

NARIZ ELECTRÓNICA CON SISTEMA INTEGRADO DE LIMPIEZA, BASADO EN UV-C-LED PARA LA DETECCIÓN RÁPIDA DE CÁNCER DE PRÓSTATA

5

DESCRIPCIÓN DETALLADA

SECTOR TECNOLÓGICO

La presente invención se centra en la detección del cáncer de próstata mediante el análisis de muestras de aliento, para ser aplicada en el ámbito de la salud. El sistema está compuesto por una cámara de concentración de la muestra, un sistema de limpieza UV-LED, una cámara de sensores y una electrónica asociada al control de sensores y actuadores del sistema multisensorial.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION.

15

El Cáncer de próstata (PCa) es un tumor maligno diagnosticado en la población masculina después del cáncer de pulmón; de acuerdo a lo reportado por GLOBOCAN en el 2020, es el segundo cáncer más frecuente en más de la mitad (112 de 185) de los países del mundo y la quinta causa de muerte en hombres [1]. En muchos casos el PCa en su etapa inicial normalmente crece muy lentamente y a menudo no produce síntomas, ni problemas durante años; no obstante, los síntomas producidos por este tumor surgen cuando la enfermedad esta localmente avanzada o metastásica, lo que hace que el diagnóstico temprano de la enfermedad sea un desafío para la salud, ya que diagnosticar este tipo de cáncer en su etapa temprana puede mejorar la tasa de mortalidad y la calidad de vida [2].

Actualmente las principales pruebas de diagnóstico y seguimiento del CaP son el antígeno prostático específico (PSA), la exploración física de la glándula prostática, tacto rectal (DRE), y la biopsia transrectal que es el estándar de oro para confirmar la enfermedad. Sin embargo, en los últimos años ha existido una controversia en cuanto a la eficacia y eficiencia del diagnóstico precoz del CaP empleando estos métodos [3]. El PSA es reconocido como un marcador tumoral importante para la detección y monitorización del CaP, esta es una proteína producida por las células normales, así como por células malignas de la glándula prostática [4]. De acuerdo a la literatura anteriormente los niveles séricos de PSA aceptados como rango de referencia normal para todos los grupos de edad era de 4 ng/ml (nanogramos por cada mililitro de sangre), no obstante, se ha

demostrado que esta prueba no siempre es sensible ya que estudios han indicado que algunos hombres con concentraciones del PSA menores de 4,0 ng/ml presentaban CaP, y que muchos hombres con concentraciones más altas no tienen la enfermedad [5], [6]. El segundo aspecto importante a considerar es que el PSA no es específico del CaP, pues su concentración se puede elevar por varias razones como: la edad, el origen étnico, retenciones urinarias y enfermedades benignas de la próstata como: prostatitis y la hiperplasia benigna prostática (HBP).

Con respecto a la prueba del tacto rectal (DRE), es la herramienta de detección más antigua y la más barata. Sin embargo, es una técnica con baja reproducibilidad debido a la variabilidad entre examinadores que pueden interpretar los resultados de manera distinta [7], [8], ya que la presencia de las anomalías identificadas en tacto rectal (agrandamiento de la próstata, aparición de nódulos sospechosos, consistencia dura, entre otros), necesariamente no están relacionados con el CaP por lo que pueden estar asociados con alguna enfermedad de la próstata. Otra desventaja que presenta DRE, es que el CaP en su etapa temprana puede no tener el tamaño y la rigidez necesarios para ser palpable [9]. Esta prueba adicionalmente causa molestias considerables, es incómodo y vergonzoso para los pacientes y es menos preciso que la prueba de PSA [10].

De acuerdo a lo mencionado anteriormente, se puede evidenciar la incapacidad de estas pruebas para distinguir por sí sola entre enfermedades benignas de la próstata y tumores localizados, conduciendo a practicar biopsias prostáticas innecesarias por falsos positivos, sobrediagnóstico [11] y sobretratamientos contra el CaP, lo que causa efectos secundarios considerables [11], incluida la disfunción eréctil y la incontinencia urinaria [13]. Sin embargo, cuando existe anomalías encontradas en el DRE o PSA, es recomendable realizar una biopsia prostática para confirmar el CaP [14]. La biopsia prostática se asocia con algunos riesgos que incluyen dolor, retención urinaria, sangrado rectal, disfunción eréctil, infecciones, además de otros factores como la ansiedad, costos y tiempo de espera [15], [16].

Debido a los problemas mencionados anteriormente existe la necesidad de encontrar y aplicar nuevas herramientas para el diagnóstico temprano de la enfermedad. Estas pruebas deben ser efectivas, no invasivas, fácilmente asequibles, confiables, reproducibles, con alta exactitud, sensibilidad, especificidad y precisión, donde sean aplicables y asequibles a un bajo costo para los pacientes y un nivel de riesgo bajo.

En los últimos años ha aumentado el interés en estudiar las alteraciones metabólicas asociadas al cáncer, mediante la caracterización química de los fluidos biológicos (orina y aliento) con el fin de identificar y cuantificar mediante plataformas analíticas como la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) [17]–[19] cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS) [19]–[22], cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LC-MS)[29]–[31], cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) [23], [24] y herramientas informáticas, biomarcadores que pueden ser usados para la detección temprana del cáncer, seguimiento de la progresión de la enfermedad, la predicción de la recurrencia de la enfermedad, la eficacia del tratamiento terapéutico, entre otros [25]–[28]. Todas estas técnicas analíticas son capaces de detectar y cuantificar diferentes compuestos con bajas concentraciones. Sin embargo, presentan varios inconvenientes ya que son complejos, consumen mucho tiempo, son muy caros, requieren operadores capacitados, son difíciles de usar in-situ en la práctica médica y no son portables [29].

De acuerdo a las limitaciones de los métodos analíticos, se ha generado la necesidad de desarrollar instrumentos de diagnósticos más simples, más baratos, más fáciles de usar y portátiles para aplicaciones clínicas. Los sistemas sensoriales biológicos como la nariz electrónica han evolucionado a lo largo de los años destacándose como herramientas prometedoras para el diagnóstico no invasivo, rápido, portable y potencialmente económico de las condiciones de salud y la progresión de las enfermedades como el cáncer [30]–[33].

25 **Antecedentes de la Tecnología**

Cada vez más, la Nariz Electrónica (E-nose) representa una herramienta potencial capaz de imitar la capacidad olfativa de los perros, quienes fueron los pioneros en demostrar la capacidad de detección de COV específicos de pacientes con CaP y pacientes sanos, con una sensibilidad y especificidad por encima del 90%, aun así, de acuerdo a los resultados prometedores obtenidos, los investigadores reconocieron ciertas desventajas en la prueba, debido al tiempo que tardaban en entrenar al canino (aproximadamente 12 meses) y el alto costo asociado [34]–[39]. El sistema E-nose está compuesto por sensores de gases con sensibilidades parcialmente solapadas y que generan señales eléctricas las cuales son adquiridas mediante una electrónica asociada para generar un conjunto de datos característicos del compuesto u olor que se quiere analizar mediante una unidad de reconocimiento de patrones basada en algoritmos de aprendizaje automático [40]. En el campo del diagnóstico del PCa, Bernabei et al, investigaron la capacidad de una nariz electrónica basada en sensores de gas de microbalanza de cristal de cuarzo (QCM), recubiertos con

