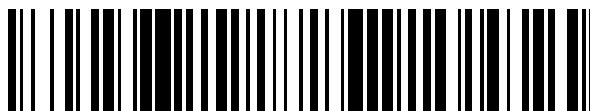


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 709 068**

51 Int. Cl.:

A61B 5/053 (2006.01)

A61M 1/16 (2006.01)

A61B 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.07.2013 PCT/EP2013/002143**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.01.2014 WO14012670**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2013 E 13739614 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018 EP 2874540**

54 Título: **Calibración de un parámetro corporal para monitorización de diálisis**

30 Prioridad:

19.07.2012 EP 12005286

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

15.04.2019

73 Titular/es:

**FRESENIUS MEDICAL CARE DEUTSCHLAND
GMBH (100.0%)
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg, DE**

72 Inventor/es:

**CHAMNEY, PAUL;
MOSSL, ULRICH;
WIESKOTTEN, SEBASTIAN y
WABEL, PETER**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 709 068 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Calibración de un parámetro corporal para monitorización de diálisis

La presente divulgación se refiere a la calibración de un parámetro corporal para el estado de los fluidos de un individuo. El parámetro corporal calibrado se puede usar como un indicador del estado de los fluidos del paciente.

5 Antecedentes

El estado de los fluidos es un asunto importante en los pacientes de diálisis a largo plazo y se relaciona con el resultado clínico. De hecho, el conocimiento del estado de los fluidos de un paciente es esencial para el manejo eficiente de los pacientes con hemodiálisis y con diálisis peritoneal. La sobrecarga crónica de fluidos se asocia con hipertrofia ventricular izquierda, dilatación ventricular izquierda, hipertensión arterial y, finalmente, el desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva. El alto aumento de peso interdialítico por encima de la sobrecarga crónica de fluidos aumenta aún más la carga para el sistema cardiovascular. Estudios recientes han demostrado que la sobrecarga de fluidos se puede vincular incluso a un aumento de la mortalidad (Wizemann V. *et al.*, "The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients", *Nephrol. Dial. Transplant* 2009, 24: 1574-1579). El manejo del estado de los fluidos implica la restricción de la ingesta de sodio y, en la medida de lo posible y con el tiempo, el logro de un peso posterior a la diálisis igual al peso en seco del paciente o al peso de normohidratación.

El peso de normohidratación se define como el peso que tendría el paciente con una sobrecarga de fluidos nula. La sobrecarga de fluidos se puede expresar como un exceso de volumen del líquido extracelular (ECV). Con el fin de tener un estándar comparativo para una referencia a la masa corporal, se requiere la composición corporal o el agua corporal total (TBW).

En comparación, el peso en seco se puede definir como el peso en el que un individuo está lo más cerca posible de un estado de fluidos normal sin experimentar síntomas indicativos de sobrecarga o déficit de fluidos. Clínicamente, el peso en seco se determina como el peso más bajo que un paciente puede tolerar sin desarrollar síntomas intra o interdialíticos de hipovolemia. Esta evaluación clínica se ve obstaculizada por el hecho de que se pueden acumular algunos litros de fluido en el cuerpo antes de que un edema se vuelva clínicamente evidente y que no tenga en cuenta los cambios en la masa corporal magra, la masa grasa o el estado nutricional a lo largo del tiempo. Además, algunos pacientes en diálisis pueden tener síntomas por problemas cardíacos que no se pueden relacionar con la sobrecarga de fluidos.

Por lo tanto, la normohidratación y el peso en seco se relacionan estrechamente con el peso en seco que es ligeramente menor que el peso de normohidratación.

Existen varios métodos para determinar el estado de fluidos de un individuo:

los métodos de dilución de isótopos se recomiendan con frecuencia para la medición del volumen de fluido (ECV o TBW), pero clínicamente no son factibles debido a la complejidad y el coste. Además, estos métodos pueden determinar las cantidades absolutas de ECV y TBW, pero no pueden determinar la cantidad de exceso de líquido extracelular (sobrecarga de fluidos) y, por lo tanto, ningún valor para el peso de normohidratación.

En el pasado, se han realizado esfuerzos para usar la tecnología de bioimpedancia para facilitar el proceso de reducción de fluidos. Compárese, por ejemplo, Kuhlmann *et al.*, "Bioimpedance, dry weight and blood pressure control: new methods and consequences", *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 2005, 14: 543-549, cuya descripción se incorpora completamente como referencia.

Se han publicado varios enfoques diferentes de bioimpedancia para determinar el estado óptimo de los fluidos: el método de pendiente normovolémico-hipervolémico, compárese, por ejemplo, Chamney *et al.*, "A new technique for establishing dry weight in hemodialysis patients via whole body bioimpedance", *Kidney Int.*, 2002, 61: 2250-2258, cuya divulgación se incorpora completamente por referencia, aplica la bioimpedancia de multifrecuencia completa corporal para evaluar el volumen de líquido extracelular pre-dialítico total corporal y compara la relación del volumen del líquido extracelular / peso corporal en hipervolemia con el valor estándar en individuos normovolémicos.

El método del gráfico de resistencia-reactancia, compárese, por ejemplo, Piccoli *et al.*, "A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: the RXc grap", *Kidney Int.*, 1994, 46: 534-539, cuya divulgación se incorpora completamente por referencia, usa la bioimpedancia de una sola frecuencia completa corporal para evaluar el estado de los fluidos y el estado nutricional de la resistencia y reactancia ajustadas en altura. El vector de resistencia-reactancia resultante se establece en relación con un rango de distribución en una población normovolémica. La dificultad de este método es que no proporciona valores absolutos del estado de los fluidos - los pacientes solo se pueden comparar con los percentiles de una población normal.

La espectroscopia de bioimpedancia de cuerpo entero (wBIS) es una técnica no invasiva que calcula el volumen de líquido extracelular "corporal total" (wECV) y el volumen de líquido intracelular corporal total (wICV) mediante la medición de la resistencia y la reactancia en un rango de frecuencias de corriente alternas (por ejemplo, 50 a 250 frecuencias de aproximadamente 1 kHz a 1000 kHz). Las relaciones de wECV o wICV al volumen de agua corporal

total (TBW) o la relación wECV / wICV se usan para evaluar el estado de líquidos de un paciente, véase, por ejemplo, Wei Chen et al., "The Extracellular Water/Intracellular Water Is a Strong Predictor of Patient Survival in Incident Peritoneal Dialysis Patients", *Blood Purif.*, 2007, 25:260-266, cuya divulgación se incorpora completamente como referencia.

La técnica más nueva y sofisticada es la espectroscopia de bioimpedancia de cuerpo entero con un modelo de tejido fisiológico: el wECV y el wTBW se miden mediante espectroscopia de bioimpedancia de cuerpo entero y, además, se calculan el estado de fluidos y la composición corporal. Esto se logra configurando al paciente medido en relación con un sujeto con un estado de fluidos normal y la misma composición corporal. Por lo tanto, se relaciona de nuevo con las propiedades normohidratadas del tejido. Este modelo de tejido fisiológico se describe en "A whole-body model to distinguish excess fluid from the hydration of major body tissues", Chamney P.W., Wabel P., Moissl U.M. et al., *Am. J. Clin. Nutr.*, 2007, Jan, 85(1):80-9, cuya divulgación se incorpora completamente como referencia. Este método permite la predicción específica en el paciente del estado normal de líquidos y el peso normal del estado de líquidos: el peso que tendría el paciente con un riñón en funcionamiento. Este método permite determinar también la composición del individuo, incluida la masa de tejido adiposo (ATM o M_{AT}), la masa de tejido magro (LTM o M_{LT}) y el volumen de líquido extracelular ECW.

Un método alternativo (véase, por ejemplo, Zhu et al., "Adjustment of dry weight in hemodialysis patients using intradialytic continuous multifrequency bioimpedance of the calf", *Int. J. Artif. Organs*, 2004, 12:104-109 y Zhu et al., "A method for the estimation of hydration state during hemodialysis using a calf bioimpedance technique", *Physiol. Meas.*, 2008: S503-S516, cuyas divulgaciones se incorporan completamente como referencia) usa la bioimpedancia segmentaria en forma de bioimpedancia intradialítica continua de la pantorrilla para registrar cambios en el volumen extracelular de la pantorrilla durante la diálisis. El peso de normohidratación que se determina mediante este método se define como el peso corporal en el cual el volumen extracelular de la pantorrilla no se reduce más a pesar de la ultrafiltración en curso. Aunque este método es bueno para estimar la normohidratación de un paciente, la técnica requiere la realización de mediciones de bioimpedancia a lo largo de una sesión de diálisis. De hecho, una predicción del peso de normohidratación no es factible en absoluto. Además, durante la sesión de diálisis se limita el movimiento del paciente en la extremidad inferior y los electrodos de medición se deben mantener en su lugar hasta que finalice la sesión.

El manejo de fluidos de individuos que se someten a diálisis y/o ultrafiltración comprende tres pasos principales: 1) la evaluación del estado de fluidos, 2) la optimización del estado de fluidos hacia la normohidratación y 3) el mantenimiento de un estado de fluidos de normohidratación "optimizado" correspondiente al peso de normohidratación.

Los métodos que se describen anteriormente cubren el primer paso y usan un protocolo de reducción de fluidos como se describe en Petr Machek et. al.: "Guided optimization of fluid status in haemodialysis patients", *Nephrol Dial Transplant* (2010) 25: 538-544, que se incorpora como referencia en su totalidad, proporciona una solución para el segundo paso. Sin embargo, existe una necesidad urgente de encontrar una solución para mantener el estado óptimo de fluidos.

Esto es particularmente difícil, ya que uno tiene que detectar si el peso de un individuo se alterna debido a un cambio en la sobrecarga de líquidos o debido a un cambio en el peso de normohidratación debido a un cambio en la composición corporal (masa magra o grasa).

Los cambios en el peso de normohidratación pueden ocurrir muy rápidamente y se pueden pasar por alto en muchos casos, lo que lleva a una sobrehidratación excesiva o insuficiente durante un período más prolongado si no se ajusta el peso posterior a la diálisis, es decir, el peso después de una diálisis.

Por lo tanto, el estado de fluidos y/o el peso de normohidratación se deben actualizar regularmente, como máximo en cada tratamiento.

Desafortunadamente, los métodos de bioimpedancia que se describen anteriormente no se pueden usar en todos los tratamientos, sino más bien mensualmente o incluso una vez cada tres meses, en particular debido a los costes y/o la incomodidad que estos métodos causan al individuo que se monitoriza.

Se han desarrollado otros enfoques distintos para detectar un cambio en el estado de fluidos, como la monitorización del volumen sanguíneo, la evaluación por ultrasonido del diámetro de la vena cava inferior y varios parámetros bioquímicos, como el péptido natriurético cerebral o auricular.

En particular, se cree que la monitorización del volumen sanguíneo o la monitorización del volumen plasmático es un buen indicador para detectar un cambio en el estado de fluidos o incluso para determinar el peso seco de un individuo, compárese, por ejemplo A.D. Sinha et al.: "Relative Plasma Volume Monitoring During Hemodialysis Aids the Assessment of Dry Weight", *Hypertension*. 2010; 55: 305-311, cuya divulgación se incorpora completamente como referencia. La monitorización del volumen plasmático evalúa el equilibrio entre el llenado y la velocidad de ultrafiltración con respecto al volumen plasmático absoluto. La sobrecarga de fluidos es uno de muchos factores que influyen en esta relación. De este modo, el plasma se relaciona directamente con el volumen sanguíneo. El volumen

sanguíneo relativo es una proporción del volumen sanguíneo en un momento determinado en comparación con un volumen sanguíneo determinado anteriormente, por ejemplo al comienzo de una sesión de tratamiento.

Se ha informado a menudo que las curvas de volumen sanguíneo relativas planas son un signo de sobrecarga de fluidos excesiva. Según Guyton, alrededor de 2/3 de la sobrecarga de fluidos contribuyen al espacio intersticial, y 1/3 restante contribuye al volumen plasmático, compárese Guyton A.C. et al., "JE. Textbook of Medical Physiology", Philadelphia, W.B. Saunders, 2000, cuya divulgación se incorpora completamente como referencia. Ambos efectos dan como resultado una curva de volumen sanguíneo relativa más plana: en primer lugar, la sobrecarga de fluidos intersticial proporciona un depósito de fluidos que facilita el llenado desde el espacio intersticial al espacio vascular. En segundo lugar, una disminución de 1L en el volumen plasmático conducirá a un cambio relativo más pequeño si el volumen plasmático absoluto es más alto.

