



Sistema de control para el suministro de heparina

Humberto Ochoa,*
Javier Reyna,**
Jesús Ramos,**
Genaro Mendoza,**
Edgar Villa,**
Maximiliano Quiñones**

- * Departamento de Ingeniería Eléctrica y Computación. Instituto de Ingeniería y Tecnología.
** Departamento de Ingeniería Industrial y de Manufactura. Universidad Autónoma de Ciudad Juárez. Ciudad Juárez, Chihuahua.

Correspondencia:
Humberto Ochoa Domínguez
hochoa@ieee.org, hochoa@uacj.mx

Artículo recibido: 16/junio/2006
Artículo aceptado: 2/diciembre/2006

RESUMEN

Se presenta la caracterización de un sistema para controlar el flujo de heparina. El sistema es capaz de manejar hasta ocho jeringas diferentes, conteniendo heparina, y puede controlar 12 velocidades de flujo de inyección diferente para cada jeringa, así como la aplicación de un bolo. Los códigos de tipo de jeringa y flujo son introducidos al sistema por el puerto esclavo del microcontrolador. Los códigos pueden ser enviados al sistema utilizando el puerto paralelo de una computadora, el puerto de otro microcontrolador, configurado como maestro, o mini switches. Los resultados muestran que el sistema es bastante exacto y puede operar en una línea de sangre, durante una sesión de hemodiálisis, sin ningún riesgo.

Palabras clave:

Bomba de heparina, hemodiálisis, casos de uso de una bomba de heparina, heparina.

ABSTRACT

This article presents the characterization of a system which controls the flow rate of heparin. The system handles up to eight different syringes and is able to control twelve different flow rates for each syringe, as well as the application of a bolus. A microcontroller accepts command codes of syringe type and flow rate through its slave port. The codes can be sent into the system using the parallel port of a computer, the port of a microcontroller configured as master, or mini switches. Results show that the system is quite exact and can be used to operate on a bloodline circuit during a hemodialysis session without any risk.

Key Words:

Heparin pump, Hemodialysis, Cases of use of a heparin pump, Heparin.

I. INTRODUCCIÓN

En nuestro país, el problema de la insuficiencia renal se ha incrementado considerablemente. En algunos estados de la república mexicana se ha convertido en un problema de salud pública. En los últimos años el promedio de pacientes atendidos por año en las clínicas y centros de salud ha ascendido en un 12%. La terapia sustitutiva para la insuficiencia renal se puede dividir en dos grandes pro-

cedimientos, la hemodiálisis y la diálisis peritoneal. Los altos costos que genera la hemodiálisis, el uso de equipo y técnicas obsoletas, aunado al problema de salud pública, requieren de la investigación de nuevas técnicas y/o llevar a cabo una transferencia de tecnología para tratar de abatir dichos costos¹.

El proceso de hemodiálisis² es un método artificial, a través del cual algunos compuestos químicos no útiles para el cuerpo humano, tales como el

potasio y la urea, son removidos de la sangre utilizando un filtro. Durante este proceso, la sangre circula a través de un circuito extracorpóreo donde la sangre se encuentra en contacto con superficies extrañas, por lo cual se activan inmediatamente los factores de la coagulación del plasma^{3,4}.

A pesar de que todas las piezas que forman el circuito extracorpóreo de hemodiálisis siguen los parámetros del flujo laminar y los dializadores se fabrican con materiales cada vez más biocompatibles, no se pueden igualar las condiciones de los vasos sanguíneos. Por lo tanto, para mantener el circuito extracorpóreo sin coagulación, es necesario recurrir a fármacos anticoagulantes y al control del suministro de los mismos durante las sesiones de hemodiálisis^{3,4}.

En los inicios de la diálisis, se utilizó la hirudina; que se extraía de las cabezas de las sanguijuelas, pero tenía efectos tóxicos y era difícil controlar la descoagulación. En la actualidad, se utiliza la heparina como fármaco principal para evitar la coagulación en el proceso de hemodiálisis⁵.

La heparina es un agente anticoagulante efectivo y ampliamente utilizado. Actualmente, es el anticoagulante endovenoso utilizado para la prevención y tratamiento de trombosis venosas, tromboembolismo pulmonar, enfermedad cerebrovascular y sesiones de hemodiálisis⁵. La toxicidad de la heparina es prácticamente inexistente y sólo se ha registrado un número escaso de casos⁵.

