

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 765 724**

51 Int. Cl.:

A61M 1/16 (2006.01)

A61M 1/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.08.2015 PCT/EP2015/001690**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.02.2016 WO16026569**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.08.2015 E 15754118 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2019 EP 3183013**

54 Título: **Máquina de diálisis con la capacidad de determinar una propiedad predialítica en la sangre de un paciente de diálisis**

30 Prioridad:

20.08.2014 DE 102014012423

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

10.06.2020

73 Titular/es:

**FRESENIUS MEDICAL CARE DEUTSCHLAND
GMBH (100.0%)**

**Else-Kröner-Strasse 1
61352 Bad Homburg, DE**

72 Inventor/es:

MAIERHOFER, ANDREAS

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 765 724 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

Máquina de diálisis con la capacidad de determinar una propiedad predialítica en la sangre de un paciente de diálisis

La invención se refiere a una máquina de diálisis con un circuito sanguíneo extracorpóreo, un circuito de dializado, un dializador y una unidad de computación, estando dispuesto en el circuito de dializado al menos un sensor para determinar una propiedad del dializado. La unidad de computación tiene la capacidad de estimar una propiedad predialítica en la sangre de un paciente de diálisis.

La concentración de iones de sodio en el plasma sanguíneo de un paciente de diálisis es un parámetro de diagnóstico importante, que puede llevar al médico a realizar más exámenes así como a adaptar tanto el régimen de diálisis como la terapia con medicamentos (por ejemplo, con diuréticos, para el control de la glucemia, etc.). Además, la mortalidad y la morbilidad se correlacionan con la variabilidad de la concentración predialítica de iones de sodio en el plasma sanguíneo. Los análisis de sangre para determinar la concentración de iones de sodio en el plasma sanguíneo son complejos y costosos y, por eso, casi nunca se llevan a cabo con la suficiente frecuencia. *Goureau et al.* ("Evaluation of plasma sodium concentration during hemodialysis by computerization of dialysate conductivity", *ASAIO Transactions*, vol. 36, n.º 3, julio de 1990) revela una máquina de diálisis con dos sensores de conductividad en el circuito de dializado para determinar una concentración de iones de sodio en el plasma sanguíneo del paciente de diálisis.

El documento EP0291421 A1 revela una máquina de diálisis con dos sensores de conductividad en el circuito de dializado y una unidad de computación, que está configurada de tal manera que valores de medición de conductividad determinados aguas arriba del dializador en un primer momento y aguas abajo del dializador en un momento posterior se aprovechan como pares de valores para determinar la concentración de iones de sodio en la sangre del paciente.

En el estado de la técnica, se conocen aproximaciones de la concentración de iones de sodio predialítica en el plasma sanguíneo a partir de mediciones de conductividad en el dializado durante la diálisis, que son posibles sin esfuerzo adicional, pero que son imprecisas y solo indican una aproximación para un momento en el que la concentración de iones de sodio en el plasma sanguíneo bajo la influencia de la diálisis ya ha cambiado significativamente.

Estos métodos se basan en el hecho de que, durante un tratamiento de diálisis, los electrolitos en la sangre están en equilibrio con aquellos en el dializado a través del contacto en el dializador. A causa de la conservación de la masa, si se conocen las concentraciones de sustancia \tilde{c}_{di} y \tilde{c}_{do} en el lado del dializado aguas arriba y aguas abajo del dializador, del flujo de dializado a través del dializador Q_d , del flujo de sustitución Q_s , de la tasa de UF Q_f y de la depuración K , es posible calcular la concentración de sustancia \tilde{c}_{bi} en el lado de entrada de sangre. En *M. Gross et al.*, "Online clearance measurement in high-efficiency hemodiafiltration", *Kidney International*, 72, pág. 1550 y ss., se indica una fórmula general para el balance de masa en el caso de tratamientos de HD y HDF:

$$\tilde{c}_{do}(t) = \left(1 - \frac{K}{Q_d + Q_s + Q_f}\right) \tilde{c}_{di}(t) + \frac{K \tilde{c}_{bi} - \frac{d}{dt}M(t)}{Q_d + Q_s + Q_f} \quad [1]$$

La conversión después de \tilde{c}_{bi} da como resultado en el estado estacionario $d/dt M(t)=0$:

$$\tilde{c}_{bi} = \tilde{c}_{di} + \frac{Q_d + Q_s + Q_f}{K} (\tilde{c}_{do} - \tilde{c}_{di}) \quad [2]$$

La concentración de iones de sodio en el líquido de diálisis \tilde{c}_d^{Na} se correlaciona enormemente con la conductividad compensada por temperatura c_d del fluido de diálisis.

En las máquinas de diálisis con la posibilidad de una medición de depuración basada en la conductividad, la conductividad del dializado puede medirse continuamente aguas arriba y aguas abajo del dializador. En este sentido, al mismo tiempo en momentos equidistantes t_i puede realizarse un almacenamiento de los valores de conductividad $c_{di}(t_i)$ y $c_{do}(t_i)$ en una unidad de almacenamiento. Aparatos de diálisis con la capacidad de una medición de depuración basada en conductividad se revelan, por ejemplo, en los documentos EP 2 413 991 A1 o EP 1 108 438 B1. Aparte de eso, hay aparatos de diálisis que tienen la capacidad de almacenar en los momentos t_i el flujo de dializado $Q_d(t_i)$, el flujo sanguíneo $Q_b(t_i)$, el flujo de sustitución $Q_s(t_i)$ y la tasa de ultrafiltración $Q_f(t_i)$, y así posteriormente determinar la depuración $K(t_{yo})$ en cualquier momento t_i . Un aparato de diálisis de este tipo se revela, por ejemplo, en el documento EP 1 062 960 B1. Con ello, puede calcularse la conductividad equivalente $c_{bi}(t_i)$ en la entrada de sangre en el momento t_i :

$$c_{bi}(t_i) = c_{di}(t_i) + \frac{Q_d(t_i) + Q_s(t_i) + Q_f(t_i)}{K(t_i)} (c_{do}(t_i) - c_{di}(t_i)) \quad [3]$$

En la práctica, sin embargo, la determinación de $c_{bi}(t_i)$ no es posible con una precisión significativa por diversas razones, pues en primer lugar existe un contacto entre la sangre y el dializado solo después de la conexión del paciente a través del dializador, de manera que existe una correlación entre c_{do} y c_{bi} . Inmediatamente después del inicio de la diálisis, la c_{bi} calculada es así o bien igual a C_{di} (en caso de que hubiese tenido lugar una equilibración entre el líquido de diálisis y la solución de enjuague del lado de la sangre en la fase de preparación) o bien contiene un valor aleatorio desde el momento en el que la sangre y la solución de enjuague se mezclan después de conectar al paciente hasta que un detector situado en el conducto de retorno del lado de la sangre detecta la presencia de sangre.

Si se tiene en cuenta un tiempo de flujo constante t_F entre los sensores de conductividad que determinan c_{di} y c_{do} y c_{bi} se calcula de acuerdo con

$$c_{bi}(t_j) = c_{di}(t_j) + \frac{Q_d(t_j) + Q_s(t_j) + Q_f(t_j)}{K(t_j)} (c_{do}(t_j) - c_{di}(t_j))$$

con $t_j = t_i + t_F$, entonces se tienen más en cuenta por ello variaciones en c_{di} , que repercuten de manera desplazada temporalmente en c_{do} . Véase en este contexto la comparación de las curvas $c_{bi}(t_F)$ y c_{bi} en la figura 1.