diferentes metaloporfirinas, para evaluar el espacio de cabeza de la orina para la detección de PCa, cáncer de vejiga y controles. Los datos fueron procesados mediante análisis de componentes principales (PCA) y análisis discriminante mediante el uso de mínimos cuadrados parciales (PLS-DA), logrando una buena discriminación entre los grupos[41]. En otro estudio D'Amico et al, analizaron muestras de orina de pacientes con PCa y controles usando una E-nose con 8 sensores de gas no selectivos, recubiertos con metaloporfirinas. Los datos fueron procesados por PLS-DA y solo se presentó un gráfico cualitativo para evaluar la discriminación lograda[42]. Roine et al., uso una nariz comercial ChemPro 100, para discriminar pacientes con PCa y pacientes con hiperplasia benigna de próstata (HPB) usando muestras de orina, logrando una sensibilidad y especificidad de 78% y 67%, respectivamente[43]. En otros estudios más recientes, en el 2022 Filianoti, A et al, realizaron un estudio para determinar la capacidad que tiene el perfil de volatiloma urinario para distinguir a los pacientes con CaP de los controles sanos, para ello utilizaron una EN comercial (Cyrano C320), en la cual se obtuvo una sensibilidad 82,7%, especificidad 88,5% de la técnica[44]. Así mismo, existen en la actualidad otros estudios reportados[45]–[48].

Otro fluido que ha sido muy estudiado, es el aliento para diagnosticar cáncer[49]–[51]. En un estudio reciente, Waltman et al, realizó un estudio con pacientes de CaP confirmados histológicamente y pacientes controles con biopsias negativas y enfermedades como agrandamiento de la próstata, para ello se recolectaron muestras de aliento exhalado de 85 pacientes: 32 con CaP y 53 controles. Como resultados llegaron a la conclusión que el análisis del aliento exhalado utilizando una EN (Aeonose) para diferenciar entre pacientes con CaP y personas sanas arroja resultados prometedores, sin embargo, se necesitan estudios más grandes para confirmar los hallazgos actuales[52].

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El dispositivo VOCaP, de forma técnica se le conoce como un sistema de nariz electrónica, que de acuerdo a la literatura se le define como:

“Un instrumento que comprende un conjunto de sensores químicos con especificidad parcial y un sistema de reconocimiento de patrones adecuado, capaz de reconocer olores simples o complejos”¹

Esta definición hace referencia a un instrumento denominado nariz electrónica (eNose) cuando posee un conjunto de sensores de gas con la capacidad de detectar y medir un rango limitado de gases específicos de manera individual. Sin embargo, en conjunto, logran abarcar un amplio rango de compuestos

¹ [https://doi.org/10.1016/0925-4005\(94\)87085-3](https://doi.org/10.1016/0925-4005(94)87085-3)

químicos. Estas mediciones son transformadas a través de algoritmos computacionales destinados a encontrar patrones descriptivos resultantes de las mediciones (señales eléctricas) con los cuales se logra reconocer y diferenciar olores. De manera análoga, este proceso imita el sentido del olfato captado a través de una nariz biológica.

En la presente invención, se hace referencia a un instrumento de medición de gases (eNose) destinado al sector de la salud para la detección de enfermedades a través de la medición de compuestos químicos, más específicamente los llamados compuestos orgánicos volátiles (COV). Estos compuestos se encuentran en muestras biológicas no invasivas, tales como el aliento exhalado, la orina, el sudor, etc., provenientes de seres humanos y que son desechadas de manera natural por el cuerpo.

El dispositivo VOCaP (0) utiliza muestras biológicas en forma de gases con un alto contenido de humedad. Para ello, posee la capacidad de capturar una porción de dicha muestra, en un proceso denominado muestreo, llevado a cabo por la cámara de acondicionamiento (17). Además, se realiza un acondicionamiento a la muestra atrapada, consistente en reducir el nivel de humedad controlando la temperatura dentro de la cámara, manteniéndola constantemente a 40 °C. De esta manera, se evita la formación de condensación y se permite una mayor liberación de compuestos orgánicos volátiles (COV) contenidos en la muestra biológica. Esto favorece una completa y correcta medición por parte de la cámara de sensores (9).

En cuanto a la manipulación de muestras biológicas, el dispositivo incorpora un sistema de limpieza y desinfección que realiza dos tareas. En primer lugar, limpia todas las cámaras y conductos por donde la muestra circula, utilizando un gas base como aire ambiente filtrado o aire presurizado (oxígeno o aire seco). En segundo lugar, logra la desinfección de la cámara de acondicionamiento mediante la exposición de su superficie interna a luz ultravioleta de 275 nm durante 5 minutos, logrando la eliminación del 99.9% de virus y bacterias.

Para llevar a cabo estos procesos de muestreo, acondicionamiento, medición, limpieza y desinfección, el dispositivo incorpora una serie de componentes electrónicos que son activados y controlados a través de un software embebido en la tarjeta de adquisición maestra (2). Dichos componentes son:

Componentes del dispositivo VOCaP

El dispositivo VOCaP (0) es un instrumento de medición de gases con un peso de 2.4 kg y dimensiones de 165.60 x 180.48 x 95.64 mm. Su carcasa está fabricada en material ácido poliláctico (PLA) y estireno de acrilonitrilo butadieno (ABS). Utiliza un adaptador eléctrico de 110 VCA/220 VCA - 12 VCC a 50/60 Hz (45). Además, cuenta con periféricos como una pantalla (50) conectada a través de un cable mini-HDMI (49), un mouse (47) y un teclado (48) conectados al dispositivo ya sea de forma alámbrica mediante un cable USB o de forma inalámbrica (Bluetooth o receptor USB inalámbrico). Adicionalmente, incorpora un brazo mecánico manual de 5 articulaciones (46) para ajustar la posición del dispositivo. Este brazo mecánico se ancla al borde de una mesa mediante un mecanismo de prensa.

Para el muestreo y la medición de muestras biológicas, el dispositivo VOCaP (0) utiliza dos módulos principales denominados: la cámara de acondicionamiento (17) contenida en la sección (B) y la cámara de sensores (9) contenida en la sección (A) del dispositivo. Estos módulos están compuestos por:

Cámara de acondicionamiento

- 301. Empaque de silicona en aro de 1 pulgada de diámetro.
- 302. Racor macho rápido de 10 mm x R1/8 pulgada.
- 303. Tubo de acero inoxidable 304, de 1 pulgada de diámetro y 84mm de largo.
- 304. Calefactor electrotérmico flexible de poliimida de 50x100 mm a 12 V / 14W.
- 305. Tapa frontal del tubo (303) en material TPU.
- 306. Electroválvula 3/2 (3 salidas, 2 posiciones) de 12V.
- 308. Módulo electrónico de sensores de temperatura, humedad y presión, y matriz de 6 LED-UVC (Diodos emisores de luz ultra violeta tipo C) con una longitud de onda de 275 nm.
- 310. Acople roscado del tubo (303) en material TPU
- 311. Tapa posterior roscada del tubo (303), en material TPU.
- 312. Acople pastico macho de espiga 3mm de diámetro y rosca M4.
- 313. Empaque de silicona en aro de 5mm diámetro.
- 314. Tuerca plástica M4.
- 315. Acople roscado R1/8 pulgada.