La heparina se opone a la aglutinación de las plaquetas y esto provoca el efecto de anticoagulación. La heparina es un antagonista de la tromboplastina y dificulta la formación de la trombina, es de acción inmediata (3-5 minutos), de rápida metabolización (en las 2-4 horas siguientes) y su efecto anticoagulante es muy potente.

La dosis de heparina ideal, para mantener tiempos de coagulación entre 20-25 minutos en hemodiálisis, varía para cada enfermo. Se calcula individualmente en el laboratorio, haciendo un estudio de coagulación, o bien, calculando el tiempo parcial de tromboplastina activada en toda la sangre⁵.

En una sesión de hemodiálisis comúnmente se utiliza una bomba de heparina, la cual debe suministrar un flujo constante del anticoagulante al circuito de sangre extracorpóreo. No existen registros donde se dé a conocer la forma en la que se controlan sistemas similares a éste. Esta investigación se basa, principalmente, en estudios de laboratorio y en los casos de uso del sistema observado durante las sesiones de hemodiálisis.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Bomba de heparina

Para llevar a cabo la inyección de heparina, se utilizó un actuador lineal, cuyo eje recorre una distancia de 0.002 pulgadas por cada paso. La Figura 1 muestra el diagrama de la conexión física de la bomba. El émbolo de la jeringa es desplazado hacia arriba, por medio de una placa deslizante unida al eje del actuador lineal y cuya velocidad de desplazamiento es proporcional al flujo de heparina requerido. La jeringa es sostenida por medio de dos sujetadores que se encuentran, al igual que el estator del actuador lineal, sujetos a una placa fija. El interruptor es actuado por la placa deslizante e indica cuando la jeringa está vacía (fin de heparina).

2. Casos de uso del sistema de control de la bomba de heparina

La Figura 2 muestra el diagrama de los casos de uso del sistema de suministro de heparina, cuando opera en conjunto con otros sistemas en una máquina de hemodiálisis⁶. Los actores que intervienen son: el operador, el módulo maestro, el sistema físico y otros módulos^{7,8}. El operador o usuario, es quien enciende y/o apaga el sistema por medio del módulo maestro. Después de que el sistema se inicializó, el módulo maestro, manejado por el operador, se encarga de establecer los flujos, tipos de jeringas y acciones a llevar a cabo, este mismo actor se encarga de verificar y activar la alarma de fin de heparina así como de verificar con otros actores,

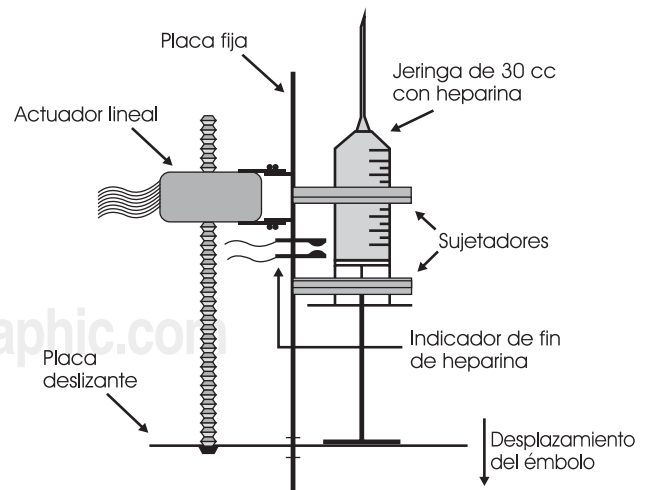


Figura 1. Conexión física de la bomba de heparina.

