

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 439**

21 Número de solicitud: 201131331

51 Int. Cl.:

A61B 5/02 (2006.01)

A61B 5/05 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A2

22 Fecha de presentación:

29.07.2011

43 Fecha de publicación de la solicitud:

19.03.2013

71 Solicitantes:

**UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA
(100.0%)**

**Jordi Girona, 31
08034 Barcelona ES**

72 Inventor/es:

**PALLÀS ARENY, Ramon;
CASANELLA ALONSO, Ramon y
GÓMEZ CLAPERS, Joan**

54 Título: **Método y aparato para obtener información cardiovascular midiendo entre dos extremidades**

57 Resumen:

Método y aparato para obtener información cardiovascular midiendo entre dos extremidades. En esta Patente de Invención se describen un método y un aparato para obtener información del sistema cardiovascular latido a latido y de forma continua, que están basados exclusivamente en mediciones entre dos extremidades y realizadas con un par de electrodos distales en cada una de ellas. La medida se realiza haciendo circular una corriente alterna entre un electrodo de cada extremidad y midiendo la diferencia de potencial entre los otros dos electrodos, uno también en cada extremidad. Esta diferencia de potencial tiene una componente de baja frecuencia que es el electrocardiograma (o ECG) y otra componente que tiene la frecuencia de la corriente alterna inyectada y de la que se extrae el denominado pletismograma de impedancia (IPG, del inglés impedance plethysmogram). La información cardiovascular se determinará midiendo el lapso entre algún elemento característico predefinido del ECG y alguno del IPG.

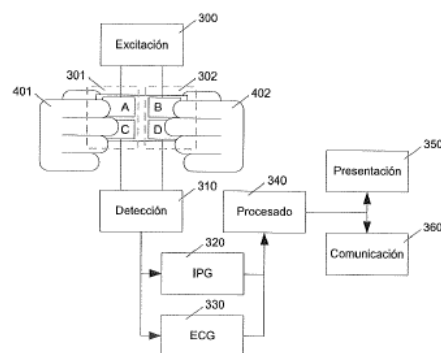


Figura 4

DESCRIPCIÓN

Método y aparato para obtener información cardiovascular midiendo entre dos extremidades.

Sector de la técnica

Instrumentación de medida y control. La presente invención se refiere en general a los sistemas de medida y monitorización de parámetros fisiológicos por medios físicos no invasivos.

Estado de la técnica

La obtención de información sobre parámetros cardiovasculares es de gran importancia para conocer el estado de salud de las personas. La disponibilidad de un aparato que pueda obtener dicha información latido a latido, y de forma continua, simple y cómoda, sin exigir al propio usuario, o a un asistente, ninguna habilidad o adiestramiento específico, es de un gran interés. En particular, cuando las mediciones no se realizan en entornos clínicos o asistenciales, es muy conveniente que el sujeto no necesite ninguna ayuda para poder realizar la medición.

De entre las medidas no invasivas que aportan información sobre el sistema cardiovascular, las medidas de señales bioeléctricas son unas de las más fáciles de obtener, sobre todo si se realizan con electrodos secos (sin gel conductor). Esto prácticamente restringe las zonas de medida a las extremidades (brazos y piernas) porque el contacto mecánico con los electrodos se puede hacer sujetándolos o agarrándolos con las manos, o apoyando en ellos las manos o los pies. La aplicación de electrodos en otras zonas del cuerpo, por ejemplo el tórax, exige su sujeción con medios que logren una presión suficiente para garantizar un buen contacto, lo cual conlleva una clara incomodidad y exige tiempo para la colocación.

Dos señales bioeléctricas que aportan información sobre el sistema cardiovascular son el electrocardiograma (o ECG) y las señales de impedancia eléctrica medidas en volúmenes del cuerpo donde haya una variación atribuible a la circulación sanguínea. La medida de cambios de volumen (pletismografía) basada en medir la impedancia eléctrica se denomina pletismografía de impedancia (IPG, del inglés *impedance plethysmography*). La pletismografía basada en medir la absorción de luz se denomina fotopletismografía (PPG, del inglés *photoplethysmography*).