Sin embargo, precisamente al inicio del tratamiento, c_{di} y c_{do} son inestables. La conductividad c_{di} se modifica, por ejemplo, debido al cambio en la concentración de bicarbonato después del final de la reducción de bicarbonato en la preparación (compárese la figura 2, campo n.º 1, donde puede reconocerse la modificación de c_{di} como consecuencia de la modificación en la concentración de bicarbonato en el dializado de 24 a 32 mmol/l) o mediante el ajuste por parte del usuario o regulaciones automáticas de la concentración de iones de sodio en el dializado. La conductividad c_{do} se ve influenciada por el acoplamiento con la sangre del paciente. En este sentido, precisamente al inicio de la diálisis, tienen lugar modificaciones importantes en la concentración debido al intercambio difusivo, puesto que los mayores gradientes están presentes en este momento. La infusión de solución de enjuague al conectar o después de la administración de medicamentos en el sistema de tubos de sangre da asimismo como resultado modificaciones a corto plazo de c_{do} . Debido a la inercia del sistema, modificaciones en las tasas de bombeo (por ejemplo, modificación de la tasa de bombeo de sangre por parte del usuario o de manera automatizada para optimizar el flujo sanguíneo teniendo en cuenta la presión arterial y venosa, adaptaciones de la tasa de sustitución por parte del usuario o por regulaciones automatizadas, variaciones o paradas de la bomba en la ejecución automatizada de pruebas del sistema, etc.) también da como resultado fluctuaciones retardadas en c_{do} (compárese la figura 2, campo n.º 2, donde se muestra la modificación del flujo sanguíneo, de dializado y de sustitución al comienzo del tratamiento; así como la figura 2, campo n.º 3, donde se muestra la modificación automatizada del flujo de sustitución a través de la máquina). Las autocomprobaciones de la máquina y los circuitos de derivación, en los cuales el flujo de dializado se deriva pasando el dializador, evitan la determinación de c_{bi} (compárese la figura 2, campo n.º 4) debido a la ausencia de acoplamiento a la sangre del paciente y las inestabilidades provocadas por ello. Tampoco es posible una determinación de c_{bi} durante las variaciones de conductividad en curso para determinar la depuración (por ejemplo, por OCM, Diascan o similares) (compárese la figura 2, campo n.º 5). Las modificaciones de la depuración $K(t_j)$ provocadas por la modificación de los parámetros de flujo también da como resultado fluctuaciones en c_{bi} .

Si ahora c_{bi} se calcula como se ha descrito anteriormente, entonces las inestabilidades mencionadas en los primeros 10 minutos de la diálisis dan como resultado fluctuaciones en el c_{bi} calculado, que pueden corresponder fácilmente a fluctuaciones de concentración de más de 5 mmol/l (véase en este contexto la comparación de las curvas $c_{bi}(t_F)$ y c_{bi} en la figura 1). Con ello, el valor determinado de esta manera es inutilizable como magnitud de entrada para determinar un sucedáneo para la concentración de iones de sodio predialítica en el plasma sanguíneo del paciente de diálisis o su fluctuación.

Por eso, la presente invención se basa en el objetivo de encontrar una posibilidad de poder indicar un sucedáneo para la concentración de iones predialítica, preferentemente concentración de iones de sodio, en el plasma sanguíneo sin costes adicionales en cada tratamiento de diálisis con suficiente precisión.

Ante este trasfondo, la invención se refiere a una máquina de diálisis con un circuito sanguíneo extracorpóreo, un circuito de dializado, un dializador y una unidad de computación, estando dispuesto en el circuito de dializado al menos un sensor para determinar una propiedad del dializado. De acuerdo con la invención, está previsto que la unidad de computación esté configurada de tal manera que, durante una fase inicial del tratamiento de diálisis, se definan intervalos de evaluación temporal en los cuales se cumplen todos los criterios de estabilidad de un grupo predeterminado. De acuerdo con la invención, la unidad de computación está configurada, aparte de eso, de tal manera que la concentración determinada por el al menos un sensor se aprovecha para determinar una propiedad

predialítica de la sangre del paciente, teniendo en cuenta en esta determinación solo aquellos valores de medición que se han determinado dentro de estos intervalos de evaluación temporal.

5 Así, los intervalos temporales dentro de la fase inicial del tratamiento de diálisis que se encuentran fuera de los intervalos de evaluación temporales no se aprovechan para determinar la propiedad predialítica de la sangre del paciente. Así, la invención prevé que no se aprovechan todos los valores de medición determinados en la fase inicial del tratamiento de diálisis, sino solo una parte de estos valores de medición (por ejemplo, menos del 60 %, 50 % o 40 % de los valores de medición determinados durante la fase inicial del tratamiento de diálisis). Los intervalos temporales fuera de la fase inicial del tratamiento de diálisis preferentemente no se aprovechan para determinar la propiedad predialítica de la sangre del paciente.

10 Según el estado actual de la técnica y la práctica común en el funcionamiento de la diálisis, tanto la concentración de iones de sodio en el plasma sanguíneo del paciente en comparación con otros electrolitos es una magnitud preferente, como la determinación de los mismos mediante mediciones de conductividad, es un procedimiento preferente. En este aspecto, en una forma de realización, está previsto que la máquina de diálisis comprenda un primer sensor de conductividad aguas arriba del dializador y un segundo sensor de conductividad aguas abajo del dializador, y que los valores de medición determinados de la conductividad del dializado aguas arriba y aguas abajo del dializador se aprovechen para determinar la concentración de iones predialítica en el plasma sanguíneo del paciente de diálisis, teniendo en cuenta en esta determinación solo aquellos valores de medición de conductividad que se han determinado dentro de los intervalos de evaluación temporal. Preferentemente, la concentración de iones predialítica que se va a determinar en el plasma sanguíneo del paciente de diálisis es la concentración de iones de sodio predialítica en el plasma sanguíneo del paciente de diálisis. También es concebible la determinación de otras concentraciones de iones predialíticos en el plasma sanguíneo del paciente, por ejemplo, la concentración de iones de potasio en el contexto del concepto inventivo.

25 Sin embargo, el procedimiento descrito en la forma de realización mencionada anteriormente y en los ejemplos de realización para sodio y mediciones de conductividad también se puede extender a todas las otras sustancias en las cuales, a partir de una medición de concentración del lado de diálisis, pueden deducirse magnitudes del lado de sangre con depuración conocida. Para ello, se requieren entonces sensores correspondientes.

30 De acuerdo con la invención, se realiza una determinación de la propiedad predialítica de la sangre del paciente en una fase inicial del tratamiento, en la que modificaciones de, por ejemplo, la concentración de iones en el plasma sanguíneo del paciente de diálisis puede haberse realizado o bien solo dentro de un intervalo limitado o bien de una manera en su mayor parte predecible por consideraciones fisiológicas. A este respecto, no se tienen en cuenta durante la evaluación intervalos en el transcurso del tratamiento en los cuales no es posible ninguna determinación fiable de la propiedad predialítica de la sangre del paciente. Con ello, se logra una precisión aumentada.

