

# La nariz electrónica en el diagnóstico de enfermedades respiratorias

ORIOL SIBILA

Servei de Pneumologia  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Correspondencia:  
C/. Mas i Casanovas 90  
08025 Barcelona

e-mail: osibila@santpau.cat

## RESUMEN

La nariz electrónica es un dispositivo formado por sensores que detectan cambios característicos al ser expuestos a distintos compuestos orgánicos volátiles (COVs) presentes en el aire y que son capaces de crear un patrón de COVs específico para cada "olor". Gracias a un dispositivo formado por filtros que eliminan compuestos atmosféricos y la humedad, el aire exhalado de pacientes puede ser recogido en bolsas de Tedlar y analizado por la nariz electrónica, obteniendo un patrón de COVs para cada sujeto.

Su potencial aplicabilidad en medicina respiratoria es enorme. Hasta la fecha, en diferentes estudios preliminares, el patrón de COVs se ha utilizado con éxito para el diagnóstico no invasivo de cáncer de pulmón, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma, abriendo grandes expectativas a su utilización como herramienta diagnóstica no invasiva de las enfermedades pulmonares.

**PALABRAS CLAVE:** Nariz electrónica, Compuestos volátiles orgánicos, aire exhalado, procedimiento no invasivo.

## Introducción

Utilizar el olfato para establecer diagnósticos es una práctica de larga tradición en medicina. El hedor hepático de las hepatopatías crónicas o el olor pútrido de las infecciones por anaerobios representan sólo dos ejemplos de diagnóstico olfativo, abandonado desde hace años gracias a la aparición de nuevas técnicas de diagnóstico. Sin embargo, recientes avances de in-

geniería electrónica en la detección, procesamiento y algoritmos diagnósticos para señales químicas, han permitido crear las "narices electrónicas", que pueden volver a dar importancia al olfato como herramienta diagnóstica en medicina.

La nariz electrónica (e-nose) es una novedosa herramienta diseñada para la detección de compuestos orgánicos volátiles (COVs) presentes en la fase gaseosa de la respiración huma-



na <sup>1</sup>. Está compuesta por un dispositivo formado por varios sensores químicos que, al exponerse a las partículas volátiles presentes en el aire, experimentan cambios específicos traducidos en un patrón o perfil de COVs mediante el procesamiento de las señales obtenidas<sup>2</sup>. Estos patrones de COVs correctamente analizados pueden usarse como biomarcadores no invasivos de varios procesos bioquímicos que se producen tanto de forma fisiológica como en distintas enfermedades, lo que provoca que su aplicabilidad potencial en biomedicina, y en medicina respiratoria en particular, sea enorme.

## Compuestos volátiles orgánicos

Los compuestos volátiles orgánicos (COVs) son sustancias químicas caracterizadas por contener carbono y tener la propiedad de ser volátiles, es decir, de convertirse en vapor al contactar con la atmósfera. Hay más de 500 tipos descritos, de entre los que destacan por ser los más frecuentes, el isopreno,

el benceno, el formolaldehído o el tolueno. La fuente de los COVs puede ser natural o artificial. La fuente natural más común es el metano, un gas generado por la descomposición de la materia orgánica, y las fuentes artificiales tienen su origen principalmente en actividades industriales como la siderurgia. El humo del tabaco es también una importante fuente de COVs.

En los años 70 se empezó a estudiar la presencia de estos compuestos en el aire exhalado humano, detectándose la presencia de más de 200 de ellos <sup>3</sup>. La principal dificultad para su estudio fue el método de captura, para la que se utilizaron diferentes métodos, como por ejemplo trampas adsortivas o químicas, con resultados muy variables y poca reproducibilidad, que no permitieron su estandarización suficientemente satisfactoria.