316. Porta filtro (HEPA – carbon activado) de salida.

317. Tapa del Porta filtro.

Cámara de sensores

- 5 273. Empaque de silicona de 1mm de espesor x 2.
- 274. Matriz de sensores analógicos MOX-MEMS.
- 279. Matriz de sensores digitales MOX-MEMS.
- 285. Racor macho rápido de 3 mm x R1/4 pulgada.
- 286. Soporte para matriz analógica, en material ABS.
- 10 287. Soporte para matriz digital, en material ABS.
- 288. Cámara de acero inoxidable 304, 10mL de volumen interno.
- 289. Tonillo allen cabeza cilíndrica M3 de 34 mm x 2.
- 290. Tuerca de seguridad 3mm x 4.
- 291. Arandela de aislamiento de 3mm.

- 15 292. Tonillo allen cabeza cilíndrica M3 de 37 mm x 2.

Adicionalmente para la activación y control de los compontes electrónicos (actuadores y sensores) de los módulos de carama de acondicionamiento (17) y cámara de sensores (9), el dispositivo incorpora otros componentes que en conjunto logran formar y llevar a cabo las funcionalidades del dispositivo, dentro de la sección (A) del dispositivo se dispone:

- 1.Carcasa sección A del dispositivo VOCaP, material PLA.
- 2. Tarjeta de adquisición maestra.
- 3. Tarjeta electrónica de control, 12V 3A.
- 4. Tarjeta de adquisición esclava.
- 25 5. Adaptador macho de cable flex a mini-HDMI.
- 6. Amortiguador de vibraciones x 4.
- 7. Soporte de la bomba de vacío.
- 8. Bomba de vacío de diafragma.
- 9. Cámara de sensores.
- 30 13. Sensor de flujo 0-2000mL.
- 18. Mini electroválvula 2/2 (2 salidas 2 posiciones) de salida

- 19. Abrazadera de la Mini electroválvula (18).
- 20. Pulsador Interruptor con piloto.
- 21. Racor hembra rápido de 3 mm x R1/4 pulgada.
- 22. Racor macho rápido de 3 mm x R1/4 pulgada.
- 5 23. Tapa del soket de memoria micro SD.
- 26. Socket de alimentación DC 2.1 mm para panel.
- 27. Porta filtro entrada /salida, 3mm diámetro.
- 28. Filtro tipo HEPA, 10 mm de diámetro.
- 29. Filtro de fibra de carbón activado, 10mm de diámetro
- 10 30. Tapa del porta filtro.
- 32. Base con tornillo de ajuste.
- 33. Adaptador hembra de cable flex a mini-HDMI.
- 34. Placa PCB de LEDs azul, verde, rojo.
- 35. Buzzer
- 15 41. soporte del adaptador mini HDMI.
- 44. Soporte de la tarjeta de adquisición esclava.

Por su parte en la sección (B), se dispone:

- 20 10. Carcasa sección B del dispositivo VOCaP, material PLA.
- 11. Mini electroválvula 3/2 (3 salidas 2 posiciones) de entrada aire limpieza.
- 12. Abrazadera de la Mini electroválvula 3/2.
- 14. Modulo MOSFET con optocoplador x 6.
- 17. Cámara de acondicionamiento.
- 25 22. Racor macho rápido de 1/4 x R1/4 pulgada.
- 24. Acople 10mm para boquilla desechable.
- 25. Boquilla desechable con antirretorno.
- 37. Racor macho rápido en codo de 1/4 x R1/4 pulgada.
- 36. Flujómetro 100-1000 cc/min.

- 38. soporte del flujómetro.
- 39. Tubo extensor de acople de $\frac{1}{4}$ de diámetro.
- 40. Abrazadera de Cámara de acondicionamiento.

5 Finalmente, en la sección (C), se dispone:

- 15. Cubierta superior del dispositivo VOCaP.
- 16. Ventilador x2 de 3500 RPM.
- 43. Manija del dispositivo VOCaP.

10

Para la puesta en marcha del dispositivo VOCaP (0), antes deber posicionado en la plataforma del brazo mecánico (46) haciendo uso de las base ajustables (32); seguidamente del ensamble de los accesorios: manija (43), flujómetro (36), filtros de entrada (27,28,29,30) y de salida (316,317), acoplador de 10mm (24), boquilla (25) y por ultimo realizando las conexiones con el adaptador de energía (45) y el cable mini-HDMI (49) al monitor (50), adicionalmente de los periféricos de teclado (48) y mouse (47). El encendido del dispositivo se hace presionado el pulsador (20) en donde automáticamente se ejecuta el software de adquisición y control, el cual dispone de una interfaz grafica para lograr el control y supervisión general del dispositivo

20



A través de esta interfaz se da inicio al dispositivo VOCaP, la cual ejecuta el control de temperatura (PID) para la cámara de acondicionamiento, haciendo uso de: los sensores de temperatura y humedad ubicados en el modulo (308) y

el Calefactor electrotérmico (304). Una vez alcanzada la temperatura configura de 40°C el dispositivo estará listo para iniciar los ciclos de limpieza e higienización, adquisición (muestreo, acondicionamiento) y medición.

- 5 La tarjeta maestra (2), la tarjeta de control (3) y la tarjeta esclava (4), permite el enlace entre las tarjetas electrónicas del sistema y la conexión de periféricos (Monitor 50, mouse 47, teclado 48) necesarios para la operación del sistema por parte del usuario. Por su parte la tarjeta de control (3) dispone de la electrónica de potencia y protecciones necesarios para la puesta en marcha y su correcto
10 funcionamiento de todos los componentes electrónicos y analógicos, en conjunto con la tarjeta esclava (4), cuyo propósito es realizar el enlace entre las de matrices de sensores de gas (274, 279), Modulo electrónico de sensores de temperatura, humedad y presión, y matriz de las LED-UVC (308) y la tarjeta maestra (3).

15

Ciclos de funcionamiento del dispositivo VOCaP:

1. Limpieza del dispositivo e higienización de la carama de acondicionamiento con luz ultravioleta.

- El ciclo de limpieza e higienización inicia con la activación de la matriz de LED-UVC del módulo (308) por 5 minutos, realizando una exposición de luz
20 ultravioleta con una longitud de onda de 275 nm, al área interna de la cámara de acondicionamiento (114.23cm^2) con una intensidad de $0.788\text{mW}/\text{cm}^2$ suministrada por los 6 LED ultra violeta tipo C, logrando dosificar $246\text{mJ}/\text{cm}^2$ durante el tiempo de exposición calculado para eliminar el 99.9% de virus y
25 bacterias.²

- Al terminar la higienización de la cámara de acondicionamiento, se procede a ingresar aire ambiente al circuito neumático impulsado por la bomba de diafragma (8) en combinación con la activación de las mini electroválvulas (11),
30 las cuales permiten el paso e intercambio de conductos entre la cámara de acondicionamiento y el conducto hacia la cámara de sensores, cabe resaltar que este aire es previamente filtrado por fibras tipos HEPA (28) y fibra de carbón activado (29). Logrando así la evacuación de cualquier residuo de gas que hayan quedado alojados tanto en la cámara de acondicionamiento como en la cámara
35 de sensores, una vez terminado el ciclo de limpieza se activa la mini electroválvula de salida (18) y desactivando la mini electroválvula de entrada de

² <https://doi.org/10.47460/MINERVA.V1I2.11>

aire (11), logrando bloquear o sellar los conductos internos del circuito neumático; y por último apagando la bomba de diafragma (8). A partir de este punto el dispositivo estaría listo para la realizar una adquisición y medición de una muestra.

5

2. Adquisición de una muestra biológica a través de la cámara de acondicionamiento

El Dispositivo VOCaP fue desarrollado con la intención de adquirir muestras biológicas no invasivas de dos tipos: aliento exhalado y espacio de cabeza de orina. Para esto, el software dispone de un selector de tipo de muestra que ajusta las configuraciones y ciclos correspondientes.