El artículo "Relative blood volume monitoring during Hemodialysis in end stage renal disease patients", de Tiapiccolo, divulga un método para la evaluación cualitativa del estado de los fluidos de un paciente. Sin embargo, ninguno de estos enfoques proporciona una estimación precisa del cambio del estado de los fluidos (sobrecarga / normohidratación) debido al hecho de que no se ha demostrado que sean prácticos o confiables en la determinación en pacientes individuales. En consecuencia, la mayoría de los pacientes en diálisis se pueden sobrecargar de fluidos o agotarse sin síntomas específicos.

Por lo tanto, existe una necesidad urgente de encontrar un parámetro aplicable que se pueda determinar de manera costo eficiente, fácil y regular sin causar incomodidad o incluso sufrimiento al paciente.

Además, existe una necesidad urgente de una determinación de un cambio en el estado de fluidos y/o un estado de fluidos y un tratamiento de un individuo que se basa en dicho parámetro, en particular para evitar la sobrecarga o el agotamiento de fluidos inadvertido en los individuos tratados. En pocas palabras, sería beneficioso para el manejo adecuado de fluidos de los individuos cuantificar la sobrecarga de fluidos o incluso poder estimar el peso seco y/o el peso de normohidratación de manera más confiable sin causar molestias al individuo de lo que se hace actualmente en la práctica clínica.

Resumen

Las deficiencias en la técnica que se mencionan anteriormente se abordan mediante la reivindicación 1 del aparato y la reivindicación 14 del medio legible por ordenador. Las formas de realización preferidas se reivindican en las reivindicaciones dependientes.

En una realización, la presente divulgación se refiere a un método para calibrar un parámetro corporal de un individuo que comprende los pasos para determinar un cambio del parámetro corporal del individuo durante una primera sesión de tratamiento, determinar un primer estado de fluidos del individuo, y calibrar el cambio determinado del parámetro corporal en función del primer estado de fluidos.

En una realización, la presente divulgación se refiere a un método para detectar un cambio del estado de fluidos o determinar el estado de fluidos de un individuo que comprende los pasos de determinar un cambio del parámetro corporal del individuo durante una primera sesión de tratamiento, determinar un primer estado de fluidos del individuo, calibrar el cambio determinado del parámetro corporal que se basa en el primer estado de fluidos, determinar el cambio del parámetro corporal del individuo durante al menos una sesión de tratamiento adicional y derivar un estado de fluidos o un cambio del estado de fluidos del individuo desde el cambio del parámetro corporal.

En una realización, la presente divulgación se refiere a un método para llevar a un individuo inicialmente sobrecargado de fluidos a su estado de fluidos normal que comprende los pasos de: determinar un cambio del parámetro corporal del individuo durante una sesión de tratamiento, determinar un primer estado de fluidos del individuo, calibrar el cambio determinado del parámetro corporal en función del primer estado de fluidos, determinar el cambio del parámetro corporal del individuo durante al menos una sesión de tratamiento adicional y derivar un estado de fluidos del individuo actualizado a partir del cambio del parámetro corporal y reducir la sobrecarga de fluidos del individuo en función del estado de fluidos derivado.

En una realización, la presente divulgación se refiere a un método para calibrar un parámetro corporal de un individuo que comprende además el paso de determinar un segundo cambio de un parámetro corporal y/o un segundo estado de fluidos durante una segunda sesión de tratamiento, en la que la calibración del cambio del parámetro corporal se basa en el primer y segundo cambio de un parámetro corporal y/o estados de fluidos.

En una realización, la presente divulgación se refiere a un método para calibrar un parámetro corporal de un individuo, en el que el parámetro corporal es el volumen sanguíneo relativo y/o la concentración de hemoglobina en la sangre.

En una realización, la presente divulgación se refiere a un método para calibrar un parámetro corporal de un individuo, en el que la sesión de tratamiento es una sesión de tratamiento de diálisis y/o de ultrafiltración.

En una realización, la presente divulgación se refiere a un método para calibrar un parámetro corporal de un individuo que comprende además un paso de aproximar el cambio del parámetro corporal mediante una regresión polinomial, preferiblemente de primer orden.

- 5 En una realización, la presente divulgación se refiere a un método para calibrar un parámetro corporal de un individuo, en el que la calibración comprende la determinación de al menos una constante C y/o un coeficiente k de un polinomio.

En una realización, la presente divulgación se refiere a un método para calibrar un parámetro corporal de un individuo, en el que el estado de fluidos se determina mediante una evaluación de una composición corporal del individuo.

- 10 En una realización, la presente divulgación se refiere a un método para calibrar un parámetro corporal de un individuo, en el que la tasa de ultrafiltración se mantiene constante durante las sesiones de tratamiento y/o entre sesiones de tratamiento y/o el volumen de ultrafiltración se mantiene constante entre sesiones de tratamiento.

- 15 En una realización, la presente divulgación se refiere a un método para calibrar un parámetro corporal de un individuo que comprende además normalizar el cambio de un parámetro corporal mediante volumen de ultrafiltración, en el que la calibración del cambio del parámetro corporal se basa en esta relación.

- 20 En una realización, la presente divulgación se refiere a un método para detectar un cambio del estado de fluidos o determinar el estado de fluidos de un individuo que comprende además el paso de determinar un segundo cambio de un parámetro corporal y/o un segundo estado de fluidos durante una segunda sesión de tratamiento, en la que la calibración del cambio del parámetro corporal se basa en el primer y segundo cambio de un parámetro corporal y/o estados de fluidos.

En una realización, la presente divulgación se refiere a un método para detectar un cambio del estado de fluidos o determinar el estado de fluidos de un individuo, en el que el cambio detectado del estado de fluidos y/o el estado de fluidos determinado se deriva en base a una regresión polinómica, preferiblemente de primer orden.

- 25 En una realización, la presente divulgación se refiere a un método para determinar un estado de fluidos de un individuo, en el que se alcanza la normohidratación del individuo, si la pendiente, en particular una pendiente de una regresión polinómica de primer orden del cambio normalizado del parámetro corporal (ΔRBV) alcanza un cierto umbral.

- 30 En una realización, la presente divulgación se refiere a detectar un cambio de un estado de fluidos en el que se determina un cambio del volumen sanguíneo relativo durante una sesión de tratamiento posterior, en el que el paso de detectar el cambio del estado de fluidos incluye determinar una primera pendiente del cambio del volumen sanguíneo relativo durante la sesión de tratamiento adicional y determinar una segunda pendiente del cambio del volumen sanguíneo relativo durante la sesión de tratamiento subsiguiente, en la que se determina una diferencia entre la primera y la segunda pendiente, y en la que un cambio del estado de fluidos se detecta si la diferencia determinada entre la primera y la segunda pendiente supera un valor de umbral predeterminado.

- 35 La primera y la segunda pendiente pueden ser una pendiente lineal o se pueden determinar mediante un ajuste no lineal.

La diferencia determinada puede ser una diferencia absoluta o relativa.

El valor de umbral predeterminado puede estar entre el 5% y el 15%, preferiblemente entre el 8% y el 12%, lo más preferiblemente aproximadamente el 10%.

- 40 En una realización, la presente divulgación se refiere a un método para detectar un cambio del estado de fluidos o determinar el estado de fluidos de un individuo, en el que el cambio del estado de fluidos desencadena una nueva evaluación de la composición corporal de un individuo, preferiblemente a los valores que se usan para determinar el umbral.

- 45 En una realización, la presente divulgación se refiere a un método para llevar a un individuo inicialmente sobrecargado de fluidos a su estado de fluidos normal, que comprende además un paso de determinar un segundo cambio de un parámetro corporal y/o un segundo estado de fluidos durante una segunda sesión de tratamiento, en la que la calibración del cambio del parámetro corporal se basa en el primer y segundo cambio de un parámetro corporal y/o estados de fluidos.

- 50 En una realización, la presente divulgación se refiere a un método anterior, en el que un primer y/o segundo estado de fluidos, un estado de fluidos actualizado, un estado de fluidos normal, un peso de normohidratación o cualquier otro dato que se obtiene durante una sesión de tratamiento se transfieren a una base de datos a través de una conexión de datos.

En una realización, la presente divulgación se refiere a un método anterior, en el que la base de datos se opera en un servidor central.

En una realización, la presente divulgación se refiere a un método anterior, en el que los datos que se transfieren se procesan de manera tal que las estadísticas y/o conclusiones para el tratamiento del paciente y/o un grupo específico de pacientes, en particular pacientes con parámetros corporales comparables, se pueden derivar.

- 5 En una realización, la presente divulgación se refiere a un método anterior, en el que el estado de fluidos y/o cualquier otro dato que se obtiene a lo largo de la sesión de tratamiento se usan para determinar la dosis de un medicamento, preferiblemente de preparaciones de EPO, sodio y/o hierro.

En una realización, la presente divulgación se refiere a un método anterior, en el que el estado de fluidos se determina mediante espectroscopia de bioimpedancia del individuo.

- 10 En una realización, la presente divulgación se refiere a un medicamento, preferiblemente preparaciones de EPO, sodio y/o hierro, para administrarse a un paciente, en el que la dosis y/o el esquema de administración del medicamento se determinan en función del estado de fluidos que se estima de acuerdo con un método de uno de los métodos anteriores.

- 15 En una realización, la presente divulgación se refiere a un aparato, particularmente con una memoria y un procesador de señales digitales, que comprende una primera unidad de determinación que se configura para determinar un cambio de un parámetro corporal del individuo durante una sesión de tratamiento, una segunda unidad de determinación para determinar un primer estado de fluidos del individuo y una unidad de calibración para calibrar el cambio determinado del parámetro corporal que se basa en el primer estado de fluidos.

En una realización, la presente divulgación se refiere a un programa informático que comprende instrucciones que, cuando se ejecutan mediante un ordenador, hacen que el ordenador ejecute un método anterior.

- 20 En una realización, la presente divulgación se refiere a un medio legible por ordenador que comprende instrucciones para la ejecución de un método anterior cuando las instrucciones se ejecutan en un ordenador.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 representa un diagrama de flujo de un método para calibrar un parámetro corporal de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención.

- 25 La Fig. 2 representa un aumento de hemoglobina intradialítica diferente para un paciente.

La Fig. 3 representa un diagrama de flujo de un método para determinar un estado de fluidos o detectar un cambio del estado de fluidos de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención.

La Fig. 4 representa un método para llevar a un individuo inicialmente sobrecargado de fluidos a su estado de fluidos normal de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención.

- 30 La Fig. 5 representa un aparato para calibrar un parámetro corporal de un individuo de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención.

La Fig. 6 representa una relación entre la presión intersticial y el volumen del fluido intersticial.

La Fig. 7 representa una dependencia de los volúmenes de fluidos que se unen en relación con la sobrehidratación.

La Fig. 8 representa una dependencia del volumen sanguíneo BV en dependencia del líquido extracorporal ECW.

- 35 La Fig. 9 representa una dependencia entre la sobrehidratación y la tasa de variación relativa del volumen sanguíneo.

La Fig. 10 representa un perfil de ultrafiltración escalonada.

Descripción detallada

- 40 Como se discutió anteriormente, en varias de sus realizaciones, la presente divulgación se refiere al problema de calibrar un parámetro corporal de un individuo. El individuo se someterá típicamente a hemodiálisis, diálisis peritoneal u otras formas de diálisis como resultado de insuficiencia renal.

- 45 Sin embargo, los métodos y aparatos que se describen en el presente documento se pueden usar también para evaluar el estado de fluidos y/o reducir la sobrecarga de fluidos de individuos que sufren insuficiencia renal u otras, por ejemplo, insuficiencia cardíaca (también síndrome cardio-renal), insuficiencia hepática y/o enfermedad renal crónica que aún no ha llevado a la necesidad de tratamiento de diálisis. Por ejemplo, el conocimiento del estado de líquidos o del peso seco puede ser valioso para las personas con insuficiencia cardíaca que se están tratando con diuréticos para reducir su volumen de fluidos. Al igual que en la diálisis, el conocimiento de la sobrecarga de fluidos del individuo es de importancia clínica para decidir la cantidad de diuréticos que se deben prescribir.

