

**DESIGN OF A MULTI-SENSORY SYSTEM BASED ON E-NOSE COUPLED TO
A THERMAL EXTRACTION SYSTEM OF VOLATILE ORGANIC
COMPOUNDS APPLIED TO THE PROSTATE CANCER DETECTION**

**DISEÑO DE UN SISTEMA MULTISENSORIAL BASADO EN E-NOSE
ACOPLADO A UN SISTEMA DE EXTRACCIÓN DE COMPUESTOS
ORGÁNICOS VOLÁTILES APLICADO A LA DETECCIÓN DE CÁNCER DE
PRÓSTATA**

**PhD. Cristhian M. Duran Acevedo, MSc. Jeniffer Katherine Carrillo Gomez, Ing.
Carlos A. Cuastumal Vasquez**

Universidad de Pamplona

Comité Editorial Revista Colombiana de Tecnologías de Avanzada
Ciudadela Universitaria. Pamplona, Norte de Santander, Colombia.
Tel.: 57-7-5685303, Fax: 57-7-5685303, Ext. 144

E-mail: {cmduran, jeniffer.carrillo, carlos.cuastumal }@unipamplona.edu.co

Abstract: In this work the design of an electronic nose (e nose) is presented with the aim of detecting volatile organic compounds (VOC) in samples from exhaled breath and urine in patients diagnosed with prostate cancer and controls; For this purpose, there is a need for the conditioning of samples such as urine, which is transformed into a gaseous state through the VOC extractor system and then sent to the e-nose, where a necessary additional conditioning process is carried out. For the samples of exhaled breath and gaseous urine with the objective of normalizing the variables present between samples and therefore obtaining a better reading by the MOS sensors of the VOC present.

Keywords: E-nose, VOC, biomedicine, data acquisition, signal processing.

Resumen: En este trabajo se presenta el diseño de una nariz electrónica (e-nose) con el objetivo de detectar compuestos orgánicos volátiles (COV) en muestras de aliento exhalado y orina en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata y controles; Para tal propósito se ve la necesidad del acondicionamiento de las muestras como la orina, la cual es transformada en estado gaseoso por medio del sistema extractor de COV para luego ser enviada a la e-nose, en donde se realiza un proceso de acondicionamiento adicional necesario para las muestra de aliento exhalado y orina gaseosa con el objetivo de normalizar las variables presentes entre muestras y por consiguiente obteniendo una mejor lectura por parte de los sensores MOS de los COV presentes.

Palabras clave: E-nose, VOC, biomedicina, adquisición de datos, procesamiento de señales.

1. INTRODUCCIÓN

Los sistemas de percepción sensorial: nariz electrónica (e-nose) ha estado en un continuo desarrollo en las últimas décadas con aplicaciones en diferentes áreas (Martínez et al., 2013). El diseño de estos sistemas se base principalmente en la implementación de una

matriz de sensores químicos acoplado a métodos de reconocimiento de patrones para la identificación y clasificación (Gualdron O., 2006).

Las aplicaciones de las e-nose han sido llevadas a cabo por diversos investigadores de todo el mundo, donde la mayoría de los diferentes

estudios son referidos al área de la industria de alientos (Gómez y Duran; Carrillo *et al.*, 2017) y en las últimas décadas ha surgido un gran interés en el desarrollo de estos instrumentos aplicados al sector de la salud (Císcar, 2010; Duran *et al.*, 2012; Peng *et al.*, 2010).

1.1. Compuestos orgánicos volátiles en el cuerpo humano y enfermedades detectables

En las últimas décadas diversas instituciones han llevado a cabo estudio acerca de los compuestos orgánicos volátiles (COV) generados por el cuerpo debido a enfermedades causantes (Broza *et al.*, 2014), que pueden ser detectados y medidos por medio de la sangre, los fluidos corporales y el aliento exhalado, estos estudios han conseguido concluir que en el aliento exhalado se pueden identificar más de 2000 COV considerados normales, pero dependiendo de la concentración aumentada o disminuida puede indicar una condición de enfermedad (Phillips *et al.*, 2013); en circunstancias normales en el aliento exhalado se pueden encontrar: gas exógenos atmosféricos no modificados principalmente nitrógeno (72% en volumen), oxígeno (reducido del 21% al ser inhalado, al 15% aprox. al ser exhalado), dióxido de carbono (aprox. 5%), vapor de agua (aprox. 6% en saturación) y argón (aprox. 1%) (Španěl *et al.*, 2001), otros COV endógenos comunes incluyen amoníaco(833 ppb), acetona(477 ppb), etanol(112 ppb), metanol (461 ppb), propanol (112 ppb), acetaldehído(22 ppb) e isopreno (106 ppb), entre otros. (Marco, S., Gutierrez-Galvez, 2012; Turner *et al.*, 2006).