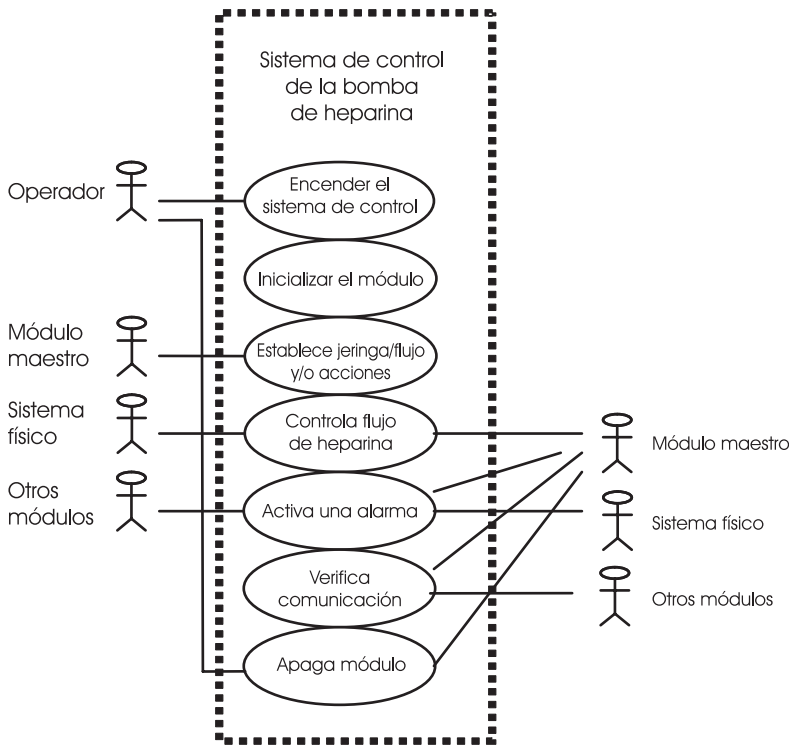


Figura 2. Diagrama de casos de uso del sistema de suministro de heparina.

que la comunicación con otros módulos se esté llevando a cabo adecuadamente, en nuestro caso, el módulo maestro son 8 mini switches al puerto esclavo del microcontrolador. El sistema físico (línea de sangre) se activa por medio del proceso que controla el flujo de heparina.

3. Caracterización del sistema

Las jeringas comúnmente utilizadas en sesiones de hemodiálisis, son jeringas de 30 cc/ml y sus longitudes (L) se muestran en el Cuadro 1. La Figura 3 muestra la longitud L en una jeringa de 30 cc/ml. En nuestro país la que más se utiliza es la BD Plastipack™ 30 cc/ml.

El Cuadro 2 muestra el número de pasos necesarios para alcanzar la distancia en cuestión. Se realiza truncamiento a dos decimales el cual también introduce el error (Ep).

Para obtener el tiempo en segundos que debe transcurrir entre pasos para alcanzar el flujo requerido en una hora, dividimos 3,600 por los resultados del Cuadro 2. El Cuadro 3 muestra estos resultados, con truncamiento a dos decimales. Este truncamiento introduce el error (Ett) en el sistema.

Las máquinas convencionales pueden suministrar flujos de heparina de 0.25, 0.50, 0.75, 1.00, 1.25,

Cuadro 1. Longitudes (L) en mm de las jeringas.

Jeringa	Longitud (L) (mm)	Fabricante
0	58	*
1	62	Burron
2	66	*
3	70	*
4	74	Multifit Stylex
5	78	*
6	82	BD Plastipack
7	86	*

* No hay datos del fabricante

1.50, 2.00, 2.50, 3.00, 3.50, 4.00 y 4.50 ml/h, además de utilizar la opción de bolo, que es la inyección rápida de un mililitro de anticoagulante en aproximadamente 5 segundos. Esta última opción se utiliza para dejar heparina en la línea de sangre al inicio de la sesión, justo antes de comenzar a extraer la sangre.

Conociendo la distancia que el actuador se desplaza en cada paso y la longitud de la jeringa para 1 ml, se puede calcular el número de pasos que el actuador necesita para alcanzar esta distancia. Si el número de pasos se distribuye equitativamente en el tiempo entonces se puede alcanzar el flujo

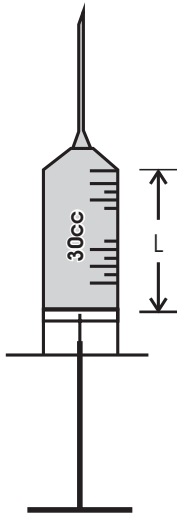


Figura 3. Longitud medida (L) para la caracterización.

Cuadro 2. Pasos necesarios del actuador lineal para alcanzar 1 ml.

Número de pasos para alcanzar 1 ml			
Jeringa 0	Jeringa 1	Jeringa 2	Jeringa 3
96.77	105.05	104.65	108.43
Jeringa 4	Jeringa 5	Jeringa 6	Jeringa 7
112.5	116.13	120	124.13

deseado. El Cuadro 4 muestra la distancia, en pulgadas, que existe en un mililitro para las 8 jeringas utilizadas. Como esta distancia es lineal, de este cuadro se pueden calcular las demás distancias.