- Además, los métodos y aparatos se pueden usar en relación con la evaluación del estado de fluidos de individuos normales, por ejemplo, individuos que participan en actividades extenuantes en condiciones de alta temperatura y/o alta humedad, por ejemplo, atletas. De manera más general, el conocimiento del estado de fluidos de un individuo puede ser beneficioso para controlar la ingesta de, por ejemplo, sodio en la dieta del paciente, por ejemplo, el
- 5 paciente (ya sea un sujeto enfermo o normal) puede monitorizar su retención de agua como resultado de la ingesta de sodio al comparar su peso con un estado de fluidos determinado de acuerdo con la presente divulgación. Tener información sobre el estado de fluidos puede ser de particular interés para los entusiastas del ejercicio físico y otras personas que se preocupan especialmente por su estado de salud.
- Los métodos y aparatos que se describen en el presente documento se emplearán típicamente en varios puntos en el tiempo, de modo que la calibración de un parámetro corporal estará al día con los cambios en la composición corporal del individuo, por ejemplo, cambios en el contenido de grasa y/o músculo del individuo como resultado de la dieta y/o ejercicio o la falta de los mismos.
- En el sentido de la presente divulgación, un parámetro corporal se define como un parámetro que caracteriza el estado físico de un individuo. Ejemplos de parámetros corporales son: frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria,
- 15 presión arterial, volumen sanguíneo, volumen sanguíneo relativo, diámetro de la vena cava inferior, varios parámetros bioquímicos, como el péptido natriurético cerebral o arterial, temperatura corporal, concentración de hemoglobina, peso corporal, volumen corporal, etc. y/o cualquier combinación de los mismos.
- En el sentido de la presente divulgación, un individuo es un ser humano o un animal, en una condición sana o enferma.
- 20 En el sentido de la presente divulgación, una sesión de tratamiento se define como un tratamiento único, periódico o irregular de un individuo.
- En el sentido de la presente divulgación, el estado de fluidos es el nivel de fluido en una composición corporal de un individuo.
- En el sentido de la presente divulgación, la calibración es una comparación entre mediciones, una de magnitud o corrección que se conoce y otra medición, cuya magnitud o exactitud no se conoce. El método de medición con la magnitud o corrección que se conoce se denomina estándar. El segundo método de medición es el método calibrado.
- 25 En el sentido de la presente divulgación, el volumen sanguíneo relativo es la cantidad de volumen sanguíneo en una segunda instancia, en comparación con la cantidad de volumen sanguíneo en una primera instancia, que representa el 100%. Por ejemplo, una pendiente del volumen sanguíneo relativo puede comparar el volumen sanguíneo durante una sesión de tratamiento de diálisis o de ultrafiltración con el volumen sanguíneo al comienzo de la sesión de tratamiento. El volumen sanguíneo relativo es proporcional al volumen plasmático relativo, de modo que uno se puede deducir del otro.
- 30 En el sentido de la invención, una concentración relativa de hemoglobina en la sangre es la concentración de hemoglobina en una segunda instancia en comparación con la concentración de hemoglobina en la sangre en una primera instancia.
- 35 En el sentido de la invención, normalizar es la división o cualquier otra función matemática de un parámetro por un segundo parámetro para limitar o suprimir la influencia del segundo parámetro en el primer parámetro.
- En el sentido de la presente divulgación, la sobrecarga de fluidos significa que el cuerpo de un individuo comprende más fluido que en su estado normal de fluidos correspondiente al peso normal del estado de fluidos, en particular un exceso de agua o intoxicación por agua.
- 40 En el sentido de la presente divulgación, el peso seco se define como el peso en el que un individuo está lo más cerca posible de un estado o peso de normohidratación sin experimentar síntomas indicativos de sobrecarga o déficit de fluidos, si el estado de fluidos del paciente es tal que el paciente está por encima del peso sintomático hipervolémico.
- 45 En el sentido de la presente divulgación, un peso de normohidratación es el peso específico de género de un individuo sano.
- En el sentido de la presente divulgación, reducir la sobrecarga de fluidos es la pérdida de fluido corporal que influye en el estado de fluidos de un paciente.
- 50 En el sentido de la presente divulgación, intradialítico se define como durante una sesión de tratamiento.
- En el sentido de la presente divulgación, interdialítico se define como entre sesiones de tratamiento.

En el sentido de la presente divulgación, la composición corporal comprende parámetros relevantes para la composición corporal de un individuo, tales como agua corporal total, líquido intersticial, líquido extracelular, masa de tejido magro, masa de tejido adiposo, masa ósea, masa muscular, etc.

- 5 En el sentido de la presente divulgación, la pendiente 4h se define como la pendiente lineal del volumen sanguíneo relativo (RBV) sobre el tratamiento completo que se normaliza mediante la tasa de ultrafiltración (UFR).

De acuerdo con la presente divulgación, un parámetro corporal de un individuo se calibra mediante los pasos de determinar un cambio del parámetro corporal del parámetro corporal (ΔRBV) de un individuo durante una primera sesión (101) de tratamiento, determinar un primer estado de fluidos del individuo (102) y calibrar el cambio determinado del parámetro corporal (ΔRBV) que se basa en el primer estado (105) de fluidos.

- 10 Por medio de la presente invención, los parámetros corporales cuya información sobre la condición física de un individuo no se conoce o comprende completamente se pueden calibrar individualmente para cada individuo basándose en el estado de fluidos determinado del mismo. Por esto, el parámetro corporal mismo puede servir en mediciones posteriores como indicador de la condición física del individuo, en particular por su estado de fluidos.

- 15 La presente invención, por lo tanto, resuelve el problema de que, aunque los parámetros corporales se podrían usar para averiguar la evolución relativa del estado de fluidos, no fue posible hacer una declaración sobre el valor absoluto del estado de fluidos individual de un individuo.

El estado de fluidos del individuo se puede determinar antes, después o durante la sesión de tratamiento y puede comprender uno o varios puntos de determinación.

- 20 En una realización preferida, se lleva a cabo un paso de determinar un segundo cambio de un parámetro corporal (ΔRBV) y/o un segundo estado de fluidos durante una segunda sesión (103) de tratamiento, en la que la calibración del cambio del parámetro corporal (ΔRBV) se basa en el primer y segundo cambio de un parámetro corporal (ΔRBV) y/o estados de fluidos.

- 25 Al calibrar el parámetro corporal en un primer y segundo estado de fluidos, la calibración del parámetro corporal es aún más exacta. En particular, para predecir un nivel de fluidos que se basa en un cambio del parámetro corporal (ΔRBV), el cambio en el parámetro corporal se debe calibrar en dos estados de fluidos diferentes. Sobre la base de estos niveles de fluidos, los niveles de fluidos futuros se pueden interpolar o extrapolar.

En una realización preferida adicional, el parámetro corporal es el volumen sanguíneo relativo (RBV), el volumen plasmático relativo y/o la concentración de hemoglobina en la sangre.

- 30 Como una ventaja particular de la presente invención, los parámetros corporales que se pueden determinar fácilmente se usan como indicador de la condición física del paciente, particularmente su estado de fluidos.

Los parámetros corporales anteriores se pueden determinar de una manera relativamente simple. Las técnicas de medición comprenden métodos fotoópticos, eléctricos y químicos.

- 35 Por un lado, los parámetros corporales anteriores son muy convenientes de medir, lo que significa que el individuo que se examina no tiene que sufrir una limitación de su movilidad y/o un sufrimiento físico y que los sensores para la medición son baratos, confiables y resistentes.

Por otro lado, la determinación se basa en ecuaciones que son fáciles de resolver y dan un resultado sólido que no es volátil a pequeñas alteraciones de magnitud del parámetro corporal determinado.

- 40 Otra ventaja de la presente invención radica en el hecho de que se introduce una correlación entre un parámetro corporal y el estado de fluidos. Esta correlación permite determinar el estado de fluidos sin una medición genuina del estado de fluidos y ahorra tiempo y costes. Particularmente, cuando el parámetro corporal es un parámetro que se comprueba de forma rutinaria y/o regular.

En una realización preferida adicional, el cambio del parámetro corporal (ΔRBV) durante el tratamiento se aproxima mediante una regresión polinomial.

- 45 Al aproximar la curva del cambio del parámetro corporal, se puede determinar una evolución continua de los puntos determinados de manera discreta, la curva resultante se puede suavizar y/o se puede determinar un valor para la pendiente de la curva, también como promedio en toda la curva.

En una realización preferida adicional, la velocidad de ultrafiltración se mantiene constante durante la sesión de tratamiento y/o entre sesiones de tratamiento y/o el parámetro corporal (ΔRBV) se normaliza mediante la velocidad de ultrafiltración, en la que calibrar el cambio del parámetro corporal (ΔRBV) se basa en esta relación.

- 50 Mediante estas técnicas, se puede prevenir una influencia de diferentes tasas de ultrafiltración en la determinación del parámetro corporal.

De acuerdo con la presente divulgación, se determina un estado de fluidos de un individuo en el que se alcanza un peso seco del individuo, si la pendiente, en particular, una pendiente de una regresión polinómica de primer orden del cambio que se normaliza del parámetro corporal (ΔRBV) alcanza un cierto umbral.

De acuerdo con la presente divulgación, se detecta un cambio en el estado de fluidos en el que el individuo se trata durante una sesión de tratamiento que sigue a la sesión de tratamiento adicional y se determina un cambio del volumen sanguíneo relativo durante la sesión de tratamiento posterior. El paso para detectar el cambio del estado de fluidos incluye determinar una primera pendiente del cambio del volumen sanguíneo relativo durante la sesión de tratamiento adicional y determinar una segunda pendiente del cambio del volumen sanguíneo relativo durante la sesión de tratamiento posterior. Se determina una diferencia entre la primera y la segunda pendiente, y se detecta un cambio del estado de fluidos si la diferencia que se determina entre la primera y la segunda pendiente supera un valor de umbral predeterminado.

La primera y la segunda pendiente pueden ser una pendiente lineal o se pueden determinar mediante un ajuste no lineal.

La diferencia determinada puede ser una diferencia absoluta o relativa.

El valor umbral predeterminado puede estar preferiblemente entre el 5% y el 15%, más preferiblemente entre el 8% y el 12%, y lo más preferiblemente aproximadamente el 10%.

De acuerdo con las enseñanzas de la presente invención, se define un criterio fiable y simple para determinar el cambio del estado de fluidos.

Calibrar un parámetro corporal de un individuo se basa preferiblemente en un método como se ilustra en la Fig. 1. Simplemente a modo de ejemplo, la calibración de un parámetro corporal de acuerdo con la presente invención se demuestra con respecto al volumen sanguíneo relativo (RBV) con el individuo siendo un paciente humano que se trata mediante ultrafiltración y/o diálisis. Sin embargo, como se indicó anteriormente, los métodos de la invención se pueden aplicar a otros parámetros corporales y otras formas de tratamiento.

En un primer paso para calibrar el volumen sanguíneo relativo, se determina un cambio del volumen sanguíneo relativo del paciente durante una sesión de tratamiento de diálisis (101). En un paso adicional, que se puede realizar antes, durante o después de la determinación del cambio del volumen sanguíneo relativo y, por lo tanto, antes o después de la sesión de tratamiento de diálisis, se determina un primer estado de fluidos del paciente (102). Esto se realiza preferiblemente mediante uno de los métodos que se describen en la sección de antecedentes de la presente solicitud de patente.

Preferiblemente, el estado de líquidos se determina mediante espectroscopia de bioimpedancia, aún más preferiblemente mediante un monitoreo de la composición corporal con un Monitor de composición corporal de Fresenius Medical Care®. En otro paso del método de la invención, el cambio determinado del volumen sanguíneo relativo se calibra con base en el primer estado (105) de fluidos. Esto significa que un cierto estado de fluidos del paciente se asigna a un cierto cambio del volumen sanguíneo relativo (RBV), que se representa preferiblemente mediante la pendiente de la evolución oportuna del volumen sanguíneo relativo durante una sesión de tratamiento de diálisis.