En los años 90, con la disponibilidad de la espectrometría de masas y la cromatografía de gases, la detección de COVs pasó a ser mucho más fiable y reproducible<sup>4</sup>, y empezó a ser utilizada principalmente en la industria cosmética para valorar

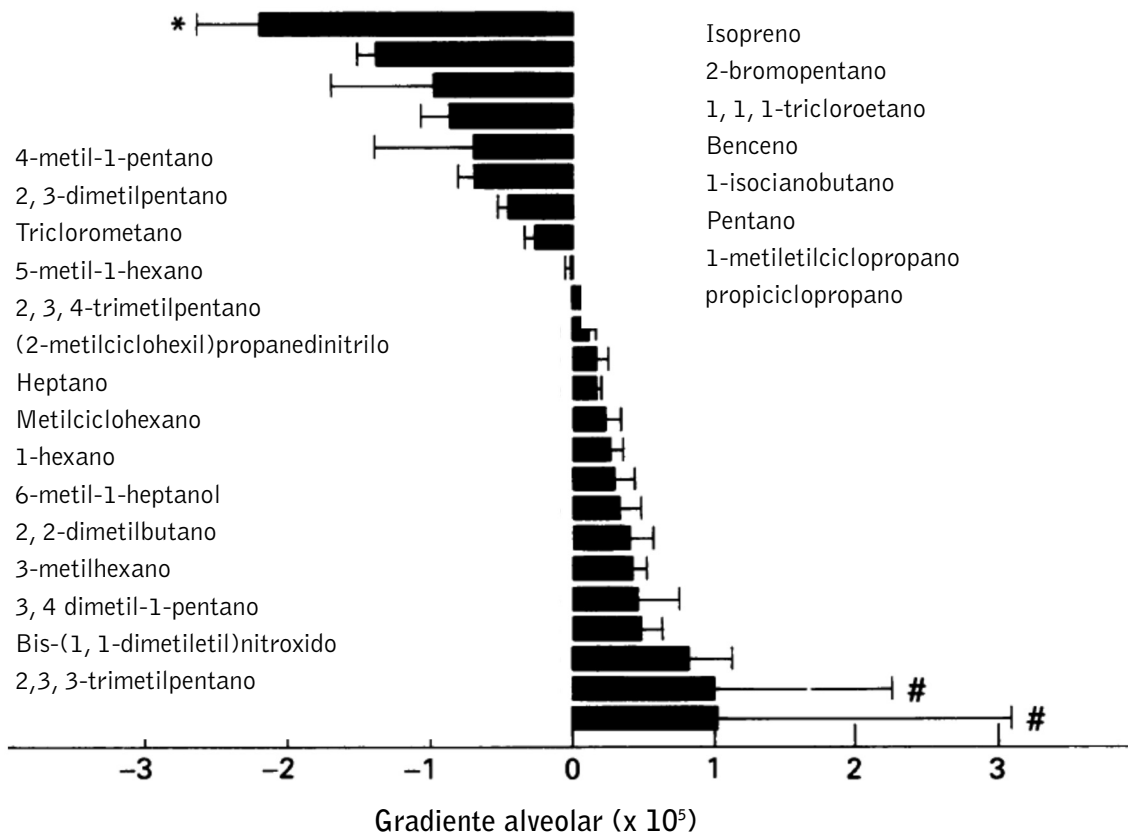


Figura 1. Gradiente alveolar de los VOCs más frecuentes. Adaptado de (5)

la calidad de distintos productos (principalmente perfumes), y posteriormente en la industria alimentaria para catalogar alimentos como el queso y el vino, a los que la presencia de determinados COVs les da un olor característico, sinónimo muchas veces de una determinada calidad.

El estudio de los COVs presentes en la respiración humana comenzó a adquirir protagonismo tras los primeros estudios realizados por Phillips et al <sup>5</sup> en los que, con repetidas mediciones, tanto en aire inspirado como en aire exhalado de voluntarios sanos, los autores verificaron la procedencia de los COVs mediante un cálculo de polaridad del gradiente entre las concentraciones presentes en el aire inspirado y el exhalado. Identificaron así compuestos con un marcado gradiente alveolar, como el 2-3 trimetilpentano, que se consideró un metabolito de producción alveolar o interna, y compuestos con un marcado gradiente atmosférico como el isopreno, identificado como compuesto externo inhalado (figura 1). La distinción entre el origen endógeno y exógeno de los COVs pasó a ser de gran importancia, destacando los detectados en el aire exhalado con gradiente alveolar, que pueden ser indicativos de determinados procesos pulmonares, tanto fisiológicos como patológicos.