Para la adquisición de una muestra de aliento exhalado, la persona voluntaria debe cumplir con ciertas condiciones. La adquisición se realiza en las primeras horas del día, y se le informa al voluntario que no debe ingerir alimentos después de la cena la noche anterior a la prueba. El objetivo es darle tiempo suficiente a su cuerpo para digerir los alimentos y evitar olores emitidos por la deglución. También se le indica no ingerir alimentos en la mañana, no usar cremas dentales ni enjuagues bucales, y evitar el uso de perfumes o productos con olores fuertes. La adquisición comienza con el inicio del software, activando un ciclo de limpieza y desinfección. Luego se activa la bomba de diafragma (8) y la mini electroválvula (11) correspondiente para ingresar aire ambiente y estabilizar los sensores durante 3 minutos. Al finalizar este tiempo, el dispositivo activa alertas sonoras (35) y lumínicas (34), indicando al voluntario que debe ubicar sus labios en la boquilla desechable (25) acoplada al adaptador (24) en el racor de entrada (302). Debe exhalar continuamente hasta que su capacidad pulmonar lo permita, superando el umbral de presión establecido por el sensor (308) para considerar una disposición correcta del aliento. La primera porción de aliento se desecha al aire ambiente después de pasar por el filtro HEPA-CA, capturando así la porción de aliento alveolar en la última parte del aliento exhalado.

Por otro lado, la adquisición de una muestra de espacio de cabeza de orina se realiza calentando la orina contenida en un recipiente con septum para generar el espacio de cabeza, que es básicamente el vapor (gas) emitido por la orina debido al calor. Este proceso se lleva a cabo durante 30 minutos a 60 °C. Una vez generado el espacio de cabeza, el recipiente se acopla al dispositivo en el racor de entrada (302) mediante una manguera con una aguja, utilizada para perforar el septum del recipiente. El dispositivo se configura para este tipo de muestra, iniciando un ciclo de limpieza y desinfección al dar inicio a la adquisición. Luego se activa la bomba de diafragma (8) y la mini electroválvula

(11) correspondiente para ingresar aire ambiente y estabilizar los sensores durante 3 minutos. Al finalizar este tiempo, se conmutan las mini electroválvulas (11) permitiendo la absorción del espacio de cabeza. La confirmación del correcto muestreo la proporciona el sensor de presión (308) al detectar una caída de presión debido a la absorción.

Medición de una muestra biológica a través de la cámara de sensores.

La medición de las muestras comienza cuando se activa la adquisición en el software, permitiendo el ingreso de aire ambiente durante 3 minutos para estabilizar los sensores (9). La captura de estas señales comienza faltando 1 minuto para finalizar la estabilización, momento en el cual los sensores alcanzan su línea base. Al finalizar este tiempo, el dispositivo queda en espera de la señal de confirmación por parte del sensor de presión (308), según sea el caso para cada tipo de muestra.

Una vez extraída la muestra de la cámara de acondicionamiento (17), esta es registrada primero por el sensor de flujo (13) al ingresar en la cámara de sensores (9), provocando la respuesta de los sensores digitales (279) y analógicos (274). Simultáneamente, se inicia un temporizador de 90 segundos, el tiempo necesario para la medición por parte de los sensores ante una muestra. Al finalizar este tiempo, se conmutan las electroválvulas (11) permitiendo el ingreso de aire ambiente durante 2 minutos con el objetivo de volver a estabilizar los sensores (279, 274). Al finalizar el tiempo de estabilización, se detiene la captura de datos, se apaga la bomba de diafragma (8) y se activa la electroválvula (18), cerrando así el circuito neumático.

Por otro lado, la matriz de sensores digitales está compuesta por 4 referencias distintas de sensores MOX-MEMS, cuyas referencias y cantidad son: 2xCCS811 con una capa sensitiva (fabricado por Sciosense)[54], 2x BME-680 con una capa sensitiva para gases y sensores de temperatura, humedad y presión (fabricado por BOSH)[55] y 2x SPG30 con dos capas sensitivas independientes (fabricado por Sensirion)[56]. Asimismo, la matriz de sensores analógicos está compuesta por 4 referencias distintas de sensores MOX-MEMS, cuyas referencias y cantidad son: 1x MICS 4514 con 2 capas sensitivas independientes (fabricado por SGX sensortech)[57], 1x MICS 6814 con 3 capas sensitivas independientes (fabricado por SGX sensortech)[58], 1x GM-502B con una capa sensitiva (fabricado por Winsen Electronics)[59] y CCS801 con una capa sensitiva (fabricado por Sciosense)[60]. En forma general, se dispone de 15 capas sensitivas independientes (entre todos los sensores), lo cual resulta en tener la

capacidad de registrar 15 señales resultantes de una sola muestra (gas), mejorando así la precisión y la selectividad. Dado que los sensores no son específicos, es necesario que abarquen un amplio espectro de VOCs para identificar una muestra de manera más significativa y diferenciada con respecto a otra, a través de la selectividad y sensibilidad para detectar el cáncer de próstata (PCa) y controles. En la Figura 1, se ilustran cada una de las 3 partes principales que componen la invención: 1) Sistema de limpieza UV-C-LED, 2) Matriz de sensores Digitales y 3) Matriz de sensores Analógicos. El resto de los componentes, como la cámara de concentración de la muestra, los sensores (humedad, temperatura, presión y flujo), y los actuadores (válvulas 1-4) y una electrobomba, cumplen la función de transportar la muestra biológica hasta la cámara de sensores proporcionada.

Es importante destacar que la tecnología MEMS, al ser compacta, tiene un bajo consumo energético y, al ser construida como un Surface Mounting Device (SMD), la estructura de los sensores se da en pequeñas dimensiones, lo que permite aumentar la densidad o cantidad de estos componentes en un espacio reducido[61], [62]. Esto posibilita que la cámara de sensores tenga un volumen aproximado de 10 mL, logrando que la concentración de la muestra sea homogénea debido a su forma cilíndrica y, por lo tanto, la exposición de cada sensor a la muestra sea la misma. Además, algunos de los sensores, como en el caso del BME-680, disponen de otros sensores para medir temperatura, humedad y presión, lo que permite medir VOCs, monitorear y registrar dichas variables para realizar correcciones y compensaciones debido a derivas generadas en los sensores. Para el funcionamiento de la VOCaP, se desarrolló una interfaz gráfica a través del software libre Python Version 3.9.2 exclusiva, con las funcionalidades de adquisición necesarias para el registro de la categoría y el tipo de muestra a analizar, como el caso del aliento exhalado y el espacio de cabeza de orina. Como se mencionó anteriormente, el software, aparte de realizar la adquisición de las muestras, controla de manera automática cada uno de los dispositivos del sistema multisensorial debido a la capacidad de configuración a través de una interfaz flexible y con monitoreo "on-line" a través de un servicio de conexión de Internet of Things (IoT).

Resultados preliminares obtenidos:

Se realizaron un total de 113 medidas de aliento y orina a través del sistema de Nariz Electrónica, involucrando a 66 pacientes con cáncer y 47 pacientes de control. Se llevó a cabo la fusión de datos de ambos tipos de muestras biológicas, seguida por la extracción de características de los 15 sensores de gases. Esto se logró mediante la aplicación de la relación $\Delta R = \text{Valor máximo} - \text{Valor mínimo}$,

seguida de la normalización centrada de datos con la corrección de las derivas. Este proceso se llevó a cabo utilizando el método de corrección de señal ortogonal (OSC). Posteriormente, para el análisis y discriminación de las medidas, se aplicó el algoritmo de análisis de componentes principales (PCA).