La Figura 2 representa un aumento de hemoglobina intradialítica (Hb) en un paciente con diferentes niveles de sobrecarga de fluidos (FO). El intervalo de tiempo entre las mediciones fue de un mes y el volumen de ultrafiltración (UFV) se mantuvo constante en 3,3 L en los tres tratamientos de ultrafiltración. A una alta sobrecarga de fluidos (FO) de 3L, la pendiente de la curva de concentración de hemoglobina (Hb) es más plana que en una sobrecarga de fluidos de 1L. La hemoglobina (Hb) se determinó mediante un monitoreo del volumen sanguíneo (BVM), por lo que refleja un volumen sanguíneo relativo "inverso" (RBV).

Por medio de la invención, a cada evolución oportuna del volumen sanguíneo relativo (RBV) y/o la concentración de hemoglobina, es decir, un cambio del parámetro corporal, se puede asignar un estado de fluidos. Para los cambios en el volumen sanguíneo relativo con un desarrollo oportuno más plano, es decir, una pendiente, uno sabe que representa una mayor sobrecarga de fluidos, mientras que un desarrollo más pronunciado del cambio del volumen sanguíneo relativo (ΔRBV) representa una menor sobrecarga de fluidos o estado de fluidos.

En una realización preferida, el método de la invención comprende un paso de determinar un segundo cambio de un parámetro corporal (ΔRBV) y/o un segundo estado de fluidos durante una segunda sesión (103) de tratamiento, en la que la calibración del cambio del parámetro corporal (ΔRBV) se basa en el primer y segundo cambio de un parámetro corporal (ΔRBV) y/o estados de fluidos.

La calibración del cambio del volumen sanguíneo relativo (ΔRBV) se basa entonces en el primer y segundo estado de fluidos. Esto permite una calibración más exacta del volumen sanguíneo relativo (RBV) ya que existen dos volúmenes determinados del estado de fluidos para verificar el cambio correspondiente del volumen sanguíneo relativo (ΔRBV). Además, una calibración de un parámetro corporal como el cambio del volumen sanguíneo relativo (ΔRBV). En al menos dos sesiones de tratamiento diferentes en diferentes estados de fluidos permite una deducción

del estado de fluidos en una determinación adicional del volumen sanguíneo relativo (ΔRBV), que se explicará con más detalle a continuación.

Para poder establecer una mejor comparación entre el cambio determinado del volumen sanguíneo relativo (ΔRBV) y el estado o estados de fluidos determinados, la evolución del cambio del volumen sanguíneo relativo (ΔRBV) se aproxima mediante regresión polinómica en un paso (104) adicional. De hecho, una regresión polinomial mejora la reproducibilidad de la determinación del cambio del volumen sanguíneo relativo (ΔRBV).

Tanto los pasos de la segunda determinación como los de la regresión polinomial son opcionales, lo que se representa mediante los destellos discontinuos en las figuras. Para mejorar la comparabilidad de los resultados, el cambio del parámetro de volumen corporal (RBV) se normaliza mediante el volumen de ultrafiltración y/o la otra tasa de filtración aplicada (106). Más preferiblemente, se usa la pendiente 4h que se define como la pendiente lineal del volumen sanguíneo relativo (RBV) sobre el tratamiento completo que se normaliza mediante la tasa de ultrafiltración (UFR). Una forma de lograr la normalización es dividir simplemente el cambio determinado del volumen sanguíneo relativo (ΔRBV) por el valor del volumen de ultrafiltración (UFV) y/o la tasa de ultrafiltración (UFR), respectivamente. De hecho, se encontró que los intervalos de confianza eran extraordinariamente altos para una pendiente normalizada, por ejemplo, pendiente 4h.

En la Figura 3, se describe un diagrama de flujo para una determinación del estado de fluidos y una detección de un cambio del estado de fluidos de un individuo de acuerdo con un método de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención.

Este método se puede combinar con el método de calibrar un parámetro corporal como se describe anteriormente.

En un primer paso de este método (201), se determina un cambio del volumen sanguíneo relativo (ΔRBV) durante una primera sesión de tratamiento. En un paso adicional, se determina un primer estado de fluidos del paciente (202). En un tercer paso, se logra la calibración del cambio determinado del volumen sanguíneo relativo (ΔRBV) con base en el primer estado de fluido (205).

De acuerdo con una realización preferida, en un paso adicional se determina un segundo cambio de un parámetro corporal (ΔRBV) y/o un segundo estado de fluidos durante una segunda sesión (203) de tratamiento, respectivamente. La calibración del cambio del parámetro corporal (ΔRBV) se basa posteriormente en el primer y segundo cambio de un parámetro corporal (ΔRBV) y el primer y segundo estado de fluidos.

Además, de acuerdo con las realizaciones preferidas de este método de la invención, el cambio del volumen sanguíneo relativo (ΔRBV) se puede aproximar mediante regresión polinomial que luego se puede usar preferiblemente para determinar la pendiente de la evolución oportuna del cambio del volumen sanguíneo relativo (ΔRBV) durante una sesión (204) de tratamiento de diálisis y/o el cambio del volumen (206) sanguíneo relativo se puede normalizar.

En otro paso más, el cambio del volumen sanguíneo relativo (ΔRBV) se determina durante al menos una sesión (207) de tratamiento adicional. Con esta información a la mano, el estado de fluidos o un cambio del estado de fluidos se puede derivar del cambio del parámetro corporal, aquí el volumen sanguíneo relativo (ΔRBV) o la concentración de hemoglobina, en un paso (208) adicional.

Esto se puede lograr usando el formalismo que se describe en el ANEXO.

De acuerdo con este método, el cambio calibrado del volumen sanguíneo relativo (ΔRBV) se usa para deducir el estado de fluidos o un cambio del estado de fluidos. Se puede reemplazar una medida genuina del estado de fluidos para detectar un cambio, por ejemplo, mediante bioimpedancia espectroscópica. El volumen sanguíneo relativo (RBV) se convierte, por lo tanto, en un marcador para los cambios en el estado de fluidos de un paciente.

Como se mencionó anteriormente, este marcador no se limita al volumen sanguíneo relativo (RBV). Por ejemplo, el método anterior se puede aplicar también al cambio de la concentración de hemoglobina en la sangre de un individuo.

En otra realización preferida de este método, el cambio detectado del estado de fluidos sirve como un desencadenante para inducir una evaluación de la composición corporal de un individuo (209). Por esto, se pueden inhibir las situaciones en las que un paciente se sobrehidrata severamente o se agota sin un cambio de peso.

De acuerdo con las formas de realización preferidas, un desencadenante se puede configurar de la siguiente manera.

Se trata el individuo durante una sesión de tratamiento, luego de la sesión de tratamiento adicional y se determina un cambio en el volumen sanguíneo relativo durante la sesión de tratamiento posterior. El paso de detectar el cambio del estado de fluidos incluye determinar una primera pendiente del cambio del volumen sanguíneo relativo durante la sesión de tratamiento adicional y determinar una segunda pendiente del cambio del volumen sanguíneo relativo durante la sesión de tratamiento posterior. Se determina una diferencia entre la primera y la segunda

pendiente, y se detecta un cambio del estado de fluidos si la diferencia que se determina entre la primera y la segunda pendiente supera un valor de umbral predeterminado.

El valor umbral predeterminado puede estar preferiblemente entre el 5% y el 15%, más preferiblemente entre el 8% y el 12%, y lo más preferiblemente aproximadamente el 10%. El cambio que así se detecta del estado de fluidos sirve como un desencadenante para inducir a inducir una evaluación de la composición corporal de un individuo (209).

Mediante el cambio determinado del volumen sanguíneo relativo (ΔRBV), además de tener un marcador para cuando cambia el estado de fluidos de un paciente, la sobrecarga de fluidos se puede deducir directamente de los valores medidos: alternativamente para derivar un cambio del estado de fluidos a partir del cambio del parámetro corporal en el paso (208), se puede derivar el valor real para la sobrecarga de fluidos (FO).

De una manera simple, esto se puede realizar sabiendo solo que las pendientes que se mencionan anteriormente corresponden a un valor discreto para el estado de fluidos de un individuo.

Alternativamente, los valores continuos para el estado de líquidos se pueden derivar a partir del cambio del parámetro corporal, aquí el cambio del volumen sanguíneo relativo (ΔRBV) o la concentración de hemoglobina. Esto se puede lograr usando el formalismo que se describe en el ANEXO.

En una realización preferida del método de la invención, se podría deducir un límite para el cambio del volumen sanguíneo relativo (ΔRBV) donde se alcanza el peso seco del paciente. La ultrafiltración se puede reducir inmediatamente a un nivel inferior para evitar los síntomas intradialíticos del paciente.

Un método adicional de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención se demuestra en la Figura 4.

Este método se puede combinar con el método de calibrar un parámetro corporal y/o un método para detectar un cambio en el estado de fluidos o determinar un estado de fluidos como se describe anteriormente.

El método inventivo adicional lleva a un individuo inicialmente sobrecargado de fluidos a su estado de fluidos normal. Básicamente, este método usa el método para determinar un estado de fluidos o detectar un cambio del estado de fluidos (pasos 301 a 308) y luego reduce la sobrecarga de fluidos del paciente que se basa en el estado (309) de fluidos. De este modo, los síntomas intradialíticos se pueden prevenir ya que, debido al conocimiento del estado de fluidos del paciente, la tasa de ultrafiltración (UFR) o el volumen (UFV) ya se pueden controlar antes del inicio de la sesión de tratamiento para evitar tales síntomas. En una realización preferida, el estado de fluidos se puede predecir mediante las ecuaciones, que se presentan en relación con el método para determinar el estado del fluido que se describe en el ANEXO.

El estado de fluidos se puede controlar también "en línea", ya que a partir de la pendiente del parámetro corporal al comienzo de la sesión de tratamiento, preferiblemente durante los primeros 50 o 100 minutos, se puede deducir un estado de fluidos que se alcanzará durante la sesión de tratamiento.

La Figura 5 representa un aparato (400) para llevar a cabo los métodos que se describen anteriormente. En esta figura, un dializador 408 dializa a un individuo, aquí a un paciente humano. La sangre del paciente se transporta a través de las líneas (501, 502) de diálisis hacia y desde el dializador.

El aparato (400) comprende una primera unidad (401) de determinación para determinar un cambio de un parámetro corporal, en este ejemplo el volumen sanguíneo relativo (ΔRBV) o la concentración de hemoglobina del paciente durante una sesión de tratamiento de diálisis. El cambio del parámetro corporal se puede determinar con un sensor directamente en el cuerpo del paciente o mediante una unidad (402) de medición en muestras del flujo sanguíneo de las líneas (501, 502) sanguíneas del dializador (500). Por lo tanto, una determinación no implica una medición en el cuerpo del paciente.

Los datos que se adquieren luego se procesan preferiblemente mediante una primera unidad (403) de procesamiento y se proporcionan a una unidad (406) de calibración.

El estado de fluidos de un paciente se determina mediante una unidad (404) de medición, preferiblemente mediante espectroscopia de bioimpedancia, en este ejemplo mediante espectroscopia de bioimpedancia de cuerpo entero en la muñeca y el tobillo de un paciente. En una realización particularmente preferida, un dispositivo BCM - Body Composition Monitor de Fresenius Medical Care® se usa para determinar la composición corporal del paciente y para derivar el estado de fluidos de su composición corporal.

Preferiblemente, estos datos se procesan también mediante una segunda unidad (405) de procesamiento y se proporcionan a la unidad (406) de calibración. La unidad de calibración se adapta para realizar el método de calibración de un parámetro corporal de un individuo de acuerdo con la presente invención.

En una realización preferida, el aparato (400) comprende además una unidad (407) de determinación para detectar un cambio del estado de fluidos y/o para determinar un estado de fluidos. En una realización preferida adicional, el aparato (400) comprende una unidad (408) de control para controlar el dializador (500), en particular la tasa de

ultrafiltración (UFR) o el volumen de ultrafiltración (UFV) y, por lo tanto, para controlar la reducción de la sobrecarga de fluidos mediante el dializador (500) que se basa en el estado de fluidos determinado y/o el cambio detectado del estado de fluidos, respectivamente.