A la par otros estudios también se han ido desarrollado técnicas para la detección de estos compuestos como los sistemas de percepción multisensorial (e-nose) y que además han sido proyectados como un método de diagnóstico temprano y seguro por ser no invasivo (Martinez *et al.*, 2013). Con el desarrollo de estas técnicas se ha logrado tener grandes avances principalmente con enfermedades como el cáncer de pulmón (van Hooren *et al.*, 2016), cáncer gástrico (Duran *et al.*, 2018), diabetes (Yu *et al.*, 2005), COPD (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica) (Duran *et al.*, 2012; Duran y Cuastumal, 2018; Pellicer *et al.*, 2010), entre otras, esto estudios han permitido determinar que en diversas enfermedades se puede encontrar un patrón de COV por el cual se puede identificar la presencia de una enfermedad (Peng *et al.*, 2010).

El progreso de esta técnica de diagnóstico permitió desarrollar narices electrónicas para diversas aplicaciones médicas, medio ambientales y alimentarias, los cuales han sido desarrollados para propósito general y también

como para propósitos específicos como en el área médica.

2. DISEÑO DEL SISTEMA E-NOSE PARA LA DETECCIÓN DE COV

De acuerdo a lo planteado anteriormente sobre los principales módulos de un e-nose, la selección de los sensores para la matriz se lleva a cabo teniendo en cuenta las necesidades de la aplicación que en este caso serían para la detección de VOC en el aliento exhalado y orina en esta gaseoso en humanos, para ello se seleccionaron sensores tipo MOS – MEMS (Metal oxide- Microelectromechanical systems) (Tabla 2), los cuales se ajustan a la necesidad por su capacidad de detectar una gran variedad de compuestos químicos, adicionalmente de contribuir en aspectos de diseño como requerimientos energéticos para un mínimo consumo, logrando la portabilidad del sistema y además cabe resaltar que estos sensores son totalmente comerciales; por lo que si se deseara replicar el dispositivo o las matrices de sensores resultaría más viable desde un punto de vista económico y de asequibilidad.

Tabla 1. Sensores MOS-MEMS seleccionados para la matriz multisensorial e-nose

MATRIZ	SENSOR	Nº SENSORES	GAS DETECTADO
Analógico	MICS 6814	1	NH ₃ , Reducing, Oxidant
	MICS 4514	1	Reducing, Oxidant
	CCS 801	1	Air quality
	GM 602B	1	Hydrogen Sulfide/H ₂ S
Digital (12C)	CCS 811	2	Air quality
	Sensirion SGP30	2	H ₂ , Ethanol
	IDT ZMOD 4410	2	Air quality
	Bosch BME 680	2	Temperatura, Humedad, Presión, VOCs

A partir de los sensores seleccionados se diseñó la cámara de medida donde serán ubicados los sensores y el mecanismo de acondicionamiento de las muestras, para ello se planteó el sistema de la Fig. 1 el cual está constituido por tres subsistemas: Cámara de acondicionamiento y desinfección, cámara de Sensores y tarjeta de control y adquisición de señales.

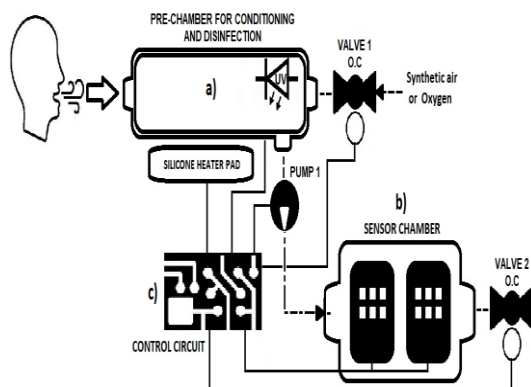


Fig. 1. Diagrama del e-nose para acondicionamiento de muestras de aliento exhalado y cámara de sensores: a) Cámara de acondicionamiento, c) Cámara de sensores MOS-MEMS, C) Tarjeta de control y adquisición de señales.