En este caso, existe el error (Etd) casi inapreciable, debido al truncamiento de decimales. Como el actuador lineal avanza a razón de 0.002 pulgadas por paso, si dividimos el Cuadro 4 entre 0.002 pulgadas, obtenemos el número de pasos necesarios para alcanzar la distancia de un mililitro para la jeringa deseada.

Para hallar el tiempo que se necesita entre pasos para un flujo determinado, se debe dividir el resultado del Cuadro 3 por el flujo requerido. La ecuación 1 resuelve el tiempo requerido en segundos para alcanzar el flujo deseado, de acuerdo con el procedimiento para determinar el Cuadro 3.

$$T_p = \frac{3600 * (\text{Distancia entre pasos del actuador})}{\text{Flujo requerido} * (\text{Distancia de la jeringa en 1 ml})} \quad (1)$$

Donde:

Tp: Tiempo en segundos entre pasos del actuador para un flujo deseado.

Cuadro 3. Tiempo en segundos entre pasos del actuador para alcanzar el flujo de 1 ml/h.

Tiempo en segundos entre pasos para alcanzar 1 ml/h			
Jeringa 0	Jeringa 1	Jeringa 2	Jeringa 3
37.20	34.269	34.40	33.201
Jeringa 4	Jeringa 5	Jeringa 6	Jeringa 7
32.00	30.99	30.00	29.00

Cuadro 4. Distancia en pulgadas en 1 ml para cada jeringa.

Distancia en pulgadas en 1 ml para cada jeringa			
Jeringa 0	Jeringa 1	Jeringa 2	Jeringa 3
0.1935"	0.2101"	0.2093"	0.2168"
Jeringa 4	Jeringa 5	Jeringa 6	Jeringa 7
0.225"	0.2323"	0.24"	0.2483"

4. Implementación del sistema

El sistema se implementó utilizando una tarjeta PIC DEM 2 Plus de Microchip™ con el microcontrolador 18F452, un cristal de 4 MHz. El programa se realizó en lenguaje C. Para la temporización se utilizó el *Timer0* del microcontrolador operando como contador de 16 bits y un *pre-escaler* de 16.

Cada vez que exista un sobre flujo del contador (0xFFFF + 1) se genera una interrupción. El reloj del contador tiene una frecuencia de 62.5 KHz, esto es, la frecuencia interna del procesador (1 MHz) se preescala (P_S) por 16 antes de pasar al contador.

Al inicio del programa y después de una interrupción por sobre flujo, se carga al contador un valor de 0xFD8E, o sea 64910 decimal. Para que haya una interrupción por sobre flujo, el contador debe contar 625 pulsos. Esto equivale a un tiempo de 0.01 segundos. Por lo tanto, cada interrupción por sobre flujo del contador será atendida cada 0.01 segundos. Este valor puede calcularse por medio de la ecuación 2.

$$T_{sf} = \frac{(P_S)(VCM - VC) * 4}{Fosc} \quad (2)$$

Donde:

- P_S. Valor preescalado, en nuestro caso 16
- Fosc. Frecuencia del cristal oscilador, en nuestro caso 4 MHz.
- VCM. Cuenta máxima del contador, en nuestro caso 0xFFFF



Figura 4. Modelo del sistema de suministro de heparina.

Cuadro 5. Número de interrupciones por sobreflujo del contador entre pasos del actuador.

Número de interrupciones generadas durante 1 ml/h			
Jeringa 0	Jeringa 1	Jeringa 2	Jeringa 3
3,720	3,427	3,440	3,320
Jeringa 4	Jeringa 5	Jeringa 6	Jeringa 7
3,200	3,099	3,000	2,900

- VC. Valor cargado en el contador, en nuestro caso 0xFD8E
- Tsf. Tiempo entre sobreflujos, en nuestro caso 0.01 segundos
4. Constante por la cual se divide la frecuencia del oscilador para dar la frecuencia interna del bus del procesador.

Esta base de tiempo es suficiente para calcular todos los tiempos entre pasos del actuador T_p para cualquier flujo determinado. Por lo tanto, el número de interrupciones necesarias entre pasos, equivale a dividir T_p por T_{sf} . El Cuadro 5 muestra el número de interrupciones por sobre flujo necesarias entre pasos del actuador, para cada jeringa, para alcanzar una distancia de 1 ml.