5 Los datos para realizar el control se pueden proporcionar mediante la unidad de calibración y/o la unidad de determinación de acuerdo con lo que se indica mediante las conexiones en el esquema de la Fig. 5.

En una realización preferida, en un cierto cambio del fluido del parámetro corporal (por ejemplo, el volumen sanguíneo relativo (ΔRBV)) y, por lo tanto, del estado de fluidos, la unidad de control inicia una evaluación de la composición corporal del paciente con la segunda unidad (404) de medición u otra unidad (que no se representa).

10 El aparato (400) es preferiblemente un ordenador personal ordinario, una tableta PC o similar y todas las unidades se realizan preferiblemente en solo un procesador y una memoria (que no se ilustra).

ANEXO

15 El propósito de este ANEXO es desarrollar una relación entre el volumen sanguíneo y la sobrehidratación que se podría aprovechar usando variables medidas que se pueden obtener fácilmente durante el tratamiento, en particular durante una sesión de tratamiento de diálisis y/o de ultrafiltración. En consecuencia, esto permite desarrollar varias aplicaciones que involucran al BVM y BCM. Uno de los pasos clave es hacer uso de las constantes de hidratación del tejido (información de la composición corporal) para obtener valores del volumen de líquido extracelular en normohidratación ECW_{Norm} y el volumen sanguíneo en normohidratación BV_{Norm} . Este ANEXO cubre todos los detalles necesarios para llegar a las siguientes expresiones que son el enlace clave entre BCM y BVM.

20 En cualquier momento durante el tratamiento se mantiene la siguiente relación (los parámetros que no se introducen ya se introducirán en este ANEXO):

$$\begin{aligned} \dot{R} \cdot BV_{Norm} + \dot{R} \cdot f_n(OH(0)) + Q_{UFR}(t) \\ = [ECW_{Norm} + OH(0) - V_u(t) - RBV(t) \cdot (ECW_{Norm} + OH(0))] \cdot k_r \end{aligned}$$

Siendo $\dot{R}$ la derivada en el tiempo del volumen sanguíneo o la pendiente del volumen sanguíneo, $d(RBV) / dt$.

Como se explicará más adelante, en $t = 0^+$ (inmediatamente después del inicio del tratamiento) la sobrehidratación se puede determinar de la siguiente manera:

$$OH(0) = \frac{-1}{\lambda} \cdot \ln \left(\frac{Q_{ufr}(0^+) + \dot{R}(0^+) \cdot BV_{Norm}}{\dot{R}(0^+) \cdot \beta \cdot \delta V_{i_Gel_max}} \right) \quad \forall OH \geq 0$$

$$OH(0) = \frac{-Q_{ufr}(0^+) - \dot{R} \cdot BV_{Norm}}{\dot{R} \cdot \alpha \cdot \beta} \quad \forall OH < 0$$

25

Valores normales de ECW y BV con sobrehidratación cero.

Los valores típicos de líquido extracelular, ECW_{Norm} y volumen sanguíneo, BV_{Norm} y otros parámetros que se usan en este ANEXO se proporcionan mediante las referencias y mediante la Tabla 1.

Tabla 1. Valores de referencia para obtener el ECW_{Norm} y BV_{Norm}

Variable	Descripción	Valor	Fuente
M_{WB}	Peso total corporal	13 Kg	Ref. 1
M_{fat}	Masa de grasa (Lípidos no esenciales)	14,6 Kg	Ref. 1
H_{tw_AT}	Hidratación total del tejido adiposo	0,197	Ref. 2
K_{ar}	Fracción de masa residual del tejido adiposo	0,05	Ref. 2

M_{AT}	Masa de tejido adiposo	19,4	Ec. 1
M_{LT}	Masa de tejido magro	53,6	Ec. 2
H_{ecw_AT}	Fracción de masa de hidratación de tejido adiposo hidratado normalmente	0,127	Ref. 2
H_{ecw_LT}	Fracción de masa de hidratación de tejido adiposo hidratado normalmente	0,266	Ref. 2
ECW_{Norm}	Líquido extracelular hidratado normalmente	16,7 L	Ec. 3
BV_{Norm}	Volumen sanguíneo normal	5,6 L	Ec. 4

El conocimiento antecedente sobre la materia en cuestión se divulga en las referencias Ref. 1, Ref. 2 y Ref. 3, cuyo contenido completo se incorpora en el presente documento como referencia.

5 *Ref 1: Chamney PW, Wabel P, Moissl UM et al. A whole-body model to distinguish excess fluid from the hydration of major body tissues. Am J Clin Nutr 2007; 85: 80-89*

Ref 2: ICRP. Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: reference values. ICRP Publication 89. Ann ICRP 2002;32:5-265.

Ref 3: Guyton AC. Medical Textbook of Physiology, 1991

$$M_{AT} = \frac{M_{Lipid}}{(1 - H_{tw_AT} - K_{ar})}$$

10 Ec. 1

Siendo M_{Lipid} la masa de lípido

$$M_{LT} = M_{WB} - M_{AT}$$

Ec. 2

$$ECW_{Norm} = H_{ecw_LT} \cdot LTM + H_{ecw_AT} \cdot ATM$$

15 Ec. 3

$$BV_{Norm} = 0.1 \cdot LTM + 0.01 \cdot ATM$$

Ec. 4

Efectos de la sobrehidratación en ECW y BV

El espacio intersticial tiene la relación que se conoce bien y se representa en la Figura 6.

20 Adaptado de Guyton (Ref 3). Nótese 2L de expansión de gel a medida que el sujeto se sobrehidrata.

El volumen unido en exceso en los compartimentos intersticial y de volumen sanguíneo que se causa mediante la sobrehidratación se muestra en la Figura 7. La línea inferior indica la porción de la sobrehidratación unida que se asocia con el volumen sanguíneo, la línea media indica la sobrehidratación que se asocia con el compartimiento de gel y la línea superior que indica el fluido unido total OH_{bound} .

El fluido libre OH_{free} es la diferencia entre la línea de identidad correspondiente a la masa total de sobrehidratación OH_{total} y el fluido unido total OH_{bound} , es decir

$$OH_{total} = OH_{bound} + OH_{free}$$

Relaciones de volumen intersticial

- 5 En la sobrehidratación cero, usando datos de referencia, la relación del volumen intersticial normal $V_{i_Gel_Norm}$ al ECW_{Norm} normal del líquido extracelular es:

$$\frac{V_{i_Gel_Norm}}{ECW_{Norm}} = \alpha = \frac{ECW_{Norm} - BV_{Norm}}{ECW_{Norm}}$$

Ec. 5

Siendo α una constante de proporcionalidad.

- 10 Si los valores de referencia para $V_{i_Gel_Norm}$ y ECW_{Norm} se sustituyen en la Ec. 5, entonces $\alpha = 0.671$. α se puede calcular a partir de la Ec. 5 sustituyendo valores de la Ec. 3 y la Ec. 4.

Cuando se produce una sobrehidratación negativa, el volumen intersticial depende linealmente del volumen del líquido extracelular ECW o la sobrehidratación OH , es decir.

$$V_{i_Gel}(0) = \alpha \cdot ECW(0) = V_{i_Gel_Norm} + \alpha \cdot OH(0) \quad \forall \quad OH < 0$$

- 15 Ec. 6

Siendo V_{i_Gel} el volumen del compartimento intersticial o de gel y el índice Norm que indica los valores en normohidratación.

La expansión del espacio intersticial (el gel) a medida que un sujeto se sobrehidrata se podría aproximar mediante una función exponencial simple:

$$\delta V_{i_Gel}(0) = \delta V_{i_Gel_max} \cdot (1 - e^{-\lambda \cdot OH(0)}) \quad \forall \quad OH(0) \geq 0$$

20

Ec. 7

Siendo λ una constante de proporcionalidad.

En la sobrehidratación cero, el gradiente de la Ec. 7 debe ser igual a α . En otras palabras

$$\frac{V_{i_Gel_Norm}}{ECW_{Norm}} = \alpha = \delta V_{i_Gel_max} \cdot \lambda \cdot e^{-\lambda \cdot OH(0)}$$

- 25 Ec. 8

Así

$$\lambda = \frac{\alpha}{\delta V_{Gel_max}}$$

Ec. 9

$\delta V_{i_Gel_max}$ es 2L para el hombre de referencia. Si $V_{i_Gel_max}$ se supone proporcional a ECW_{Norm} , entonces

$$\delta V_{i_Gel_max} = \frac{\delta_{i_Gel_max_ref}}{ECW_{Norm_ref}} \cdot ECW_{Norm} = \frac{2}{16.7} \cdot ECW_{Norm} = 0.12 \cdot ECW_{Norm}$$

Ec. 10

Relación del volumen sanguíneo con el volumen intersticial.

- 5 En condiciones de hidratación normal ($OH = 0$), el volumen intersticial es aproximadamente el doble del tamaño del volumen sanguíneo. Si se supone que esta relación es cierta para la contracción del gel durante la deshidratación, entonces a partir de la Ec. 6

$$BV(0) = \beta \cdot [V_{i_Gel_Norm} + \alpha \cdot OH(0)] = BV_{Norm} + \alpha \cdot \beta \cdot OH(0) \quad \forall OH(0) < 0$$

Ec. 11

- 10 Donde β es una constante de proporcionalidad, típicamente 0.5. Nótese que el producto $\alpha \cdot \beta = k_{Guy_Norm}$. En la región no lineal del volumen sanguíneo, que ocurre durante la sobrehidratación ($OH \geq 0$), se supone que el volumen sanguíneo permanece proporcional al volumen del volumen intersticial unido.

$$\begin{aligned} BV(0) &= BV_{Norm} + \delta BV(0) = BV_{Norm} + \beta \cdot \delta V_{i_Gel}(0) \\ &= \beta \cdot \delta V_{i_Gel_max} \cdot (1 - e^{-\lambda \cdot OH(0)}) \quad \forall OH(0) \geq 0 \end{aligned}$$

Ec. 12

- 15 El índice δ indica una desviación de un valor a partir del valor correspondiente a la normohidratación.

Relación modificada de Guyton

Como BV_{Norm} se corresponde con ECW_{Norm} y $ECW = ECW_{Norm} + OH$, la relación de Guyton ahora se puede trazar a través de la Ec. 11 y la Ec. 12 como se muestra en la Figura 8. Las condiciones iniciales de $ECW(0)$ y $BV(0)$ se muestran para una explicación posterior.

- 20 La Figura 8 representa la relación de Guyton, es decir, BV en relación con ECW .