35 En una forma de realización, valores de medición de varios y preferentemente todos los intervalos de evaluación temporal se aprovechan para la estimación aritmética de la propiedad predialítica de la sangre del paciente. Así, puede lograrse una mayor precisión en el contexto de una determinación regresiva (descrita con más detalle posteriormente) de la propiedad predialítica de la sangre del paciente.

40 La fase inicial del tratamiento de diálisis puede finalizar después de transcurrir una duración del tratamiento preajustada (el tratamiento de diálisis comienza en cuanto la sangre circula a través del circuito sanguíneo extracorpóreo y se pone en contacto con el dializado en el dializador). Aparte de eso, es concebible que la fase inicial del tratamiento de diálisis finalice cuando se ha alcanzado una determinada eficiencia del tratamiento (por ejemplo, un valor de Kt/V de 0,3). Los valores ejemplares comprenden una duración de fase inicial de 30 minutos, 20 minutos, 10 minutos o 5 minutos. La consideración subyacente es que la fase inicial del tratamiento de diálisis se determina a partir del tiempo durante el cual las modificaciones de, por ejemplo, la concentración de iones en la sangre del paciente de diálisis puede haberse realizado o bien solo dentro de un intervalo limitado o bien de una manera en su mayor parte predecible por consideraciones fisiológicas. Este tiempo puede seleccionarse correspondientemente a valores empíricos de manera global o específica del paciente.

El grupo predeterminado de criterios de estabilidad comprende al menos un criterio de estabilidad y preferentemente varios criterios de estabilidad.

50 Pueden obtenerse criterios de estabilidad adecuados, por ejemplo, comparando una magnitud determinada por medición con un valor umbral. Un ejemplo es la fluctuación de la conductividad del dializado aguas arriba y/o aguas abajo del dializador. Otro ejemplo es la tasa de cambio de la conductividad del dializado aguas arriba y/o el dializador (expresado, por ejemplo, como pendiente en línea recta en el diagrama de conductividad/tiempo). Por ejemplo, la desviación estándar y/o la tasa de cambio (por ejemplo, utilizando los valores de medición de los últimos 30 o 60 segundos) puede compararse con un valor umbral. Si la desviación estándar y/o la tasa de cambio es menor que el valor umbral, este criterio de estabilidad se cumple y el período en el que se obtuvieron los valores de medición más recientes (por ejemplo, los últimos 30 o 60 segundos) queda dentro de un intervalo de evaluación temporal, sujeto al cumplimiento de cualquier otro criterio de estabilidad. Los valores de medición obtenidos durante

este período se aprovechan para determinar la concentración de iones predialítica en el plasma sanguíneo del paciente de diálisis. Si la desviación estándar y/o tasa de cambio es mayor que el valor umbral, este criterio de estabilidad no se cumple y el período en el que se obtuvieron los valores de medición más recientes queda fuera del intervalo de evaluación temporal. Los valores de medición no se aprovechan para la determinación.

- 5 Aparte de eso, la distancia temporal a determinados sucesos es apropiada como criterio de estabilidad. Puede cumplirse un criterio de estabilidad, por ejemplo, si un cierto tiempo de bloqueo ha expirado después de un cierto suceso. El tiempo de bloqueo queda fuera del intervalo de evaluación temporal. Los valores de medición obtenidos durante este período no se aprovechan para determinar la concentración de iones predialítica en el plasma sanguíneo del paciente de diálisis. Los valores de medición obtenidos después de transcurrir el tiempo de bloqueo se aprovechan para la estimación, sujetos al cumplimiento de cualquier otro criterio de estabilidad.

15 Ejemplos de sucesos que pueden desencadenar un tiempo de bloqueo comprenden modificaciones del flujo de dializado, del flujo sanguíneo, del flujo de sustitución, de la tasa de UF, de la composición del dializado (concentración de iones de sodio o concentración de bicarbonato, cambio de concentrado, etc.). Las modificaciones pueden provocarse por especificaciones modificadas por el usuario o por ajustes automatizados. Otros ejemplos de sucesos que pueden desencadenar un tiempo de bloqueo comprenden circuitos de derivación y las paradas de la bomba, por ejemplo, cuando la solución de enjuague se infunde en el circuito sanguíneo extracorpóreo, autocomprobaciones del sistema (prueba de mantenimiento de presión) o como consecuencia de acciones del usuario (apertura de puertas y cubiertas). El tiempo de bloqueo puede ser inferior a 2 minutos, por ejemplo, entre 15 y 90 segundos o entre 30 y 60 segundos. Puede seleccionarse de manera diferente para diferentes sucesos. Por ejemplo, el tiempo de bloqueo puede ascender a 60 segundos después de un circuito de derivación y a 30 segundos después de una modificación del flujo de dializado. También puede tenerse en cuenta el alcance de la modificación (por ejemplo, 30 segundos si el flujo de dializado cambia en menos de 300 ml/min y 60 segundos si cambia en más de 300 ml/min).

25 Ante el trasfondo mencionado al principio, la invención se refiere, aparte de eso, a una máquina de diálisis con un circuito sanguíneo extracorpóreo, un circuito de dializado, un dializador y una unidad de computación, estando dispuesto en el circuito de dializado un primer sensor aguas arriba del dializador y un segundo sensor aguas abajo del dializador. De acuerdo con la invención, la unidad de computación está configurada de tal manera que valores de medición determinados aguas arriba del dializador en un primer momento y aguas abajo del dializador en un segundo momento posterior se aprovechan como pares de valores correspondientes para determinar una propiedad predialítica de la sangre del paciente, aproximándose el desfase temporal entre el primer y segundo momento al tiempo de flujo del dializado entre el primer y el segundo sensor o correspondiéndose a este.

35 En este aspecto, de acuerdo con la invención, durante la determinación de la propiedad predialítica de la sangre del paciente se tiene en cuenta el tiempo de flujo del dializado entre los dos sensores de conductividad. Si aparecen mayores fluctuaciones en la conductividad de la solución de diálisis, entonces por el desfase temporal que necesita la solución de diálisis pasar a través del dializador puede producirse un error al determinar la propiedad predialítica de la sangre del paciente, porque la diferencia ya no refleja correctamente la modificación de la concentración en el filtro. Este error se reduce teniendo en cuenta el tiempo de flujo.

40 En una forma de realización, en el caso del primer y segundo sensor, se trata de sensores de conductividad, y la unidad de computación está configurada de tal manera que, en el caso de los valores de medición determinados, se trata de las conductividades del dializado aguas arriba y aguas abajo del dializador, y estas conductividades se aprovechan como pares de valores correspondientes para determinar la concentración de iones predialítica, preferentemente la concentración de iones de sodio, en el plasma sanguíneo del paciente de diálisis.

45 En una forma de realización, está previsto que la medida de acuerdo con la invención de tener en cuenta el tiempo de flujo del dializado entre los dos sensores y la medida de acuerdo con la invención de seleccionar intervalos de evaluación temporal dentro de la fase de tratamiento inicial se empleen en combinación sobre la base de criterios de estabilidad.

El desfase temporal se adapta preferentemente siempre que la velocidad de flujo del dializado se modifique en el transcurso del tratamiento.

50 En una forma de realización, el desfase temporal puede calcularse a partir del volumen del sistema hidráulico entre los dos sensores (volumen de las secciones de conducto y de la cámara de dializado del dializador) y el flujo de dializado en volumen por tiempo.