5

A continuación, se presentan los resultados de las medidas, donde se observan las proyecciones de los datos en el plano dimensional. Asimismo, se llevó a cabo la discriminación de los datos mediante el uso de los métodos de análisis de componentes principales y la clasificación de las medidas a través del análisis de funciones discriminantes (DFA).

10

- Medidas de Cáncer y controles:

Se fusionaron los datos de PCA y los factores DFA de cada categoría correspondiente a Cáncer de Prostata (PCa) y Controles, y se realizaron las proyecciones de fusión de PCA. En las Figuras 1 y 2 se representan las dos categorías de datos proyectados, donde se obtuvo una varianza del 96,74% a través de dos primeras PC, donde también se observa un ligero aumento en la clasificación de las dos categorías a través de DFA, disminuyendo el número de muestras mal clasificadas a 5,26. % con DFA, y 2,25% con PCA respectivamente, de la variación del dato. En ambos casos se obtuvo una buena selectividad de las categorías, siendo PCA la mejor selectividad conseguida. Por lo tanto, se concluye que los resultados de discriminación de las mediciones mejoraron exitosamente, incluyendo la información de las muestras de orina y aliento.

25

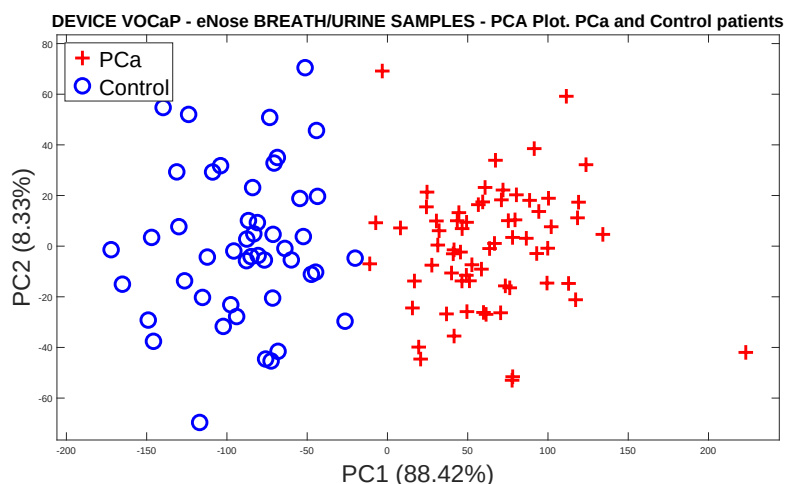


Figure 1. Análisis de PCA, datos de aliento y orina combinados para la discriminación de PCa frente a Control mediante el uso de eNose.

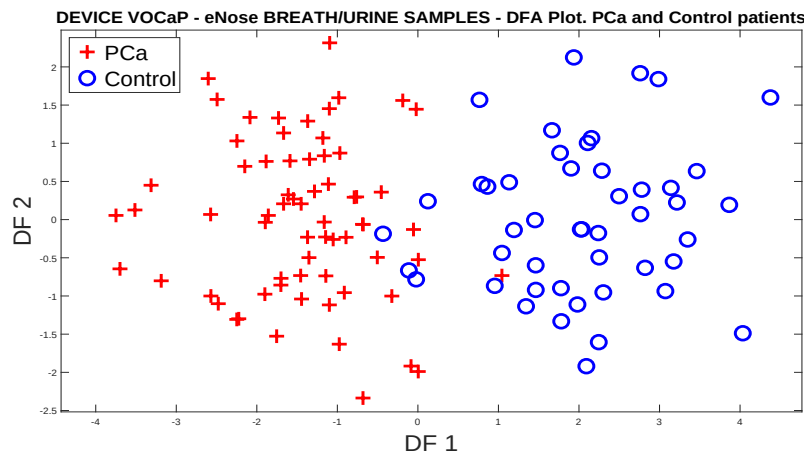


Figure 2. Análisis DFA con muestras de aliento y orina, donde se fusionaron los datos para la clasificación de DFA frente a Controles.

Posteriormente, con los métodos de clasificación se obtuvo un promedio de 94.5% de éxito, con k-fold=5 para los dos modelos PCA y DFA, de los cuales se seleccionaron y aplicaron los métodos de clasificación Árboles de Decisión y KNN, con los cuales se obtuvieron los mejores éxitos. Además, en la Tabla se logró la clasificación del Cáncer de Próstata y las medidas de control (Sin cáncer).

Tabla 1. Uso de métodos de aprendizaje automático aplicado a muestras de aliento y orina fusionadas, CaP vs Control.

Datos de Aliento y Orina	QDA(%)	Naïve Bayes (%)	SVM(%)	KNN(%)	Random Forest(%)	Decision Trees (%)
Scores (PCA)	92.9	94.7	99.1	100	92.9	100
Factor (DFA)	94.7	95.6	94.7	92.9	92.9	94.7

Tipo de muestra: Gas.

Las métricas calculadas a partir de la matriz de confusión de la Tabla 2 denotan los modelos de clasificación para PCA y DFA resultantes de la fusión de los datos de aliento y orina, donde se confirma que, al combinar la información de cada tipo de muestra biológica, los resultados mejoran porque en los análisis individuales se observó una tendencia similar en la representación de los datos de cada categoría. Por lo tanto, con más información en el conjunto de datos, es posible aumentar la probabilidad de que se logre detectar el Cáncer de próstata y Controles. En este caso, el análisis PCA dio mejores resultados en relación al DFA, lo que confirma la proyección de las mediciones en la Figura 1.

Tabla 2. Métricas de la matriz de confusión obtenidas de los árboles de decisión PCA y los datos de aliento y orina de DFA-Naïve Bayes combinados para la clasificación de PCa frente a los controles utilizando eNose.

	PCA – Decision Trees		DFA – Naïve Bayes	
	Metrics		Metricas	
	Cáncer (%)	Control(%)	Cáncer (%)	Control(%)
Precision	100	100	94.2	97.7
Sensibilidad	100	100	98.5	91.5
Especificidad	100	100	91.5	98.5
Exactitud	100	100	95.6	95.6
NPV	100	100	97.7	94.2

5

FIGURAS

10

Descripción de figuras:

Figura 1. Montaje del dispositivo VOCaP con accesorios.

Figura 2. Dispositivo VOCaP.

Figura 3. Seccionado del dispositivo VOCaP.

15 Figura 4. Explosionado de la sección A del dispositivo.

Figura 5. Explosionado de la sección B del dispositivo.

Figura 6. Explosionado de la sección C del dispositivo.

Figura 7. Cámara de acondicionamiento.

Figura 8. Explosionado de la cámara de acondicionamiento.

20 Figura 9. Cámara de sensores.

Figura 10. Explosionado de la cámara de sensores.

25

FIGURAS

Figura 1.