En esta línea, el mismo grupo de autores realizó un importante estudio para determinar los COVs más representativos de la respiración humana en sujetos sanos <sup>6</sup>. Pero la gran variabilidad de los resultados obtenidos no permitió llegar a ninguna conclusión sobre los COVs que podían definir una respiración humana "normal".

## Nariz electrónica

Una nariz electrónica es un sistema electrónico con capacidad para detectar los COVs que forman parte de una muestra olorosa, con la finalidad de reconocerlos y discriminarlos de los de otras muestras olorosas. Desde un punto de vista funcional, pretende imitar de manera muy simplificada el sistema olfatorio de los mamíferos, y está formada por 4 bloques bien definidos <sup>7</sup>:

- 1) Un bloque de transducción, cuyo elemento fundamental es una batería de sensores químicos o de gas. La batería suele estar formada por un número determinado de sensores. El número de estos sensores y la técnica empleada para incorporar los sensores influye de forma importante en las prestaciones del sistema.
- 2) Un bloque de adquisición de señal.
- 3) Un bloque de procesado, para interpretar la señal obtenida.
- 4) Un bloque de presentación de resultados.

Los sensores químicos que detectan los COVs pueden ser de cuatro tipos; basados en semiconductores de óxido metálico, basados en onda acústica de superficie, basados en foto-ionización y basados en resistencia eléctrica. En todos los casos, cuando el COV se ponga en contacto con el sensor, producirá una alteración característica y específica.

Inicialmente, estos dispositivos, empezados a desarrollar en los años 80, eran muy complejos, con grandes y complicados programas electrónicos e informáticos que dificultaban mucho su utilización <sup>8</sup>. La nanotecnología ha hecho posible crear sensores de tamaño muy reducido, que han permitido crear pequeños dispositivos capaces de realizar su función de manera mucho más cómoda y accesible. En este sentido, destaca el aparato comercial Cyranose 320 <sup>®</sup> (Smithprotection, Pasadena, CA), primera nariz electrónica realizada a partir de nanosensores capaces de detectar los COVs más frecuentes ocupando un espacio muy reducido, hecho que facilita mucho su utilización (figura 2). Concretamente, la Cyranose 320 <sup>®</sup> dispone de 32 nanosensores que experimentan cambios específicos en su resistencia eléctrica al ser expuestos a las partículas volátiles presentes en el aire- Los cambios se traducen a un patrón de COVs o "huella olfatoria" característico para cada olor, formado por 32 puntos obtenidos a partir de los resultados de cada nanosensor (figura 3).

Figura 2. Nariz electrónica Cyranose 320<sup>®</sup>





En un principio, este dispositivo se diseñó con fines militares en estrecha colaboración con el ejército americano. Por este motivo, algunos de los COVs que detecta son más propios del aire atmosférico que del aire exhalado humano, como el isopreno, el benceno o el pentano, pero detecta también COVs muy representativos del aire exhalado humano, como el heptano, el 3-metilhexano o el tridrometano <sup>5-6</sup>.

## Utilidad en enfermedades respiratorias

Los primeros estudios con nariz electrónica para el diagnóstico de enfermedades respiratorias fueron realizados mediante complejos aparatos contruidos a partir de sensores de cromatografía y espectrometría de masas, y se centraron principalmente en la identificación de bacterias presentes en la vía aérea <sup>9-11</sup> y en la detección del cáncer de pulmón <sup>12,13</sup>. es-

peranzadores resultados En ambos casos los resultados fueron esperanzadores y abrieron grandes expectativas a su utilidad para el diagnóstico no invasivo, aunque la complejidad de los aparatos y difícil manipulación frenaron su prometedor aplicación.

