

UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN
FACULTAD DE INGENIERÍA
DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA ELÉCTRICA



Profesor Patrocinante:

Ph.D. Sebastián E. Godoy M.

Informe de Memoria de Título
para optar al título de:

Ingeniero Civil Biomédico

Análisis de temperatura y velocidad de puffs de un
inhalador genérico usando una cámara infrarroja

UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN
Facultad de Ingeniería
Departamento de Ingeniería Eléctrica

Profesor Patrocinante:
Ph.D. Sebastián E. Godoy M.

Análisis de temperatura y velocidad de puffs de un inhalador genérico usando una cámara infrarroja



Daniel Eduardo Araya Guerra

Informe de Memoria de Título
para optar al Título de

Ingeniero Civil Biomédico

Noviembre 2017



*“Solo podemos ver poco del futuro,
pero lo suficiente para darnos cuenta de que hay mucho que hacer”*

Alan Turing



Agradecimientos

Agradezco a Dios y a mi Universidad por la oportunidad de aprender, conocer y enriquecer mis virtudes, debilidades y fortalezas en este periodo tan extenso pero corto a la vez.

Agradecimientos también al Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico (FONDECYT) de la Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica (CONICYT), el cual a través del proyecto Iniciación #11150702 hizo posible la adquisición de recursos para llevar a cabo el presente estudio.

A mis padres Rodrigo y Claudia, por su paciencia, cariño incondicional y siempre creer en mí; guiarme y escucharme a la distancia cada vez que lo necesité. A mi hermana Constanza y a mi abuelo Dagoberto por todo el amor y buenas vibras que siempre me han brindado.

A mis tíos Roxana y Raúl, mis abuelos Rosa y Moisés, y la Señora Marisol y tía Vero: gracias por su cariño, comprensión y sabios consejos durante este periodo, en el cual me han acogido en la región. A mis primitos Juan José y María Carolina por llenarme de amor y alegría en mis pequeños ratos libres.

A mis compañeros y amigos de carrera, en especial a Maritza, Constanza, Magdalena, Diego, Renato, Thomas y Carla por su compañía y buenas vibras durante estos últimos semestres.

A mis amigos Víctor, Seba, Nacho, Gabriel y Eduardo por los cortos pero gratos espacios de esparcimiento y reflexión. Y por sobre todo a Ariel, Victoria, Nelly y Letty que me han apoyado y animado a la distancia.

A los chicos del Laboratorio de Imágenes, Alejandro, Fabián y Paulina; gracias por sus consejos durante mi corta estadía.

Agradezco también a todos los docentes que conocí en mis 6 años de vida universitaria, especialmente a mi profesor guía Sebastián Godoy por su constante preocupación, apoyo y confianza durante este semestre.

Por último, gracias a todos quienes han sido parte de mi vida, ayudándome a crecer y a desarrollarme como persona.

Resumen

Las enfermedades respiratorias son una de las razones que incrementan las consultas médicas durante la época de invierno en el país por asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El tratamiento más común en la actualidad es el uso de los inhaladores presurizados de dosis medida (pMDIs); sin embargo, su funcionamiento ha sido cuestionado por el personal de salud.

El presente estudio busca evaluar algunos de estos factores, específicamente la temperatura y velocidad de los inhaladores con el objetivo de lograr caracterizar dicho inhalador con respecto al tiempo de descanso entre accionamientos. La técnica utilizada para este estudio ha sido la imagenología infrarroja, utilizándose *hardware ad hoc* para calcular los parámetros a través de algoritmos el promedio de pufs. La velocidad fue calculada respecto a parámetros físicos, mientras que la temperatura se obtuvo con la calibración de cuerpos negros.

De las muestras obtenidas, se obtuvo que el accionamiento de pufs durante intervalos de 60 segundos fue la más efectiva con promedios de temperatura de 21,15° C y velocidad de 6,52 m/s. Esto debido a la mayor dispersión de datos que representó, evitando posibles episodios de efecto Frío-Freón o irregularidades por la rapidez o lentitud de la aplicación de la dosis.

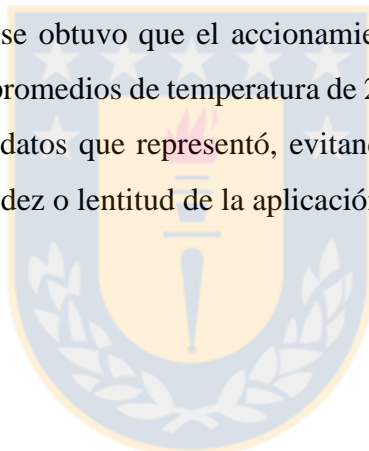


Tabla de Contenidos

LISTA DE TABLAS	8
LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE ABREVIACIONES	9
CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN	10
1.1. INTRODUCCIÓN GENERAL	10
1.2. OBJETIVOS	11
1.2.1 <i>Objetivo General</i>	11
1.2.2 <i>Objetivos Específicos</i>	11
1.3. ALCANCES Y LIMITACIONES	11
1.4. TEMARIO	12
CAPÍTULO 2. USO DE TERMOGRAFÍA EN APLICACIONES MÉDICAS	13
2.1. INTRODUCCIÓN	13
2.2. TERMOGRAFÍA INFRARROJA APLICADA EN MEDICINA	13
2.3. PRINCIPIOS DE CÁMARAS TERMOGRÁFICAS Y CUERPOS NEGROS	14
2.4. PRINCIPIOS DE FUNCIONAMIENTO DE INHALADORES PRESURIZADOS DE DOSIS MEDIDA	15
2.5. FUNDAMENTOS PARA LA PREVENCIÓN DEL EFECTO "FRÍO-FREÓN"	17
2.6. UTILIZACIÓN DE CÁMARAS INFRARROJAS EN MEDICIONES DE pMDI	17
2.7. DISCUSIÓN	19
CAPÍTULO 3. MATERIALES Y MÉTODOS	20
3.1. MATERIALES Y HARDWARE	20
3.1.1 <i>Inhalador Presurizado de Dosis Medida</i>	20
3.1.2 <i>Cámara Infrarroja</i>	20
3.1.3 <i>Cuerpos Negros</i>	20
3.2. SOFTWARE	21
3.3. METODOLOGÍA	21
3.3.1 <i>Setup Experimental</i>	22
3.3.2 <i>Calibración de Cámara y Adquisición de Imágenes</i>	22
3.3.3 <i>Preprocesamiento de Imágenes</i>	25
3.3.4 <i>Detección de Imágenes y Cuerpos Negros</i>	26
3.3.5 <i>Aplicación de máscaras</i>	26
3.3.6 <i>Cálculo de temperatura</i>	27
3.3.7 <i>Cálculo de velocidad</i>	27
CAPÍTULO 4. RESULTADOS	29
4.1. ALGORITMO PARA DETECCIÓN DE PUFFS	29
4.2. ALGORITMO PARA CÁLCULO Y REPRESENTACIÓN DE TEMPERATURA	29
4.3. ALGORITMO PARA CÁLCULO Y REPRESENTACIÓN DE VELOCIDAD	39
CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	44
5.1. DISCUSIÓN	44
5.2. CONCLUSIONES	45
5.3. TRABAJO FUTURO	45
BIBLIOGRAFÍA	48
ANEXO A. CÓDIGO DE EXTRACCIÓN DE FRAMES	51
ANEXO B. IMÁGENES ADQUIRIDAS	52

Lista de Tablas

TABLA 4.1 PROMEDIO DE TEMPERATURAS SEGÚN <i>FRAMES</i>	32
TABLA 4.2 DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE TEMPERATURAS SEGÚN <i>FRAMES</i>	32
TABLA 4.3 PROMEDIO DE VELOCIDADES SEGÚN <i>FRAMES</i>	39
TABLA 4.4 DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE VELOCIDADES SEGÚN <i>FRAMES</i>	40



Lista de Figuras

Fig. 3.1 Esquema de la vista superior del <i>setup</i> experimental implementado y sus materiales	23
Fig. 3.2 Vista horizontal del <i>setup</i> experimental.....	23
Fig. 4.1 Parte de los primeros <i>frames</i> de la secuencia de un puf accionado desde un pMDI.....	30
Fig. 4.2 Imagen cruda de la cámara, imagen con puf seleccionado y máscara de puf.....	30
Fig. 4.3 Diagrama de flujo representativo del estudio realizado.....	33
Fig. 4.4 Temperatura promedio de cada puf con respecto a cada secuencia (tiempo).....	34
Fig. 4.5 Temperatura promedio de cada puf con respecto a cada secuencia (actuación).....	34
Fig. 4.6 Pufs administrados en intervalos de 15 segundos cada uno	35
Fig. 4.7 Pufs administrados en intervalos de 30 segundos cada uno	35
Fig. 4.8 Pufs administrados en intervalos de 60 segundos cada uno	36
Fig. 4.9 Pufs administrados en intervalos de 120 segundos cada uno	36
Fig. 4.10 Diagrama de flujo de la construcción de máscaras de pufs	37
Fig. 4.11 Diagrama de flujo del cálculo y representación de temperaturas de pufs.....	38
Fig. 4.12 Velocidad promedio de cada puf con respecto a cada secuencia (tiempo).....	41
Fig. 4.13 Velocidad promedio de cada puf con respecto a cada secuencia (actuación).....	41
Fig. 4.14 Pufs administrados en intervalos de 15 segundos cada uno	42
Fig. 4.15 Pufs administrados en intervalos de 30 segundos cada uno	42
Fig. 4.16 Pufs administrados en intervalos de 60 segundos cada uno	43
Fig. 4.17 Pufs administrados en intervalos de 120 segundos cada uno	43
Fig. 4.18 Diagrama de flujo del cálculo y representación de velocidades de pufs	44
Fig. B.1 Imagen infrarroja de un puf obtenida con calibración interna de la cámara.	52
Fig. B.2 Imagen infrarroja de un puf obtenida con calibración de dos fuentes de cuerpos negros....	52

Lista de Abreviaciones

a-Si	: Silicio Amorfo
CCD	: Dispositivo de Carga Acoplada
EPOC	: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
pMDIs	: Inhaladores Presurizados de Dosis Medida
HFA-134a	: 1,1,1,2-Tetrafluoroetano [1]

Capítulo 1. Introducción

1.1. Introducción General

Las enfermedades respiratorias son una de las razones que incrementan las consultas médicas durante la época de invierno en el país. Si bien no todas son mortales, en países de bajos y medianos ingresos se ha producido una cantidad importante de decesos a nivel mundial [2]. Las más importantes y que han sido razón de diversos estudios son el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

El asma corresponde a una enfermedad crónica caracterizada por ataques frecuentes de disnea y sibilancias, que varían en grado de intensidad según el paciente. Los síntomas pueden sobrevenir varias veces al día o semanalmente, y en algunos de ellos empeora durante la actividad física o la noche. Si bien la tasa de letalidad es baja con respecto a otras enfermedades crónicas (en 2005 fallecieron 255.000 personas por esa causa) hasta hoy existen alrededor de 235 millones de personas que la padecen a nivel mundial [3]. Se diagnostica mediante la medición de cantidad y velocidad de aire inspirado y espirado, y a edades medianamente avanzadas debido a su evolución lenta. El 90% de las muertes han ocurrido en países de bajos y medianos ingresos [4].

La EPOC es un fenómeno inflamatorio de la vía aérea que causa un aumento en la resistencia de la inhalación. Durante su desarrollo, existe el peligro de sufrir atrofiar musculares, hipertensión pulmonar, poliglobulia y deterioro del sistema nervioso central secundario [5]. El padecimiento va progresando lentamente, al igual que sus síntomas y la gravedad de esta. No existe cura para la enfermedad ni el daño pulmonar, pero los tratamientos permiten disminuir su progresión y vivir una vida cotidiana lo más normal posible [6].

Para estas dos enfermedades, el tratamiento más común en la actualidad es el uso de los inhaladores presurizados de dosis medida (pMDIs), los cuales permiten a los pacientes sobrellevar los efectos de estas enfermedades en medio de sus vidas cotidianas. Sin embargo, durante su desarrollo ha sido cuestionado su funcionamiento por el personal de salud debido a diversos factores, lo que ha llevado a diversos análisis que comprueben su perfecta gestión. [6]

La técnica utilizada para este estudio ha sido en general la imagenología, basándose últimamente en la tecnología infrarroja. Su aplicación en medicina ha ido en auge durante los últimos años debido a grandes avances que han permitido el desarrollo de hardware y software más compacto y al alcance del bolsillo. Si bien se han logrado resultados convincentes, hay curiosidad por parte de

profesionales de la salud acerca del proceso efectuado para determinar las características que ellos necesitan para sus estudios [7].

En este informe se presenta un estudio realizado a los pufs de un inhalador genérico de bajo costo, a través de termografía infrarroja, en donde los parámetros a detectar fueron la temperatura promedio del medicamento y la velocidad de la pluma. Posterior a esto se muestra un conjunto de algoritmos que ayudaron a la lectura e interpretación de los resultados.

1.2. Objetivos

Objetivo General

Estudiar temperatura y velocidad de medicamento expulsado desde un inhalador de bajo costo a través de algoritmos que procesen imágenes adquiridas en una cámara infrarroja para ser caracterizados con respecto al tiempo y accionamiento y así demostrar las ventajas de la aplicación de tecnología infrarroja.

Objetivos Específicos

- Adquirir imágenes termográficas de pufs de un inhalador genérico en tiempo real a través de una cámara termal no refrigerada de alta resolución.
- Realizar la calibración determinada en la cámara a utilizar para obtener la mejor relación de temperatura respecto a la imagen adquirida de forma digital.
- Desarrollar algoritmos para procesar la secuencia de imágenes obtenidas, calcular temperatura y velocidad e interpretar los datos anteriormente mencionados.
- Interpretar resultados desde la perspectiva de la ingeniería, comparando temperatura y velocidad con respecto al tiempo y cantidad de accionamiento.

1.3. Alcances y Limitaciones

El presente trabajo fue financiado por el proyecto FONDECYT Iniciación #11150702, con el fin de realizar investigaciones en el área de la salud utilizando tecnología infrarroja.

La adquisición de muestras fue realizada a través de un *setup* a una distancia menor a 100 cm. entre cámara y cuerpo negro debido a la condición actual del laboratorio. El modelo de cámara utilizado fue Gobi-640-Gige de la empresa *Xenics*. Por otro lado, los pufs fueron provistos de un aerosol para inhalación oral de salbutamol genérico de bajo costo de Laboratorios MINTLAB.

Se establecieron cuatro análisis de múltiples dosis. En cada análisis se accionaron cuatro puffs; la diferencia de cada secuencia radicó en el tiempo de espera entre el accionamiento de un puff y otro.

Fueron obtenidos ocho videos en total, cuatro con la calibración interna de la cámara y cuatro junto a los cuerpos negros. Para el estudio solo fueron considerados los filmes obtenidos sin la calibración interna debido a la complejidad de realizar un análisis posterior en los *frames* de aquellos videos. En cada video se extrajo solamente los *frames* que representaban el medicamento expulsado.

Se trabajó a una temperatura arbitrariamente establecida debido a que no se encuentra correctamente disponible el climatizador en la sala.

Se realizó el procesamiento de imágenes, cálculo de resultados e interpretación en *Python*, a través de la IDE *Spyder*.

1.4. Temario

El presente informe se expone de la forma explicada a continuación.

El capítulo 2 presenta una breve revisión acerca de lo que se debe conocer con respecto al uso de tecnología infrarroja en salud y el desarrollo, uso e impacto de los pMDIs en medicina.

El capítulo 3 explica los materiales, *hardware* y *software* a utilizar en la experimentación y cómo los métodos, relacionados unos con otros, para lograr obtener las muestras requeridas.

El capítulo 4 muestra los algoritmos generados y los resultados e interpretación del estudio de cada parámetro señalado.