Sea la función f_1

$$f_1(OH(0)) = \alpha \cdot \beta \cdot OH(0) \quad \forall OH(0) < 0$$

Ec. 13

Y sea la función f_2

$$f_2(OH(0)) = \beta \cdot \delta V_{i_Gel_max} \cdot (1 - e^{-\lambda \cdot OH(0)})$$

25

Ec. 14

Por lo tanto, la Ec. 11 y la Ec. 12 se pueden simplificar a

$$BV(0) = BV_{Norm} + f_1(OH(0)) \quad \forall OH < 0$$

Ec. 15

$$BV(0) = BV_{Norm} + f_2(OH(0)) \quad \forall OH(0) \geq 0$$

Ec. 16

Dinámica del volumen sanguíneo

5 La pendiente del volumen sanguíneo, $d(RBV) / dt$ o $\dot{R}$ se relaciona con la diferencia entre la tasa de llenado, Q_{refill} y la tasa de ultrafiltración, Q_{ufr} y el volumen sanguíneo absoluto BV_0 como

$$\frac{d(RBV(t))}{dt} = \frac{Q_{refill}(t) - Q_{ufr}(t)}{BV_0} = \dot{R}$$

Ec. 17

Suponiendo que la tasa de llenado vascular, $Q_{refill}(t)$ es linealmente proporcional a la diferencia entre el volumen de *EGW* del líquido extracelular y el volumen sanguíneo BV entonces

$$Q_{refill}(t) = [ECW(t) - BV(t) \cdot k_1(0)] \cdot k_r$$

10

Ec. 18

Donde k_r es una constante de llenado específica del paciente (unidades de Tiempo^{-1}) para optimizarse y $k_1(0)$ es una constante de escala adimensional como se indica en la Figura 8. En las condiciones iniciales, $Q_{refill}(t^{0-}) = 0$ y $ECW(t) = ECW(0)$ y $BV(t) = BV(0)$, por lo tanto

$$Q_{refill}(t^{0-}) = 0 = [ECW(0) - BV(0) \cdot k_1(0)] \cdot k_r$$

15

Ec. 19

Por consiguiente

$$k_1(0) = \frac{ECW(0)}{BV(0)} = \frac{ECW_{Norm} + OH(0)}{BV(0)}$$

Ec. 20

20 Introduciendo el volumen sanguíneo relativo, $RBV(t)$ el volumen sanguíneo absoluto inicial, BV_0 , el volumen extracelular normalmente hidratado ECV_{Norm} y la sobrehidratación $OH(t)$, luego la Ec. 18 se puede reescribir:

$$Q_{refill}(t) = [ECV_{Norm} + OH(t) - RBV(t) \cdot (ECW_{Norm} + OH(0))] \cdot k_r$$

Ec. 21

Reorganizando la Ec. 17 para $Q_{refill}(t)$

$$Q_{refill}(t) = \dot{R} \cdot BV_0 + Q_{UFR}(t)$$

25

Ec. 22

Durante el tratamiento, la siguiente relación siempre es cierta:

$$OH(t) = OH(0) - V_u(t)$$

Siendo $V_u(t)$ el volumen de ultrafiltración en un tiempo t durante el tratamiento

Ec. 23

Igualando la Ec. 21 con la Ec. 22 lleva a

$$\begin{aligned} \dot{R} \cdot BV_{Norm} + \dot{R} \cdot f_n(OH(0)) + Q_{UFR}(t) \\ = [ECW_{Norm} + OH(0) - V_u(t) - RBV(t) \cdot (ECW_{Norm} + OH(0))] \cdot k_r \end{aligned}$$

5

Ec. 24

Donde la función f_n se define como sigue:

$$f_n(OH(0)) = f_1 \forall OH(0) < 0 \text{ o } f_n = f_2 \forall OH(0) \geq 0$$

Ec. 25

- 10 Como verificación cruzada, en condiciones iniciales en estado estable ($t=0^-$), $d(RBV) / dt = 0$, $RBV(0) = 1$, $Q_{ufr}(0) = 0$, $V_u(0) = 0$ y ambos lados izquierdo y derecho de la Ec. 24 se igualan a 0 como se esperaba. Existe también un caso especial en $t = 0^+$ (el inicio de la ultrafiltración) donde la Ec. 24 se reduce a

$$\dot{R} \cdot BV_{Norm} + \dot{R} \cdot f_n(OH(0)) + Q_{UFR}(0^+) = 0$$

Ec. 26

- 15 Usando la Ec. 26, $OH(0)$ se puede trazar contra $d(RBV) / dt$ para diferentes valores de la tasa de ultrafiltración $Q_{ufr}(0^+)$ que se muestra en la Figura 9.

Es decir, en particular, la Figura 9 representa una relación entre OH y $d(RBV) / dt$ para diferentes valores de $Q_{ufr}(0)$ en un sujeto de referencia con $MAT = 19,4$ kg y $MLT = 53,6$ kg.

- 20 En la Figura 9, la curva de la izquierda se relaciona con una tasa de ultrafiltración de 1000 ml/h, la curva del medio izquierdo se relaciona con la tasa de ultrafiltración de 750 ml/h, la curva del medio derecho se relaciona con la tasa de ultrafiltración de 500 ml/h y la curva del extremo derecho se relaciona con una tasa de ultrafiltración de 250 ml/h.

Cuando se satura el espacio vascular (volumen máximo sanguíneo) la Ec. 26 se reduce aún más y cuando se reorganiza para la tasa máxima de cambio de RBV , $d(RBV) / dt_{max}$ lleva a:

$$\dot{R}_{max} = \frac{-Q_{ufr}}{BV_{Norm} + \beta \cdot \delta V_{i_Gel_max}} = \frac{-Q_{ufr}}{BV_{max}} \forall OH \geq 0$$

25 Ec. 27

En la ecuación 27, el índice máximo indica los valores máximos respectivos al comienzo del tratamiento.

- 30 En otras palabras, la tasa máxima de cambio en el volumen sanguíneo relativo depende de la tasa de ultrafiltración y del volumen sanguíneo máximo. Esto corresponde a las asíntotas que se implican, es decir, en particular, en la Figura 9. Es evidente también que el límite superior de OH que se puede determinar se limita a aproximadamente de 3 a 7 litros (de acuerdo con la UFR), debido a la alta sensibilidad a $d(RBV) / dt$. Con una mayor tasa de ultrafiltración, la precisión en el cálculo de OH aumenta. En un paciente con un volumen bajo de UF, por ejemplo, un perfil de UF que aumenta la UFR al inicio del tratamiento, descender a valores más bajos a medida que avanza el tratamiento (Véase la Figura 10) ayudará a aumentar la precisión del cálculo de OH y ampliará el rango de OH superior que se puede determinar.

Es decir, como se muestra en la Figura 10, se propone un perfil UF escalonado para permitir que se incremente la UFR al comienzo de la diálisis.

La Ec. 26 se puede resolver para OH(0) produciendo

$$OH(0) = \frac{-1}{\lambda} \cdot \ln \left(\frac{Q_{ufr}(0^+) + \dot{R}(0^+) \cdot BV_{Norm}}{\dot{R}(0^+) \cdot \beta \cdot \delta V_{i_Gel_max}} \right) \forall OH \geq 0$$

5 Ec. 28

$$OH(0) = \frac{-Q_{ufr}(0^+) - \dot{R} \cdot BV_{Norm}}{\dot{R} \cdot \alpha \cdot \beta} \forall OH < 0$$

Ec. 29

La Ec. 26 tiene utilidad obvia ya que no se involucra la constante de recarga k_r . Además la Ec. 26 se podría preparar con un valor que se conoce de OH(0) a partir del BCM y resolverse para el producto $\beta \cdot \delta V_{i_Gel_max}$ para una optimización adicional.

La Ec. 24 contiene dos incógnitas, a saber, la sobrehidratación inicial y la constante de llenado k_r . Usando el BCM para obtener OH(0) como estándar, entonces se puede determinar k_r para un paciente individual como una calibración. Si k_r se supone constante de tratamiento a tratamiento, la Ec. 24 se puede resolver para OH, proporcionando así un método calibrado para determinar la sobrehidratación OH. La Ec. 24 es trascendental y por lo tanto se debe resolver numéricamente. Algunos algoritmos (como Newton Raphson) se podrían derivar para acelerar una solución, pero como el rango probable de OH se conoce generalmente, sería igual de fácil pasar por los valores de OH en incrementos de 0.1L.

Otra opción sería sobredeterminar la Ec. 24, usando valores de RBV(t), $d(RBV) / dt$, $V_u(t)$ y $Q_{ufr}(t)$ en diferentes intervalos de tiempo que permiten calcular OH(0) y k_r . Si bien OH(0) es obviamente de valor único, se podría obtener k_r durante los diferentes pasos del tratamiento, lo que podría ser valioso si k_r cambia con el tiempo debido a las circunstancias del tratamiento, por ejemplo, efectos de la pérdida de calor, vasoconstricción, etc.

REIVINDICACIONES

1. Aparato (400), particularmente con una memoria y un procesador de señales digitales, que comprende:
una primera unidad (401) de determinación configurada para determinar un cambio normalizado de un parámetro sanguíneo (ΔRBV) del individuo durante una sesión de tratamiento;
- 5 una segunda unidad (404) de determinación para determinar un estado de fluidos del individuo,
una unidad (406) de calibración para calibrar el cambio normalizado determinado del parámetro sanguíneo (ΔRBV) basado en el estado de fluidos, el aparato está configurado para realizar un método para la determinación cuantitativa del estado de fluidos o un cambio en el estado de fluidos que comprende los siguientes pasos:
determinar un primer cambio del parámetro sanguíneo (ΔRBV) del individuo durante una primera sesión (101) de
10 tratamiento normalizada mediante el volumen de ultrafiltración y/o la tasa de ultrafiltración de la primera sesión de tratamiento;
determinar un primer estado de fluidos del individuo (102); y calibrar el primer cambio normalizado determinado del parámetro sanguíneo (ΔRBV) basado en el primer estado de fluidos (105)
determinar un cambio adicional del parámetro sanguíneo durante al menos una sesión (207) de tratamiento adicional
15 normalizada mediante el volumen de ultrafiltración y/o la velocidad de ultrafiltración de al menos una sesión de tratamiento adicional; y derivar el estado de fluidos o un cambio en el estado de fluidos a partir del cambio normalizado adicional del parámetro sanguíneo.
2. Aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la unidad (406) de calibración se adapta además para
20 realizar un método que comprende además un paso de determinar un segundo cambio normalizado del parámetro sanguíneo (ΔRBV) y un segundo estado de fluidos durante una segunda sesión (103) de tratamiento, en la que la calibración del cambio del parámetro sanguíneo (ΔRBV) se basa en el primer y segundo cambio normalizado del parámetro sanguíneo (ΔRBV) y en el primer y segundo estado de fluidos.
3. Aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el parámetro sanguíneo es un volumen sanguíneo relativo (RBV) y/o la concentración de hemoglobina en la sangre.
- 25 4. Aparato de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en el que la sesión de tratamiento es una sesión de tratamiento de diálisis y/o ultrafiltración.
5. Aparato, de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, configurado para realizar un paso adicional de aproximación al cambio del parámetro sanguíneo (ΔRBV) mediante una regresión (104) polinomial, preferiblemente de primer orden.
- 30 6. Aparato de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la calibración comprende la determinación de al menos una constante C y/o un coeficiente k de un polinomio.
7. Aparato de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en el que el estado de fluidos se determina mediante una evaluación de una composición sanguínea del individuo.
- 35 8. Combinación de una base de datos y un aparato de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, configurada para realizar un método en el que un primer y/o segundo estado de fluidos, un estado de fluidos actualizado, un estado de fluidos normal, un peso de normohidratación o cualquier otro dato obtenido a lo largo de una sesión de tratamiento se transfiere a la base de datos a través de una conexión de datos.
9. Combinación de una base de datos y un aparato de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la base de datos se opera en un servidor central.
- 40 10. Combinación de una base de datos y un aparato de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9, en el que los datos transferidos se procesan de manera tal que las estadísticas y/o conclusiones para el tratamiento del paciente y/o un grupo específico de pacientes, en particular pacientes con parámetros sanguíneos comparables, se puede derivar.
11. Aparato de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, adaptado para determinar la dosificación de un medicamento, preferiblemente de preparaciones de EPO, sodio y/o hierro, a partir del estado de fluidos y/o cualquier
45 otro dato obtenido a lo largo de la sesión de tratamiento.
12. Aparato de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7 u 11, en el que el estado de fluidos se determina mediante espectroscopia de bioimpedancia del individuo.
13. Medio legible por ordenador que comprende instrucciones para la ejecución de un método para calibrar un parámetro sanguíneo de un individuo (100) que comprende los siguientes pasos:

determinar un primer cambio del parámetro sanguíneo (ΔRBV) del individuo durante una primera sesión (101) de tratamiento normalizada mediante el volumen de ultrafiltración y/o la tasa de ultrafiltración de la primera sesión de tratamiento;

5 determinar un primer estado de fluidos del individuo (102); y calibrar el primer cambio normalizado determinado del parámetro sanguíneo (ΔRBV) basado en el primer estado (105) de fluido,

determinar un cambio adicional del parámetro sanguíneo durante al menos una sesión (207) de tratamiento adicional normalizada mediante el volumen de ultrafiltración y/o la velocidad de ultrafiltración de al menos una sesión de tratamiento adicional; y

10 derivar el estado de fluidos o un cambio en el estado de fluidos del individuo a partir del cambio normalizado adicional del parámetro sanguíneo cuando las instrucciones se ejecutan en un aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