2.1. Cámara de acondicionamiento y esterilización

Este sub-sistema busca realizar un control de las variables como la humedad y temperatura presentes en las muestras a analizar, así mismo, el control de variables como la presión y flujo, con el objetivo de normalizar todas estas variables para lograr mantener constantes las propiedades gaseosas de todas las muestras, lo que repercutiría en la repetibilidad del dispositivo.

Para el control de la humedad y temperatura el sistema dispone de una manta calefactora (Silicone Heater pad) que eleva la temperatura interna de la cámara a unos 40°C y reduciendo la HR entre un 5% a 10%, logrando evitar la formación de condensación en las paredes y adicionalmente liberando los COV atrapados por la humedad de la muestra.

El control del caudal hacia la cámara de sensores se realiza mediante la bomba (PUMP 1) con un circuito de accionamiento de convertidor digital a analógico (DAC) simple, sin retroalimentación de flujo, esto establecerá un caudal continuo convirtiéndose en una constante a igual que la presión, de este modo simplificando o reduciendo la cantidad de datos a procesar para el posterior análisis con algoritmos.

La función de esterilización de la cámara es llevada a cabo a través de luz ultra violeta (UV), cuya tecnología ha sido comprobada en estudio en donde la UV se puede utilizar para eliminar contaminantes como microorganismos, bacterias, hongos, virus de toxinas fúngicas y actinobacterias (Han et al., 2004; Kowalski,

2004), con una eficiencia de esterilización determinada por la longitud de onda de la luz aplicada, siendo la UV-C (200–280 nm) la que tiene o realiza el proceso de esterilización más eficiente ya que comprende procesos tanto físicos como bioquímicos, logrando interferir en el ADN del sujeto llevándolo eventualmente a la muerte celular (Miller y MacHer, 2000).

El dispositivo de esterilización que será implementado en la cámara será un diodo emisor de luz ultravioleta (UVLED) que logra generar una longitud de onda entre 265–280nm, los cuales en los últimos años ha resultado ser un nuevo concepto en el campo de la oxidación fotocatalítica (PCO) (Rifath y Madhumita, 2012); este dispositivo se activará antes del ingreso de una muestra de COV y después de realizar la extracción o envío de la muestra hacia la cámara de sensores.

2.2. Matriz de sensores MOS-MEMS

Como se observa en la Tabla 2 las referencias de los diferentes sensores de gas se dividieron en dos grupos: analógicos y digitales, así mismo se diseñaron PCBs de control dedicada para cada matriz de sensores como se observan en las Fig. 2 y 3, donde la matriz de sensores digitales posee directamente conexión a interfaz de comunicación I2C, mientras que la matriz de sensores analógicos las señales en una primera etapa pasan por un ADC para luego ser transmitidas a la interfaz I2C.

Las PCBs de las matrices de sensores analógicos y digitales contienen muchos de los sensores más relevantes del mercado en la actualidad, sus principales características son el bajo consumo de energía y tamaño considerablemente reducidos, características que permiten el diseño de dispositivos móviles, así como las matrices diseñadas donde las dimensiones de cada matriz se reducen a 40x40 mm y el consumo de cada matriz es de 200mA aproximadamente, a pleno funcionamiento.