Por último, el capítulo 5 da una visión acerca de lo expuesto en los capítulos anteriores y la eventual aplicación de los resultados obtenidos en trabajos posteriores.

Capítulo 2. Uso de Termografía en Aplicaciones Médicas

2.1. Introducción

La tecnología infrarroja ha logrado posicionarse en la medicina como una alternativa para tratar algunas patologías. Tanto la electroestimulación como el ultrasonido han sido partícipes de diversos estudios para comprobar su efectividad en el tratamiento de pacientes.

Para entender los principios de la termografía infrarroja, basta con recordar definiciones como la radiación térmica y la conductividad de energía entre cuerpos. Por ende, no es adecuado valorar una alternativa de tratamiento si no se comprueban experimentalmente sus atributos. Pese a esto son pocos los profesionales de la salud que se atreven a utilizar la ingeniería para estudiar casos que beneficien a sus propios pacientes, debido a la incertidumbre que puede generarse en algunos la utilización de alguna tecnología en estudio o desarrollo. Por esto, los esfuerzos se han centrado en buscar alternativas para terapia e investigación utilizando las cámaras infrarrojas disponibles en la actualidad para desarrollar y/o descubrir nuevas metodologías.

En este caso, los pMDIs se utilizan en todo el mundo para combatir enfermedades respiratorias. Su uso puede salvar la vida y prevenir patologías graves, pero al ser una solución inhalatoria hay factores que podrían determinar su buen uso o mal accionamiento. Antes de utilizar las cámaras infrarrojas para su comprobación, se utilizaban termocuplas y radiación láser para calcular la temperatura de ciertos puntos específicos del puf, lo cual no era suficiente para estipular conclusiones sólidas con respecto a la naturaleza de un medicamento para tratar enfermedades respiratorias.

2.2. Termografía Infrarroja Aplicada en Medicina

La termografía infrarroja fue desarrollada en sus inicios por el ejército estadounidense para mejorar la visión nocturna. Dado esto, se han ocupado diversos foros de ingeniería en medicina para utilizar dicha tecnología en el tratamiento de diversas enfermedades, especialmente de la piel. B.B. Lahiri *et al.* [7] definieron tal concepto como la conversión a temperatura de la intensidad de radiación emitida en una superficie y su detección por una cámara infrarroja de forma estática o dinámica según múltiples factores.

B.F. Jones [8] realizó un repaso de su uso, en el cual destacó la absorción de radiación incidente en cuerpos negros, la relación de su potencia emisiva con la temperatura y la longitud de onda de la

máxima potencia emisiva. También destacó el equilibrio térmico a través del coeficiente de absorción, los cuales deben coincidir según la ley de *Kirchoff* [9]. De igual manera enfatizó en las diferencias superficiales de cada tipo de pigmentación y su relación con la energía absorbida por la luz irradiada a través de una cámara.

El recibimiento del cuerpo clínico fue menor debido su complejidad; sin embargo, esto llevó a optimizar la instrumentación y facilitar los tiempos de adquisición, procesamiento y análisis a lo largo del tiempo, retornándose en la actualidad la discusión entre profesionales de la salud para el uso de esta técnica en sus pacientes [8].

La instrumentación requerida consta actualmente de una cámara infrarroja, un trípode u otra superficie de apoyo, un dispositivo de monitoreo y una unidad de procesamiento de imágenes digitalizada. Hasta el momento han existido 2 generaciones de instrumentación para termografía infrarroja junto con la actual, la cual se caracteriza por poseer mayor sensibilidad y confiabilidad en la adquisición que las anteriores, recalándose la ausencia de espejos de exploración, el uso de detectores de arreglos planos, focales y de gran tamaño y un procesamiento de imágenes mejorado y optimizado [10].

El procesamiento de imágenes y análisis de datos en aplicaciones biomédicas también ha tenido su auge con la construcción de bases digitales de datos de imágenes infrarrojas biomédicas, estandarización a partir de máscaras de software y la importancia de los algoritmos y filtros en la minimización del ruido y la sutileza en las señales térmicas surgidas de anomalías.

2.3. Principios de Cámaras Termográficas y Cuerpos Negros

Las cámaras infrarrojas funcionan a través de sensores de imagen de dispositivo de acoplamiento de carga (CCD) debido a que entregan una alta resolución de imagen, alta eficiencia cuántica, respuesta espectral amplia, bajo nivel de ruido, respuesta rápida, tamaño reducido, bajo consumo de energía y durabilidad [10].

G.E. Healey y R. Kondepudy [11] explicaron el funcionamiento de los detectores refrigerados como la medición de la distribución espacial de luz incidente sobre una lámina de silicio. Cuando un fotón se estrella en el silicio se genera un par electrón-agujero, el cual puede ser recogido en uno de los sitios de recolección discretos, los cuales se asocian con fotones incidentes en una pequeña área

de la superficie del silicio. Estos sitios de recogida se forman con una delgada capa de dióxido de silicio sobre el silicio y depositando una estructura de puerta conductora sobre el óxido.

Una representación electrónica de la distribución espacial de la luz incidente en un CCD se forma integrando fotoelectrones en los sitios de recolección individuales en un intervalo de tiempo. El proceso de acoplamiento de carga tiene como fin mover la carga almacenada en un CCD, donde los paquetes de carga en los sitios de recolección se transfieren de un sitio a otro manipulando potenciales de compuerta [12].

La imagen de un dispositivo es leída transfiriendo los paquetes de carga integrados en cada sitio de recogida en paralelo a lo largo de canales conductores de electrones que conectan columnas de sitios de recogida [11]. Un registro de salida en serie con un elemento para cada columna recibe una nueva fila de paquetes de carga después de cada transferencia de filas paralelas [12]. El proceso continúa hasta que se ha leído toda la serie bidimensional de sitios de recolección; sin embargo, las cámaras fabricadas en estos últimos años han sido construidas a partir de microbolómetros.

Los microbolómetros son detectores de radiación infrarroja contruidos con silicio amorfo (a-Si). A diferencia de los primeros detectores refrigerados, estos dispositivos se basan en la tecnología microelectromecánica (MEMS). Esta funciona cuando la radiación infrarroja con longitud de onda entre 7 y 13 μm llega al detector del microbolómetro, absorbiéndose y calentándose. Luego de esto, el cambio resultante de la radiación en su resistencia eléctrica corresponde a la técnica de detección básica, procesada por un núcleo separado para crear una imagen térmica [13].

La caracterización de las imágenes infrarrojas es llevada a cabo a través del cálculo de sensibilidad térmica, curva radiométrica y correctabilidad de un microbolómetro de silicio amorfo con la ayuda de un cuerpo negro para la toma de muestras. F. Parra *et al.* [13] definieron la curva radiométrica como la función de transferencia del sistema de matriz, el cual se obtiene experimentalmente a través de un cuerpo negro de alta emisividad, donde el modelo general para cada detector de la matriz se describe como una relación lineal entre la irradiancia y los datos de lectura.

La sensibilidad térmica es una medida de rendimiento de la resolución térmica de la matriz de plano focal. Consiste en la diferencia mínima en una escena de temperatura uniforme que puede ser detectado por el arreglo, la cual es importante para el reconocimiento de patrones infrarrojos [14]. La correctabilidad, en tanto, mide el grado de mitigación del ruido de patrón fijo del sistema después de

la calibración de la cámara, donde se comprueba si este fue eliminado completamente, equivale al ruido temporal o excede los valores de este [13].

2.4. Revisión de Funcionamiento de pMDIs

El primer pMDI fue desarrollado el año 1956 por el Laboratorio Riker como un dispositivo portátil para facilitar la administración de medicamentos en patologías respiratorias como el asma y la EPOC en los especialistas y pacientes. El inhalador diseñado estuvo compuesto en un recipiente de aluminio alojado en un soporte de plástico, junto a una válvula mediadora y una suspensión presurizada o solución de partículas de fármaco micronizadas dispersadas en propelentes compuestos de clorofluorocarbonos (CFC) [15]. R. Bustamante V. y L. Gaete G. [16] revisaron cada componente anteriormente señalado; todo esto enfocándose en las variables de cada componente que puede condicionar la liberación de principio activo desde los inhaladores. La mayor ventaja de estos dispositivos es su fácil portabilidad y su capacidad de dispensar múltiples dosis con pocos segundos de diferencia, siendo efectivo en pacientes con enfermedades respiratorias no crónicas.

Por el contrario, George D. Shorten *et al.* [17] experimentaron con conejos la relación entre la administración de dosis y lesiones epiteliales a lo largo del árbol traqueobronquial con dos tipos de administración diferentes. La más riesgosa resultó ser vía catéteres endotraqueales (la más directa) en donde perecieron la mayor cantidad de conejos; sin embargo, la principal razón es la gestión de ácido oleico en el epitelio. Además, cabe destacar que debido a la alta producción del dispositivo algunos laboratorios han pasado por alto la prevención y preparación de su uso, así como también las entidades educativas al no priorizar su enseñanza en los profesionales de atención primaria [18].

El estudio de R. Bustamante V. y L. Gaete G. expuso la dependencia de la técnica inhalatoria del paciente en la administración del medicamento y el mal uso de corticoides contenidos en el inhalador [16], lo que ha llevado a mejorar algunas características del actuador tales como el tamaño de la válvula dosificadora y el diámetro de la boquilla del actuador, con el fin de obtener las características de pulverización y las dosis de partícula fina requeridas [19].

Dadas sus desventajas en diversas publicaciones, la Agencia de Alimentos y Medicamentos (FDA) propuso una serie de controles, los cuales hasta el año 2005 no eran tomados en cuenta para estudios de bioequivalencia en drogas broncodilatadoras, mientras que otros fueron invalidados [16]. Esto ocurre a causa de normas legales y técnicas deficientes para el desarrollo de estos dispositivos.

2.5. Fundamentos para la prevención del Efecto “Frío-Freón”

El efecto Frío-Freón corresponde a la sensación de temperaturas más bajas de lo normal en la laringe, lo cual provoca la interrupción en la inspiración del paciente debido al cosquilleo que esto genera [20], logrando interrumpir la administración de la dosis.

Jacquelyn Cruz McCabe *et al.* [21] evaluaron la temperatura de los dos medicamentos basados en salbutamol más tradicionales en Estados Unidos: ProAir y Ventolin. En ambos medicamentos se comprobó un leve efecto de pulverización baja, pero el caso más notorio fue reflejado en Ventolin, donde la temperatura mínima alcanzada fue de -30°C debido a su alta fuerza de pulverización. Sin embargo, se estimó que el efecto Frío-Freón se produjo con menor magnitud debido al HFA-134a contenido en el propelente de ambos productos. Cabe recordar que tal anomalía fue disminuyendo en los pacientes con el tiempo debido al cambio de compuesto para el propelente [15].

G. Grambilla *et al.* [22] relacionaron el enfriamiento de la superficie epitelial con la deposición de gotas y evaporación del propelente al medir la temperatura de la humedad del compuesto. No obstante, dentro del mismo estudio se sostuvo que, al utilizar pMDIs de tamaño regular, las fuerzas de impacto son más bajas que en formulaciones suministradas a través de orificios de accionamiento más gruesos. Lo anterior se comprobó utilizando HFA-134a como propelente.

2.6. Utilización de cámaras infrarrojas en mediciones de pMDI

La iniciativa de estudiar temperatura y velocidad al mismo tiempo surgió luego de estudiarse estas y otras variables por separado. Xiaofei Liu *et al.* [23] estudiaron las velocidades de pulverización de inhaladores con diferentes propelentes utilizando Anemometría de Fase Doppler (PDA); esta técnica permitió determinar el tamaño de cada gotita en tiempo real a través de dos detectores en diferentes posiciones que midieron la diferencia de fase entre 2 haces Doppler, y la velocidad de estas a través de análisis en frecuencia de la luz láser dispersada por gotas. De esto, se hizo el registro de velocidad entre 2 distancias diferentes, 3 y 6 cm. desde la boquilla del inhalador respectivamente. Si bien se comprobó que a mayor distancia la velocidad de las gotas disminuye y fue confirmada la

eficacia del HFA-134a contra el CFC, la técnica no fue suficiente para evaluar el parámetro en un mayor intervalo de tiempo.

Por otra parte, G. Grambilla *et al.* [22] ocuparon termopares para medir la temperatura del puf expulsado en ciertas superficies, utilizando un pMDI común, pero evaluando el parámetro a menos de 3 cm., en comparación con Xiaofei Liu. Aun realizando los experimentos en un ambiente controlado, el énfasis estuvo en la relación entre temperatura y posición o forma del dispositivo médico.

El año 2013, J. Hautmann *et al.* [24] publicaron un estudio realizado a 3 medicamentos diferentes utilizados en inhaladores presurizados de dosis medida con suspensión microcristalina de sulfato de albuterol y el propelente HFA-134a, utilizando un impactador de cascada para la evaluación del efecto del intervalo de tiempo entre las actuaciones en la masa de partículas finas con y sin cámara de retención con válvula luego de haber variado el tiempo.

El estudio contempló la caracterización de la velocidad del *spray* y temperatura de la pluma completa a través de una cámara infrarroja de onda larga a alta velocidad en cada inhalador. Las imágenes obtenidas fueron grabadas con la ayuda de 3 fuentes de cuerpos negros en diferentes temperaturas y procesadas en MATLAB.

Otro trabajo fue lanzado este año, en donde N. K. Kunda *et al.* [25] describieron el mismo experimento, pero enfatizando la importancia del uso de la cámara infrarroja en un solo *setup* versus la utilización de termocuplas en diferentes *setups*. A la vez, explicaron con mayor detalle las características aerodinámicas del medicamento y sus partículas expulsadas, esto último en el contexto de la Fracción de Partícula Fina. Con mayor detalle se comprobó la importancia de la velocidad al momento de accionar un inhalador, la cual al ser más baja puede coincidir con una mayor temperatura del puf favoreciendo la evaporación del medicamento en el paciente y no en la boquilla del actuador antes de ser expulsado al exterior. Lo anterior depende de la presencia de etanol en el medicamento.

De la experimentación realizada se concluyó que, a mayor temperatura, las partículas se mueven a menor velocidad y poseen menor Fracción de Partícula Fina, aunque esto también puede incidir en el tipo de boquilla utilizado. También, al revisar las imágenes captadas en el estudio, se deja

en claro que hay medicamentos más fáciles de estudiar debido a su completa caracterización con respecto a los demás, pero también depende del tiempo entre actuaciones múltiples [24] [25].

2.7. Discusión

La revisión expuesta sugiere que la termografía infrarroja es apta para analizar características de cualquier compuesto químico que contribuya a la salud de los seres humanos. Si bien existe incertidumbre por parte del personal de salud, es deber de los ingenieros informar a los investigadores de cada área los avances que se llevan a cabo y sus respectivas características. Por otra parte, el uso de las tecnologías debe ser tratado de manera gradual debido al poco alcance que posee en este momento y realizar, si es necesario, estudios similares abarcando diferentes puntos de vista. Esas son las principales motivaciones que llevan a experimentar con dicha técnica.

Con respecto a la utilización de inhaladores para la experimentación, ha quedado en evidencia que el compuesto del propelente o la forma del dispositivo no deben ser parámetros para considerar en el presente estudio. Variables como la temperatura y la velocidad serían mejor valorados en pacientes solo con enfermedades respiratorias de estación con el fin de establecer medidas base para realizar la experimentación correspondiente en alguna ocasión. La idea no es excluir, sino que comenzar a indagar desde el escenario más arbitrario posible para luego estudiar situaciones más complejas.

Capítulo 3. Materiales y Métodos

3.1. Materiales y Hardware

3.1.1 Inhalador Presurizado de Dosis Medida (pMDIs)

Usando como referencia los trabajos previos [24] [25] y los medicamentos usados para combatir la EPOC en Chile [26], se escogió un aerosol para inhalación oral de salbutamol genérico de bajo costo de Laboratorios MINTLAB para realizar los cálculos y mediciones. El medicamento posee hasta 200 dosis, con 100 mcg. de salbutamol cada una.