Con la llegada de la nanotecnología y del aparato Cyranose 320 ®, se han reactivado los estudios, con resultados satisfactorios tanto en el campo del cáncer de pulmón como en enfermedades obstructivas de la vía aérea como el asma o la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). En cáncer de pulmón, un primer trabajo de Machado y cols <sup>14</sup> que comparaba los COVs en aire exhalado presentes en 14 pacientes con cáncer de pulmón broncogénico y los comparaba con los COVs presentes en el aire exhalado de 54 pacientes controles, el mapa de COVs originado por la nariz electrónica permitió detectar a los pacientes con cancer de pulmón con una sensibilidad del 71% y una especificidad del 91%.

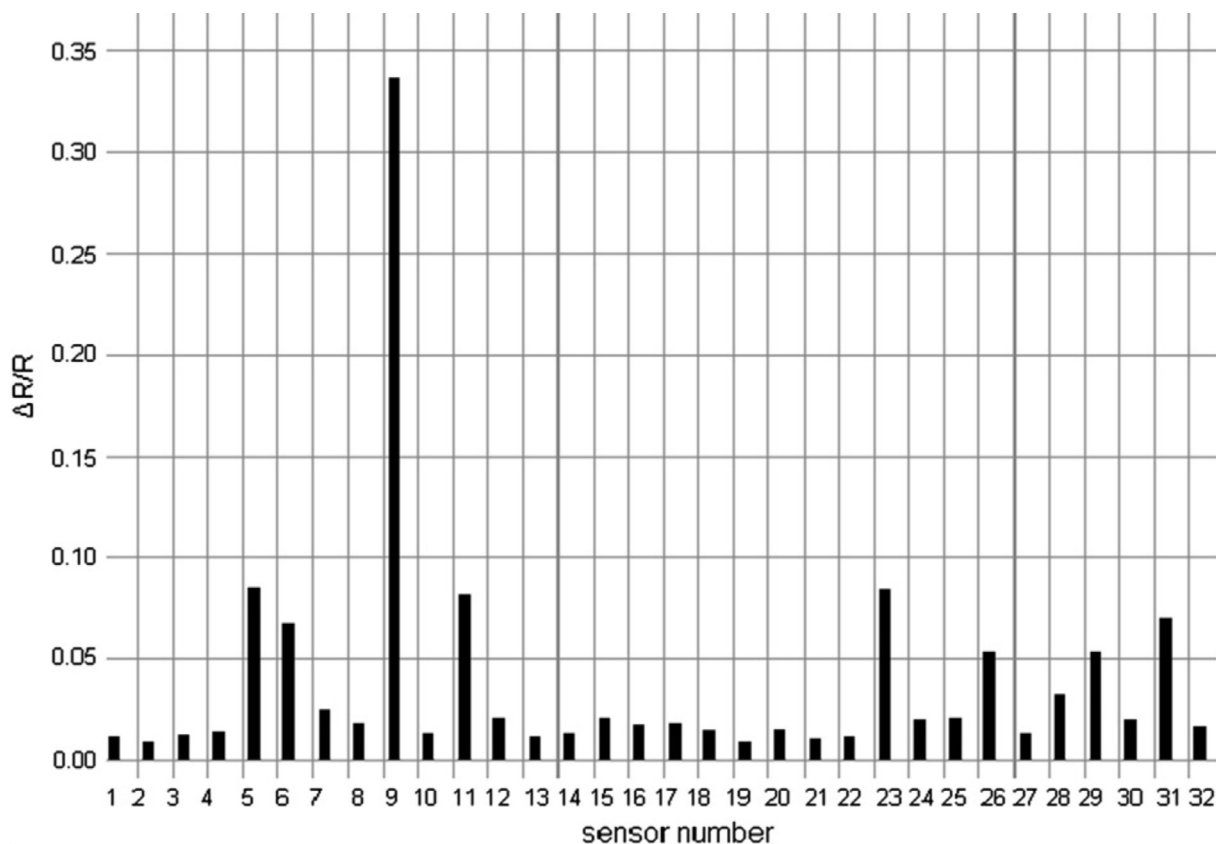
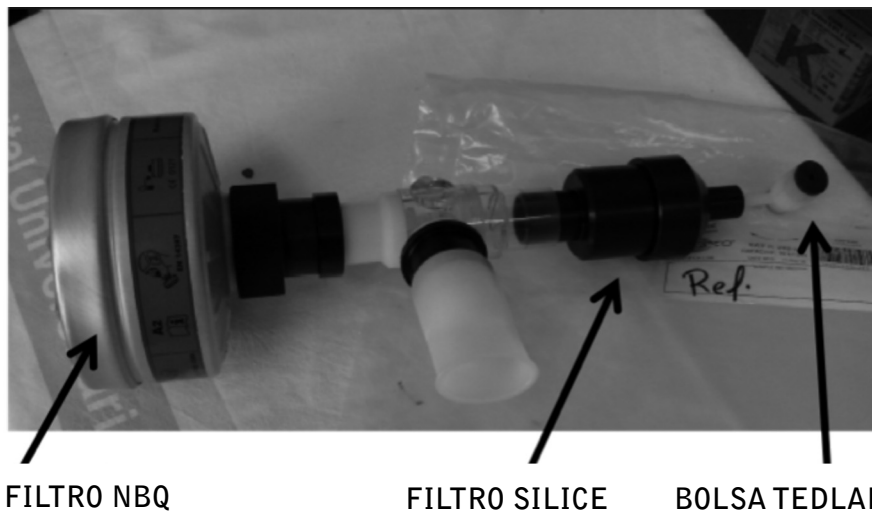