El ECG y el IPG aportan información sobre el sistema cardiovascular no sólo por separado sino también conjuntamente. En concreto, el tiempo que tarda en llegar la onda de pulso arterial (que conlleva un cambio simultáneo de volumen) a una zona del cuerpo, depende no sólo de la distancia entre dicha zona y el corazón sino que también depende del diámetro, grosor y rigidez de las arterias, y de las propiedades reológicas de la sangre. Un tiempo que incluye dicha información es el denominado PAT (del inglés *pulse arrival time*), que tiene un gran interés diagnóstico; ver, por ejemplo, Eliakim *et al.*, *Pulse wave velocity in healthy subjects and in patients with various disease states*, *American Heart Journal*, vol. 82, núm. 4, pp. 448-457, octubre 1971. En particular, el PAT medido entre la onda R del ECG y el pie (punto de inicio de la subida rápida asociada a la sístole ventricular) del fotopletismograma (PPG) en un dedo de una mano se emplea con frecuencia para estimar la presión sistólica; por ejemplo, tal como describen Chen *et al.*, en "Continuous estimation of systolic blood pressure using the pulse arrival time and intermittent calibration", *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol. 38, pp. 569-574, 2000. Dado que tanto el PPG como el IPG miden cambios de volumen, las formas de onda de ambas señales son análogas, y por ello el IPG ha sido utilizado como señal alternativa al PPG para medir intervalos de tiempo relacionados con la propagación de la onda de pulso en las arterias.

En el documento de Bang *et al.* "A pulse transit time measurement method based on electrocardiography and bioimpedance" *Biomedical Circuits and Systems Conference* (BioCAS) 2009, pp. 153-156, se mide el tiempo entre la onda R del ECG, obtenido con un electrodo en cada brazo, y el pico del IPG, obtenido con cuatro electrodos en el antebrazo, y se compara dicho tiempo con el que media entre la onda R del ECG y el pico del PPG. La correlación entre ambos tiempos es excelente. Aunque este método propuesto por Bang *et al.* tiene la ventaja de no necesitar electrodos dispuestos en el tórax, el uso de electrodos convencionales (con gel conductor) adheridos al brazo, para obtener el ECG y el IPG, hace que el proceso sea lento e incómodo.

Otro documento donde se describe la medida de parámetros fisiológicos mediante el ECG y el IPG sin poner necesariamente electrodos en el tórax es la patente US6228033 *Apparatus and methods for a noninvasive measurement of physiological parameters*, de Kõõbi *et al.*, 2001. En esta patente, el IPG se obtiene preferentemente inyectando corriente entre ambos brazos y ambas piernas a la vez, y detectando también a la vez entre ambos brazos y ambas piernas, tal como se muestra en la figura 1, donde los electrodos de inyección son el par 31 y el par 32, y los electrodos de detección son el par 11 y el par 12, que en una realización preferente descrita en el mismo documento están a 5 cm de los de inyección. Con estas conexiones de los electrodos, en dicha patente se afirma que el IPG obtenido refleja sobre todo los cambios de impedancia globales entre brazos y piernas, que serán proporcionales a la eyección de sangre desde el ventrículo izquierdo. Para tener una onda de pulso distal, Kõõbi *et al.* obtienen el IPG en un segmento de una extremidad, empleando otros dos electrodos (21 y 22). El ECG lo obtienen con los mismos electrodos (par 11 y par 12) con los que se detecta la diferencia de potencial creada por la corriente inyectada para medir la impedancia, sin necesidad de electrodos torácicos. En el mismo documento se describe que la inyección de corriente para obtener el IPG global es siempre al menos entre un brazo y una pierna; una posible disposición de los electrodos de acuerdo con esta realización es la que se muestra en la figura 2, donde

se inyecta con el electrodo **31** y el electrodo **32**, y se detecta con el electrodo **11** y el electrodo **12**. Ahora bien, según Köbi *et al.*, incluso en esta realización en la que se inyecta sólo por un brazo y un pie, para obtener la onda de pulso distal mediante el IPG en un segmento de una extremidad, siguen siendo necesarios otros dos electrodos de detección (**21** y **22**) dispuestos a lo largo de dicho segmento. Se concluye, pues, que según el método descrito en la patente US6228033, para obtener simultáneamente una onda de pulso distal y el ECG, hacen falta al menos seis electrodos, si bien se obtiene también otro IPG que refleja básicamente los cambios de impedancia en el tórax. Para obtener el tiempo de tránsito de la onda de pulso hasta un segmento distal, calculan la distancia entre los picos de las dos señales de impedancia obtenidas, una a partir de la tensión detectada entre el electrodo **11** y el electrodo **12** (figura 2), o entre el par de electrodos **11** y el par de electrodos **12** (figura 1), y la otra a partir de la tensión detectada entre los electrodos **21** y **22**.