55 Como alternativa, el desfase temporal puede determinarse sobre la base de la diferencia temporal entre la detección de un fallo (por ejemplo, un breve aumento de la concentración) en el primer y segundo sensor. En este caso, puede estar previsto que después de una modificación de la velocidad de flujo del dializado no se realice ninguna nueva determinación del desfase temporal mediante la detección de un fallo, sino que el desfase temporal se actualice por

extrapolación teniendo en cuenta las velocidades de flujo antiguas y nuevas.

5 En una forma de realización para determinar la concentración de iones predialítica en el plasma sanguíneo del paciente de diálisis, está previsto que se determine una conductividad equivalente de plasma predialítica mediante los valores de conductividad determinados aguas arriba y aguas abajo del dializador, y que la concentración de iones en el plasma del paciente de diálisis se determine posteriormente a partir de la conductividad equivalente de plasma predialítica. Esto puede realizarse mediante las operaciones matemáticas mencionadas al principio y posteriormente en el ejemplo de realización.

10 En una forma de realización para determinar la concentración de iones predialítica en el plasma sanguíneo del paciente de diálisis, está previsto que la conductividad equivalente de plasma predialítica se determine por extrapolación de las conductividades equivalentes de plasma actuales, que se determinan para los intervalos de evaluación temporal y/o teniendo en cuenta el desfase temporal de los valores de conductividad aguas arriba y aguas abajo del dializador. A este respecto, por ejemplo, puede estar prevista una interpolación dependiente del tiempo, pudiendo realizarse la regresión de los datos como función del tiempo a un polinomio de grado n . Grados preferentes son $n=0$ (formación de valor medio) y $n=1$ (regresión lineal). Otra posibilidad es usar una función no lineal, por ejemplo, para modelar un aumento o disminución exponencial de la concentración de iones de sodio como función del tiempo. En lugar de una interpolación dependiente del tiempo, también puede estar prevista una interpolación basada en otro parámetro, por ejemplo, una regresión de los datos como función del valor Kt/V . Esto puede realizarse mediante las operaciones matemáticas mencionadas al principio y posteriormente en el ejemplo de realización.

20 Como alternativa, para determinar la concentración de iones predialítica en el plasma sanguíneo del paciente de diálisis, es concebible que se determine concentración de iones predialítica por extrapolación de concentraciones de iones actuales, que se determinan para los intervalos de evaluación temporal y/o teniendo en cuenta el desfase temporal de los valores de conductividad aguas arriba y aguas abajo del dializador.

25 Aparte de eso, la divulgación considera un procedimiento de diálisis que puede llevarse a cabo mediante una máquina de diálisis de acuerdo con la invención y procesa las etapas de la rutina almacenada en la unidad de computación.

En el caso de la máquina de diálisis de acuerdo con la invención, puede tratarse, por ejemplo, de una tal para la hemodiálisis, la hemodiafiltración o la hemofiltración.

30 Detalles y ventajas adicionales de la invención se deducen de las figuras adjuntas y mediante los ejemplos de realización descritos a continuación. En las figuras muestran:

- figura 1: un diagrama de la conductividad del plasma calculada con y sin tener en cuenta el tiempo de flujo t_F ;
- figura 2: un diagrama del transcurso temporal de conductividades, flujos y depuración calculada;
- figura 3: una representación esquemática de una máquina de diálisis de acuerdo con la invención con la capacidad de estimar la concentración de iones de sodio predialítica en el plasma sanguíneo de un paciente de diálisis;
- 35 figura 4: un diagrama que muestra un ajuste de la conductividad del plasma cuando se aplica frente a la duración del tratamiento; y
- figura 5: un diagrama que muestra un ajuste de la conductividad del plasma cuando se aplica frente a la dosis de diálisis Kt/V .

40 La figura 3 muestra una representación esquemática de una forma de realización de una máquina de diálisis de acuerdo con la invención con la capacidad de estimar la concentración de iones de sodio predialítica en el plasma sanguíneo de un paciente de diálisis.

45 A este respecto, un circuito sanguíneo 1 está conectado a un circuito de dializado 2 a través de un dializador 3. El circuito de dializado 2 comprende una unidad de medición de dosificación de concentrado 4 así como bombas, válvulas y sensores no representados con más detalle en la figura. La medición de la conductividad en el lado del dializado compensada por temperatura aguas arriba y aguas abajo del dializador se realiza con las celdas de conductividad primera y segunda 5 y 6. Los sensores de flujo y las celdas de conductividad transmiten continuamente datos de medición a la unidad de computación 7. En esta están almacenados los algoritmos descritos posteriormente para determinar la concentración de iones de sodio predialítica en el plasma sanguíneo del paciente de diálisis. La unidad de computación 7 está conectada a una interfaz de usuario 8 para notificar al usuario. Los datos de la unidad de computación 7 o la interfaz de usuario 8 pueden transmitirse a un ordenador externo a través de una red de datos 9 para su posterior almacenamiento y procesamiento.

El algoritmo almacenado en la unidad de computación 7 comprende los siguientes elementos:

Cálculo de c_{bi} teniendo en cuenta el tiempo de retardo t_F

El tiempo de retardo $t_F(Q_d)$ puede calcularse directamente si se conocen las propiedades hidráulicas del sistema entre las celdas de conductividad 5 y 6 y el flujo de dializado con flujo de dializado Q_d constante. El retardo que se realiza en el dializador 6 debido a su volumen puede deducirse del tipo de dializador, que se reconoce o bien manual o bien automáticamente (por ejemplo, marcando el dializador mediante una etiqueta RFID o código de barras y leyendo con una unidad correspondiente). Como alternativa, t_F puede realizarse a partir del retardo de la respuesta en c_{do} en una modificación de conductividad en c_{di} (por ejemplo, pulso de conductividad para determinar la depuración, compárese la figura 1). Si $Q_d(t_j)$ difiere en un momento t_j del flujo de dializado presente durante la determinación t_F en el momento t_M , entonces $t_F(Q_d(t_j))$ puede determinarse por extrapolación, por ejemplo, por

$$t_F(t_j) = t_F \frac{Q_d(t_M)}{Q_d(t_j)} \quad [5].$$

A continuación, c_{bi} se calcula de acuerdo con la fórmula 4 representada al principio. En este sentido, hay que tener en cuenta que, por razones de capacidad, el almacenamiento de los datos relevantes solo se realiza en intervalos temporales Δt_s . Por eso, una mejora del cálculo de c_{bi} puede lograrse acortando Δt_s en el intervalo de tiempo requerido para el cálculo del plasma-Na inicial a un mínimo aceptable. Como alternativa, puede realizarse una interpolación de valores intermedios para c_{bi} a base de los datos almacenados adyacentes.

Eliminación de áreas en las cuales no es posible ningún cálculo fiable de c_{bi}

Los intervalos temporales en los cuales lo calculado como se ha descrito anteriormente no corresponde al valor real a causa de diversos criterios de estabilidad no se tienen en cuenta para la evaluación adicional. A esto pertenecen los siguientes criterios de estabilidad:

- modificaciones en las especificaciones por parte del usuario o mediante ajustes automatizados en el flujo de dializado, de sangre y de sustitución, así como la tasa de ultrafiltración o en la composición del dializado (valores teóricos para sodio y bicarbonato, cambio de concentrado, etc.);
- circuitos de derivación y paradas de la bomba durante autocomprobaciones del sistema o como consecuencia de las acciones del usuario (por ejemplo, apertura de puertas y cubiertas).