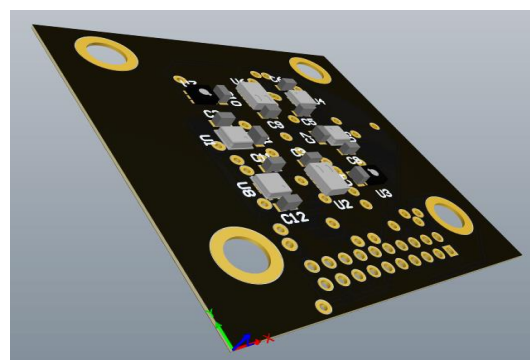


Fig. 2. PCB de la matriz de sensores digitales

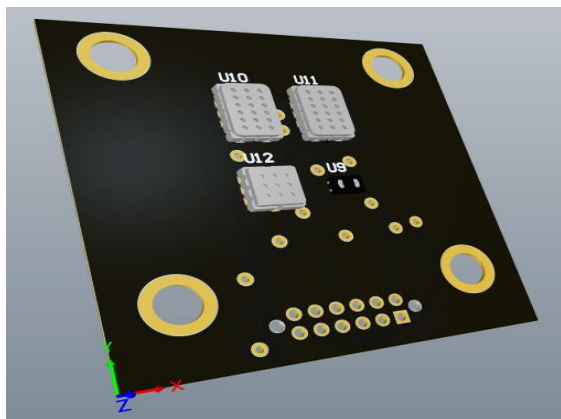


Fig. 3. PCB de la matriz de sensores analógicos

2.3. Cámara de sensores MOS-MEMS

La cámara de sensores se diseñó a partir de las matrices de sensores, con ello se logró diseñar una cámara compacta con una capacidad de 14 ml aproximadamente, el material de fabricación se seleccionó acero inoxidable 304, el cual es utilizado para la fabricación de instrumentos médicos. Esta cámara está diseñada para ser hermética, por lo cual se garantiza o se evita que existan fugas y a su vez evitar la filtración de gases externos que puedan afectar las mediciones.

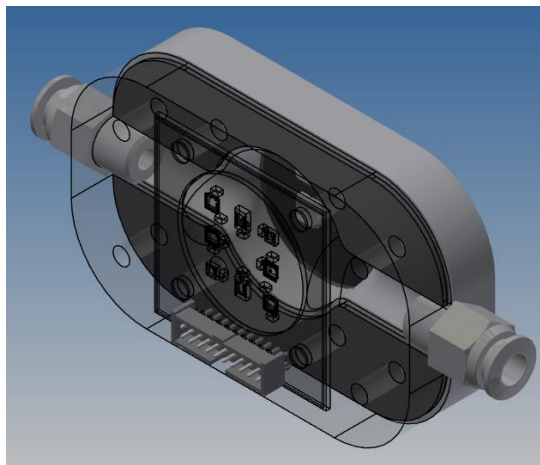


Fig. 4. Cámara de sensores - matrices de sensores

El firmware que será desarrollado para los sensores digitales y analógicos permitirá la implementación de la modulación de temperatura, considerando la temperatura de trabajo mínima y máxima recomendada por el fabricante de cada sensor, los cuales se podrán configurar individualmente.

El proceso de adquisición de datos dentro de la cámara también incluye la supervisión de la presión, temperatura y humedad interna,

variables que pueden ser medidas por medio del sensor BME680, datos que serán de ayuda también para el análisis y normalización de los datos adquiridos por los sensores durante cada proceso de medida de los COV presentes en la cámara.

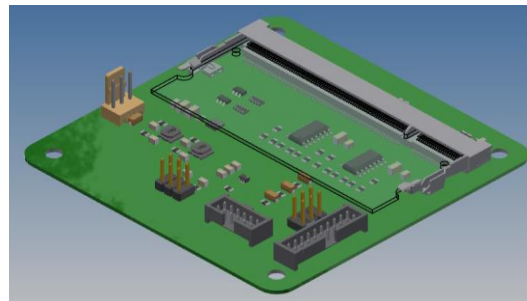


Fig. 5. Tarjeta electrónica de control

El control de los sistemas del e-nose se llevan a cabo por medio de la tarjeta de control (Figura 5), en donde se aloja una Compute module 3+ (hardware igual a Raspberry PI 3+) cuyo encapsulado es de tipo DDR2 SODIMM, esta tarjeta a diferencia de una Raspberry normal permite una mayor integración de la electrónica, consiguiendo solo utilizar los recursos o puertos necesarios para el sistema o la aplicación requerida.

En cuanto al desarrollo del software este se lleva a cabo en Python el cual ofrece una gran ventaja por ser “opensource”, además de encontrarse una gran variedad de bibliotecas con algoritmos de discriminación y clasificación como: Principal Component Analysis (PCA), K-Nearest Neighbours (KNN) y Latent Dirichlet Allocation (LDA) entre otros, en cuanto a algoritmos de clasificación se encuentra desde support vector machine, Machine learning, redes neuronales entre los métodos más conocidos y ampliamente difundidos actualmente para el desarrollo y análisis de datos como los que se logra obtener en un dispositivo como las E-nose.