Siendo que existen otros compuestos para el tratamiento de asma y EPOC en grado más severo; el salbutamol se emplea en forma aguda, es decir, muchos pacientes pueden utilizarlo sin la necesidad de sufrir una enfermedad crónica para aliviar los síntomas durante algunas horas.

3.1.2 Cámara Infrarroja

La cámara utilizada corresponde al modelo Gobi-640-Gige de Xenics [27]. Está diseñada para la detección de *hotspots*, imágenes biomédicas, termografía y medición exacta de temperatura. Su matriz está construida a partir de un microbolómetro no refrigerado de silicio amorfo (a-Si), una banda espectral entre 8 y 14 μm . y sensibilidad térmica de 50 mK, alcanzando hasta una resolución de 640x480 pixeles. Con respecto a la adquisición de imágenes, posee una frecuencia máxima de 50 Hz, una resolución de conversión analógica-digital de 16 bits y una ventana de interés mínima de 160x120. Posee una calibración entre -20 °C y 120 °C.

3.1.3 Cuerpos Negros

Los equipos utilizados fueron dos: M315X12 Y M345X12, ambas de la compañía estadounidense *Mikron Infrared Inc.*

El cuerpo negro M315X12 posee un rango de operación desde la temperatura ambiente (5 °C) hasta 400 °C con una resolución térmica (NETD) de 0.1 °C. Se debe utilizar en un ambiente con

temperaturas entre los 15 °C y 30 °C [28]. Posee 2 piezas, un emisor para la respectiva radiación y un controlador para encendido/apagado de equipo y ajuste de temperatura.

Por otro lado, el equipo M345X12 puede operar desde la 0 °C hasta 150 °C con una resolución térmica (NETD) de 0.1 °C. Se debe utilizar en un ambiente con temperaturas entre los 20 °C y 30 °C [29]. Posee 2 piezas, un emisor para la respectiva radiación y un controlador para encendido/apagado de equipo y ajuste de temperatura.

3.2. Software

1. *Xeneth 2.5.0.815*

Corresponde a una plataforma incluida con la cámara Gobi-640-Gige. Funciona en cualquier ordenador que tenga conectada la cámara para la adquisición de fotografías en formato *.png o videos de 16 bits en formato *.xvi. Permite el control de contraste de las imágenes según las temperaturas del ambiente a procesar.

2. *Spyder (Python 2.7.0)*

Es una IDE de código abierto para la programación científica en el lenguaje *Python*. Cabe destacar que *Python* es un lenguaje de programación interpretativo que funciona a través de distintas bibliotecas según el algoritmo que desee realizarse.

3.3. Metodología

Para lograr parte de los objetivos planteados en el Capítulo 1, el trabajo realizado se ha dividido en 7 secciones. La primera sección corresponde al montaje del lugar de trabajo para adquirir las muestras necesarias, la segunda corresponde a la adquisición de las imágenes con una previa calibración, la tercera consiste en la obtención de los *frames* y regulación de valores de cada píxel, la cuarta explica la metodología usada para la detección de imágenes con puf e intensidad de referencia de los cuerpos negros, la quinta describe la aplicación de máscaras para facilitar el estudio de los pufs,

la sexta describe las ecuaciones para calcular temperatura y la séptima las ecuaciones para obtener velocidad.

3.3.1 *Setup Experimental*

El montaje de los materiales anteriormente nombrados fue diseñado según el *setup* descrito en el trabajo de Julia Hautmann *et al.* [24], en el cual se utilizaron 3 cuerpos negros. El Laboratorio de Transmisión posee solo dos cuerpos negros, posicionados frente a una mesa de 60 cm. de ancho y aproximadamente el doble de largo, en una habitación de no más de 5 m². Con las características mencionadas, no es posible replicar exactamente el mismo montaje.

Tal como se muestra en las Figuras 3.1 y 3.2, se implementó un *setup* con una distancia de 60 cm. entre el foco de la cámara y una lámina de metal como “telón”, ubicado a aproximadamente 10 cm. de distancia de cada emisor de cuerpo negro. La distancia entre el inhalador con su respectiva base, la cámara y la lámina de metal fue obtenida por medio de ensayo y error, recopilando videos de corta duración que tenían como misión enfocar el puf completamente. Luego de diversos intentos, el inhalador se ubicó a 20 cm. del centro del telón hacia la izquierda, frente al emisor M315X12; esto escapa del estudio ideal de obtener el puf desde la boquilla del inhalador, sin embargo, es posible estudiar gran parte del volumen expulsado.

Además, se determinó la temperatura ambiente de la sala en 17 °C tal como lo indicó el climatizador de la sala de experimentación y quienes utilizan frecuentemente las dependencias, sin posibilidad de regularla debido a problemas con dicho equipo.

3.3.2 *Calibración de Cámara y Adquisición de Imágenes*

Se realizó la calibración de cuerpo negros en el mismo momento de adquisición de las imágenes, es decir, parte de los pixeles obtenidos en cada *frame* representaron al emisor de cada fuente. Dado que en el laboratorio solo hay 2 cuerpos negros, estos se ajustaron a 2 temperaturas fijas respectivamente para calcular las diferentes variaciones del puf expulsado más adelante.

La adquisición de imágenes se efectuó grabando secuencias de video de cada expulsión de puf desde el actuador de inhalador. Si bien la recomendación de los fabricantes de cada medicamento es una entrega de dosis cada 60 segundos, esto no se ha comprobado científicamente [25], por ende

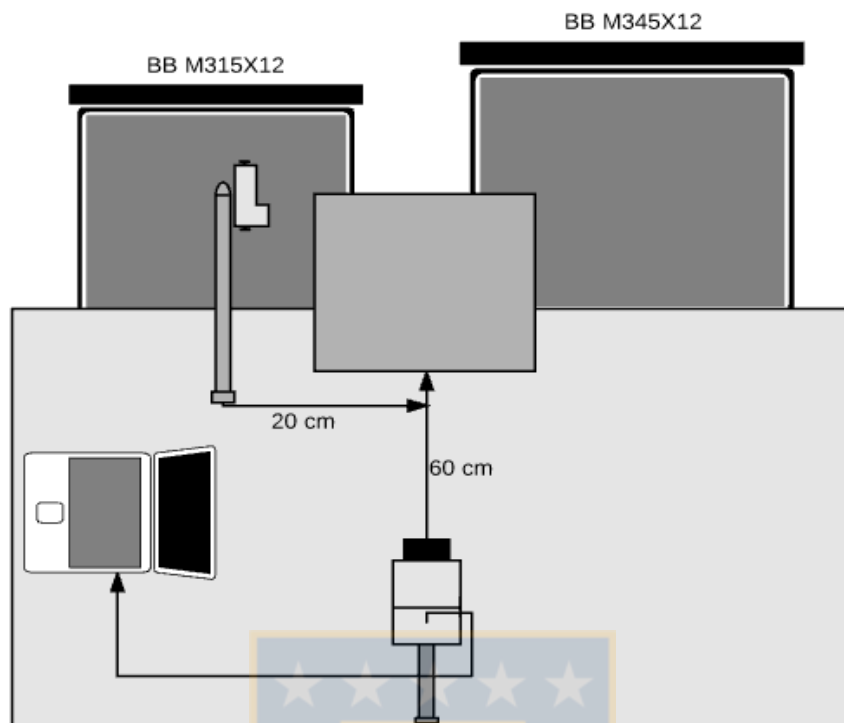


Fig. 3.1 Esquema de la vista superior del *setup* experimental implementado y los materiales utilizados



Fig. 3.2 Vista horizontal del *setup* experimental

se grabó un total de 8 videos. Cuatro de aquellos videos fueron obtenidos con la calibración interna de la cámara, mientras que los restantes fueron obtenidos con la calibración en cuerpos negros. En cada video se accionaron cuatro pufs en intervalos similares. Dos videos muestran accionamientos cada 15 segundos, otros dos cada 30, dos cada 60 y dos cada 120 segundos. Durante cada recopilación fue posible mejorar automáticamente el contraste para distinguir de mejor forma los pufs expulsados al exterior, de la misma forma el *software* obtuvo la duración en segundos y *frames* de cada archivo, aparte de histogramas para cada uno de ellos. La información anteriormente descrita fue indispensable para el desarrollo del trabajo posteriormente descrito.

Las primeras 4 grabaciones se realizaron sin usar las fuentes de cuerpo negro, utilizándose la calibración interna de la cámara, dada entre -20°C y 120°C . Posteriormente se encendieron las fuentes de cuerpo negro y se desactivó la calibración térmica de la cámara para grabar los 4 videos restantes. Se determinó la temperatura del emisor de cuerpo negro M315X1 en 30°C , mientras que el emisor M345X12 fue ajustado en 40°C . Estos valores fueron escogidos de forma arbitraria, tomando en cuenta que las fuentes de cuerpo negro no pueden operar a temperaturas inferiores al ambiente y que la temperatura corporal de un individuo sano bordea los 37°C . Las Figuras del Anexo B (Figuras B.1 y B.2) muestran las diferencias crudas entre una imagen con calibración interna y otra con calibración externa.

La calibración entre cámara y cuerpos negros se realizó tomando en cuenta el concepto de ajuste de curva polinomial, el cual consiste en un error cuadrático o una curva resultante de la relación entre una curva determinada y otra, o bien, entre una curva y un vector. En este caso, se generó una curva lineal entre dos vectores: el primero representa la temperatura configurada en grados Celsius de

cada cuerpo negro y el segundo el promedio de intensidades digitales de los cuerpos negros (valores determinados con la cámara). El comando de *Python* que representa la operación descrita es:

$$[x_1, x_2] = \text{numpy.polyfit}([30,40], [dv_{30}, dv_{40}], 1) \dots (1)$$

en donde $[x_1, x_2]$ correspondió a los valores de la función resultante y $[dv_{30}, dv_{40}]$ a las intensidades promedio de referencia de cada cuerpo negro. Por otro lado, el número uno es la resultante entre el grado de los vectores anteriores y su diferencia con una unidad.

Cabe destacar también que luego de cada actuación fue indispensable agitar el inhalador, con el fin de seguir las instrucciones de uso dadas por el laboratorio de procedencia del inhalador.

3.3.3 Preprocesamiento de Imágenes

Una vez obtenidas las grabaciones, se implementó un código a través de lenguaje interpretativo *Python* (Anexo A) para la extracción de *frames* de cada video. Dado que la cámara guarda los videos en un formato de 16 bits, no existen objetos predefinidos que realicen automáticamente el proceso para tal lenguaje.

El video fue manejado como un archivo de lectura en formato binario con un *header* de 1024 bytes, mientras que cada *frame* tiene su *header* de 32 bytes. A lo anterior se les sumó la resolución de cada imagen a obtener, que es por defecto 640x480x2 píxeles. Con esto se obtiene la posición de lectura del archivo:

$$\text{posición} = 1024 + [(32 + 640 * 480 * 2) * \text{frame}] \dots (2)$$

a partir del cual se obtiene un *buffer* con la información de cada imagen para ser guardada luego como un archivo *.tiff de 16 bits. La información con respecto al total de *frames* de cada video y la intensidad de píxeles para los cuales se pueden distinguir los emisores de cuerpos negros y el puf a estudiar se rescata luego de la reproducción de los videos en el *software Xeneth*. Es importante señalar que las intensidades varían según video grabado, por lo cual en cada recopilación se debió ajustar la intensidad mínima y máxima. A través de esto se controló la cantidad de *frames* para cada video

diferente y se reescaló la intensidad de píxeles en cada imagen generada utilizando la biblioteca *skimage* y las intensidades mínima y máxima.

Finalmente, las secuencias quedaron archivadas y enumeradas según su número de *frame*, en la misma carpeta del código en cuestión.

3.3.4 Detección de Imágenes y Cuerpos Negros

Utilizando como referencia una de las imágenes extraídas, se detectó por supervisión manual un rango considerable de intensidades que podrían representar a los píxeles que corresponden a cada puf.

Si bien algunos de estos píxeles pueden estar alojados cerca de los cuerpos negros producto del cambio repentino de intensidad entre el exterior y los equipos, y en algunos se podría experimentar la expulsión de propelente desde el inhalador [21], esto se solucionó restringiendo la detección a los sectores de la imagen comprendidos por la lámina de metal utilizada para el enfoque del medicamento y considerando una cantidad mayor a 1000 píxeles para representar un puf. El algoritmo entregó una lista con las imágenes que muestran la expulsión de medicamento, las cuales fueron separadas del resto de los *frames*.

Dentro del mismo código se obtuvo las intensidades de referencia que comprenden cada temperatura dada por los cuerpos negros utilizados. Como no existió cambios en los enfoques de cámara entre cada recopilación, solo se estudió las regiones que utilizan los equipos, obteniendo los valores a través de cálculo de promedio simple. Las referencias fueron utilizadas posteriormente en el cálculo de temperatura del puf.

3.3.5 Aplicación de máscaras

Las imágenes con puf fueron procesadas en otro algoritmo para la extracción de los píxeles que comprenden el medicamento. Utilizando las intensidades de referencia obtenidas en la supervisión de cada imagen como umbral, se crearon nuevas matrices con el fin de mantener las intensidades del puf y así llevar a cabo el cálculo. Una operación a través de producto punto habría alterado el valor de los píxeles y dificultado la conversión de valor digitalizado a temperatura. En el caso de algunas imágenes que representaron la tercera actuación, existió fuga de propelente dispersada hasta la ejecución del siguiente puf. La consideración de aquellos píxeles pudo afectar al nivel de confianza

de los resultados obtenidos, por ende, se procesaron nuevamente aquellas matrices, eliminando aquellos píxeles que se encontraran fuera de la pluma.

3.3.6 Cálculo de temperatura

Durante la calibración de cámara y cuerpos negros, se realizó un ajuste de curva polinomial como se describió anteriormente. Aquellos resultados pueden ser representados como una aproximación afín en la cual el valor del (i,j) -ésimo píxel dentro del arreglo (número digital, DN) se modela por:

$$DN(i,j) = A(i,j)T(i,j) + B(i,j) \dots (3)$$

en donde $A(i,j)$ y $B(i,j)$ representan la ganancia y el offset del (i,j) -ésimo píxel dentro del arreglo y $T(i,j)$ corresponde a la temperatura medida en grados Celsius del mismo píxel [30]. Así, se puede estimar el valor de temperatura para cada píxel dentro del arreglo resolviendo (3) para $T(i,j)$ de la siguiente manera

$$T(i,j) = \frac{DN(i,j) - B(i,j)}{A(i,j)} \dots (4).$$

A través de esto, fueron calculados los promedios de temperatura por cada imagen extraída. Estas mismas aportaron también en el cálculo de promedio a nivel de puf.

3.3.7 Cálculo de velocidad

La relación píxel vs. metros fue resuelta observando una imagen de referencia, tomando como estudio el largo de la lámina de metal que complementó el *setup* experimental, que mide 25 cm y comprende en los videos y *frames* un total aproximado de 562 píxeles. En (5), d corresponde a la longitud expresada en metros, ya sea horizontal o vertical, de un solo píxel.

$$d = \frac{25}{100 \cdot 562} \rightarrow d = 0,000445 [m] \dots (5)$$

A diferencia de la forma utilizada en temperatura, la velocidad fue calculada obteniendo la distancia del borde del último píxel inferior del puf entre una imagen y la siguiente. Lo obtenido en un principio solo es distancia calculada por diferencia de píxeles, la cual es convertida a metros utilizando la relación explicada en el párrafo anterior. Una vez calculadas las distancias entre un *frame*

y otro, fueron obtenidas las velocidades tomando en cuenta que cada imagen representa aproximadamente 0,0205 segundos, tiempo estimativo calculado a través de la división entre la duración en tiempo total del primer video y la cantidad de *frames* leídos. La información dada anteriormente fue extraída del *software Xenics* durante la reproducción de cada video (representada como la duración de un solo marco de cada video). La ecuación fue representada como se observa, incluyendo el valor resultante de (5):

$$v = \frac{\sqrt{(i*d)^2 + (j*d)^2}}{0,0205} \dots (6)$$

en donde i corresponde al número de píxeles horizontales entre una intensidad y otra, mientras que j corresponde al número de píxeles verticales. Por otro lado, v es la velocidad en metros por segundos, obtenida de (5) y el tiempo de muestreo.