Figura 3. Patrón de COVs o "huella olfatoria" configurado a partir de la utilización de Cyranose 320®, en el que pueden observarse los 32 puntos obtenidos, uno por cada nanosensor.



**Figura 4.** Dispositivo para recoger el aire exhalado, que consta de un filtro NBQ (que elimina compuestos químicos atmosféricos), la válvula unidireccional, un filtro de sílice (que elimina la humedad) y la bolsa de Tedlar dónde se recoge el aire exhalado tras una maniobra de inspiración y espiración máximas.

Los citados autores de la Universidad de Cleveland (Ohio, US), validaron la forma de recoger el aire exhalado para su análisis por la nariz electrónica. En primer lugar, los pacientes respiraban durante 3 minutos a través de una válvula unidireccional de Hans-Rudolph, con un filtro inspiratorio NBQ capaz de eliminar compuestos químicos del aire atmosférico, y un reservorio espiratorio de sílice que permite eliminar su humedad. Una vez transcurridos los tres minutos, los pacientes realizaban una maniobra de inspiración máxima y el aire espirado se recogía en una bolsa de Tedlar (figura 4). A continuación, el sensor externo de la nariz electrónica se introducía en la bolsa de Tedlar durante 5 minutos para que entrara en contacto con los 32 nanosensores orgánicos poliméricos que contiene la nariz comercial (CyranoSe 320®), obteniendo así la "huella olfatoria" o mapa de COVs característico para cada paciente.

En un trabajo realizado por Dragonieri et al<sup>15</sup> en la Universidad de Leiden (Holanda) siguiendo este mismo método y con el mismo aparato comercial, los autores compararon los COVs presentes en aire exhalado de 10 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con los COVs de 10 controles sanos y con los de 10 pacientes con EPOC, encontrando diferencias entre los COVs de los tres grupos. Es importante destacar que estos autores aportan una novedad importante

en el análisis del patrón de COVs, ya que a partir de la "huella olfatoria" obtenida con los 32 valores (uno por cada sensor), se realizaron regresiones logarítmicas hasta obtener la representación del patrón de forma bidimensional y unidimensional, mucho más fácil de analizar e interpretar.

Este mismo grupo ha realizado también el primer estudio en pacientes con asma<sup>16</sup>, al analizar el aire exhalado de 20 pacientes con asma (10 grave y 10 moderada) y compararlos con 20 sujetos controles. De nuevo, los autores encontraron diferencias estadísticamente significativas tanto al comparar los COVs de los sujetos asmáticos con los de controles de edad similar a los asmáticos, como entre los asmáticos graves y moderados.

