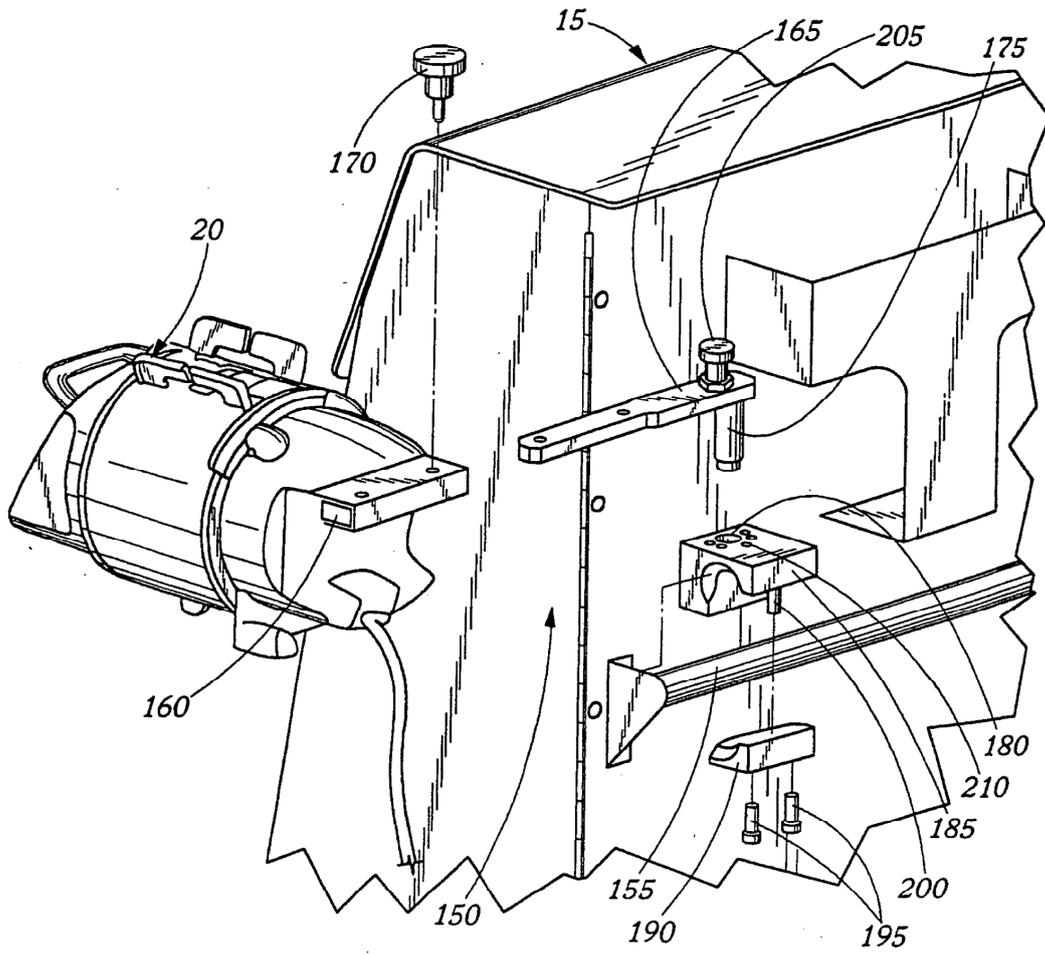


Figura 7