Capítulo 4. Resultados

4.1. Algoritmo para Detección de Puffs

A partir de las imágenes extraídas en el código presentado en el Anexo A, fue buscado de forma manual al menos una secuencia de *frames* que representaran el accionamiento del pMDI con el fin de encontrar un umbral común para obtener las máscaras. En las secuencias posteriores a la de prueba no hubo mayor corrección o post procesamiento de imagen, sin embargo, se reajustó el umbral en los *frames* obtenidos durante intervalos de 60 y 120 segundos debido a que se filtraron pequeñas partículas de propelente HFA del dispositivo luego del tercer accionamiento, las cuales quedaban dispersadas en el aire por una cantidad de segundos considerable, mezclándose una porción con el medicamento expulsado en el siguiente accionamiento.

El algoritmo fue ajustado según umbral de intensidad utilizado y cantidad de *frames* de la secuencia, las cuales son diferentes en cada intervalo. Se probó el algoritmo abriendo tanto cada imagen generada anteriormente como el archivo *.npy** correspondiente a cada conjunto de secuencias, siendo este último tipo de archivo el utilizado debido a la rapidez en la lectura de cada *frame*. Sin embargo, los archivos de las muestras en intervalos de 60 y 120 segundos debieron fragmentarse para cada accionamiento con ayuda de los archivos *.tiff** generados dado que *Spyder* no soportó el tamaño de tales matrices para su lectura. Las máscaras fueron obtenidas creando una copia del marco a caracterizar, rescatándose solamente los píxeles que se encontraron bajo el umbral, quedando expuesto solo el puff en la nueva imagen y dejando con intensidad 0 a los demás.

Las Figuras 4.1 y 4.2 muestran, a modo de ejemplo, algunas máscaras del tercer puff de la secuencia de actuaciones en intervalos de 30 segundos. Aunque los colores de los píxeles del puff no representan la variación de intensidades, estos poseen aquella información al leerse los archivos en el software correspondiente. En la Figura 4.1 se muestra exceso de píxeles dispersados, que pueden corresponder al propelente expulsado o a restos de la segunda actuación.

4.2. Algoritmo para Cálculo y Representación de Temperatura

El proceso fue diseñado para cada estudiar cada secuencia de máscaras, por ende, la lectura correspondió a los archivos *.tiff**. Antes de iniciar la operación a través de los píxeles, fue leído tanto

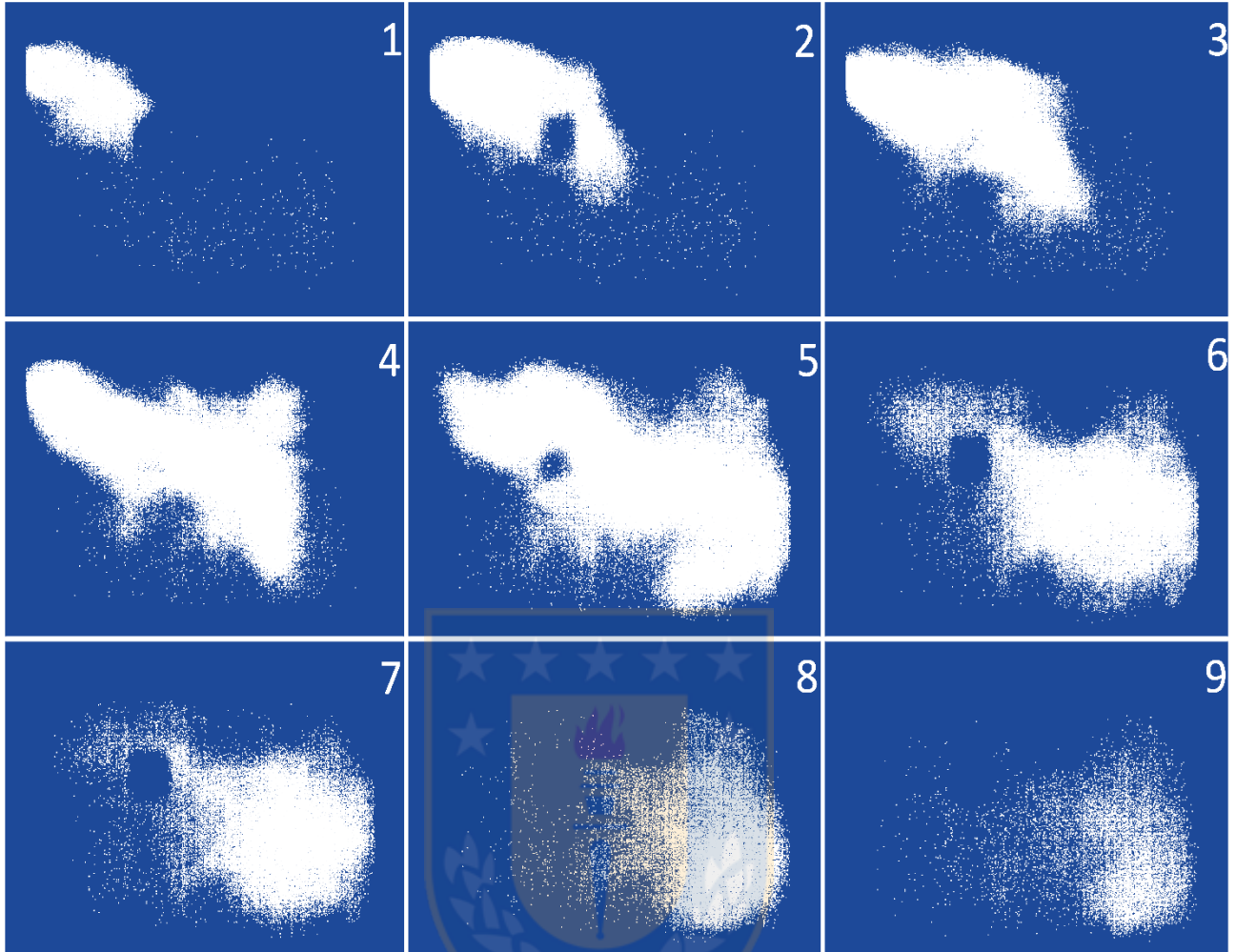


Fig. 4.1 *Frames* de la secuencia de un puff accionado desde un pMDI, en orden creciente.

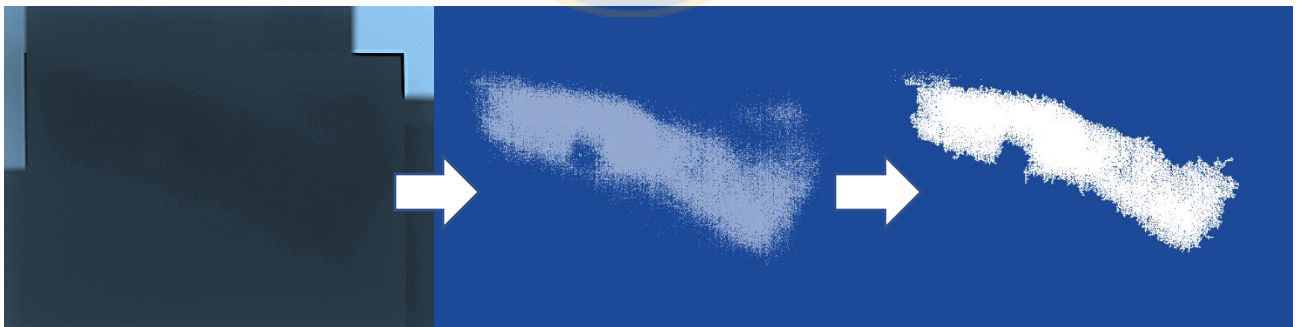


Fig. 4.2 Imagen cruda de la cámara, imagen con puff seleccionado y máscara de un determinado puff.

el ancho como el alto de cada archivo máscaras para acotar el recorrido de la inspección. Luego de acertar un píxel perteneciente al puff la operación consistió en la suma de las intensidades.

Cada píxel corresponde a una temperatura determinada, pero representada digitalmente por el momento. Se asume que en etapas anteriores se obtuvo la curva polinomial representada en la

ecuación (2). Una vez inspeccionada la secuencia completa, con los promedios de cada imagen obtenida se calculó el promedio de temperatura secuencial, siendo representadas en cada intervalo. La Figura 4.11 explica a través de un Diagrama de Flujo los pasos realizados.

Las Figuras 4.4 y 4.5 representan las curvas de las temperaturas promedio de cada actuación según intervalos de accionamiento del inhalador. La primera figura mencionada muestra cada suministro de dosis con respecto al tiempo, mientras que la segunda muestra cada suministro con respecto al número de actuación, independiente del tiempo.

En la Figura 4.3 se aprecia una mayor diferencia debido a los segundos de intervalo, sobre todo en las curvas de actuaciones entre 60 y 120 segundos en donde la diferencia entre una actuación y otra ha llegado a 0.2 °C, mientras que entre una secuencia y otra la diferencia media es de aproximadamente 0.6 °C.

Respecto a las Figuras 4.6, 4.7, 4.8 y 4.9, cada una corresponde al conjunto de actuaciones en diferentes intervalos de tiempo cada una (15, 30, 60 y 120 segundos), donde las curvas representan los diferentes puffs entre cada imagen. La cantidad de *frames* analizados varían dependiendo del gráfico, puesto que no todos los puffs tuvieron el mismo tiempo de duración. Por aquella razón se representó en cada caso el número de imágenes del puff de menor duración con respecto a los demás accionamientos realizados para estudiar todos los puffs sin excepciones. Cabe recordar que las máscaras solo fueron generadas en marcos que representaron al puff en, al menos, 1000 píxeles.

De las secuencias anteriormente señaladas, el conjunto de puffs cada 60 segundos es la que representa una menor diferencia entre *frames* y muestra una tendencia más explícita entre puffs. Lo anterior se logra solo en las dos últimas actuaciones cuando el intervalo de puffs es mayor o menor a esa cantidad de tiempo, y al menos una de las expulsiones presenta diferencias entre un marco y otro que no tienen explicación fundada.

La **TABLA 4.1** representa los resultados de temperatura obtenidos en promedio de *frames*, mientras que la **TABLA 4.2** muestra la desviación estándar.

TABLA 4.1 Promedio de temperaturas según frames

	15 segundos [° C]	30 segundos [° C]	60 segundos [° C]	120 segundos [° C]
Actuación 1	21.68	21.70	21.19	20.65
Actuación 2	21.70	21.73	21.25	20.39
Actuación 3	21.69	21.67	21.22	20.35
Actuación 4	21.72	21.70	20.93	20.37
Promedio	21.69	21.70	21.15	20.44

TABLA 4.2 Desviación estándar de temperaturas según frames

	15 segundos [° C]	30 segundos [° C]	60 segundos [° C]	120 segundos [° C]
Actuación 1	0.08	0.06	0.07	0.09
Actuación 2	0.06	0.05	0.06	0.12
Actuación 3	0.06	0.09	0.08	0.05
Actuación 4	0.05	0.08	0.08	0.09
Según actuaciones	0.01	0.02	0.13	0.12