Siguiendo con el mismo método y la misma nariz electrónica, un estudio de Fens N et al<sup>17</sup> comparó el aire exhalado obtenido de 20 pacientes con asma y el obtenido en 30 pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), 20 sujetos controles no fumadores y 20 sujetos controles fumadores. Todos los grupos tenían características biométricas similares, y los grupos asma y EPOC, el mismo porcentaje de pacientes tratados con corticoide inhalado, que fue suprimido las horas previas a la recogida de aire exhalado para evitar artefactos en sus COVs.

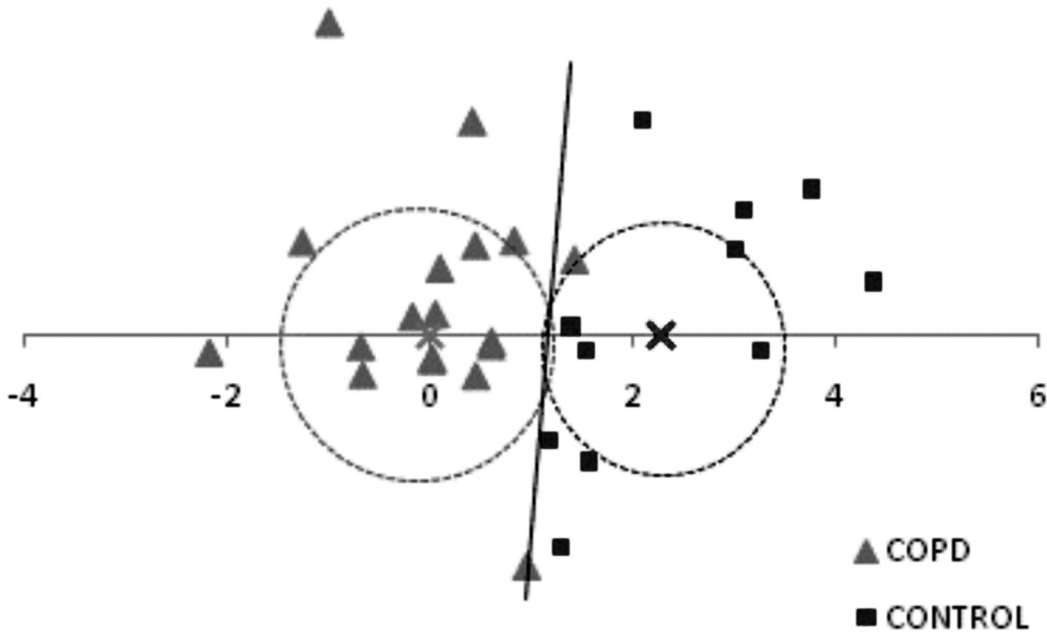


Figura 5. Representación unidimensional de los COVs de los pacientes con EPOC (en gris) y controles (en negro). Adaptado de (17).

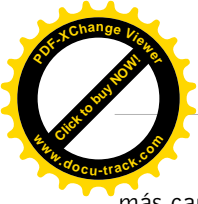
Y aquí, también, los autores encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los COVs de todos los grupos, confirmando la potencial utilidad del dispositivo para el diagnóstico no invasivo de las enfermedades crónicas de la vía aérea. Además, este estudio ofreció una mejor validación de la técnica, al haberse hecho todas las determinaciones de forma repetida y analizar el aire exhalado mediante 2 dispositivos de nariz electrónica independientes, con resultados prácticamente idénticos.

Finalmente, un estudio preliminar de nuestro grupo <sup>7</sup>, siguiendo el mismo método, ha analizado los COVs presentes en el aire exhalado de 18 pacientes con EPOC y 10 controles de la misma edad y características biométricas. El estudio de los patrones de COVs permitió reconocer correctamente a todos los pacientes con EPOC y a 8/10 de los controles, lo que representa una sensibilidad del 100% y una especificidad del 92% en el diagnóstico de la enfermedad (figura 5). Los casos de falsos positivos (7%) se dieron en sujetos fumadores activos, lo que hace que el tabaquismo activo deba considerarse como un potencial factor de confusión.