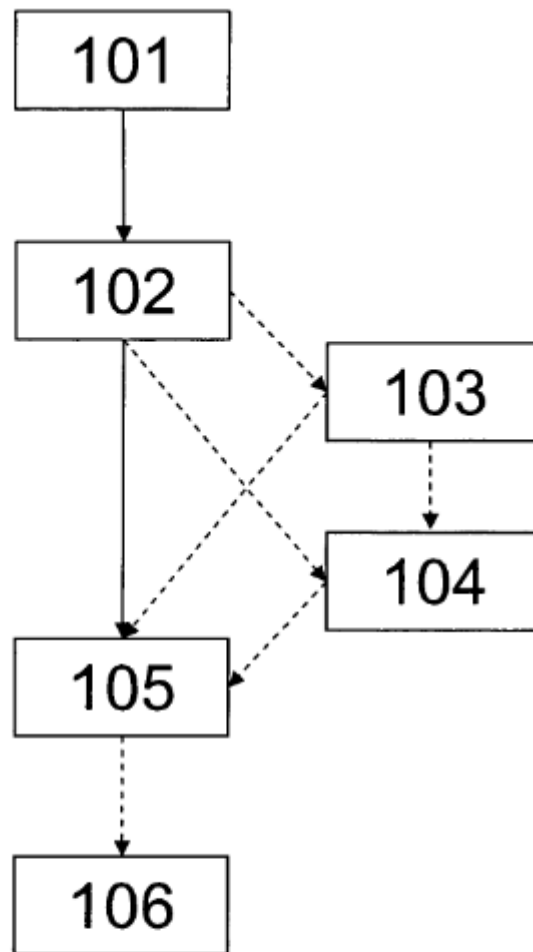


Fig. 1

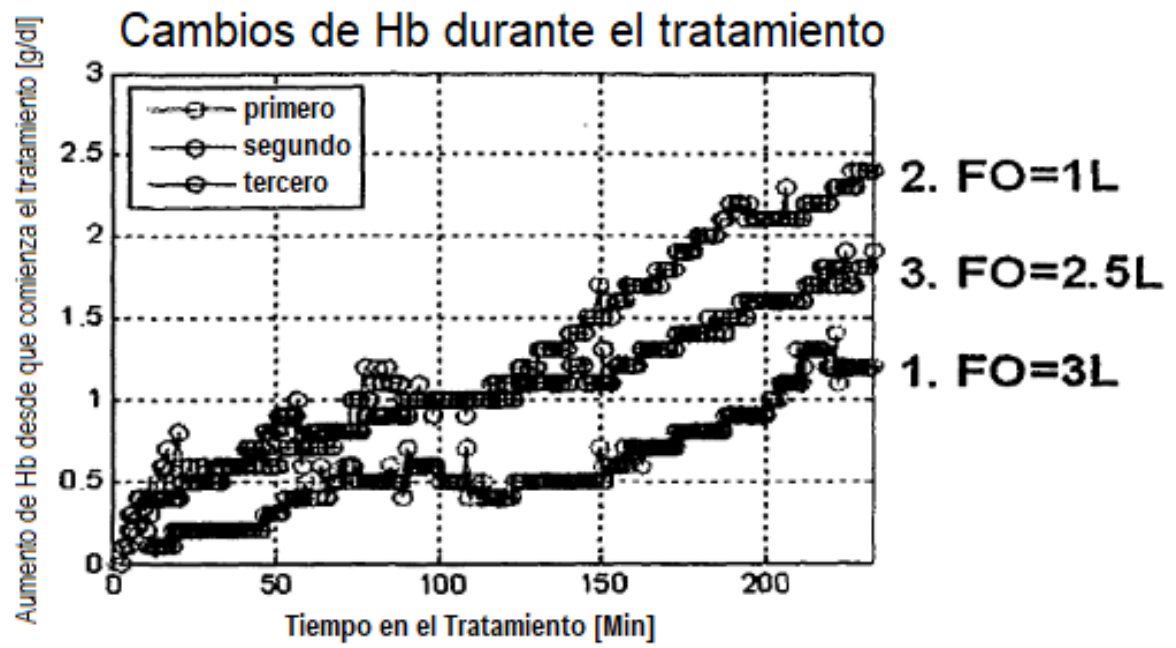


FIG. 2

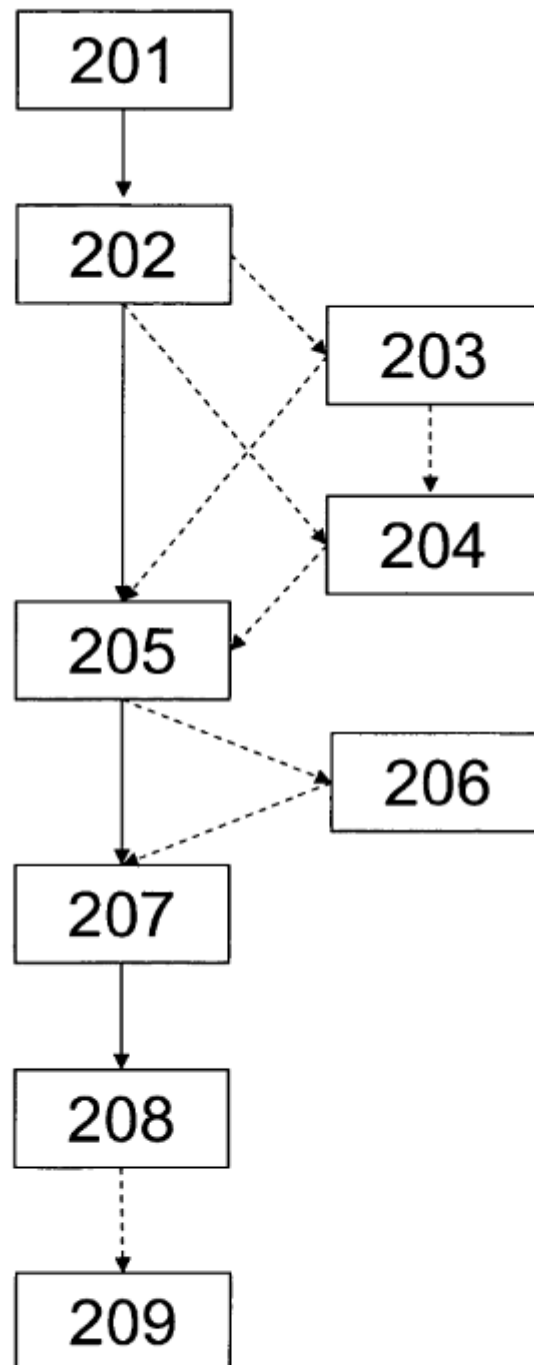


Fig. 3

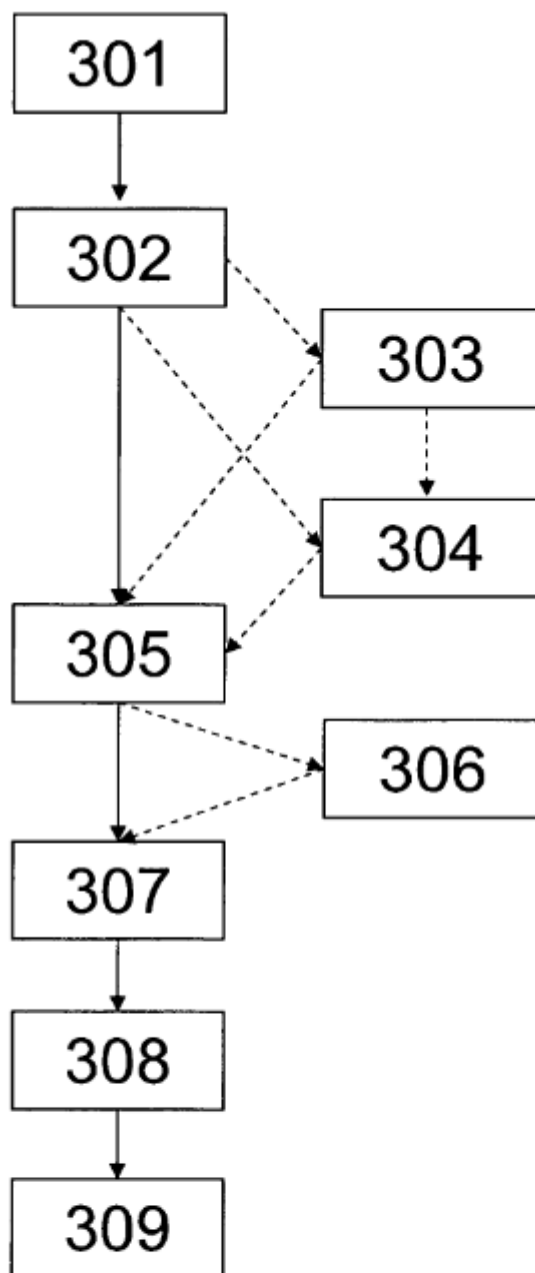


Fig. 4

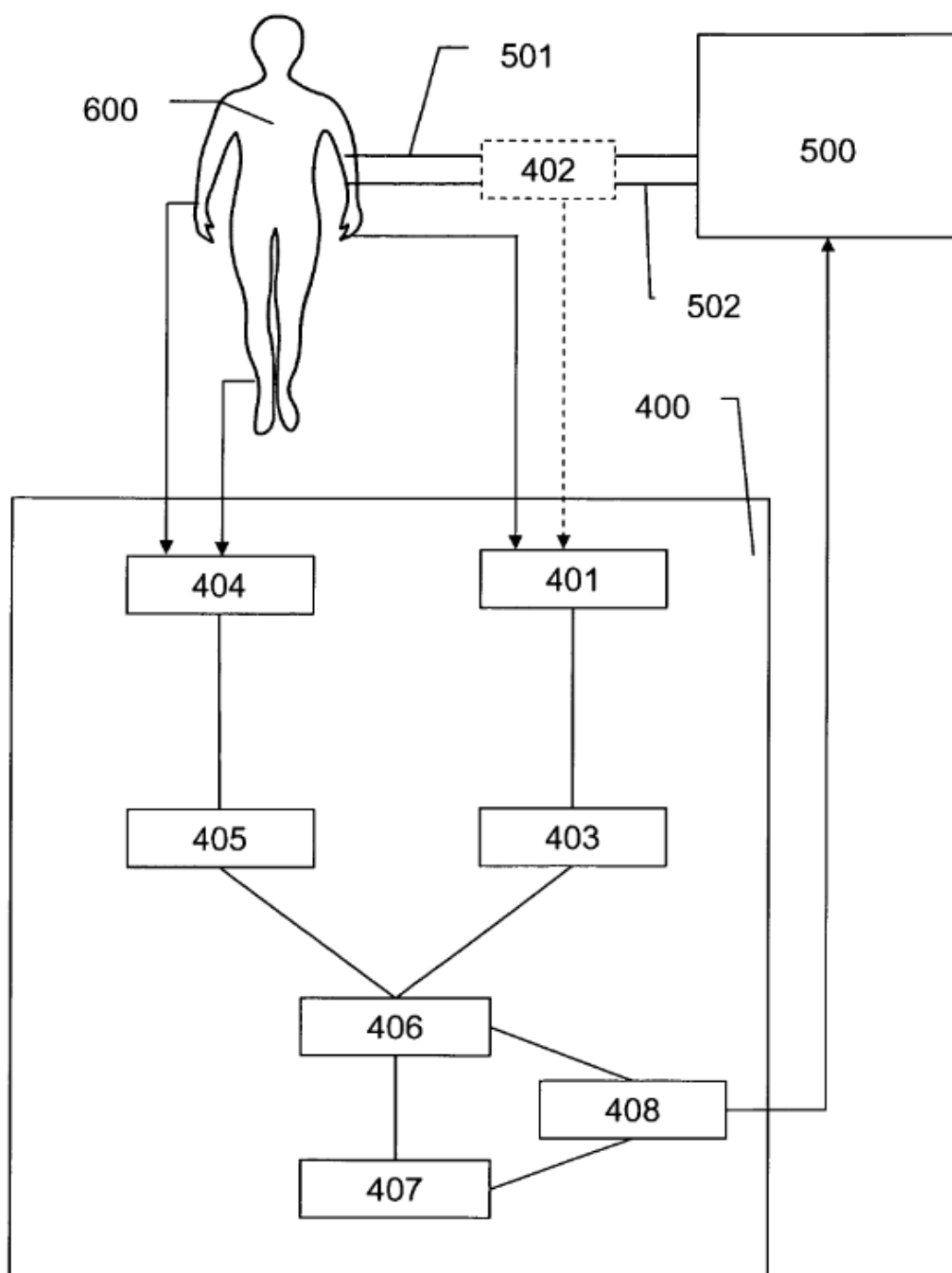