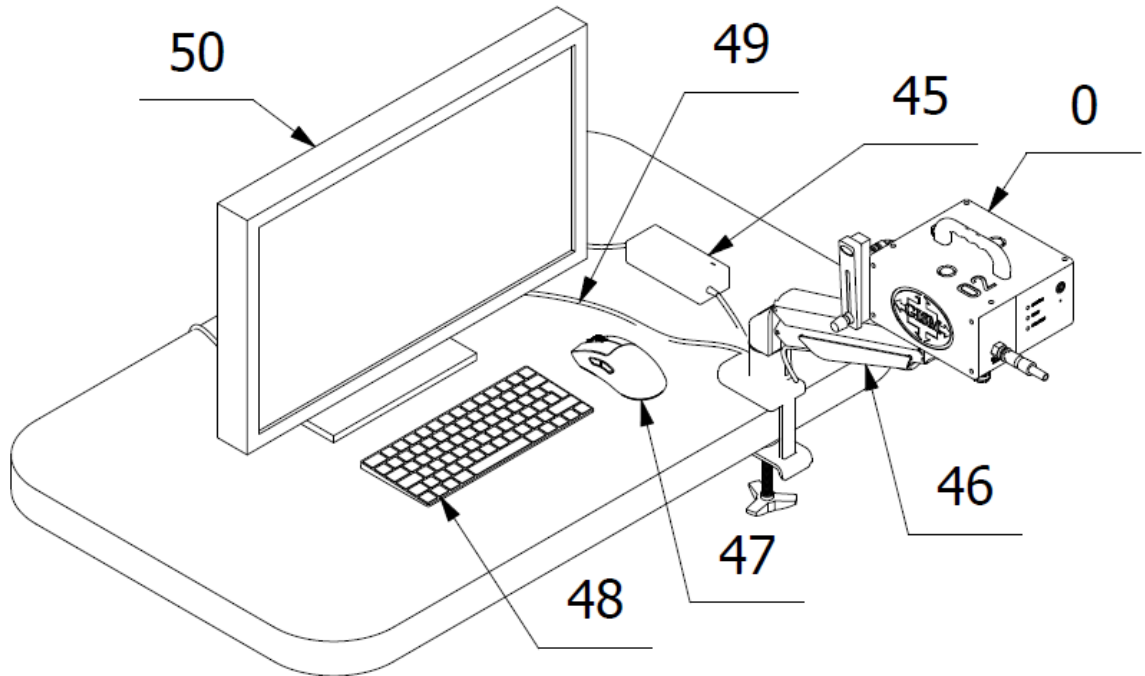


Figura 2.

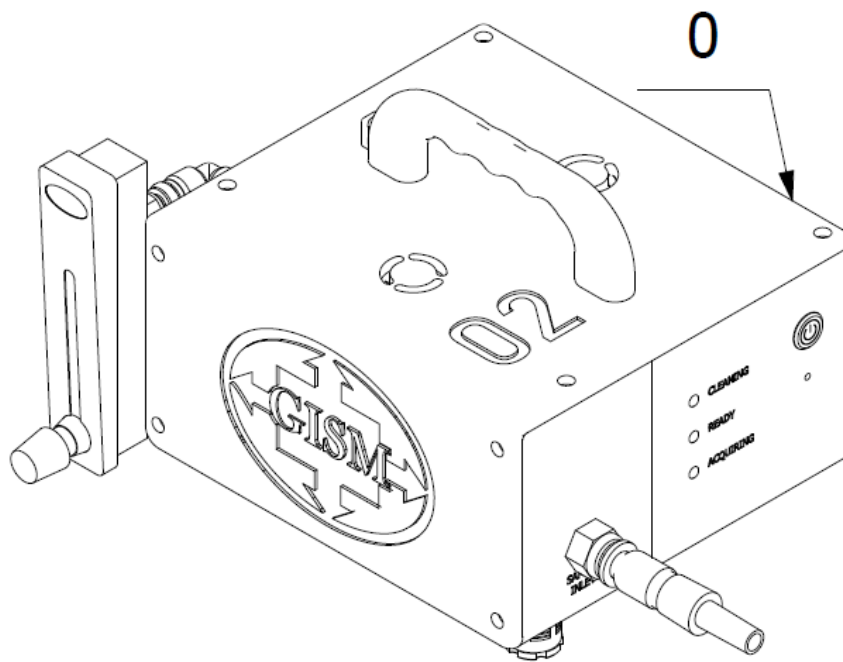


Figura 3.

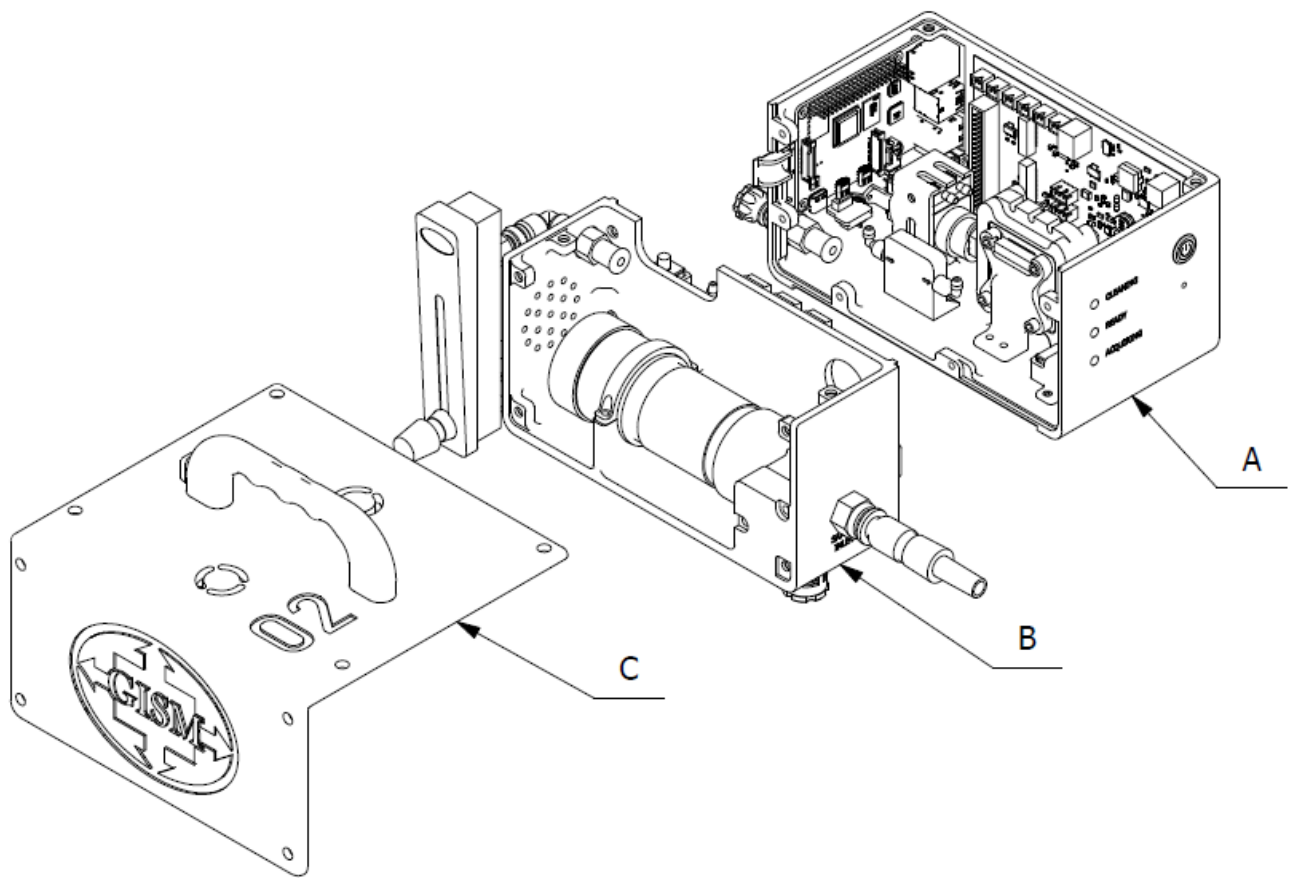


Figura 4.