En el caso de modificaciones, c_{bi} se marca como no válido por una duración $t_{D_change,j}$ desde el momento de la modificación. $t_{D_change,j}$ está almacenado en la unidad de computación 7 y puede adoptar diferentes valores según el tipo de fallo (por ejemplo, 1 minuto después del circuito de derivación, 30 segundos después de modificar la tasa de bombeo de sangre). También pueden estar almacenadas reglas, según las cuales $t_{D_change,j}$ depende de la extensión de la modificación de un parámetro (por ejemplo, 30 segundos si el flujo de dializado cambia en 100 ml/min, 60 segundos si cambia en >300 ml/min).

Además, puede usarse una estabilidad insuficiente de c_{di} y c_{do} como desencadenante para un tiempo de bloqueo $t_{D_stab,j}$. Con ello, c_{bi} puede marcarse como inválido hasta que haya una estabilidad suficiente de nuevo. En este sentido, pueden emplearse los siguientes criterios de estabilidad para la inestabilidad:

- fluctuación del LF (c_{di} o c_{dor}), expresado, por ejemplo, como desviación estándar, por encima de un valor umbral predefinido;
- tasa de cambio de LF, expresado, por ejemplo, como pendiente en línea recta, por encima de un valor umbral predefinido.

Después de eliminar los valores de c_{bi} marcados como inválidos, en la memoria de la unidad de computación permanecen los valores que se pueden usar para la evaluación adicional (compárese la figura 4, línea continua).

Extrapolación de c_{bi} al valor predialítico

Para extrapolar c_{bi} al valor predialítico, se usan todos los valores restantes de c_{bi} hasta un tiempo máximo de diálisis $t_{m\acute{a}x}$ inicial. El tiempo máximo de diálisis $t_{m\acute{a}x}$ inicial se determina a partir del tiempo dentro del cual las modificaciones de la concentración de iones de sodio en el plasma sanguíneo del paciente de diálisis pueden haberse realizado por razones fisiológicas o bien solo dentro de un intervalo limitado o bien de una manera en su mayor parte predecible, por ejemplo, al modelar el intercambio de sustancias entre la sangre y el dializado por un modelo de 1 depósito como en la fórmula 6 representada a continuación:

$$c_{bi}(t) = c_{di} + (c_{bi}(0) - c_{di})e^{\frac{Kt}{V}} \quad [6]$$

A este respecto, el tiempo máximo de diálisis $t_{m\acute{a}x}$ inicial puede ser, por ejemplo, un tiempo fijo, por ejemplo, 30 minutos, o el momento en el que se ha alcanzado una determinada eficiencia del tratamiento, por ejemplo, $Kt/V=0,3$.

- 5 La interpolación se realiza, por ejemplo, por regresión con un polinomio de grado n . Los grados preferentes son $n=0$ (formación de valor medio) y $n=1$ (regresión lineal) con los puntos de referencia restantes (compárese la figura 4, línea de puntos). Otra posibilidad es la extrapolación mediante una función no lineal, por ejemplo, modelando un aumento o disminución exponencial de c_{bi} .

- 10 En lugar de una interpolación temporal, también puede realizarse una interpolación basada en un modelo para la modificación de c_{bi} como en la fórmula 6 (compárese la figura 5). En este caso, también es posible la regresión basada en polinomios: En una primera aproximación se aplica: $e^{-x} \approx 1-x$, ascendiendo la desviación para $x < 0,3$ a menos del 5 %. Con ello, para $Kt/V < 0,3$ se aplica de manera bastante aproximada:

$$c_{bi}(t) = c_{bi}(0) + (c_{di} - c_{bi}(0)) \left(\frac{Kt}{V} \right) \quad [7]$$

- 15 Con ello, $c_{bi}(0)$ también puede determinarse mediante un ajuste lineal de una aplicación frente a Kt/V (compárese la figura 5). Por ello, pueden tenerse mejor en cuenta modificaciones de los flujos que determinan la depuración.

Conversión a la concentración de iones de sodio predialítica en el plasma sanguíneo del paciente de diálisis

- 20 La conductividad equivalente de plasma predialítica $c_{bi}(0)$ determinada como se acaba de describir ahora puede convertirse mediante un modelo para la relación entre la conductividad compensada por temperatura y la composición de electrolitos a una concentración de iones de sodio predialítica en el plasma sanguíneo del paciente de diálisis $\tilde{c}^{Na_{bi}}(0)$.

$$\begin{aligned} \tilde{c}_{bi}^{Na}(0) &= f(c_{bi}(0), \tilde{c}_{bi}^J(0)) \\ &= a_0 + a_1 c_{bi}(0) + \sum_j b_j \tilde{c}_{bi}^J(0) \end{aligned} \quad [8]$$

- 25 $\tilde{c}_{bi}^J(0)$ denota la concentración de electrolitos distintos de Na, por ejemplo, potasio, que influyen en la conductividad. El usuario puede determinar su concentración mediante un análisis de sangre e introducirla manualmente a través de la interfaz de usuario 8 o una conexión de datos 9 con un medio de almacenamiento externo o una base de datos. Al saber $\tilde{c}_{bi}^J(0)$, se puede lograr una mayor precisión, siendo generalmente suficiente la suposición de valores estándar. En este sentido, los factores a_0 , a_1 y b_j están almacenados permanentemente en la unidad de computación.

30 Almacenamiento y análisis de tendencias

- La concentración de iones de sodio predialítica en el plasma sanguíneo del paciente de diálisis $\tilde{c}^{Na_{bi}}(0)$ puede mostrarse ahora en la interfaz de usuario 8 o transferirse a un medio de almacenamiento externo o una base de datos a través de la conexión de datos 9. A partir de un análisis de tendencias de las determinaciones actuales y pasadas de $\tilde{c}^{Na_{bi}}(0)$, el usuario puede informarse sobre las tendencias sistemáticas de la concentración de iones de sodio predialítica en el plasma sanguíneo del paciente de diálisis y su fluctuación. Al comparar la tasa de cambio determinada y la fluctuación de $\tilde{c}^{Na_{bi}}(0)$ con valores de referencia almacenados, el usuario puede informarse sobre valores críticos de estas magnitudes cuando se sobrepasan límites predefinidos.