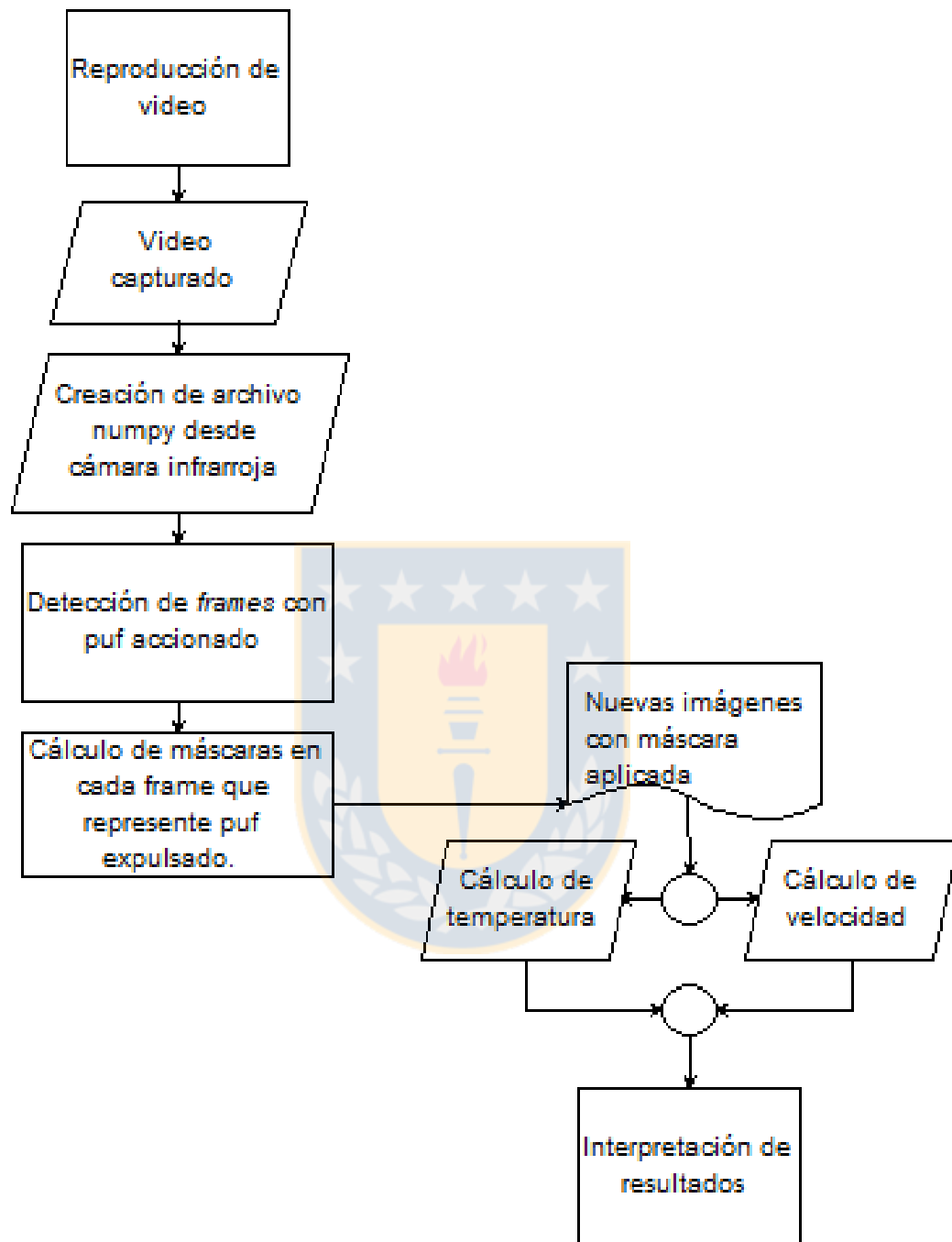


Fig. 4.3 Diagrama de flujo representativo del estudio realizado

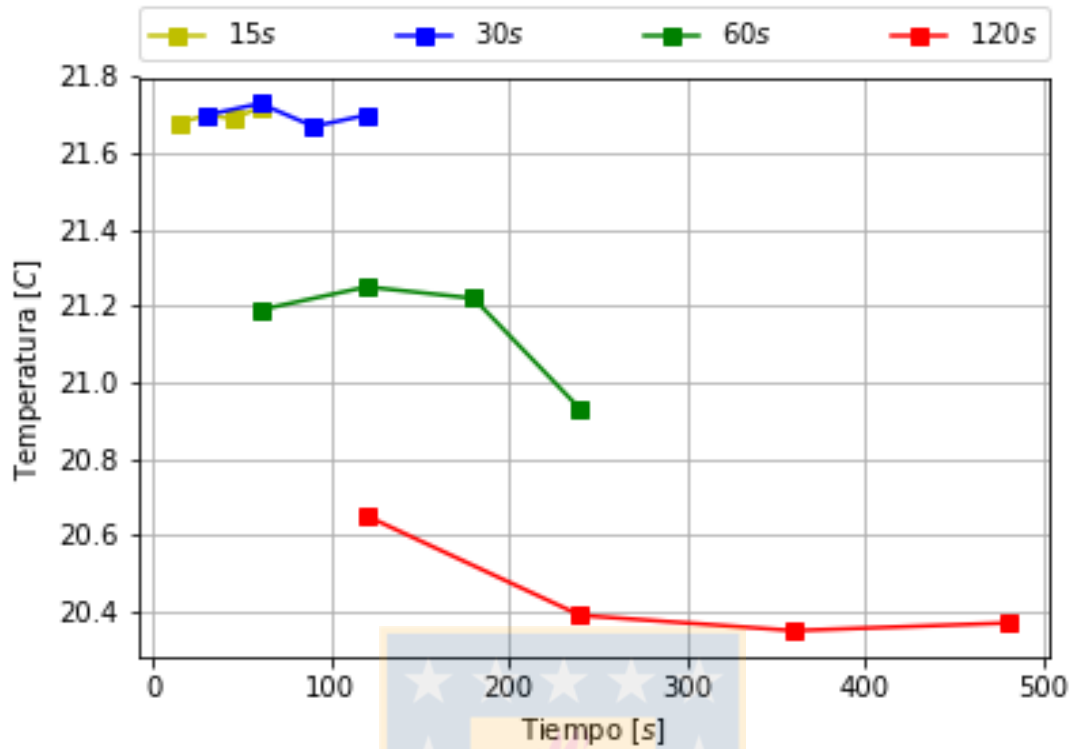


Fig. 4.4 Temperatura promedio de cada puf con respecto a cada tiempo de accionamiento

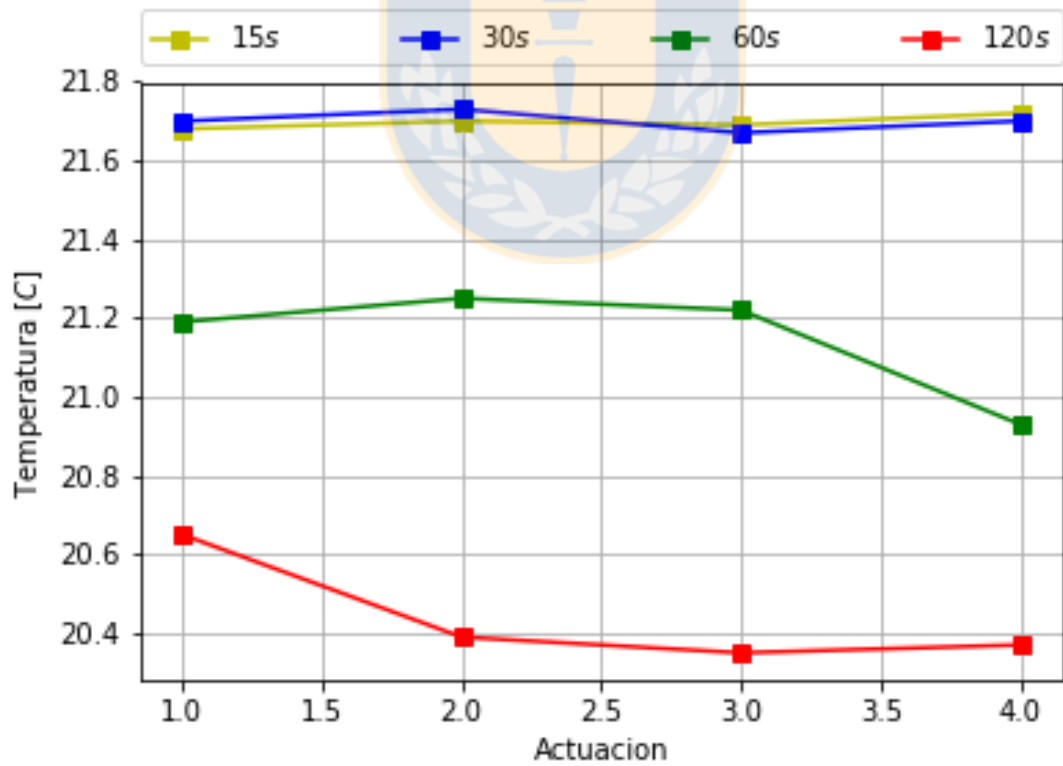


Fig. 4.5 Temperatura promedio de cada puf con respecto a los números de actuaciones.

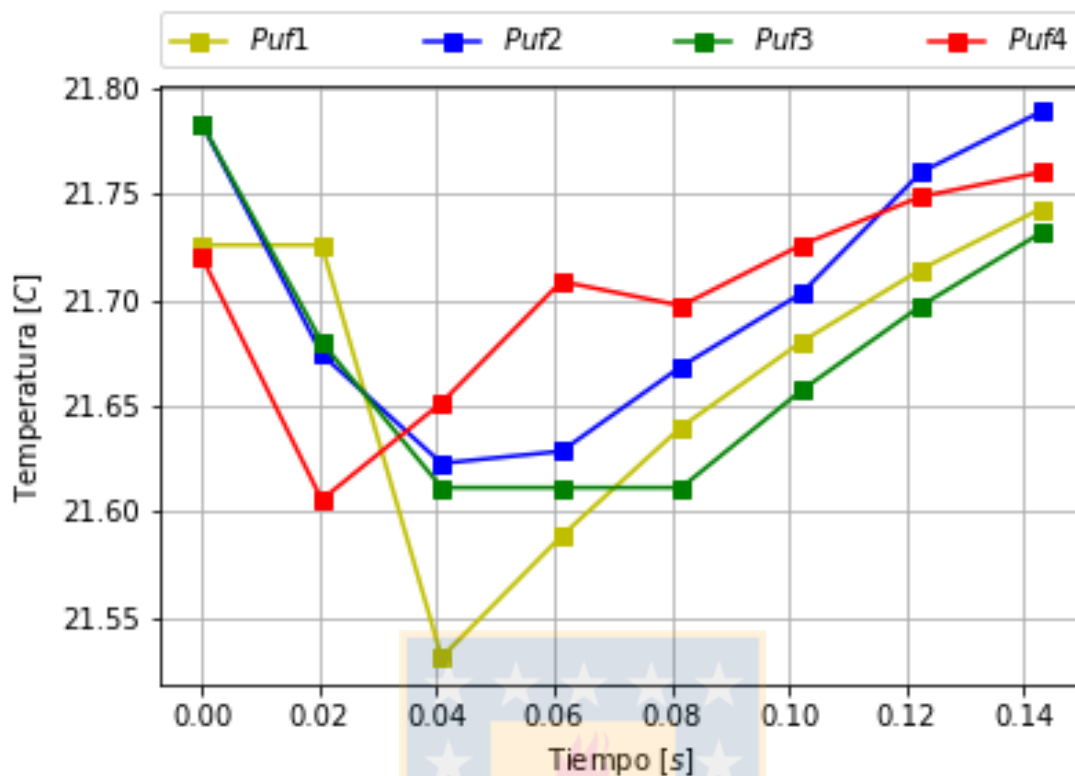


Fig. 4.6 Pufs administrados en intervalos de 15 segundos cada uno (tiempo de cada actuación).

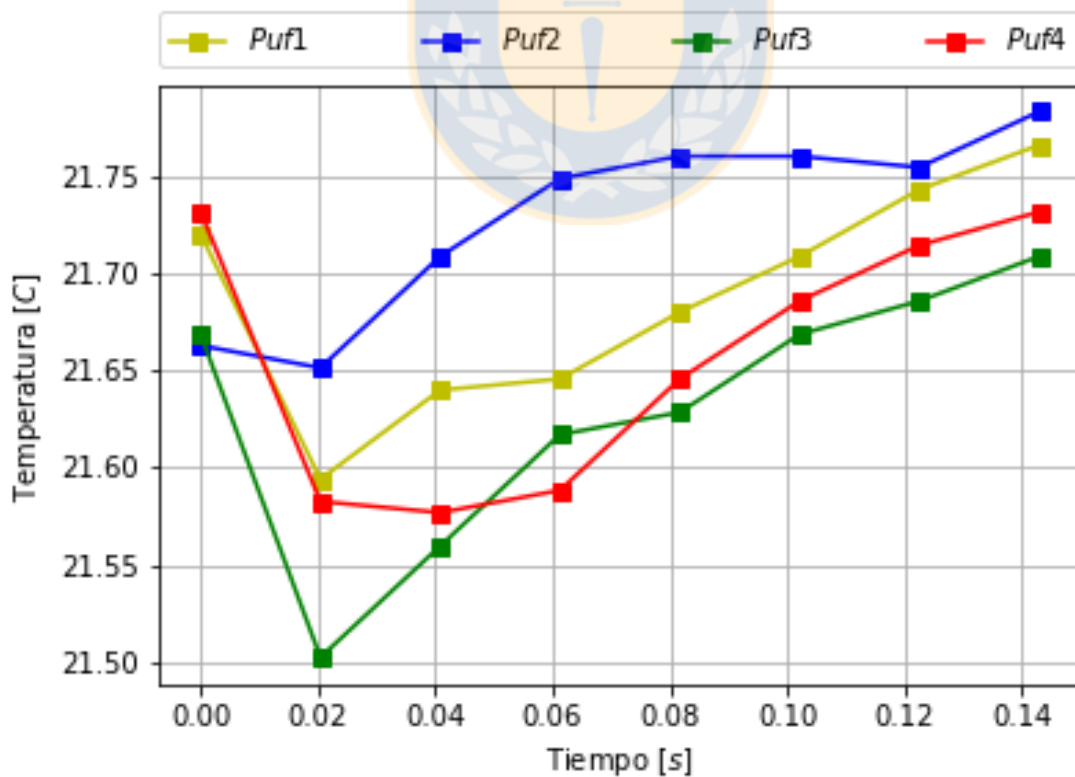


Fig. 4.7 Pufs administrados en intervalos de 30 segundos cada uno (tiempo de cada actuación).

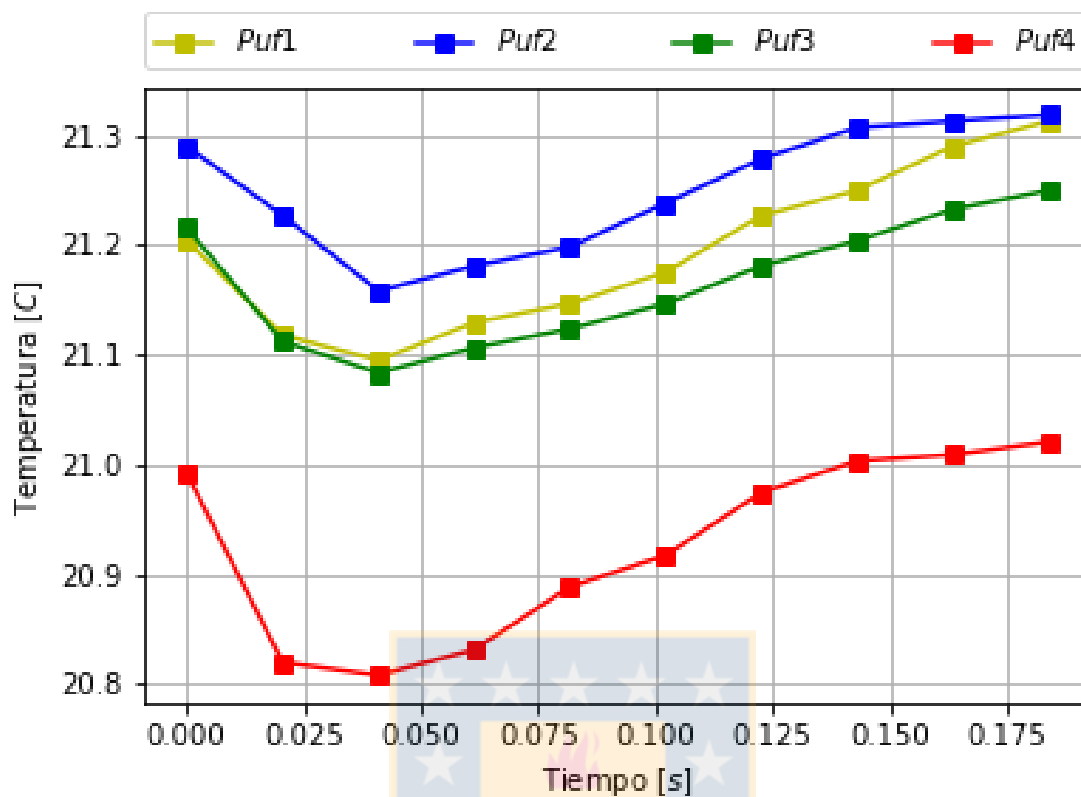


Fig. 4.8 Pufs administrados en intervalos de 60 segundos cada uno (tiempo de cada actuación).

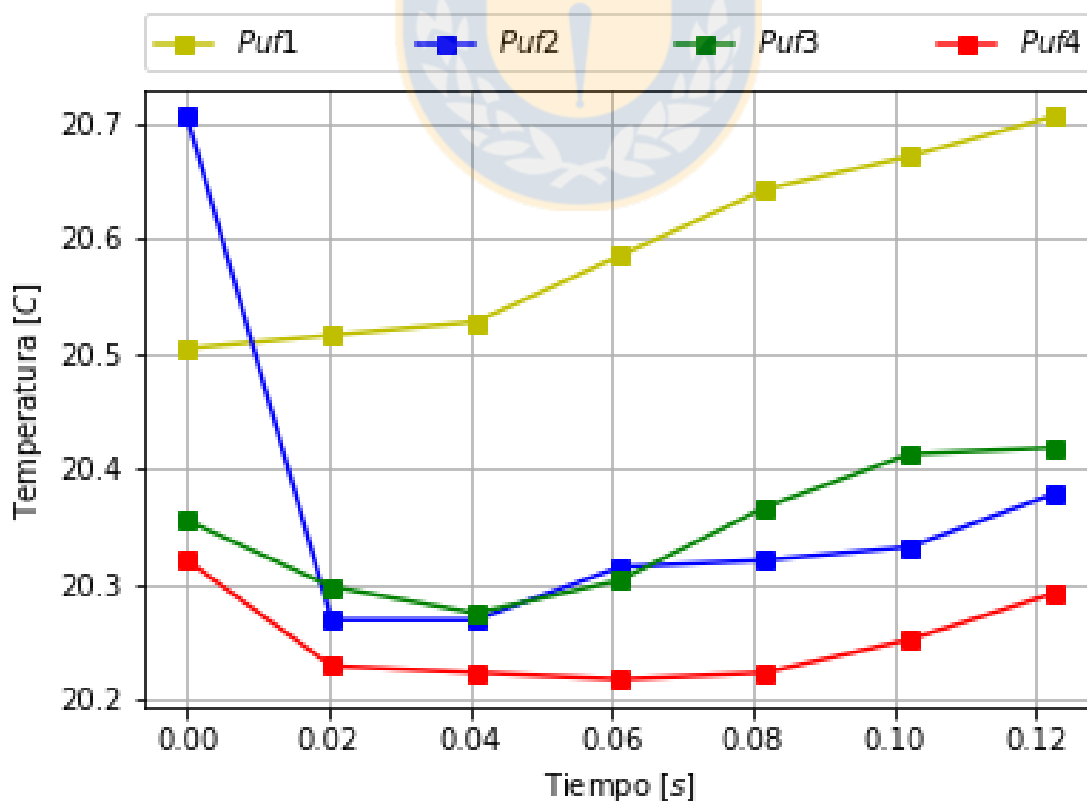


Fig. 4.9 Pufs administrados en intervalos de 120 segundos cada uno (tiempo de cada actuación).