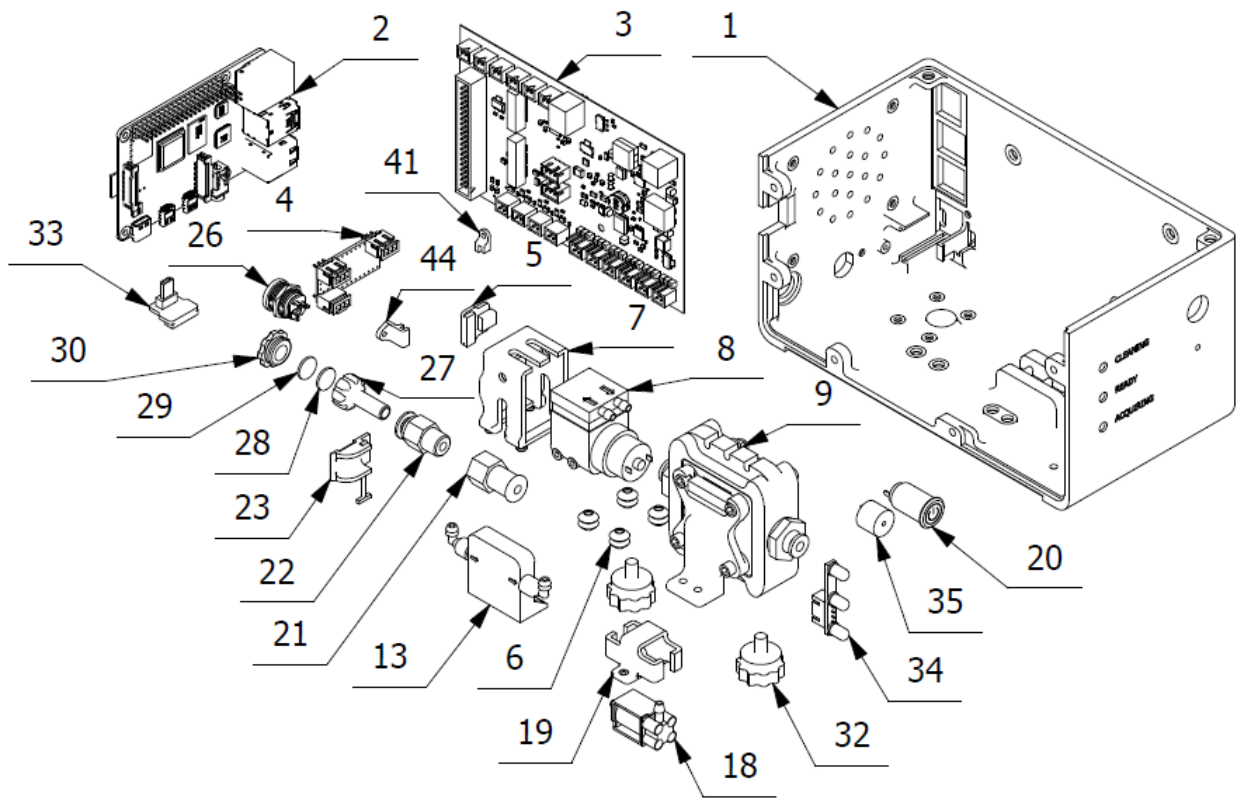


Figura 5.

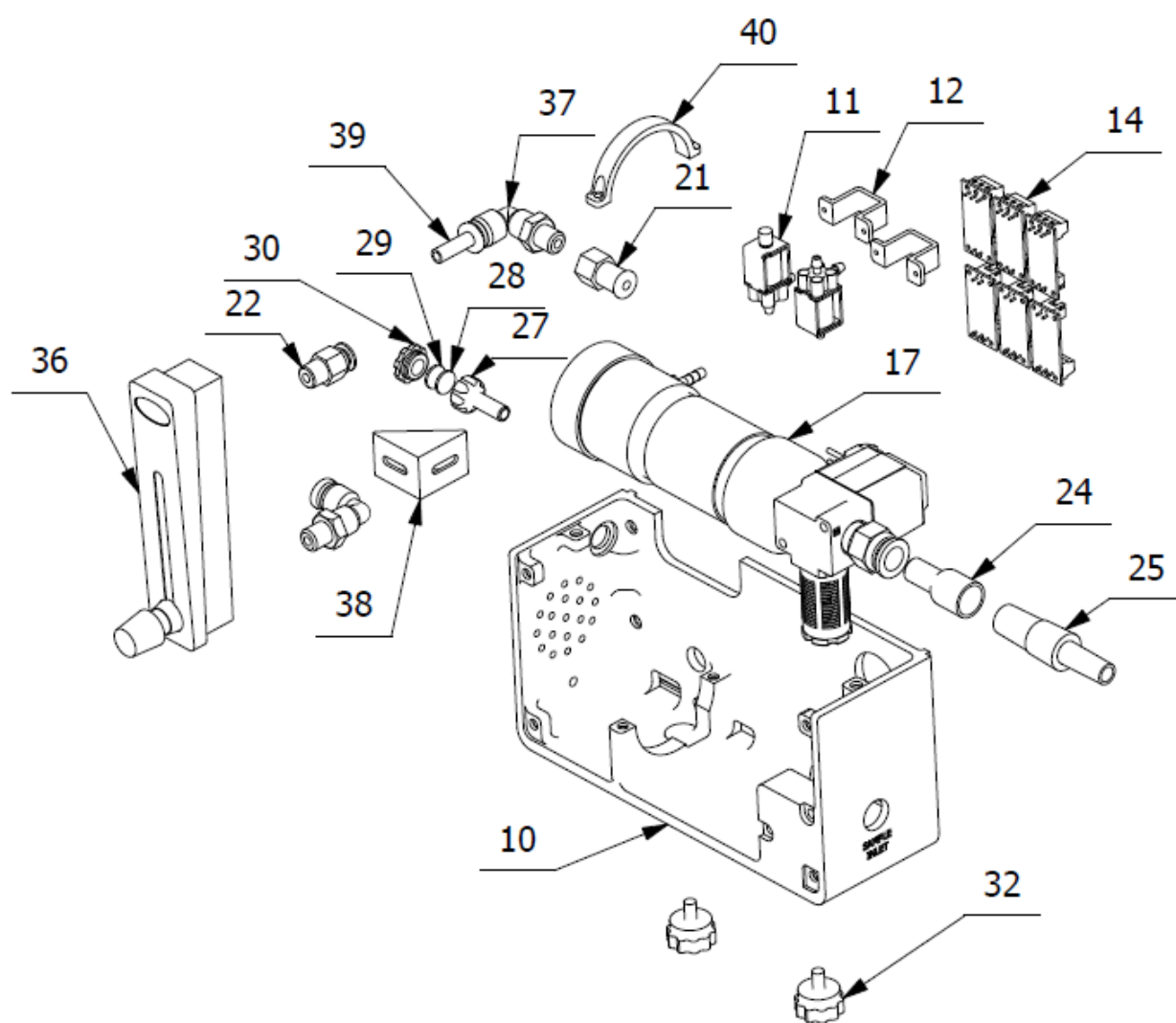


Figura 6.