## Futuro

Todos estos hallazgos abren grandes expectativas en la utilidad potencial de la nariz electrónica en el diagnóstico no invasivo de enfermedades de la vía aérea. Para este propósito hacen falta amplios estudios para determinar el patrón de COVs más específicos de cada enfermedad, tanto de forma general como en aspectos muchos más concretos como puede ser la determinación del tipo de microorganismo presente en las infecciones respiratorias, el tipo histológico del cáncer de pulmón, el fenotipo inflamatorio celular del asma bronquial o la presencia de agudizaciones en la EPOC.

Además, respecto a la técnica es también importante el desarrollo de nuevas narices electrónicas a partir de nanosensores con el fin de determinar los COVs más característicos del aire exhalado y no los utilizados por la actual Cyranose 320®, creada como un instrumento militar con la finalidad de determinar COVs ambientales. En esa misma línea, es también importante desarrollar nuevas herramientas para el procesamiento y análisis de los resultados, como pueden ser las redes neuronales, capaces de reconocer los patrones de COVs



más característicos de cada enfermedad de forma rápida y certera. Las expectativas en la actualidad son enormes, y en un futuro no muy lejano la nariz electrónica puede ser la herramienta que nos ayude a discriminar y diferenciar de una forma sencilla, rápida y eficaz diversas enfermedades del pulmón.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) Manolis A. The diagnostic potential of breath analysis. *Clin Chem* 1983; 29: 5-15.
- (2) Lewis NS. Comparisons between mammalian and artificial olfaction based on arrays of carbon black-polymer composite vapor detectors. *Acc Chem Res* 2004 ;37:663-72.
- (3) Pauling L, Robinson AB, Teranishi R, Cary P. Quantitative analysis of urine vapor and breath gas-liquid partition chromatography. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 2374-6.
- (4) Phillips M. Method for the collection and assay of volatile organic compounds in breath. *Analytical Biochemistry* 1997; 247: 272-78.
- (5) Phillips M, Greenberg J, Awad J. Metabolic and environment origins of volatile organic compounds in breath. *J Clin Pathol* 1994; 47: 1052-58
- (6) Phillips M, Jolanta H, Zain M et al. Variation in volatile organic compounds in the breath of normal humans. *Journal of Chromatography* 1999; 729: 75-78
- (7) P. N. Bartlett and J.W. Gardner, *Electronic Noses : Principles and Applications*, Oxford Univ Press, Oxford (1999).
- (8) Gardner JW, Bartlett P. A brief history of electronic noses. *Sensors and Actuators* 1994; 18: 211-220.
- (9) Gardner JW, Craven M, Dow C et al. The prediction of bacteria type and culture growth phase by an electronic nose with a multi-layer perceptron network. *Sci Technol* 1998; 8: 120-127,
- (10) Lai SY, Deffenderfer OF, Hanson W et al. Identification of upper respiratory bacterial pathogens with the electronic nose. *Laryngoscope* 2002; 112: 975-9.
- (11) Hanson W, Thaler E. Electronic nose prediction of clinical pneumonia score: biosensors and microbes. *Anesthesiology* 2005; 102: 63-8.
- (12) Phillips M, Gleeson K, Hughes JM et al. Volatile organic compounds in breath as markers of lung cancer: a cross-sectional study. *Lancet* 1999; 353: 1930-3.
- (13) Phillips M, Cataneo RN, Cummin AR et al. Detection of lung cancer with volatile markers in the breath. *Chest* 2003; 123: 2115-23.
- (14) Machado RF, Laskowski D, Deffenderfer O, et al. Detection of lung cancer by sensor array analyses of exhaled breath. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1286-91.
- (15) Dragonieri S, Annema JT, Schot R, et al. An electronic nose in the discrimination of patients with non-small cell lung cancer and COPD. *Lung Cancer*. 2009;64:166-70.
- (16) Dragonieri S, Schot R, Mertens BJ, et al. An electronic nose in the discrimination of patients with asthma and controls. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:856-62
- (17) Fens N, Aeilko H, Van der Schee M et al. Exhaled breath profiling enables discrimination of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180: 1076-82.
- (18) Valera JL, Sibila O, Merino JL et al. Utilidad de una nariz electrónica en el diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. *Arch Bronconeumol* 2010;46: A123