Por otra parte, esta patente de Kööbi *et al.* está prevista para entornos clínicos y quizá por ello consideran una ventaja la posibilidad de usar electrodos con gel, pues son comunes en electrocardiografía. De hecho, los cuatro electrodos necesarios como mínimo para las extremidades (**11**, **12**, **31** y **32** en la figura 2) se podrían sustituir por electrodos secos. En cambio, si los dos electrodos (**21** y **22** en la figura 2) necesarios para obtener una onda de pulso local mediante el IPG en un segmento de una extremidad fueran secos, habría que sujetarlos con una correa u otro medio similar. Además, la necesidad de tener siempre conexión con al menos un brazo y una pierna no favorece el diseño de un sistema tan compacto como puede ser uno que sólo necesite las dos manos o los dos pies.

También en el documento WO 2005/010640 "*Non-invasive multi-channel monitoring of hemodynamic parameters*" de Tsoglin y Margolin, 2005, se describe el uso de electrodos en las extremidades y en distintas partes del tórax para medir entre ellos la impedancia eléctrica global y la impedancia eléctrica en distintas secciones del cuerpo, y sus cambios con el tiempo. Pero para medir el flujo sanguíneo periférico emplean, por ejemplo, electrodos adicionales en un dedo (pág. 13 y figuras 1, 2I, 3A, 3B, 3C, 4C y 5). En este documento de Tsoglin y Margolin, además, aunque algunos de los electrodos empleados para medir bioimpedancia se utilizan también para obtener el ECG, no lo hacen de forma simultánea sino que el aparato incluye un circuito de conmutación (elemento 29 en la figura 6 del documento) que conecta los electrodos para realizar una función o la otra, pero nunca las dos a la vez, por lo que no es posible obtener información cardiovascular de la combinación de las medidas simultáneas de ambas.

El método y aparato propuestos en la invención que se describe a continuación permiten obtener el ECG y una onda de pulso distal empleando sólo dos pares de electrodos secos, o no, que basta con que entren en contacto un par con cada una de las dos extremidades superiores, o con cada una de las dos extremidades inferiores, aunque también se puede disponer un par en un brazo y el otro par en una pierna, del mismo lado o de lados opuestos del cuerpo.

Descripción de la invención

La presente invención permite obtener información del sistema cardiovascular latido a latido y de forma continua, midiendo sólo entre dos extremidades con un par de electrodos distales en cada una de ellas. Para ello se inyecta una corriente alterna entre las dos extremidades y se mide la diferencia de potencial entre dos electrodos próximos cada uno de ellos a uno de los dos electrodos de inyección.

Con referencia a la figura 3, la señal de excitación **300** es una corriente alterna que se hace circular entre un electrodo A que está en un segmento distal de una extremidad y un electrodo B que está en un segmento distal de otra extremidad. Otros dos electrodos C y D detectan el potencial en zonas respectivamente próximas a cada uno de los electrodos de inyección, y la diferencia de potencial entre ellos es detectada por el circuito **310**. El primer par de electrodos **301** está en una extremidad, y el segundo par **302** está en otra extremidad.

La tensión a la entrada del detector **310** tiene dos componentes: una componente de baja frecuencia (menos de 40 Hz) que es el electrocardiograma (o ECG), generada por el propio cuerpo debido a la actividad eléctrica del corazón, y una componente que tiene la frecuencia de la corriente alterna inyectada y cuya amplitud depende de la impedancia eléctrica en el volumen conductor por el que circula dicha corriente. Dicha impedancia tiene una componente continua de gran amplitud relativa, debida a la impedancia eléctrica basal entre las extremidades entre las que se mide, que permanecerá constante, y una componente variable mucho más pequeña, debida a la actividad cardiovascular. El registro de esta componente variable de la bioimpedancia eléctrica es el denominado pletismograma de impedancia (IPG, del inglés *impedance plethysmogram*). Por ello, a la salida del detector **310** se pueden separar el IPG y el ECG, y amplificar cada una de estas señales mediante circuitos convencionales respectivos, **320** y **330**.