- Debido al algoritmo almacenado en la unidad de computación y debido a las otras características estructurales descritas anteriormente, la máquina de diálisis de acuerdo con la invención descrita con detalle anteriormente para la determinación de la concentración de iones de sodio predialítica de un paciente de diálisis comprende así, entre otras cosas, las siguientes capacidades:

- 40 mediante la unidad de computación, a partir de registros de datos almacenados en esta, que constan de conductividades y flujos e informaciones sobre fallos del régimen de diálisis (por ejemplo, circuitos de derivación), puede buscarse en la fase inicial de diálisis (por ejemplo, < 10 min) un intervalo en el que están presentes conductividades y condiciones de diálisis estables. Para ello, en la unidad de computación se almacenan y evalúan distintos criterios de estabilidad (por ejemplo, distancia temporal hasta la última modificación de concentración o modificación de la tasa de suministro de bomba, desviación estándar o aumento de la conductividad). Dentro de este intervalo puede realizarse una promediación de c_{di} y c_{do} para reducir fluctuaciones. El desfase temporal entre c_{di} y c_{do}

presente por razones de tramos de flujo hidráulico puede tenerse en cuenta al usarse durante el cálculo de c_{bi} los valores de c_{di} hasta el momento t , pero de c_{do} hasta el momento $t+t_F$, correspondiendo t_F al tiempo de flujo del dializado entre los dos sensores de conductividad. Si no es posible una determinación de c_{bi} debido a relaciones de diálisis inestables en el plazo de los primeros 5 minutos del tratamiento de diálisis, entonces para c_{bi} en el plazo de los primeros 30 minutos del tratamiento de diálisis pueden determinarse puntos de referencia en tiempos de condiciones de diálisis estables y puede llevarse a cabo una extrapolación al valor inicial en el comienzo de la diálisis. El valor así determinado de c_{bi} inicial se convierte en una concentración de iones de sodio predialítica en el plasma sanguíneo del paciente de diálisis mediante un modelo de electrolito, puesto que $\hat{c}^{Na_{bi}}(0) = f(c_{bi})$. La concentración de iones de sodio predialítica en el plasma sanguíneo del paciente de diálisis $\hat{c}^{Na_{bi}}(0)$ puede almacenarse en un medio de almacenamiento interno o externo (tarjeta del paciente, transmisión a través de la red, etc.) a más tardar al final del tratamiento de diálisis. Junto con el $\hat{c}^{Na_{bi}}(0)$ de tratamientos anteriores, la variabilidad de $\hat{c}^{Na_{bi}}(0)$ puede calcularse y ponerse a disposición del médico como parámetro de visualización. En lugar de al final de la diálisis, $\hat{c}^{Na_{bi}}(0)$ y su variabilidad pueden mostrarse inmediatamente después de su cálculo. Generalmente, esto es posible inmediatamente después de la primera medición exitosa de OCM (después de aproximadamente 20 minutos de duración del tratamiento). Sin embargo, en el caso de que la primera medición exitosa de OCM se retrase, esto solo puede ser posible más adelante.

Según el estado actual de la técnica y la práctica común en el funcionamiento de la diálisis, tanto la concentración de iones de sodio predialítica en el plasma sanguíneo del paciente en comparación con otros electrolitos es una magnitud preferente, como la determinación de los mismos mediante mediciones de conductividad, es un procedimiento preferente. Se ha descrito anteriormente una forma de realización basada en esto de la máquina de diálisis de acuerdo con la invención. Sin embargo, el procedimiento descrito para la medición de sodio y LF también se puede extender a todas las otras sustancias en las cuales, a partir de una medición de concentración del lado de diálisis, pueden deducirse magnitudes del lado de sangre con depuración conocida. Para ello, se requieren entonces sensores correspondientes. Si la sustancia correspondiente ya está presente en el dializado que afluye, entonces los sensores de conductividad 5 y 6 tendrían que reemplazarse por sensores que determinan específicamente la concentración de la sustancia cuya concentración de plasma predialítica debería determinarse.

Para ello, por ejemplo, pueden usarse electrodos selectivos de iones para medir la concentración de potasio, calcio, magnesio y cloruro. Sin embargo, también son concebibles otros procedimientos de medición para determinar electrolitos, por ejemplo, también por RMN. El sensor 5 puede suprimirse si la concentración aguas arriba del dializador se determina por que en un determinado momento tiene lugar un circuito de derivación, con el cual el dializado nuevo puede medirse directamente con el sensor 6, con el requisito de que esté garantizado que la concentración en cuestión no cambie esencialmente durante el tiempo requerido para determinar el valor plasmático predialítico. Asimismo, el valor en el dializado nuevo ya puede conocerse a partir de la información del fabricante y el conocimiento preciso del sistema de mezcla, de manera que puede suprimirse una determinación continua aguas arriba del dializador. El sensor 5 puede suprimirse en particular en el caso de sustancias que no están presentes en el dializado nuevo. Si se conoce la depuración de estas sustancias, por ejemplo, a partir de la determinación basada en la conductividad de la depuración del dializador y la aproximación a la depuración de la sustancia correspondiente mediante un factor de corrección almacenado, su concentración predialítica puede determinarse según el procedimiento descrito anteriormente. A este respecto, el sensor 6 también puede determinar una variable espectroscópica como, por ejemplo, la absorción o la fluorescencia, estando almacenado en la unidad de evaluación un procedimiento de cálculo que deduce a partir de las mediciones espectrales las concentraciones de sustancias. Para determinar la concentración de glucosa, pueden usarse sensores que determinan la rotación de la dirección de polarización de la luz polarizada a medida que pasa a través de un tramo de medición que contiene la solución de muestra. Como alternativa, la modificación del índice de refracción puede determinarse por refractometría. Como se ha indicado anteriormente, en la unidad de evaluación debe estar almacenado un procedimiento de cálculo con cuya ayuda puedan deducirse concentraciones de sustancias. Las fluctuaciones en la glucosa en sangre pueden ser un indicador importante para una terapia insuficiente de diabetes. Además, en lugar de los sensores 5 y 6, en sus posiciones pueden utilizarse varios sensores, con cuya ayuda puede determinarse la concentración predialítica de diferentes sustancias de acuerdo con el procedimiento descrito. Una concentración predialítica determinada para un primer parámetro puede usarse para mejorar la precisión en la determinación de la concentración de un parámetro adicional como se ha descrito anteriormente.

En resumen, resulta que la concentración de sodio en el plasma sanguíneo es un parámetro diagnóstico importante en el caso de pacientes de diálisis. Sin embargo, la determinación de este valor por análisis de sangre es compleja y costosa, por lo cual se han buscado alternativas. El cálculo de la concentración de diversas sustancias en la sangre a través de mediciones de conductividad en el lado del dializado en el circuito extracorpóreo ya se describe en el estado de la técnica. Este cálculo de la concentración sanguínea predialítica se basa en la extrapolación de estos valores. Sin embargo, las mediciones fiables solo están presentes después de aproximadamente 20 minutos desde el inicio del tratamiento. Las mediciones al comienzo del tratamiento están sujetas a grandes fluctuaciones, que dan como resultado errores importantes en la determinación de la concentración. Estos errores se reducen por la invención. De acuerdo con la invención, por una parte, en la evaluación no se tienen en cuenta intervalos en el transcurso del tratamiento en los que no es posible ningún cálculo fiable. Por otra parte, al calcular la concentración de plasma se tiene en cuenta el tiempo de flujo del dializado entre los dos sensores de conductividad. En el estado

de la técnica, en la fórmula de cálculo se utilizan los resultados de las mediciones de conductividad que tienen lugar simultáneamente. Sin embargo, si aparecen mayores fluctuaciones en la conductividad de la solución de diálisis, entonces se produce un error por el desfase temporal que necesita la solución de diálisis para pasar a través del filtro, porque la diferencia ya no refleja correctamente la modificación de concentración en el filtro. Este error se reduce teniendo en cuenta el tiempo de flujo.