De la siguiente discusión podemos establecer la ecuación 3, la cual calcula el número de interrupciones entre pasos para cualquier flujo dado, conociendo la distancia de la jeringa en 1 ml y la distancia entre pasos del actuador.

$$N_{sf} = \frac{3600 * (\text{Distancia entre pasos del actuador}) * F_{osc}}{\text{Flujo requerido} * (\text{Distancia de la jeringa en 1 ml}) * (P_S) * (VCM-VC)^4} \quad (3)$$

Donde:

N_{sf} : es el número de interrupciones por sobreflujo necesarias entre paso y paso.

Para mayor flexibilidad de la implementación, el Cuadro 5 se almacena en un Cuadro en la memoria no volátil, en nuestro caso es un registro de números enteros llamado *Interrupciones_*

entre_pasos_a_1ml, el cual contiene las 8 entradas enteras listadas en el Cuadro 5. La función para calcular el número de interrupciones entre pasos es la siguiente:

```
Calcula_Nsf (char Jeringa, float Flujo)
{
    if (Flujo == Bolo)
        return (11);
    elseif (Flujo == Carga_jeringa)
        return (1);
    else
        return((int)(Interrupciones_entre_pasos_
            a_1m [Jeringa] / Flujo));
}
```

La función recibe el dato de jeringa y flujo. La función retorna un 11 si se requiere aplicar un bolo, que significa once interrupciones entre cada paso del actuador lineal (1 ml inyectado en aproximadamente 5 segundos). Si se requiere cargar la jeringa en la bomba, la función retorna un 1, que significa que sólo habrá una interrupción entre pasos del actuador lineal. Si se requiere que la bomba opere a una velocidad de inyección entre 0.25 y 4.5 ml/h, la función retorna un número entero, que representa el número de interrupciones entre pasos del actuador lineal. La división puede dar un resultado de punto flotante pero retorna la parte entero. Aquí se introduce un nuevo error (E_{tr}) por truncamiento.

En general, el sistema se afecta por los errores como se muestra en la ecuación 4.

$$\Phi_o = \Phi_i + E_{td} + E_p + E_{tt} + E_{tr} \quad (4)$$

Donde Φ_o es el flujo que se obtiene a la salida de la jeringa y Φ_i es el flujo requerido. Esto equivale a tener el modelo de la Figura 4.

Donde:

G. Ganancia del sistema.

Entonces:

$$\Phi_o = G\Phi_i \quad \text{y} \quad G = \frac{\Phi_o}{\Phi_i} \quad (5)$$

Tomando en cuenta los errores

$$\Phi_o \pm \partial\Phi_o = (G \pm \partial G)\Phi_i$$

Donde:

$\partial \Phi_0$ Error a la salida
 G Error del sistema

Dividiendo por Φ_0 , sacando como factor común G en el segundo término y utilizando la ecuación 5 tenemos:

$$1 \pm \frac{\partial \Phi_0}{\Phi_0} = (1 \pm \frac{\partial G}{G})G \frac{\Phi_i}{\Phi_0} = (1 \pm \frac{\partial G}{G}) \frac{G}{G} = 1 \pm \frac{\partial G}{G}$$

Lo cual se reduce a:

$$\frac{\partial \Phi_0}{\Phi_0} = \frac{\partial G}{G} \tag{6}$$

La ecuación 6 muestra el error a la salida como una fracción $\frac{\partial G}{G}$ de la misma salida, equivalente al error en el sistema. Este error comprende a todos los errores $E_{td} + E_p + E_{tt} + E_{tr}$, cada uno contribuyendo como una fracción del error total. En conclusión, el porcentaje de error a la salida será igual a la sumatoria del porcentaje de los errores producidos en cada etapa del cálculo de N_{sf} .

5. Estados de la bomba de heparina

Los estados por los que puede pasar la bomba de heparina antes y durante la sesión de hemodiálisis son:

1. Flujo normal. Estado en el cual la bomba, en operación normal, se encuentra suministrando heparina, a un flujo requerido por el módulo maestro.
2. Paro. Estado que se alcanza cuando se termina la heparina o cuando se pasa del estado de flujo normal al estado de bolo o al de carga de jeringa. El estado de paro también se alcanza por medio del estado de fin de sesión o por requerimiento del módulo maestro o del operador. Si el paro fue provocado por el fin de heparina entonces el único estado que puede sacar al sistema de paro es enviar al sistema al estado de carga jeringa hacia abajo. Si el paro fue provocado por cualquier otra causa diferente al fin de sesión, el sistema puede pasar a cualquier otro estado que requiera el operador o el módulo maestro, este estado sólo disfraza la interrupción del *timer 0* el tiempo que el módulo maestro o el operador mantengan al sistema en este estado.