En su artículo "*Sources of error in tetrapolar impedance measurements on biomaterials and other ionic conductors*" publicado en el Journal of Physics D: Applied Physics, vol. 40, pp. 9-14, 2007, Grimnes y Martinsen advierten que sería erróneo suponer que al medir con cuatro electrodos la impedancia viene determinada sólo por el volumen entre los electrodos de detección, y demuestran que el volumen entre los electrodos de inyección y los de detección también contribuye a la impedancia. Así pues, la impedancia medida será la suma de la impedancia de todos los segmentos entre los electrodos, ponderadas cada una de ellas en función de las propiedades eléctricas intrínsecas de cada segmento y de su sección, siendo los de sección menor aquellos que tendrán una mayor contribución impedancia total medida.

Al medir entre los segmentos distales de dos extremidades, el volumen conductor entre los electrodos de inyección está constituido por cada extremidad y el tórax. Debido a sus dimensiones transversales relativas, cabe esperar que la impedancia del tórax sea mucho menor que la de las extremidades. En efecto, S. Grimnes, en la tabla 3 de su artículo "*Impedance measurement of individual skin surface electrodes*" en *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol. 21, pp. 750-755, 1983, muestra que la impedancia entre el esternón y la mitad del muslo es un tercio de la impedancia entre el esternón y el centro del brazo superior, un séptimo de la impedancia de un brazo, y una décima parte de la impedancia de un dedo. Con estos datos, al disponer en la presente invención cada par de electrodos en los segmentos distales de una extremidad, cabe esperar que una gran parte de la impedancia sea debida a los tejidos de las extremidades, cuya sección es mucho menor que la del tórax. Habida cuenta de la abundante presencia de arterias en las manos y en los pies, dichas impedancias locales cambiarán a cada latido debido a la llegada del pulso de presión arterial y el consiguiente cambio de volumen. Debido a la respiración y a la eyección de sangre del corazón a cada latido, la impedancia del tórax también cambiará, pero al ser su sección mucho mayor, la sensibilidad de los electrodos a estos cambios en el tórax será mucho menor que la sensibilidad a los cambios en las propias extremidades debidos a la onda de presión arterial.

Una vez digitalizados el ECG y el IPG, se puede calcular el tiempo de propagación de la onda de pulso midiendo el lapso entre la onda R del ECG, por ejemplo, y un elemento predefinido de la componente pulsátil de la impedancia, tal como el inicio de su variación rápida, el punto de máxima amplitud (pico), un punto intermedio entre ambos (por ejemplo, el correspondiente al 10 % o al 50 % de la amplitud del pulso), el punto de máxima pendiente, u otro elemento conveniente. Estos tiempos están relacionados con la elasticidad de las arterias y la presión arterial.

La identificación y combinación de los elementos predefinidos en el ECG y el IPG la puede hacer un procesador 340 o un experto utilizando cursores en la pantalla de presentación 350. El procesador puede calcular también la amplitud de algunos puntos predefinidos en el IPG, y con estas amplitudes se pueden definir índices y parámetros análogos a los que se definen en la bibliografía para los puntos equivalentes en la onda de presión arterial, y parámetros adicionales que ayuden a caracterizar mejor la forma de onda del pulso. El valor diagnóstico de los índices y parámetros definidos tradicionalmente para la onda de presión en el sistema cardiovascular está bien documentado, por ejemplo en el libro "*McDonald's blood flow in arteries*" editado por W.W. Nichols y M. F. O'Rourke y publicado por Hodder Arnold (Londres), 2005. En particular, dichos índices se emplean para evaluar de forma no invasiva la rigidez de las arterias. (Véanse por ejemplo las publicaciones "*Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events*" de Oliver and Webb en *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 23, pp. 554-566, 2003, y "*Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham heart study*" de Mitchell *et al.*, en *Circulation*, vol. 121, pp. 505-511, 2010). Con la presente invención es posible calcular dichos índices y parámetros en señales obtenidas midiendo con sólo cuatro electrodos entre las dos manos, entre los dos pies, o entre una mano y un pie, del mismo lado del cuerpo o de lados opuestos.