2.4. Sistema de extracción de COV

Un sistema “Hotplate” o de extracción de COV’s es implementado para el análisis de muestras de orina ya que es necesario crear un espacio de cabeza por medio de una temperatura adecuada y que luego sean enviados a la cámara de medidas para la posterior detección.

4. RESULTADOS OBTENIDOS CON EL SISTEMA SOE-I

El sistema de nariz electrónica nombrado “SOE-I” (Fig. 6) es un sistema con una matriz de

sensores MOS, el cual fue puesto a prueba con el análisis de muestras de aliento exhalado de pacientes diagnosticados con EPOC, personas fumadoras y personas de control sanas (Cuastumal y duran, 2018) con el fin de valorar los sensores de gases de óxidos metálicos para la detección del Cáncer de próstata el cual es la siguiente fase de este estudio en desarrollo.

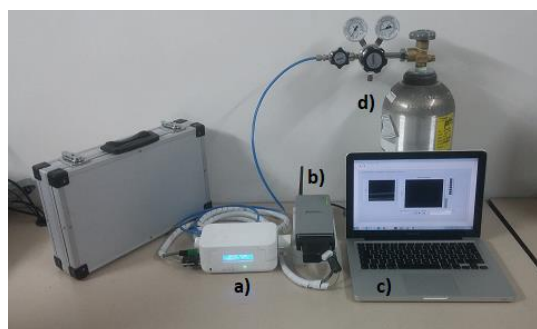


Fig. 6. Sistema SOE-I: a) Dispositivo de muestreo, b) Tarjeta DAQ inalámbrica, c) Software de adquisición y procesamiento de señales, d) Gas para purgar.

Para este caso, el dispositivo se caracteriza por incorporar una matriz de sensores del tipo MOX: SP-3, MQ 3, TGS 822, MQ 138, MQ 137, TGS 813, TGS 800, MQ 135, (Fig. 7), ubicada dentro de una cámara de metal, la cual tiene un sistema de acondicionamiento que calienta la superficie interna de la cámara con el objetivo de controlar la humedad y temperatura, además dispone de un sistema de purga para la limpieza y recuperación de los sensores (Vásquez y Acevedo, 2017)



Fig. 7. Matriz de sensores MOS del dispositivo SOE-I

Los resultados obtenidos con este dispositivo se pueden ver en las figuras 8 y 9, en donde se puede observar la discriminación resultante entre los grupos mediante dos métodos o algoritmos de discriminación: Latent Dirichlet Allocation (LDA) y Principal Component Analysis (PCA).

El método LDA permitió visualizar la correlación existente entre las muestras de los tres grupos en donde se logra identificar los niveles de gravedad de los pacientes con EPOC con relación a las muestras de personas sanas, además de visualizar como el tabaquismo

crónico puede influir en el padecimiento de EPOC.

Con el método PCA se logró una alta identificación o discriminación entre las tres clases de muestras, así logrando obtener una varianza del 91.8% (Fig. 9c) entre las muestras de EPOC, tabaquismo y sanos (control).

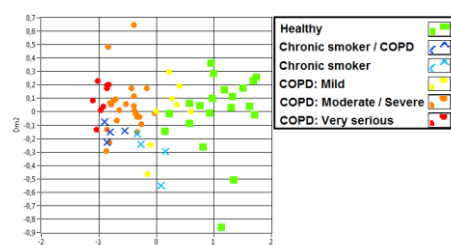
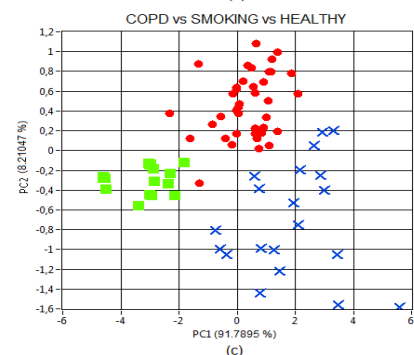
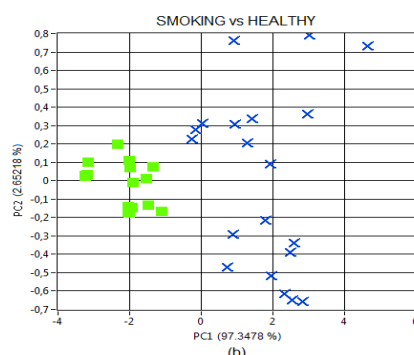
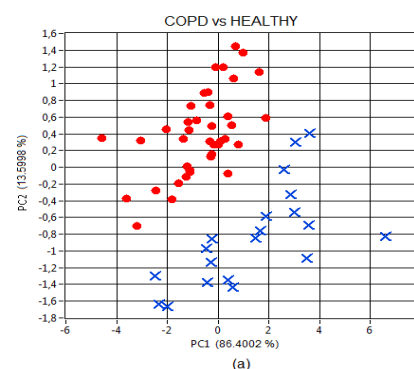