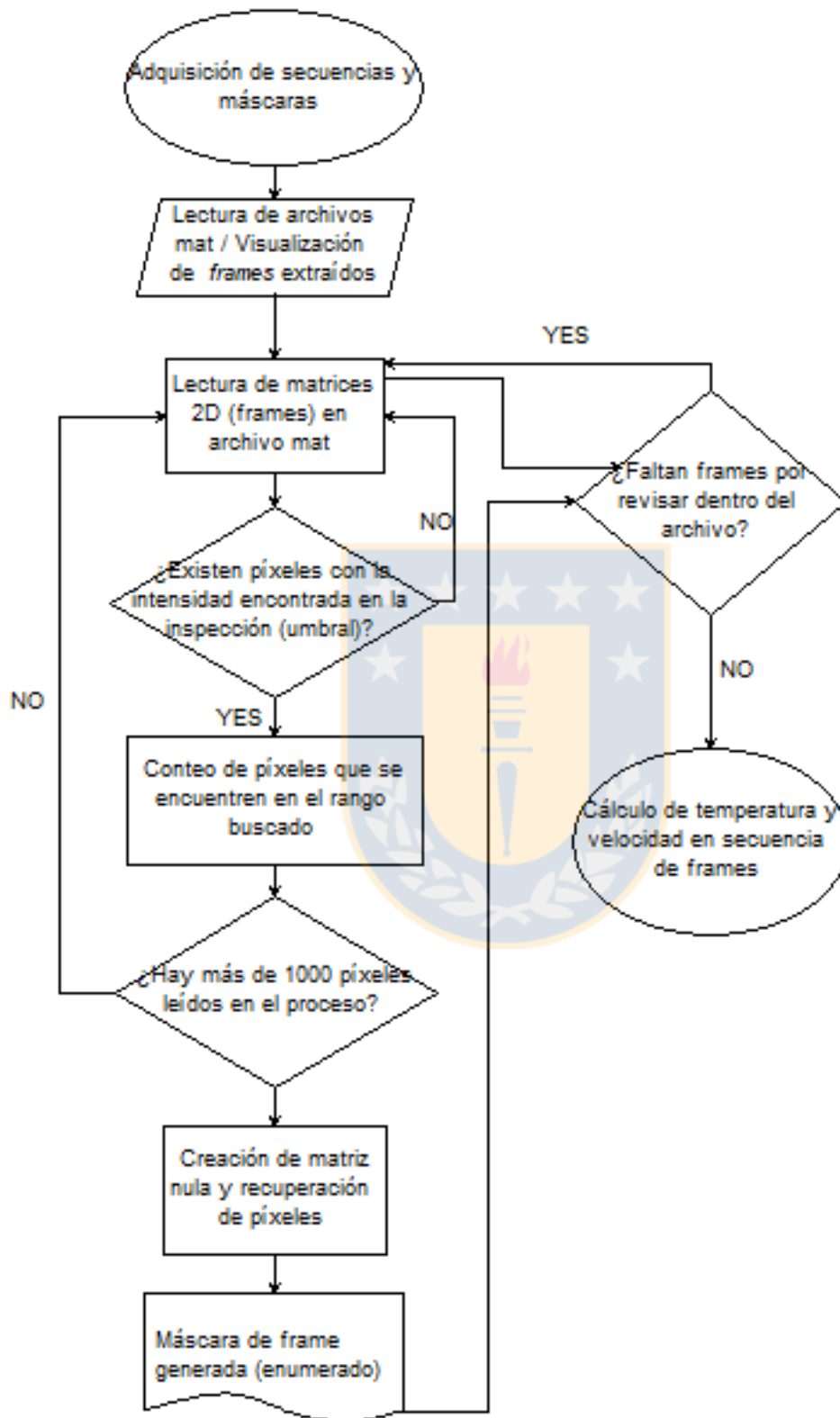


Fig. 4.10 Diagrama de flujo de la construcción de máscaras de pufs

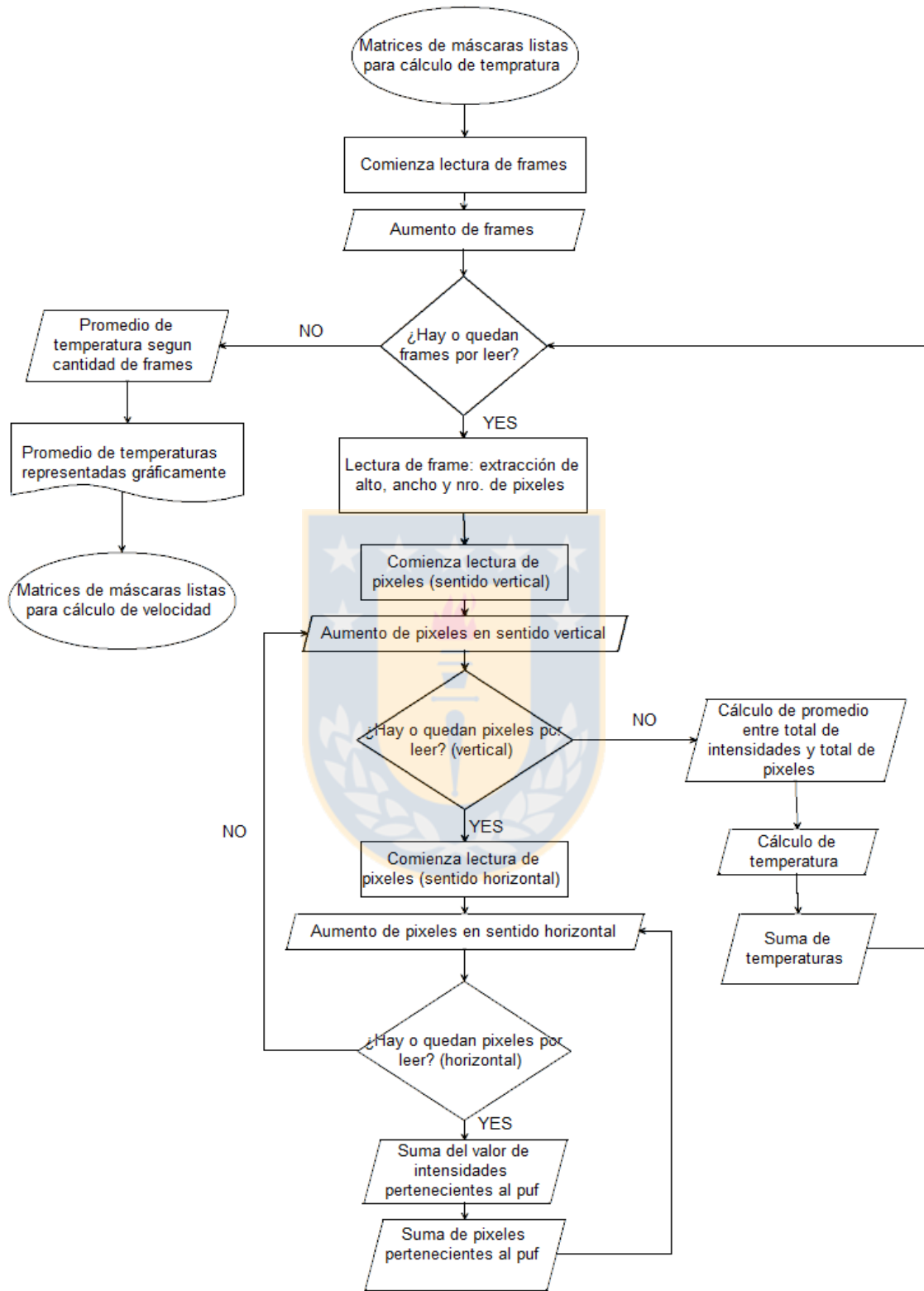


Fig. 4.11 Diagrama de flujo del cálculo y representación de temperaturas de puffs

4.3. Algoritmo para Cálculo y Representación de Velocidad

Aplicando el mismo método de operación de píxeles, para calcular la velocidad se determinó en cada máscara el último píxel en la esquina inferior derecha que forma parte del puf.

Tal como se explicó en el Capítulo 3, la velocidad promedio de cada actuación fue obtenida a través del cálculo de posición del último píxel entre un marco y otro, tomando en cuenta no la cantidad de marcos, sino el tiempo determinado que representa el cambio de una máscara a otra. Ese promedio de velocidades fue nuevamente promediado para obtener la velocidad del puf en general, el cual fue representado bajo los mismos parámetros que la temperatura. Las Figuras 4.12 y 4.13 demuestran la relación de la velocidad con respecto a los promedios de puf según tiempo en segundos o simplemente tiempo de actuaciones, mientras que la Figura 4.18 explica a través de un Diagrama de Flujo los pasos realizados.

En las secuencias de 60 y 120 segundos es donde se aprecia la mayor diferencia entre una actuación y otra (0.6 m/s y 1.0 m/s respectivamente) lo cual es esperable según las acciones ejercidas sobre el pMDI al momento de cada accionamiento.

Con respecto a los gráficos siguientes, todas demuestran una tendencia parecida entre cada actuación, salvo una pequeña excepción en el segundo puf durante los accionamientos cada 120 segundos. Esto podría deberse a que el énfasis estuvo en realizar las acciones, más que en su ejecución. Tal como se mencionó al describir el algoritmo anterior, el número de *frames* estudiados en cada secuencia depende de la cantidad de imágenes que representen al puf de menor duración.

La TABLA 4.3 representa los resultados de velocidad obtenidos en promedio de *frames*, mientras que la TABLA 4.4 muestra la desviación estándar.

TABLA 4.3 Promedio de velocidades según *frames*

	15 segundos [m/s]	30 segundos [m/s]	60 segundos [m/s]	120 segundos [m/s]
Actuación 1	6.00	6.29	6.65	6.99
Actuación 2	6.10	6.39	6.32	6.16
Actuación 3	6.21	6.49	6.77	7.29
Actuación 4	6.16	6.82	6.32	6.99
Promedio	6.12	6.49	6.52	6.86

TABLA 4.4 Desviación estándar de velocidades según *frames*

	15 segundos [m/s]	30 segundos [m/s]	60 segundos [m/s]	120 segundos [m/s]
Actuación 1	3.72	1.85	2.59	1.58
Actuación 2	3.29	3.47	2.34	1.77
Actuación 3	2.47	2.05	2.13	1.76
Actuación 4	2.31	1.31	6.93	1.95
Según actuaciones	0.08	0.20	0.20	0.42
Promedio act.	2.95	2.17	3.50	1.77



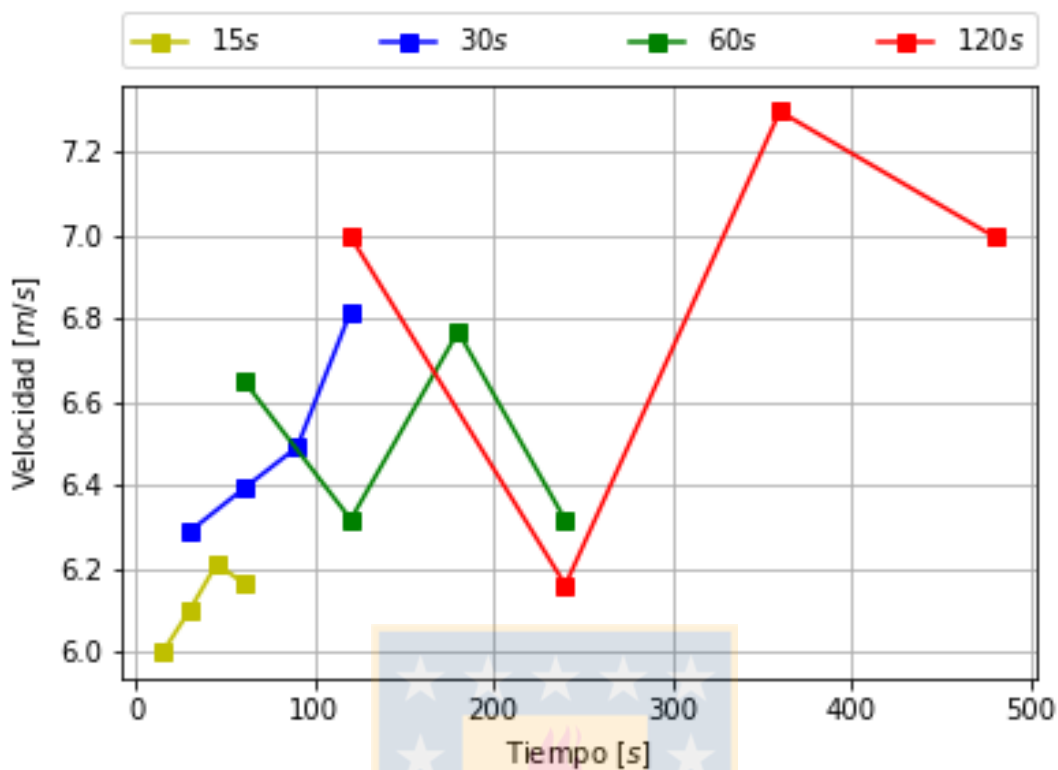


Fig. 4.12 Velocidad promedio de cada puf con respecto a cada secuencia (tiempo de accionamiento).

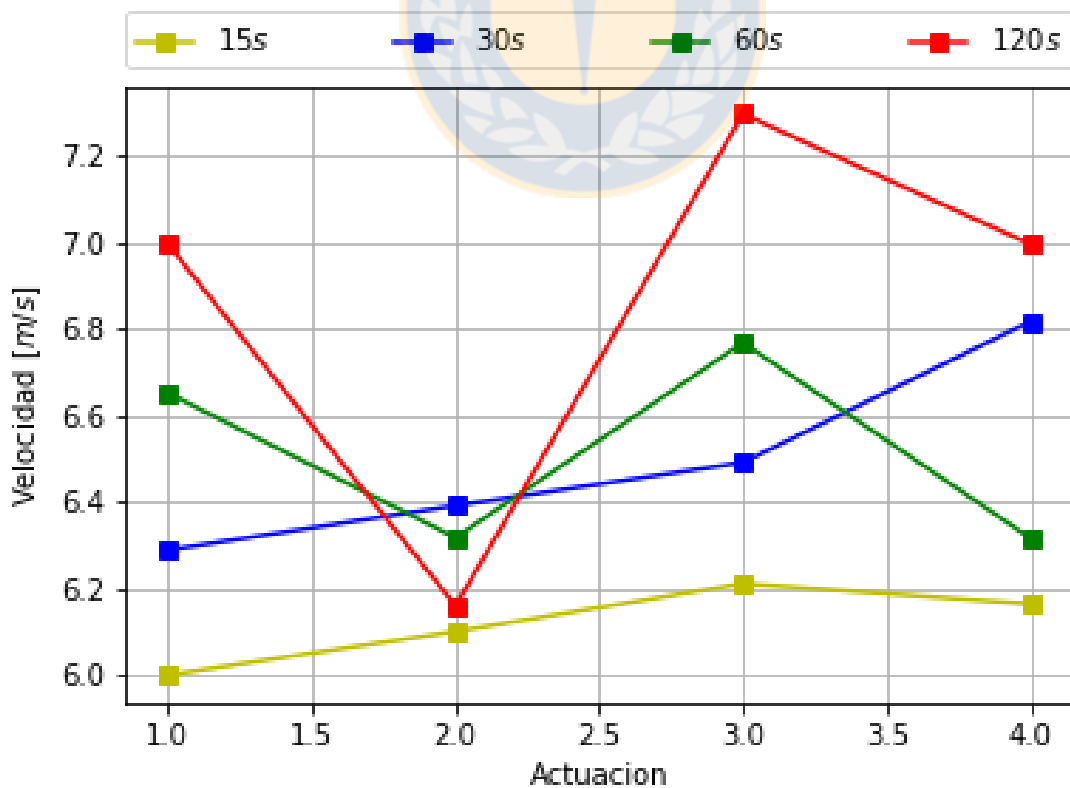


Fig. 4.13 Velocidad promedio de cada puf con respecto a cada secuencia (número de actuaciones).