Dado que en este método no hay que aplicar electrodos sobre el tronco del cuerpo ni necesariamente sobre segmentos de las extremidades, sino que el contacto con los electrodos se puede hacer con las manos o los pies, se obtiene la ventaja de poder utilizar electrodos secos. Así, el contacto con ellos se puede hacer por ejemplo con los dedos de las manos o con las plantas de los pies, para poner dos casos particularmente cómodos para el usuario. Pero el método propuesto no exige en sí mismo que los electrodos deban ser secos, sino que pueden utilizar gel conductor, por ejemplo en personas en las que, por tener algún miembro amputado, el extremos más distal de una extremidad sea un muñón. Ahora bien, si los electrodos se colocan sobre el cuerpo, la variabilidad en su posición es mucho mayor que la que se tiene cuando los electrodos están en una superficie con la que alguna extremidad debe establecer contacto, en particular si el contacto se hace con los dedos. Dado que la posición de los electrodos afecta a la forma de onda del IPG, garantizar que la posición de los contactos sea siempre la misma, es una ventaja importante.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra la disposición de los electrodos descrita en una realización preferente de la patente US6228033. La designación de los electrodos es la misma que en el documento original.

La figura 2 muestra la disposición de los electrodos en una realización derivada de la realización preferente descrita en la patente US6228033. La designación de los electrodos es la misma que en el documento original.

La figura 3 es un diagrama de bloques del método de medida propuesto.

La figura 4 muestra una realización preferente del método descrito en esta invención.

La figura 5 muestra el ECG e IPG obtenidos con la realización preferente de la figura 4.

La figura 6 muestra la evolución del PAT medido con el método propuesto (línea continua) y del PAT medido con el método convencional (desde la onda R del ECG hasta un punto del PPG (fotopletiograma)), a lo largo de una respiración periódica a razón de unas seis respiraciones cada minuto.

Descripción de una realización preferente de la invención

La figura 4 muestra una realización preferente del método de medida descrito y representado con el diagrama de la figura 3. En esta realización preferente, tanto el par de electrodos **301** como el par de electrodos **302** son dos láminas de cobre, y ambos pares están dispuestos sobre una superficie común que el usuario sostiene con sus manos, de tal forma que el dedo índice de la mano derecha **401** establece contacto con el electrodo A del par **301**, y el dedo medio de la misma mano establece contacto con el electrodo C del mismo par **301**. A la vez, el dedo índice de la mano izquierda **402** establece contacto con el electrodo B del par **302**, y el dedo medio de la misma mano establece contacto con el electrodo D del mismo par **302**.

Una fuente de corriente alterna genera la señal de excitación **300** que es una corriente sinusoidal de 10 kHz y 0,5 mA de pico, inyectada entre los electrodos A y B; este segundo electrodo B está conectado a la masa de señal de los circuitos electrónicos de entrada del aparato. El electrodo C y el electrodo D están conectados cada uno a un amplificador de ganancia unidad, el conjunto de los cuales constituye el detector **310**. La diferencia de potencial entre la salida de estos dos amplificadores se mide con dos circuitos con entrada diferencial que están conectados en paralelo, uno para obtener el IPG y el otro para obtener el ECG. En esta realización preferente, el circuito **320** para obtener el IPG consiste en un filtro paso alto con entrada y salida diferenciales, con frecuencia de corte de 1 kHz, seguido de un amplificador de instrumentación de ganancia seis, un demodulador de amplitud basado en un detector coherente realizado con un amplificador cuya ganancia se va conmutando periódicamente entre +1 y -1 en sincronismo con la señal portadora, un filtro que deja pasar la banda de frecuencias de 0,05 Hz a 30 Hz, y un amplificador de salida con ganancia 14.000. El circuito **330** para obtener el ECG consiste en un filtro con entrada y salida diferenciales que deja pasar la banda de frecuencias de 0,05 Hz a 100 Hz, seguido de un amplificador de instrumentación de ganancia 1000 y un filtro pasa-bajas con frecuencia de corte de 100 Hz. Tanto el IPG como el ECG son digitalizados con una resolución de 16 bits y una frecuencia de muestreo de 10 kHz.

Los elementos específicos predefinidos para el ECG y el IPG en esta realización preferente son la onda R del ECG y el punto en el flanco de subida del IPG cuya amplitud equidista del pie y del pico del pulso de impedancia.