5

REIVINDICACIONES

1. Máquina de diálisis con un circuito sanguíneo extracorpóreo (1), un circuito de dializado (2), un dializador (3) y una unidad de computación (7), estando dispuesto en el circuito de dializado al menos un sensor para determinar una propiedad del dializado,
 5 **caracterizada por que** la unidad de computación está configurada de tal manera que, durante una fase inicial del tratamiento de diálisis, se definen intervalos de evaluación temporal en los cuales se cumplen todos los criterios de estabilidad de un grupo predeterminado, y por que solo valores de medición determinados por el al menos un sensor dentro de estos intervalos de evaluación temporal se aprovechan para determinar una propiedad predialítica de la sangre del paciente.
 10
2. Máquina de diálisis según la reivindicación 1, **caracterizada por que** un primer sensor de conductividad está dispuesto en el circuito de dializado aguas arriba del dializador y un segundo sensor de conductividad está dispuesto aguas abajo del dializador, y por que la unidad de computación está configurada de tal manera que los valores de medición determinados dentro de los intervalos de evaluación temporal de la conductividad del dializado aguas arriba y aguas abajo del dializador se aprovechan para determinar una concentración de iones predialítica, preferentemente concentración de iones de sodio, en el plasma sanguíneo del paciente de diálisis.
 15
3. Máquina de diálisis según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por que** la unidad de computación está configurada, aparte de eso, de tal manera que valores de medición de varios y preferentemente todos los intervalos de evaluación temporal se aprovechan para determinar la propiedad predialítica de la sangre del paciente.
 20
4. Máquina de diálisis según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por que** la unidad de computación está configurada, aparte de eso, de tal manera que la fase inicial del tratamiento de diálisis finaliza cuando se ha alcanzado una duración de tratamiento preajustada o una eficiencia de tratamiento preajustada, y/o por que la fase inicial del tratamiento de diálisis finaliza después de transcurrir los primeros 30 minutos, 20 minutos,
 25 10 minutos o 5 minutos del tratamiento de diálisis.
5. Máquina de diálisis según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por que** la unidad de computación está configurada, aparte de eso, de tal manera que se cumple un criterio de estabilidad cuando la desviación estándar y/o la tasa de cambio de la conductividad medida aguas arriba y/o aguas abajo del dializador es menor que un valor umbral almacenado en la unidad de computación.
- 30 6. Máquina de diálisis según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por que** la unidad de computación está configurada, aparte de eso, de tal manera que se cumple un criterio de estabilidad cuando ha expirado un cierto tiempo de bloqueo después de un suceso del grupo modificación del flujo de dializado, modificación del flujo sanguíneo, modificación del flujo de sustitución, modificación de la tasa de UF, modificación de la composición del dializado, circuito de derivación, parada de la bomba, infusión de solución de enjuague en el
 35 circuito sanguíneo extracorpóreo, autocomprobación del sistema, acciones del usuario, ascendiendo el tiempo de bloqueo, dado el caso, a menos de 2 minutos y encontrándose, por ejemplo, entre 15 y 90 segundos o entre 30 y 60 segundos.
7. Máquina de diálisis con un circuito sanguíneo extracorpóreo (1), un circuito de dializado (2), un dializador (3) y una unidad de computación (7), estando dispuesto un primer sensor en el circuito de dializado aguas arriba del dializador y un segundo sensor aguas abajo del dializador, preferentemente máquina de diálisis según una de las reivindicaciones anteriores, estando configurada la unidad de computación de tal manera que valores de medición determinados aguas arriba del dializador en un primer momento y aguas abajo del dializador en un segundo momento posterior se aprovechan como pares de valores correspondientes para determinar una propiedad predialítica de la sangre del paciente, aproximándose el desfase temporal entre el primer y segundo momento al tiempo de flujo del dializado entre el primer y el segundo sensor o correspondiéndose a este.
 40 45
8. Máquina de diálisis según la reivindicación 7, **caracterizada por que**, en el caso del primer y segundo sensor, se trata de sensores de conductividad, y por que la unidad de computación está configurada de tal manera que, en el caso de los valores de medición determinados, se trata de las conductividades del dializado aguas arriba y aguas abajo del dializador, y por que estas conductividades se aprovechan como pares de valores correspondientes para determinar la concentración de iones predialítica, preferentemente la concentración de iones de sodio, en el plasma sanguíneo del paciente de diálisis.
 50
9. Máquina de diálisis según la reivindicación 7 u 8, **caracterizada por que** la unidad de computación, aparte de eso, está configurada de tal manera que el desfase temporal se calcula a partir del volumen del sistema hidráulico entre los dos sensores y el flujo de dializado, o por que el desfase temporal se determina mediante la diferencia temporal entre la detección de un fallo en el primer y el segundo sensor.
 55

10. Máquina de diálisis según una de las reivindicaciones 7 a 9, **caracterizada por que** la unidad de computación, aparte de eso, está configurada de tal manera que el desfase temporal se adapta siempre que la velocidad de flujo del dializado cambie en el transcurso del tratamiento.

5 11. Máquina de diálisis según una de las reivindicaciones 2 a 6 o 7 a 10, **caracterizada por que** la unidad de computación está configurada, aparte de eso, de tal manera que se determina una conductividad equivalente de plasma predialítica mediante los valores de conductividad determinados aguas arriba y aguas abajo del dializador, y por que la concentración de iones en el plasma del paciente de diálisis se determina posteriormente a partir de la conductividad equivalente de plasma predialítica.

10 12. Máquina de diálisis según la reivindicación 11, **caracterizada por que** la unidad de computación está configurada, aparte de eso, de tal manera que la conductividad equivalente de plasma predialítica se determina por extrapolación de las conductividades equivalentes de plasma actuales, que se determinan para los intervalos de evaluación temporal y/o teniendo en cuenta el desplazamiento temporal de los valores de conductividad aguas arriba y aguas abajo del dializador, comprendiendo la extrapolación preferentemente una regresión de las conductividades equivalentes de plasma actuales como función del tiempo o como función del valor de Kt/V .