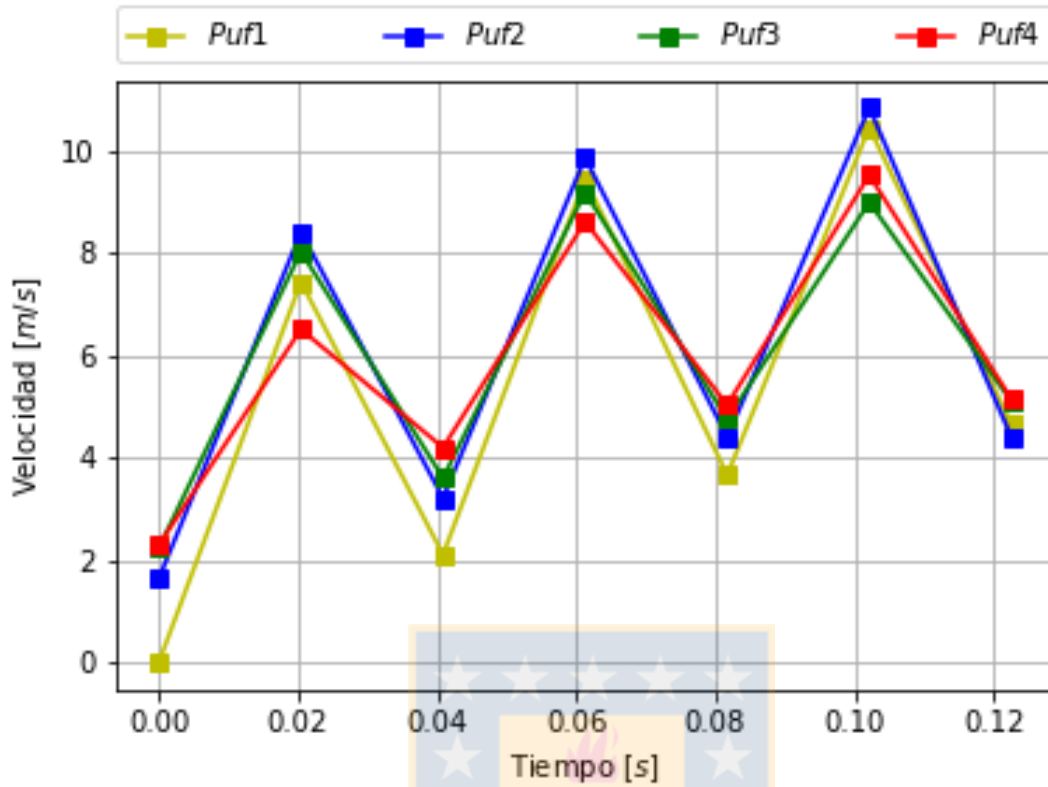


Fig. 4.14 Pufs administrados en intervalos de 15 segundos cada uno (tiempo de cada actuación).

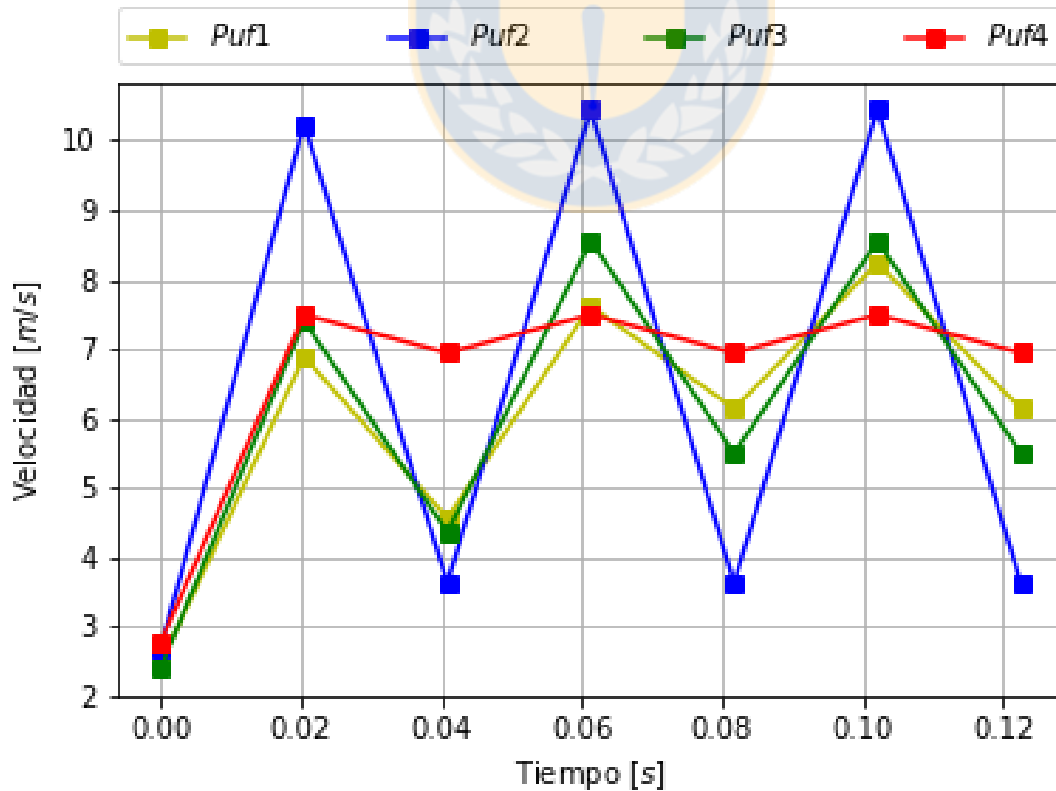


Fig. 4.15 Pufs administrados en intervalos de 30 segundos cada uno (tiempo de cada actuación).

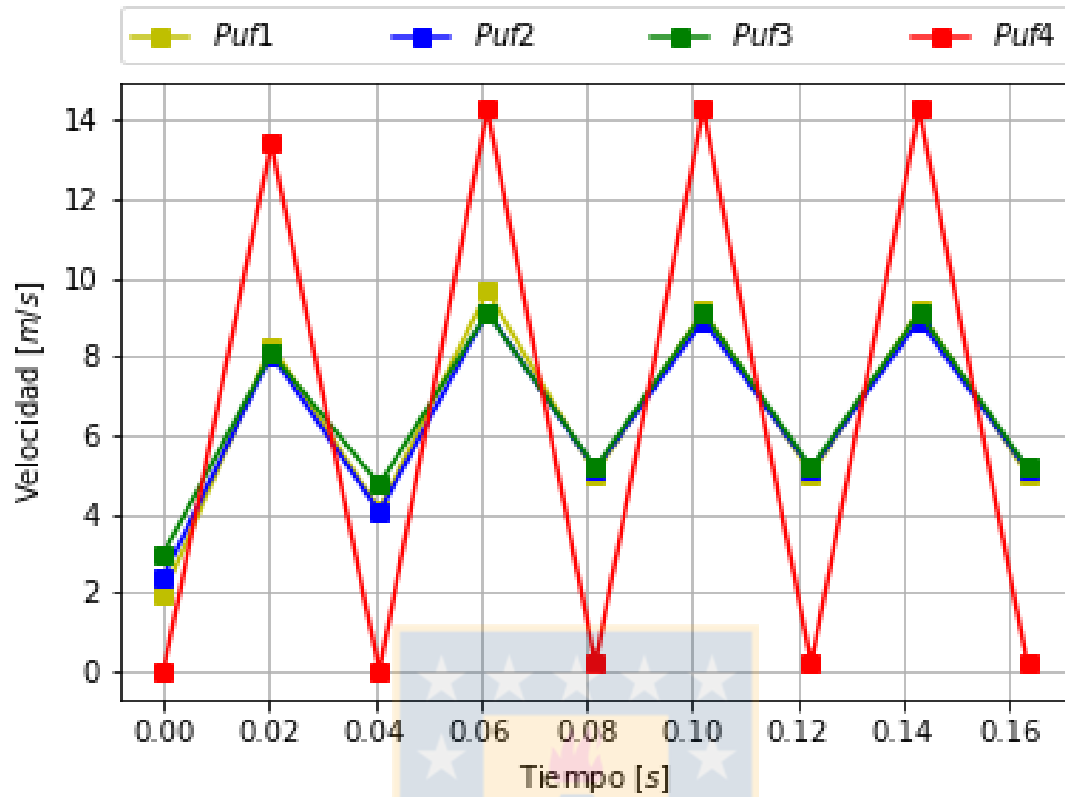


Fig. 4.16 Pufs administrados en intervalos de 60 segundos cada uno (tiempo de cada actuación).

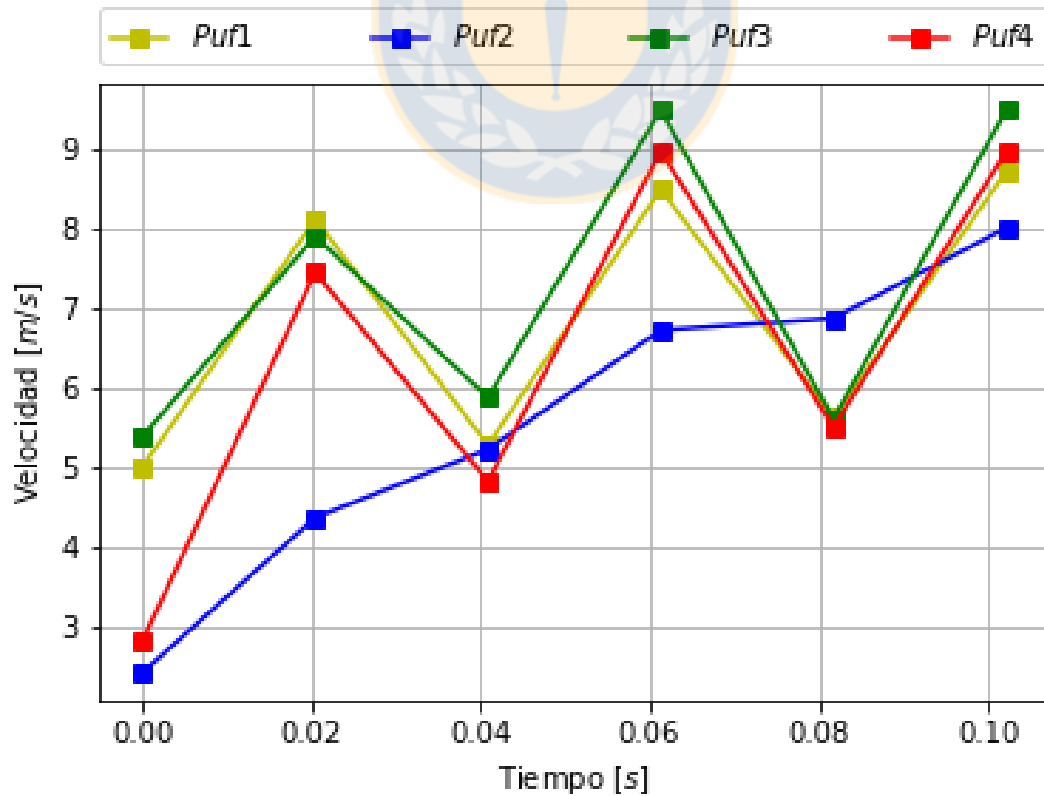


Fig. 4.17 Pufs administrados en intervalos de 120 segundos (tiempo de cada actuación).

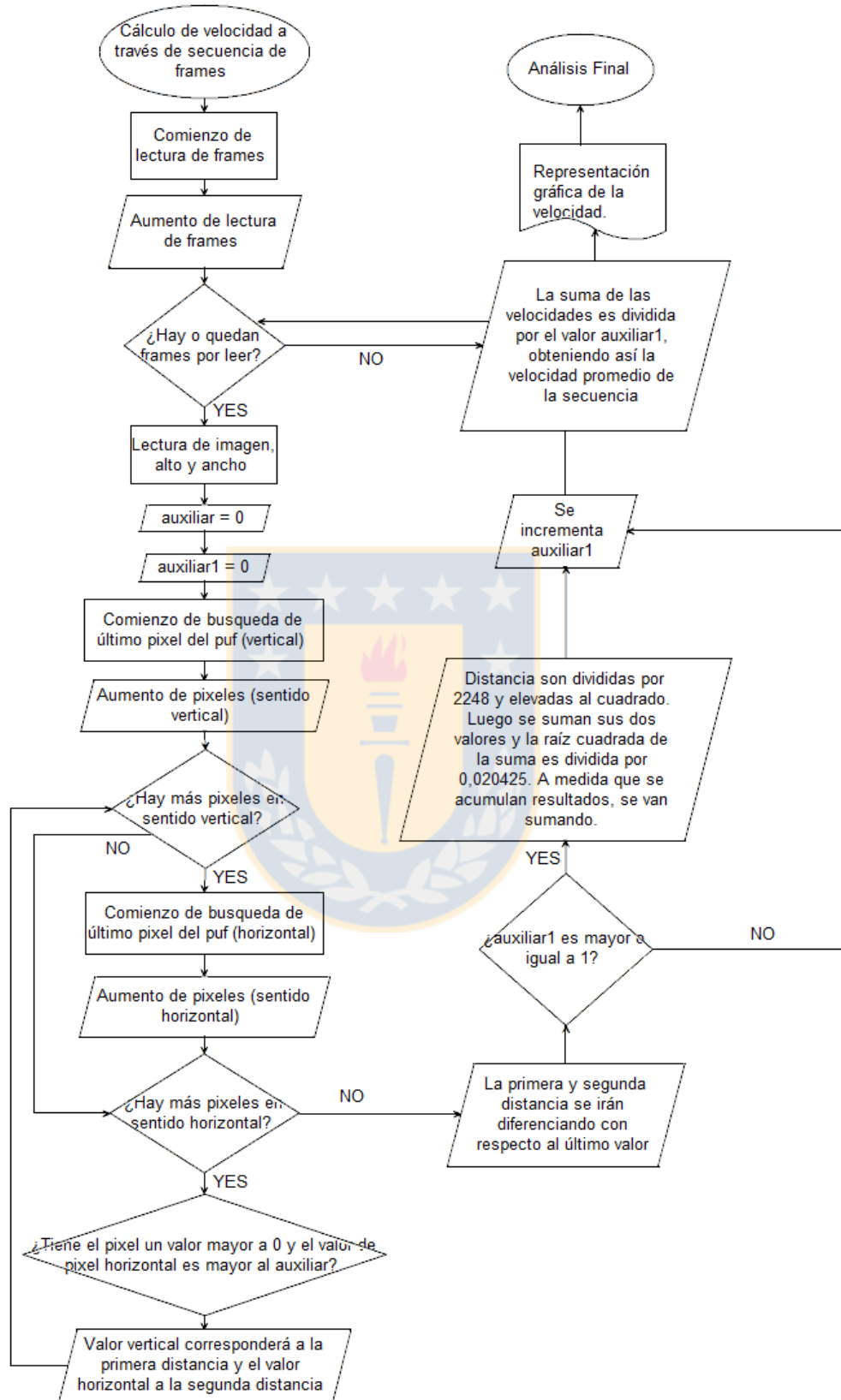


Fig. 4.18 Diagrama de flujo del cálculo y representación de velocidades de pufs

Capítulo 5. Discusión y Conclusiones

5.1. Discusión

Los resultados anteriores reflejan la delicadeza con la cual debieran ser tratados tanto los compuestos líquidos como los gaseosos. Los datos adquiridos de velocidad demuestran que la agitación del dispositivo previo a su accionamiento puede influir en la forma en que este sea expulsado al exterior. Es normal que partículas líquidas posean un recorrido con velocidades variadas, sin embargo, lo esperado es que viajen a la misma velocidad durante cierta cantidad de segundos. No obstante, los resultados podrían no ser del todo exactos debido a los altos valores de desviación estándar mostrados en la Tabla 4.4 y entre las Figuras 4.14 y 4.17. Se esperaba una relación mucho más lineal y con pendiente positiva.