RESULTADOS

La figura 5 muestra el IPG y el ECG obtenidos con la realización preferente descrita. Puede observarse que los picos de la curva superior (el IPG) aparecen siempre con un retraso considerable respecto a los picos de la curva inferior, que son la onda R del ECG. Si los cambios de impedancia detectados fueran los producidos en el tórax, los picos del IPG aparecerían poco después de la onda R, por cuanto ésta coincide con la sístole ventricular y la consiguiente expulsión de sangre del corazón. El largo retardo entre el pico del IPG y la onda R del ECG confirma la ventaja que tiene la disposición de electrodos propuesta en esta invención, donde los electrodos de inyección están en un extremo distal de cada una de dos extremidades y los electrodos de detección están cerca de los de inyección.

Para verificar que el intervalo PAT medido entre los dos puntos predefinidos de la señales ECG e IPG, e identificados en la realización preferente de esta invención, está relacionado con los cambios en la propagación en la onda de pulso, se ha realizado un experimento consistente en respirar con una frecuencia aproximadamente periódica y comparar el PAT entre el ECG y el IPG obtenido con el método descrito en esta invención, con el PAT entre el mismo ECG y el PPG obtenido con un fotopletimógrafo comercial dispuesto en el dedo anular de una mano; en concreto, el PAT se ha medido entre la onda R y el punto en el flanco de subida del PPG cuya amplitud es la del pie del PPG más un 10 % de la diferencia entre el pico y el pie del PPG. Es bien sabido que tanto la velocidad de propagación de la onda de pulso como la presión arterial dependen de la respiración por cuanto ésta hace variar la presión intratorácica. En la figura 6 se muestra que, al respirar a unos 0,1 Hz (unas 6 respiraciones cada minuto), las fluctuaciones en el PAT medido entre el ECG y el IPG coinciden en buena aproximación con las fluctuaciones del PAT medido entre el ECG y el PPG. El coeficiente de correlación entre las dos señales presentadas es de 0,93.

Una vez descrita suficientemente la invención, así como una realización preferente, sólo debe añadirse que es posible realizar modificaciones en su constitución, materiales empleados, y en la forma y dimensiones de los electrodos, sin apartarse del alcance de la invención, definido en las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un método para obtener información del sistema cardiovascular de forma no invasora, continua y latido a latido, caracterizado porque
 - a) se inyecta corriente y se miden diferencias de potencial entre dos extremidades, usando un total de cuatro electrodos que son, por cada extremidad, un electrodo inyector y uno medidor, próximos entre ellos, y situados en un segmento distal de la misma.
 - b) se obtiene el ECG de la medida entre las dos extremidades.
 - c) se obtiene el pletismograma de impedancia (IPG) de la misma medida entre las dos extremidades.
 - d) se identifican elementos específicos predefinidos en el ECG y el IPG.
2. Un método como el de la reivindicación 1 caracterizado porque los electrodos de un par entran en contacto con dos puntos de una mano y los electrodos del otro par entran en contacto con dos puntos de la otra mano.
3. Un método como el de la reivindicación 1 caracterizado porque los electrodos de un par entran en contacto con dos puntos de un pie y los electrodos del otro par entran en contacto con dos puntos del otro pie.
4. Un método como el de la reivindicación 1 caracterizado porque los electrodos de un par entran en contacto con dos puntos de una mano y los electrodos del otro par entra en contacto con dos puntos de un pie.
5. Un aparato para obtener información del sistema cardiovascular de forma no invasora, continua y latido a latido, y que contenga:
 - a) dos pares de electrodos, siendo en cada par, un electrodo de medida y el otro de inyección de corriente, ambos electrodos próximos entre sí.
 - b) un sistema de inyección de corriente.
 - c) un sistema para medir diferencias de potencial.
 - d) un sistema para separar en las tensiones medidas, la componente proveniente del electrocardiograma de la proveniente de la corriente inyectada.
 - e) un sistema de cálculo que obtenga información cardiovascular a partir de la combinación de información proveniente del electrocardiograma y la proveniente de la corriente inyectada.