15

Figura 1

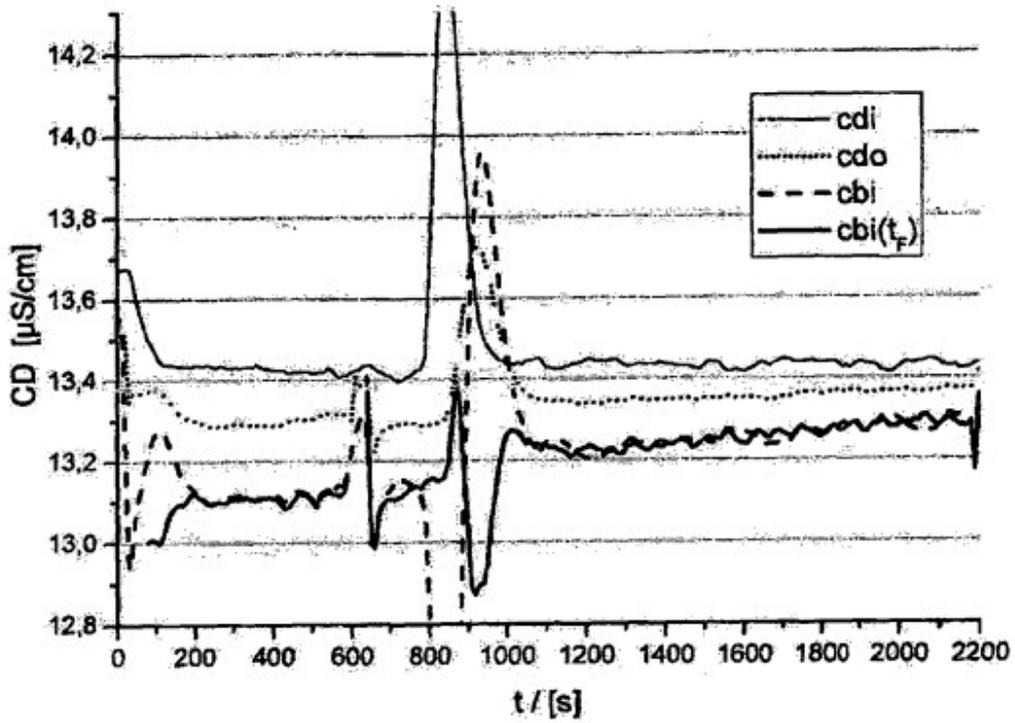


Figura 2

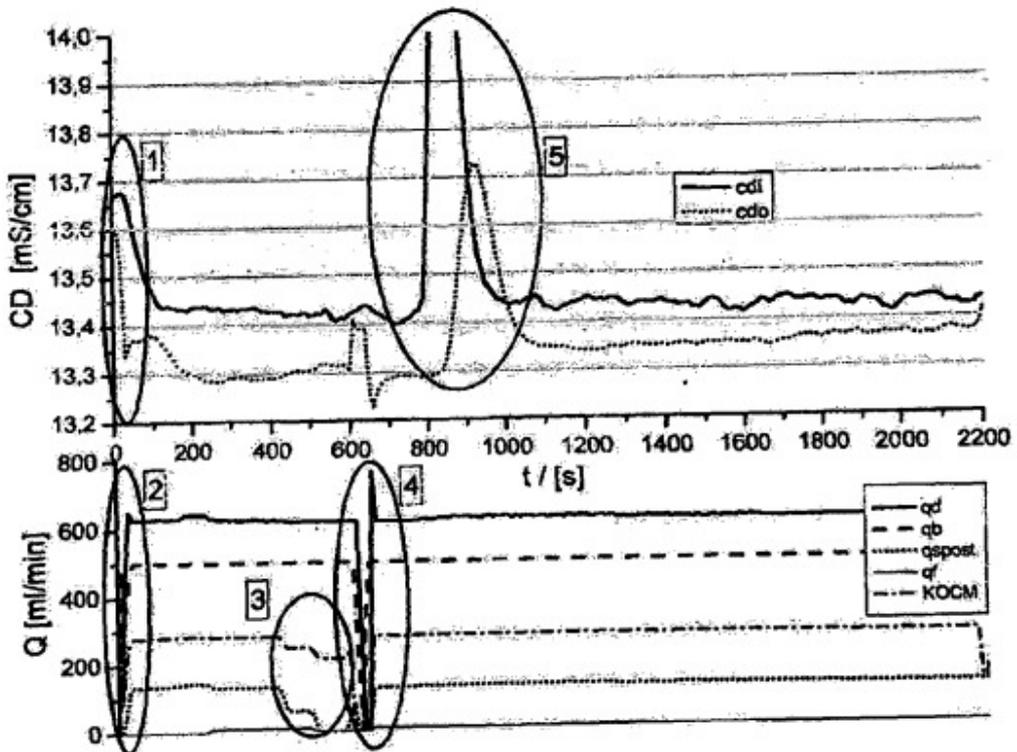


Figura 3

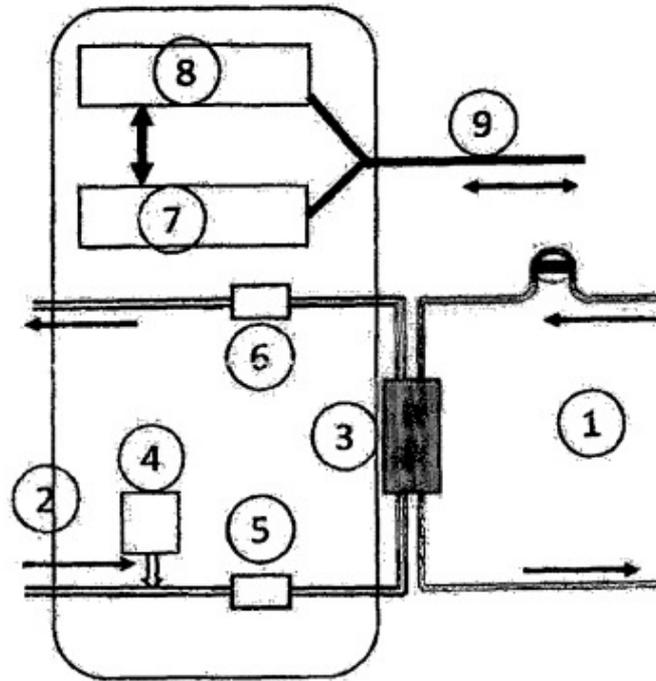


Figura 4

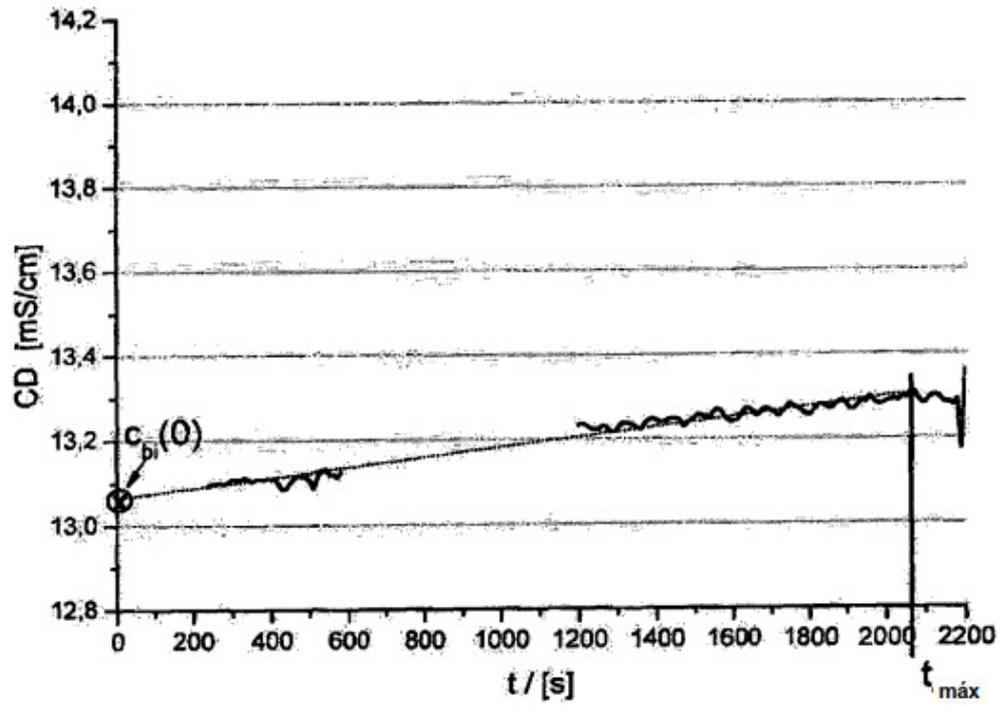


Figura 5