3. Fin de sesión. Estado que se alcanza cuando el operador requiere que se termine la sesión de hemodiálisis, este estado hace que el sistema pase al estado de paro y después de detener el *timer 0* termina la ejecución del programa.
4. Bolo. Estado temporal que suministra 1 ml de heparina en aproximadamente 5 segundos. Después de suministrado el bolo, el sistema pasa automáticamente al estado de paro.
5. Carga jeringa hacia arriba. Estado en el cual sube el émbolo de la jeringa tanto cuanto el módulo maestro lo requiera o hasta que alcanza el interruptor de fin de heparina entonces el estado se transforma en un paro por fin de heparina.
6. Carga jeringa hacia abajo. Estado en el cual baja el émbolo de la jeringa tanto cuanto el módulo maestro lo requiera.

5. Códigos

Se utilizó un bit de control para transferir, por el puerto esclavo del microcontrolador, los códigos de flujo, tipo de jeringa y acciones a realizar. Si el bit más significativo del bit de control es '1', la información siguiente de los 3 bits más significativos, corresponde a la información de flujo deseado y los cuatro bits menos significativos corresponden al tipo de jeringa a utilizar. Si el bit más significativo del bit de control es '0', los cuatro bits menos significativos contienen la información de alguna acción a realizar (Paro, aplica bolo, sube émbolo, baja émbolo, fin de sesión).

Bit de control del sistema:

Bits	7	6	5	4	3	2	1	0
------	---	---	---	---	---	---	---	---

Si bit <7> = '1' cambio de flujo y definición de jeringas.

bits <6:4> Jeringas 0 - 7

bits <3:0> Flujos 0 - 11 (0.25- 4.5 ml/h)

12 - 15 Reservados

Si bit <7> = '0' acciones.

bits <6:4> xxxx

bits <3:0> "0000" Paro

"0001" Aplica bolo

"0010" Sube émbolo

"0011" Baja émbolo

"0100" Fin de sesión

"0101" - "1111" Reservados

Si la acción es "Paro" detiene la bomba. Si la acción es "Fin de sesión" se detiene la bomba y se termina la ejecución del programa.

III. PRUEBAS Y RESULTADOS

Las pruebas se llevaron a cabo en un cuarto limpio a 25 grados centígrados. La Figura 5 muestra la fotografía del sistema; el cual consta de la tarjeta controladora, un driver manejador del actuador lineal, mini switches selectores de flujo, del tipo de jeringa y acciones; y de la bomba que consta de un actuador lineal, una plataforma fija para sostener al actuador y a la jeringa y una plataforma móvil gobernada por el eje del actuador lineal.

La plataforma mueve al émbolo de la jeringa. La prueba se llevó a cabo utilizando la jeringa número 6 (BD Plastipack) ya que es la única (o alguna similar) que se utiliza en nuestro país en sesiones de hemodiálisis. También se utilizó una probeta graduada para observar la cantidad de heparina inyectada. No existen resultados similares reportados con anterioridad, por esta razón, no se llevaron a cabo comparaciones con otras pruebas.

Para tener una mejor observación de la cantidad de heparina dispensada en una hora, los flujos de

0.25, 0.5 y 0.75 ml/h se tomaron cada 10 horas, es decir, la cantidad esperada de líquido en un periodo de 10 horas es de 2.5, 5 y 7.5 ml respectivamente. Las muestras de los flujos de 1 y 4.5 ml/h se tomaron cada 5 horas, por lo tanto, el nivel de líquido esperado es de 5 y 22.5 ml después de 5 horas. Posteriormente, se tomaron muestras de los flujos de 2.5 y 3.0 ml/h cada 3 horas, con un nivel esperado de líquido a las 3 horas de 7.5 y 9.0 ml respectivamente. Estos valores se tomaron aleatoriamente para flujos bajos y altos. El Cuadro 6 muestra los resultados de las pruebas.