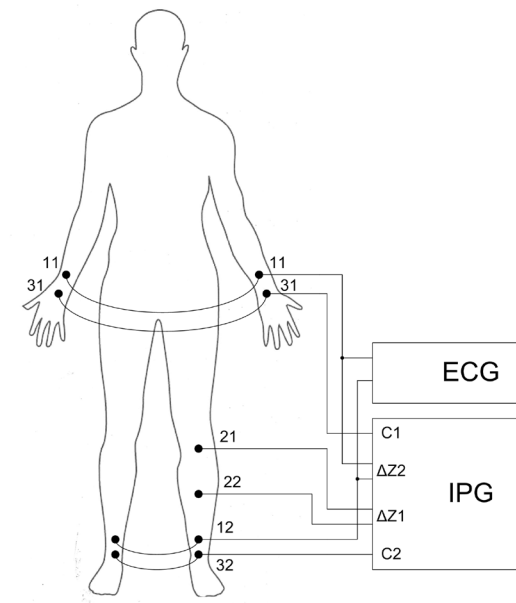


Figura 1

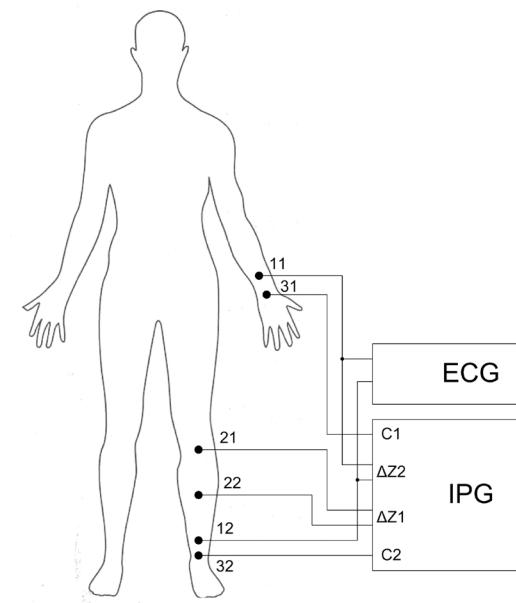


Figura 2

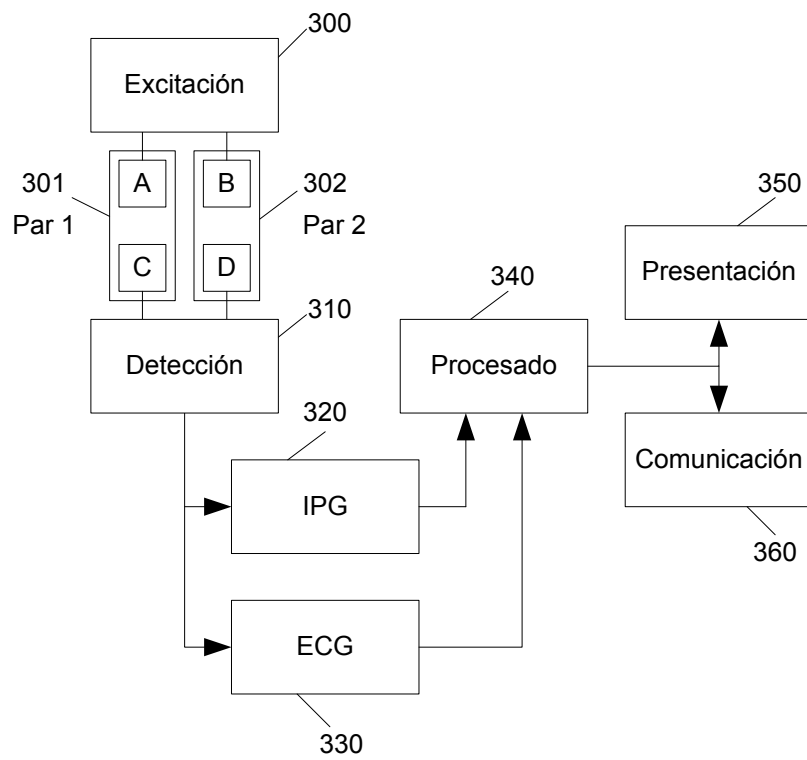


Figura 3