Fig. 5

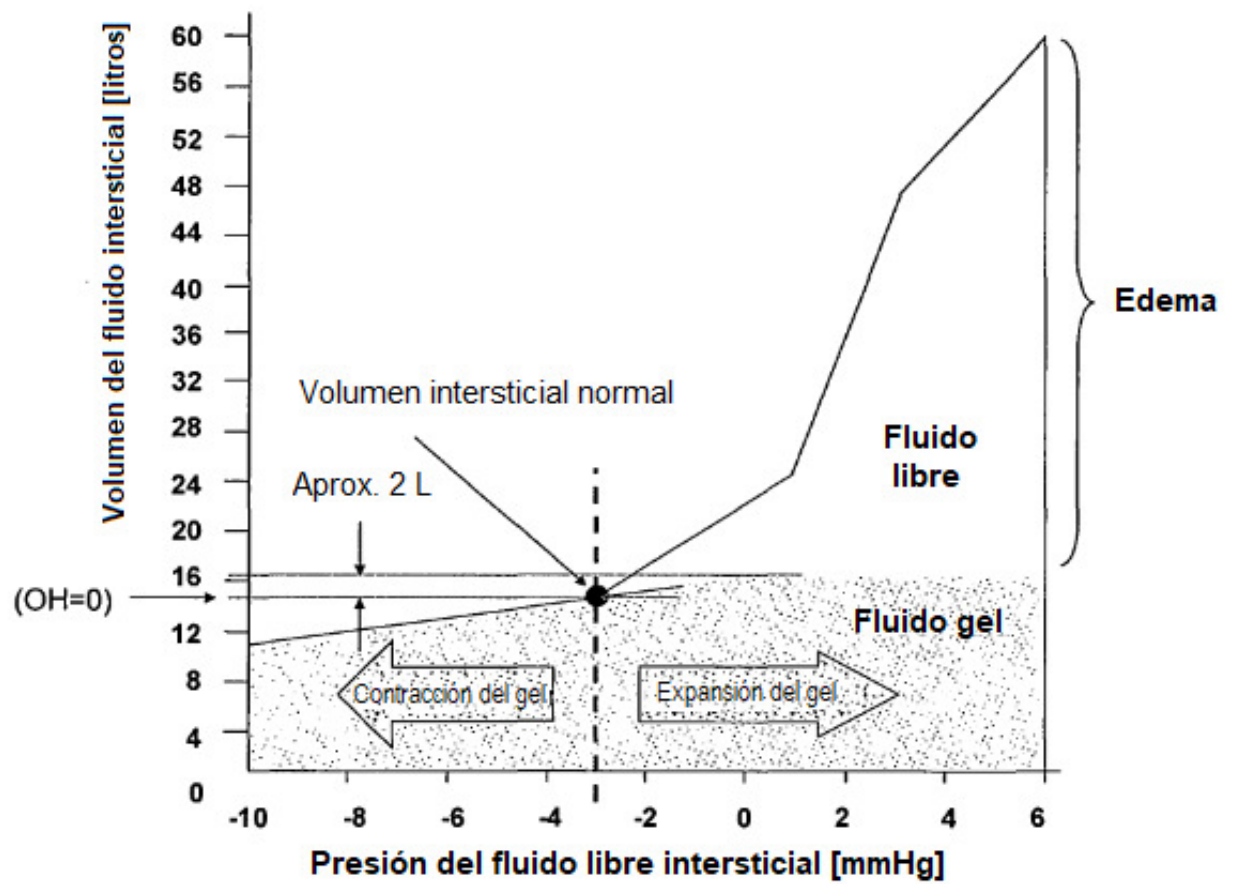


Fig. 6

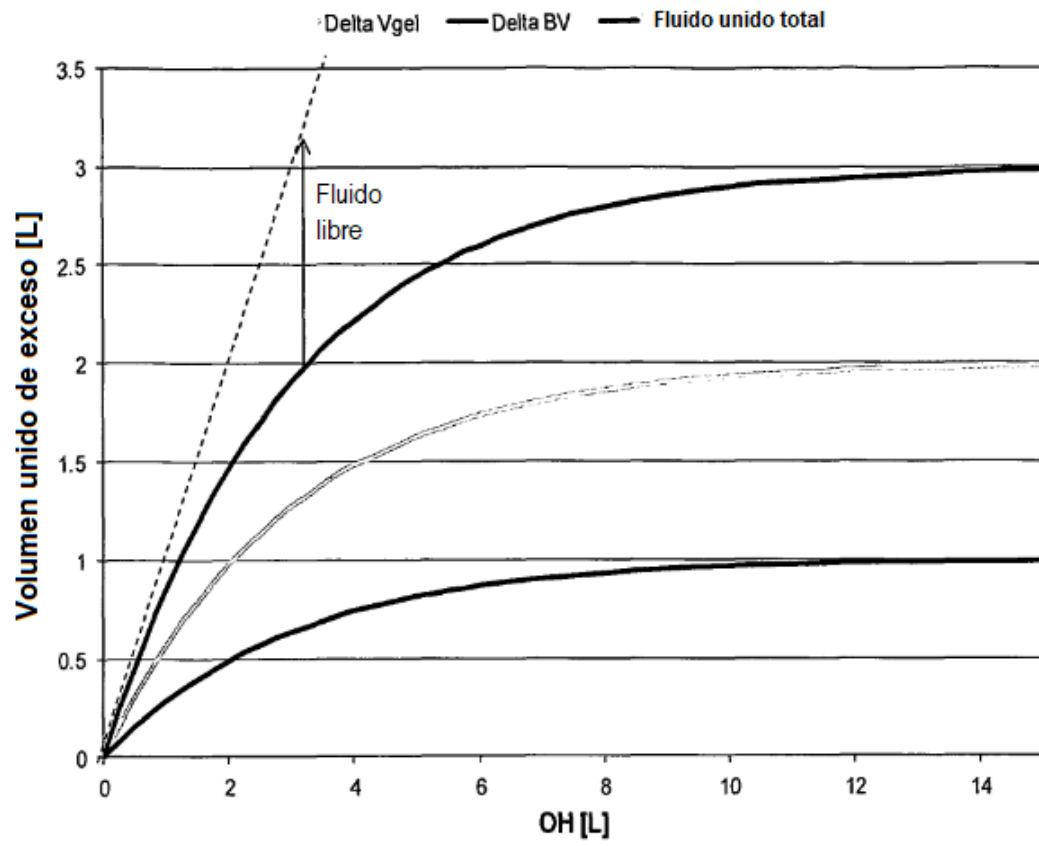


Fig. 7

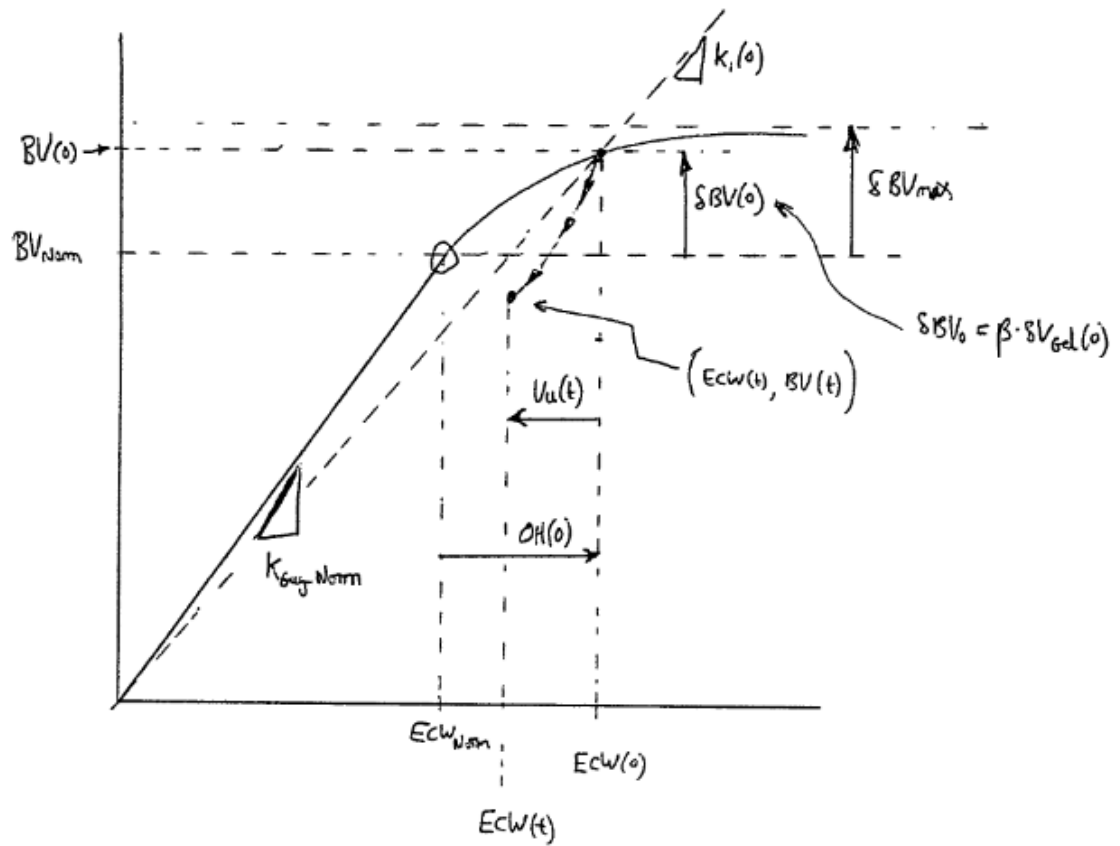


Fig. 8

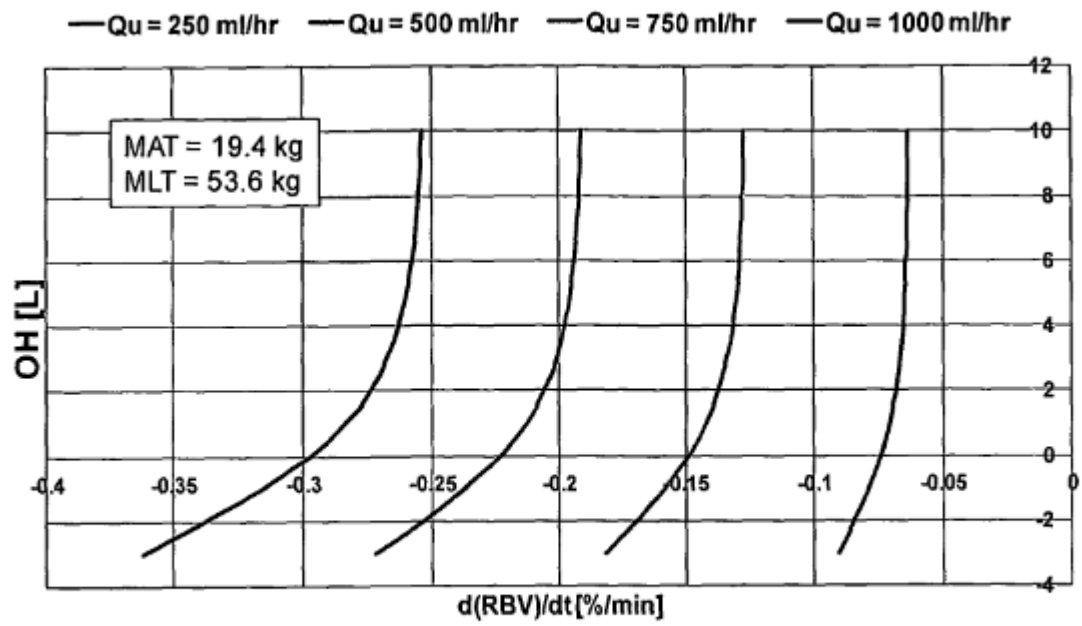


Fig. 9



Fig. 10