Las pocas excepciones observadas en los estudios de velocidad por cada puf son independientes a la fuerza con la cual es accionada el inhalador, pero no con respecto a la forma en que se realice la agitación de este, parámetro que no fue considerado en este trabajo. Esto también obedece al uso de HFA-134a como propelente [22].

Observando los resultados obtenidos en cuanto a temperatura, queda reflejado que el uso de un pMDI no debe ser arbitrario. Al accionar el dispositivo durante 15 o 30 segundos, existe la posibilidad de que el medicamento no llegue al *target* de la forma más adecuada para cumplir su función en el árbol traqueobronquial, aun teniendo en cuenta que la probabilidad de experimentar el efecto “Frío-Freón” será considerablemente baja mientras se administre salbutamol en un ambiente controlado y su adecuado almacenamiento este consolidado. Por otra parte, se comprueba la recomendación que realizan los laboratorios de procedencia del medicamento acerca del intervalo de accionamiento de los inhaladores.

A los 60 segundos se aseguró que, independiente de la cantidad de dosis que necesite el paciente, este obtendrá medicamento con leve variación de temperatura, variación que solo existirá entre un puf y otro. A pesar de que no fue planteado lo anterior como hipótesis, al momento de estar

manipulando el dispositivo se comprobó que el uso en ese intervalo es más pausado y permite realizar tanto un accionamiento más leve como una agitación.

5.2. Conclusiones

Con respecto a la temperatura, el mayor promedio de marcos se obtuvo en intervalos de 30 segundos con 21.70°C , mientras que el menor promedio fue de 20.44°C en secuencias de 120 segundos; cada 60 segundos el promedio fue de 21.15°C . Sin embargo, la desviación estándar fue mayor durante intervalos de 60 segundos con 0.13°C , siendo el mínimo en secuencias de 15 segundos con 0.01°C . Si bien a los 60 segundos no se obtuvo una de las temperaturas más altas, la mayor dispersión entre actuaciones representó la menor posibilidad de sufrir el efecto Frío-Freón, aunque esto no sucedió en ninguno de los casos estudiados debido al uso de HFA-134a como propelente.

Los promedios de velocidad según cada actuación fueron aumentando con respecto a los intervalos de estudio, siendo el mayor en intervalos de 120 segundos con 6.86 m/s y el menor en secuencias de 15 segundos con 6.12 m/s , siendo el promedio durante un minuto de 6.52 m/s . La desviación estándar según el promedio de actuaciones posee la misma tendencia, mientras que el promedio de desviaciones estándar es mayor en los intervalos de 60 segundos con $3,50\text{ m/s}$ y menor a los 120 segundos con 1.77 m/s . Esto refuerza el análisis dado luego del cálculo de temperatura, en el cual también existe una dispersión de datos importante en el intervalo de tiempo que recomiendan los fabricantes de medicamentos. Aquellas variaciones también se reflejan en cambios de aceleración, las cuáles aumentan las fuerzas de impacto de las partículas en la laringe y podrían provocar una disminución en la temperatura, según lo analizado por Kunda *et al.* [26] y Grambilla *et al.* [23].

Los resultados adquiridos no poseen mayores reparos, salvo el reajuste manual del umbral en algunos *frames* obtenidos durante intervalos de 60 y 120 segundos debido a la aparición de pequeñas partículas de propelente HFA-134a después de la segunda actuación. Estas terminaban mezclándose con el medicamento expulsado, alterando los resultados dado que procedían de actuaciones anteriores.

Aunque las diferencias de temperatura y velocidad respectivamente son bastante bajas, se ha considerado que un tratamiento con actuaciones en menos de 40 segundos no sería del todo efectivo debido a la baja dispersión de datos y la rapidez en que debe actuarse. Si bien no fue probado el pMDI

en un paciente, se debió accionar el medicamento al aire produciéndose leves retrasos, considerando que este no debió inhalarse.

5.3. Trabajo Futuro

Los algoritmos utilizados en este trabajo podrían servir como base para estudiar otras marcas de pMDIs o bien otros tipos de inhaladores. Al mismo tiempo, el estudio podría reducirse en cantidad de secuencias de diferentes intervalos (obviar intervalos de 15 y 30 segundos, por ejemplo) y estudiar la temperatura de los pufs a diferentes temperaturas ambientales.

Se recomienda emplear cámaras infrarrojas y optimizar los algoritmos utilizados a través de reconocimiento de patrones para estudiar la variabilidad de los datos obtenidos tanto en este estudio como en anteriores publicaciones.



Bibliografía

- [1] The Chemours Company FC, LLC., «Freon™ 134a: Technical Information,» Marzo 2016. [En línea]. Available: https://www.chemours.com/Propellants/en_US/assets/downloads/freon-134a-toxicity-summary. [Último acceso: 07 08 2017].
- [2] «5 de las 10 primeras causas de muerte en el mundo son respiratorias,» Central European Summer Time, 23 09 2013. [En línea]. Available: https://elpais.com/sociedad/2013/09/23/actualidad/1379954166_625788.html. [Último acceso: 30 08 2017].
- [3] World Health Organization, «World Health Organization,» [En línea]. Available: <http://www.who.int/respiratory/asthma/en/>. [Último acceso: 29 04 2017].
- [4] World Health Organization, «World Health Organization,» [En línea]. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/es/>. [Último acceso: 30 04 2017].
- [5] Subsecretaria de Salud Pública, Ministerio de Salud., «Guía Clínica Auge: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica de tratamiento ambulatorio,» Minsal, Santiago de Chile, 2013.
- [6] National Institutes of Health, «National Heart, Lung, and Blood Institute: ¿Qué es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o EPOC?,» 28 06 2017. [En línea]. Available: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-spanish/health-topics/temas/copd>. [Último acceso: 30 08 2017].
- [7] B. B. Lahiri, S. Bagavathiappan, T. Jayakumar y J. Philip, «Medical applications of infrared thermography: A review,» *Infrared Physics & Technology*, vol. 55, n° 4, pp. 221-235, 2012.
- [8] B. F. Jones, «A Reappraisal of the Use of Infrared,» *IEEE Transactions On Medical Imaging*, vol. 17, n° 6, pp. 1019-1027, 1998.
- [9] C. Mätzler, «Kirchhoff's Law of Thermal Radiation,» de *Thermal Microwave Radiation: Applications for Remote Sensing*, Stevenage, Institution of Engineering and Technology, 2006, pp. 5-7.
- [10] G. Gaussorgues, «Infrared Charged Coupled Devices (IRCCD),» de *Infrared Thermography*, Springer Science & Business Media, 1994, pp. 304-305.

- [11] G. E. Healey y R. Kondepudy, «Radiometric CCD Camera Calibration,» *IEEE Transactions On Pattern Analysis and Machine Intelligence*, vol. 16, n° 3, pp. 267-276, 1994.
- [12] A. Daniels, «Multiple-Detector Scan Formats: Serial Scene Dissection,» de *Field Guide to Infrared Systems, Detectors and FPAs*, Bellingham, Washington, Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers, 2007, p. 103.
- [13] Sofradir EC Inc., «Uncooled Infrared Detectors Achieve New Performance Levels and Cost Targets,» 2013. [En línea]. Available: <http://www.sofradir-ec.com/wp-uncooled-detectors-achieve.asp>. [Último acceso: 07 10 2017].
- [14] F. Parra, P. Meza, C. Toro y S. Torres, «Infrared Focal Plane Array Imaging System Characterization by Means of a Blackbody Radiator,» *Springer-Verlag*, pp. 105-112, 2011.
- [15] A. Daniels, «Noise-Equivalent Temperature Difference (NETD),» de *Field Guide to Infrared Systems, Detectors, and FPAs*, Bellingham, Washington, SPIE, 2010, p. 134.
- [16] F. Lavorini, «The Challenge of Delivering Therapeutic Aerosols to Asthma Patients,» *Hindawi Publishing Corporation*, pp. 1-17, 2013.
- [17] R. Bustamante V. y L. Gaete G., «Factores determinantes de la calidad de los inhaladores presurizados de dosis medida,» <http://www.neumologia-pediatrica.cl>, pp. 95-100.
- [18] G. D. Shorten, M. Dolovich, J. Lerman y E. Cutz, «Metered-Dose Inhaler Salbutamol-Induced Tracheal Epithelial Lesions in Intubated Rabbits: Effects of the Site of Administration and Time,» *Laboratory and Animal Investigations*, vol. 6, n° 106, pp. 1668-1672, 1995.
- [19] N. A. Hanania, R. Wittman, S. Kesten y K. R. Chapman, «Medical Personnel's Knowledge of and Ability to Use Inhaling Devices: Metered-Dose Inhalers, Spacing Chambers and Breath-actuated Dry Powder Inhalers,» *Medical Personnel and Inhaling Devices*, vol. 1, n° 105, pp. 111-116, 1994.
- [20] S. P. Newman, «Principles of Metered-Dose Inhaler Design,» *Respiratory Care*, vol. 50, n° 9, pp. 1177-1190, 2005.
- [21] E. Jover López, «Terapia inhalatoria en enfermedades respiratorias,» de *Curso de Educación Continua Actualización en Medicina Interna 2009*, Santiago de Chile, 2010.
- [22] J. Cruz McCabe, F. Koppenhagen, J. Blair y X.-M. Zeng, «ProAir HFA Delivers Warmer, Lower-Impact, Longer-Duration Plumes Containing Higher Fine Particle Dose Than

- Ventolin HFA,» *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, vol. 25, n° 2, pp. 104-109, 2012.
- [23] G. Grambilla, T. Church, D. Lewis y B. Meakin, «Plume temperature emitted from metered dose inhalers,» *International Journal of Pharmaceutics*, n° 405, pp. 9-15, 2011.
- [24] X. Liu, W. H. Doub y C. Guo, «Evaluation of metered dose inhaler spray velocities using Phase Doppler Anemometry (PDA),» *International Journal of Pharmaceutics*, n° 423, pp. 235-239, 2012.
- [25] J. Hautmann, S. E. Godoy, P. Marshik, R. Chand, J. McConville, S. Krishna, S. Krishna y P. Muttill, «Effect of Time Between Actuation on the Dose Variability for Three Metered Dose Inhalers,» *Respiratory Drug Delivery Europe*, 2013.
- [26] N. K. Kunda, J. Hautmann, S. E. Godoy, P. Marshik, R. Chand, S. Krishna y P. Muttill, «A novel approach to study the pMDI plume using an infrared camera and to evaluate the aerodynamic properties after varying the time between actuations,» *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 526, n° 1-2, pp. 41-49, 2017.
- [27] «Broncodilatadores Antiasmáticos en Venta,» [En línea]. Available: <http://www.farmaciasahumada.cl/fasa/MFT/ACCIONES/A80.HTM>. [Último acceso: 10 04 2017].
- [28] Xenics Infrared Solutions, «Gobi-640-GigE Bronchure,» [En línea]. [Último acceso: 25 03 2017].
- [29] Mikron Infrared , «M315X Series Bronchure,» [En línea]. [Último acceso: 21 05 2017].
- [30] Mikron Infrared, «M345X12 Manual,» [En línea]. [Último acceso: 20 05 2017].
- [31] S. E. Godoy, J. E. Pezoa y S. N. Torres, «Noise-cancellation-based nonuniformity correction algorithm for infrared focal-plane arrays,» *Applied Optics*, vol. 47, n° 29, pp. 5394-5399, 2008.

Anexo A. Código de extracción de *Frames*

```

# -*- coding: utf-8 -*-
"""
Extractor de videoframes para archivos de formato *xvi

Daniel Araya Guerra
"""
import numpy as np
from skimage import io, exposure, img_as_uint

#read the data from the file
with open('cabterm120.xvi', 'rb') as infile:
    for k in range(1,24419):
        infile.seek(1024+(32+640*480*2)*k)
        #read frame bytes into buffer
        buf = infile.read(640*480*2)
        x = np.frombuffer(buf, dtype='uint16').reshape(480, 640)
        if k<10:
            strk = '00000'+str(k)+'.tiff'
        if k>9 and k<100:
            strk = '0000'+str(k)+'.tiff'
        if k>99 and k<1000:
            strk = '000'+str(k)+'.tiff'
        if k>999:
            strk = '00'+str(k)+'.tiff'
        im = img_as_uint(x)
        # im = exposure.rescale_intensity(im,
        #in_range=(10751,14591))#valor obtenido en software xenics
        #(calibración térmica)
        im = exposure.rescale_intensity(im,
        in_range=(33023,39167))#valor obtenido en software xenics
        (blackbody sources)
        io.imsave(strk, im)
        print str(strk)+' completado'

```

Anexo B. Imágenes Adquiridas



Fig. B.1. Imagen infrarroja de un puf obtenida con calibración interna de la cámara.

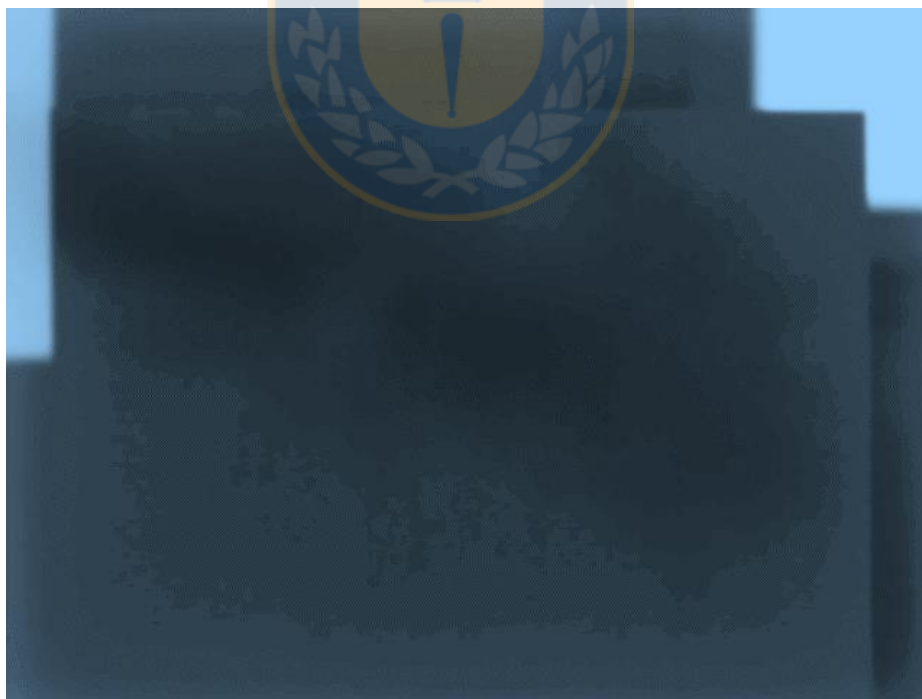


Fig. B.2. Imagen infrarroja de un puf obtenida con calibración de dos fuentes de cuerpos negros.