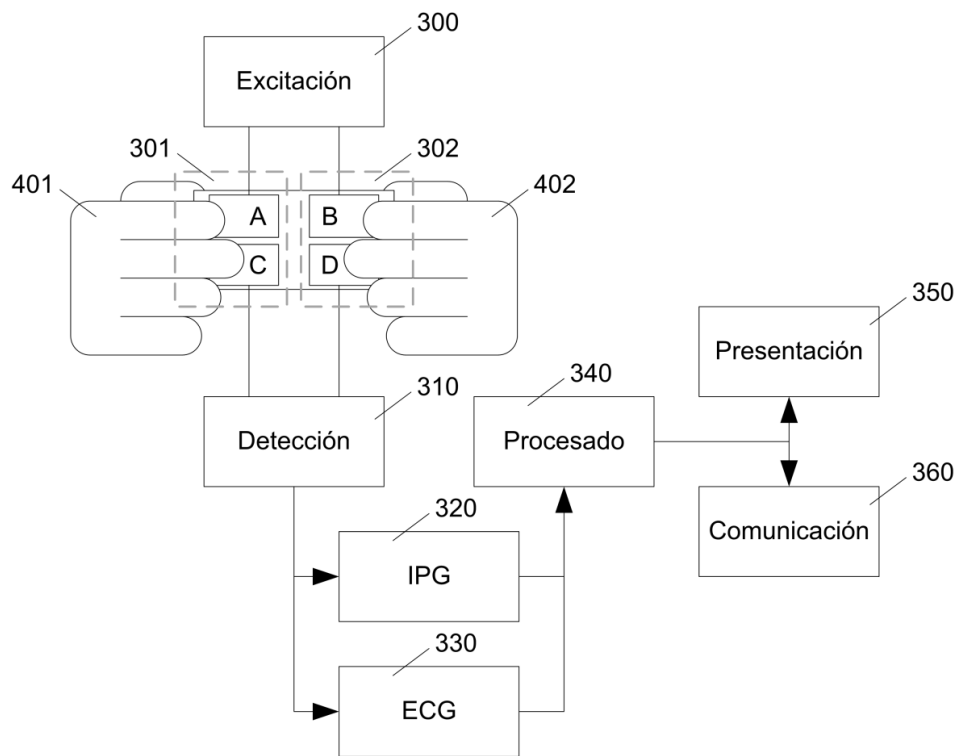


Figura 4

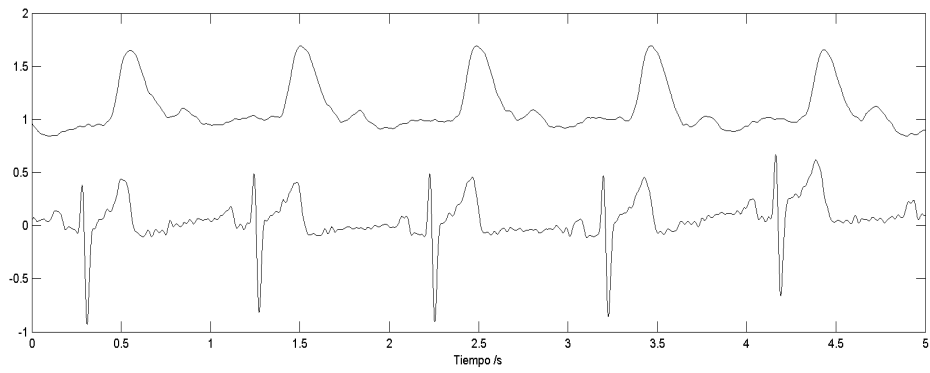


Figura 5

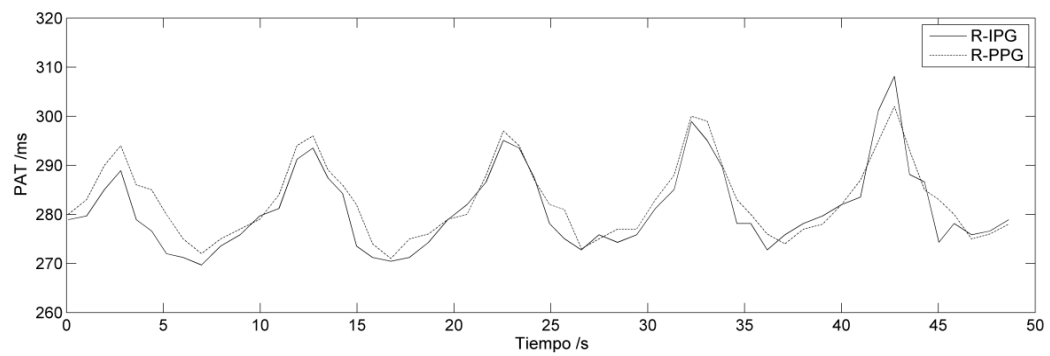


Figura 6