Los promedios de los porcentajes de error $\frac{\partial G}{G} \times 100$ oscilan entre 3.7 y 8%. Estos promedios son diferentes para cada flujo, ya que el valor aproximado de N_{sf} (ecuación 3) depende de $E_{td} + E_p + E_{tt} + E_{tr}$ y estos errores son diferentes para cada flujo y para cada jeringa.

IV. CONCLUSIÓN

Se presentó un sistema para la inyección de heparina. Los resultados muestran errores muy bajos y una implementación sencilla. Si se requiere reducir el error, es necesario incrementar la complejidad

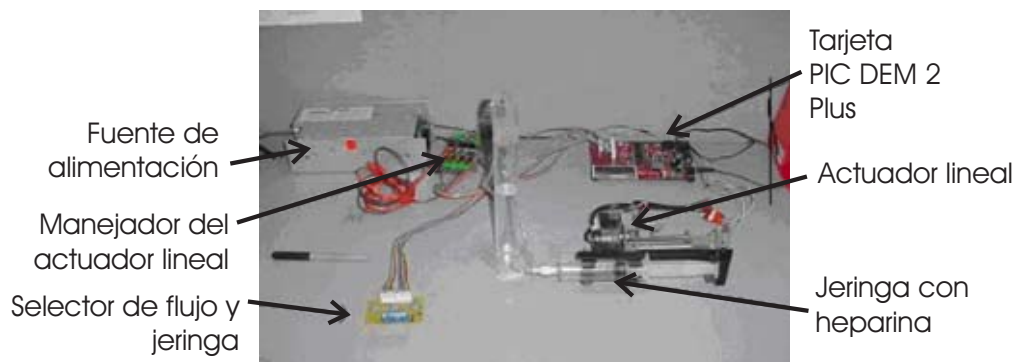


Figura 5. Caracterización del sistema de suministro de heparina.

Cuadro 6. Resultados obtenidos de la caracterización del sistema.

Flujo ml/h	Horas de prueba	Media	Mediana	Valor mín.	Valor máx.	Desv. estándar	Valor esperado	% Error promedio
0.25	10	0.27	0.27	0.26	0.28	0.0226	0.25	8.0
0.50	10	0.52	0.52	0.52	0.53	0.0247	0.50	4.5
0.75	10	0.78	0.78	0.77	0.79	0.0302	0.75	3.7
1.00	5	1.08	1.08	1.04	1.10	0.0841	1.00	7.8
2.50	3	2.64	2.63	2.70	2.70	0.1499	2.50	5.3
4.50	5	4.49	4.48	4.48	4.50	0.0176	4.50	6.2

computacional y la memoria, teniendo que emigrar a un microcontrolador más sofisticado y de mayor costo. Este sistema puede ser acoplado, por medio de su puerto esclavo, a un sistema completo de hemodiálisis. La importancia de esta investigación radica en que en nuestro país la insuficiencia renal se está convirtiendo en un problema de salud pública. La presente investigación es una de las primeras en el campo de la hemodiálisis en toda Latinoamérica y es parte del proyecto llamado "diseño y construcción de una máquina de hemodiálisis que no utiliza sistema de preparación del líquido dializante".

BIBLIOGRAFÍA

1. Cardona Ch. Insuficiencia renal crónica, un enfoque de atención integral. México, Academia Nacional de Medicina. El Manual Moderno 2001: 5-7.
2. Hernández G. Vigencia y actualización de la Norma Oficial Mexicana de hemodiálisis. *Nefrología Mexicana* 2002; 23(22) (especial): 65-68.
3. Cosio F. *Dialysis and transplantation*. 2000; 30(9).
4. Valderrabo F. *Tratado de hemodiálisis*. Ed. Médica, 1999.
5. Fuentes A. La heparinización en hemodiálisis. *Tratado de diálisis*, Hospital de la Haya. 2005: pp. 1-9, Junio.
6. Tracz W. DSSA (Domain-Specific Software Architecture), Pedagogical Example, *ACM Software Engineering Notes*, 1995; 20(3): 49-62.
7. Shah S, Kusiak A, Dixon B. Data mining in predicting survival of kidney dialysis patients, in proceedings of photonics West - Bios 2003, Bass, L.S. et al. (Eds), *Lasers in Surgery: Advanced Characterization, Therapeutics, and Systems XIII*, Vol. 4949, SPIE, Bellingham, WA, 2003: pp. 1-8, January.
8. Sparks S, Benner K, Faris C. Managing object oriented framework reuse, *IEEE Computer*, 1996: pp. 53-61, Sept.