Fig. 8. Correlación de las muestras de aliento exhalado con método LDA



COPD SMOKING HEALTHY

Fig. 9. Gráfica PCA: (a) EPOC vs Sanos, (b) Fumadores vs Sanos, (c) EPOC vs Fumadores vs Sanos

4. RECONOCIMIENTO

Los integrantes del artículo agradecen el apoyo económico brindado por MINICIENCIAS, el proyecto con código 112184468047 y a la universidad de Pamplona.

5. CONCLUSIONES

El desarrollo de sistema SOE-I, buscaba averiguar la capacidad que poseen los sensores MOS para la detección de COV generados por el cuerpo humado y así lograr una discriminación entre muestras de aliento analizadas (EPOC - sanos), al que igual hallar una correlación entre ellas (EPOC - Tabaquismo). Para este dispositivo también se busco el análisis de la etapa de acondicionamiento con el objetivo de observar los resultados obtenidos al manipular o estabilizar las variables que afecta las medidas y por consiguiente la repetibilidad del dispositivo.

Con el diseño y posterior desarrollo del dispositivo planteado se busca mejorar el control y abarcar otras variables que contribuiría a obtener una mayor repetibilidad del dispositivo y amortiguar en un mayor porcentaje las derivas que podrían afectar a los sensores a lo largo del tiempo o por el uso prolongado del dispositivo. Otros factores que se buscan para este desarrollo es la implementación de una nueva tecnología y técnicas acorde a estándares energéticos y del desarrollo de dispositivos dirigidos al área de la medicina.

Para la evaluación posterior de los sensores tanto digitales y analógicos se realizará como esta planteado con la detección de COV en pacientes con cáncer de próstata y pacientes catalogados como controles utilizando un sistema de extracción de COV's (pacientes sanos, pacientes con hiperplasia benigna prostática y prostatitis) para la orina y análisis de aliento, cuyas pruebas o ensayos se llevarán a cabo en el centro de urología Uronorte de la Ciudad de Cúcuta (Colombia).

REFERENCIAS

Alphus, D. W. (2015). *Advances in Electronic-Nose Technologies for the Detection of Volatile Biomarker Metabolites in the Human Breath*, *Metabolites*, 5, 140-163.

Broza, Y., Zuri, L., Haick, H. (2014). *Combined volatilomics for monitoring of human body chemistry*, *Sci. Rep.*, 4, 4611.

C.P. Císcar et al. (2010). *Diagnosis of COPD in hospitalised patients*, *Archivos de Bronconeumología*, vol. 46, no 2, pp. 64-69.

Cuastumal Vasquez C., Duran Acevedo C., (2018), *Wireless Electronic Smell System for the Detection of Diseases Through the Exhaled Breath*, *Chemical Engineering Transactions*, 68, 391-396.

C. A. C. Vásquez & C. M. D. Acevedo, (2017). *Wireless system for the detection and monitoring of diseases through exhaled breath*, *IEEE International Autumn Meeting on Power, Electronics and Computing (ROPEC)*, Ixtapa, 2017, pp. 1-6, doi: 10.1109/ROPEC.2017.8261584.

Duran, C., Velazquez, A., Gualdrón, O. (2012). *Electronic Nose To Detect Patients with COPD From Exhaled Breat*, *revista Ingeniería y desarrollo*, 30, 43- 159.

Durán-Acevedo CM, Jaimes-Mogollón AL, Gualdrón-Guerrero OE, Welearegay TG, Martínez-Marín JD, Cáceres-Tarazona JM, Sánchez-Acevedo ZC, Beleño-Saenz KJ, Cindemir U, Österlund L, Ionescu R. (2018) *Exhaled breath analysis for gastric cancer diagnosis in Colombian patients*, *Oncotarget.*, 22;9(48):28805-28817. doi: 10.18632/oncotarget.25331. PMID: 29988892; PMCID: PMC6034740.

Gualdrón O. (2006). *Desarrollo de diferentes métodos de selección de variables para sistemas multisensoriales*, Tesis Doctoral, Universidad Rovira i Virgili.

Han J., Colditz G.A., Samson L.D., Hunter D.J., (2004). *Polymorphisms in DNA double-strand break repair genes and skin cancer risk*. *Cancer Res.*, 64:3009–30013. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-0246.

Jareño-Estebana, J., Muñoz-Lucasb, M. Á., Gómez-Martínc, Ó., Utrilla-Trigod, S., Gutiérrez-Ortega, C., Aguilar-Rosf, A., Callol-Sánchezh, L. M. (2017). *Study of 5 Volatile Organic Compounds in Exhaled Breath in Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, *Arch Bronconeumol*, 53:251-6.

Kowalski W.J., Bahnfleth W.P. (2004). *Proposed standards and guidelines for UVGI air disinfection*. *IUVA News.*, 6:20–25.

Marco, S., Gutierrez-Galvez, A. (2012). *Signal and data processing for machine olfaction and chemical sensing: A review*, *IEEE Sens. J.*, 3189–3214.

Martínez, P., Kohler, M., & Zenobi, R. (2013) *Monitoring diurnal changes in exhaled human breath*, *Analytical chemistry*, 369-373.

Miller S.L., MacHer J.M. (2000). *Evaluation of a methodology for quantifying the effect of room air ultraviolet germicidal irradiation*

- on airborne bacteria. *Aerosol. Sci. Tech.*, 33:274–295.
- Pellicer, C., Soler, C. J., Andreu, R. A., & Bueso, F. J. (2010) *Diagnosis of COPD in hospitalised patients*, *Arch Bronconeumol*, 64-69.
- Peng, G., Hakim, M., Broza, Y., Billan, S., & Abdah-Bortnyak, R. (2009). *Detection of lung, cancers from exhaled breath*, *Nature nanotechnology*, 669-673.
- Peng, G., Hakin, M., Broza, Y., Billan, S., & Kuten, A. (2010). *Detection of lung, breast, colorectal and prostate cancers from exhaled breath using a single array of nanosensor*, *British journal of cancer*, 542-551.
- Phillips, M., Cataneo, R., Chaturvedi, A., & Kaplan, P. (2013). *Detection of an extended human volatome with comprehensive two-dimensional gas chromatography time-of-flight mass spectrometry*, *PLoS One*, e75274.
- Rifath Sharmin & Madhumita B. Ray. (2012). *Application of ultraviolet light-emitting diode photocatalysis to remove volatile organic compounds from indoor air*, *Journal of the Air & Waste Management Association*, 62:9, 1032-1039.
- Španěl, P., & Smith, D. (2001). *On-line measurement of the absolute humidity of air, breath and liquid headspace samples by selected ion flow tube mass spectrometry*, *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 563–569.
- Tanaka, M., Anguri, H., Nonaka, A., Kataoka, K., Nagata, H., Kita, J., & Shizukuishi, S. (2004). *Clinical assessment of oral malodor by the electronic nose system*, *J. Dent. Res.*, 83, 317–321.
- Turner, C., Španěl, P., & Smith, D. (2006). *A longitudinal study of ethanol and acetaldehyde in the exhaled breath of healthy volunteers using selected-ion flow-tube mass spectrometry*, *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 20, 61–68.
- van Hooren, M., Leunis, N., Brandsma, D., Dingemans, A., Kremer, B., & Kross, K. (2016). *Differentiating head and neck carcinoma from lung carcinoma with an electronic nose: A proof of concept study*, *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol*, 3897–3903.
- Yu, J., Byun, H., So, M., & Huh, J. (2005). *Analysis of diabetic patient's breath with conducting polymer sensor array*, *Sens. Actuators B Chem.*, 108, 305–308.