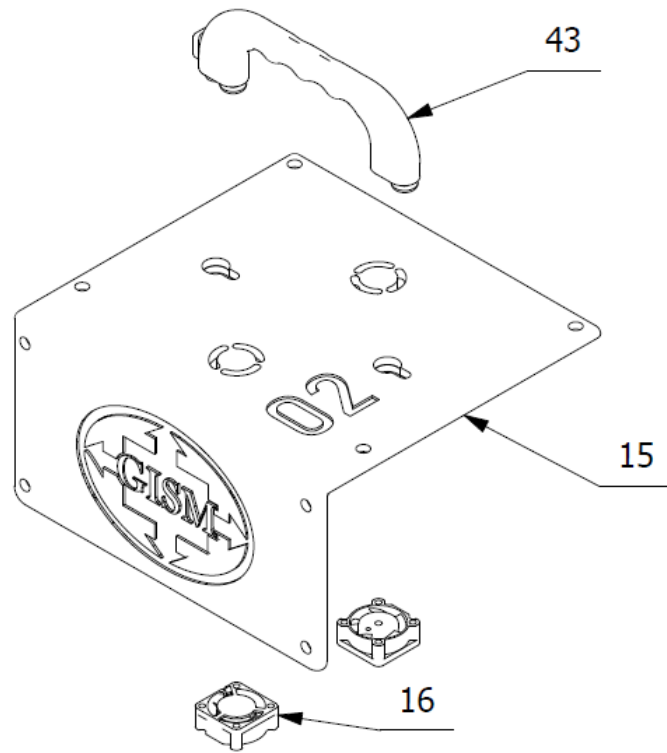


Figura 7.

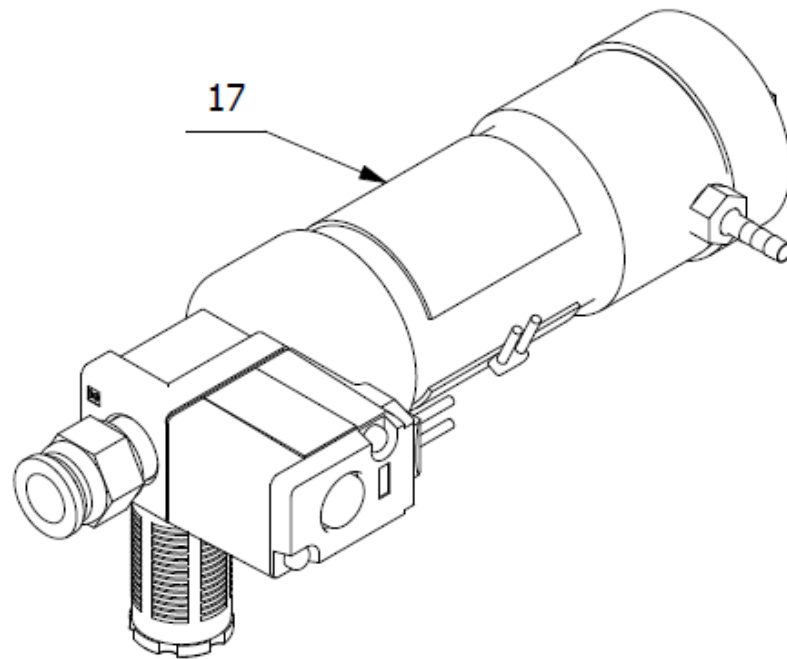


Figura 8.

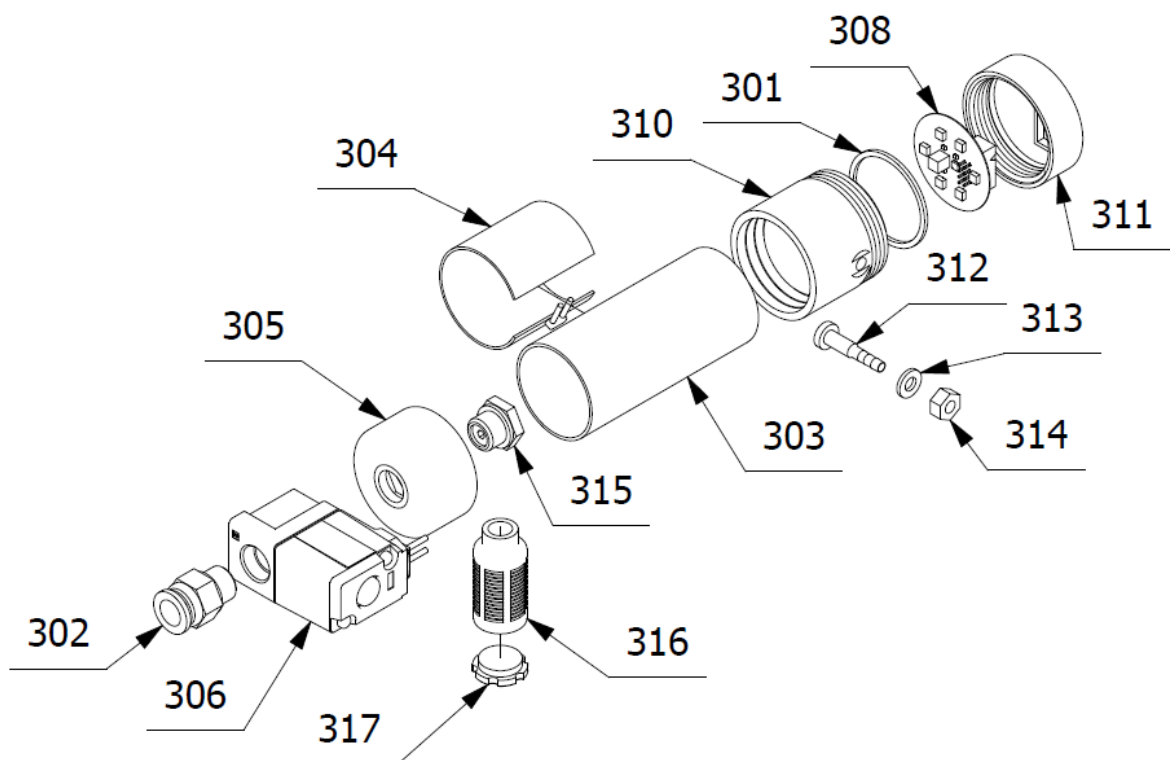


Figura 9.

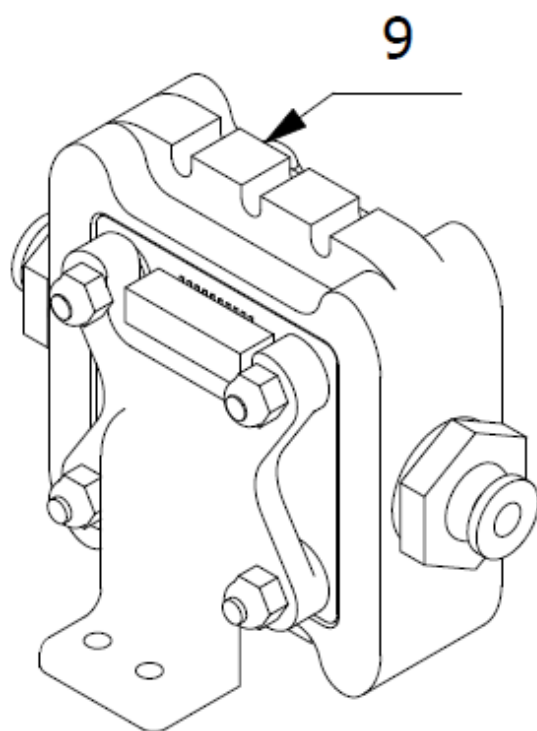
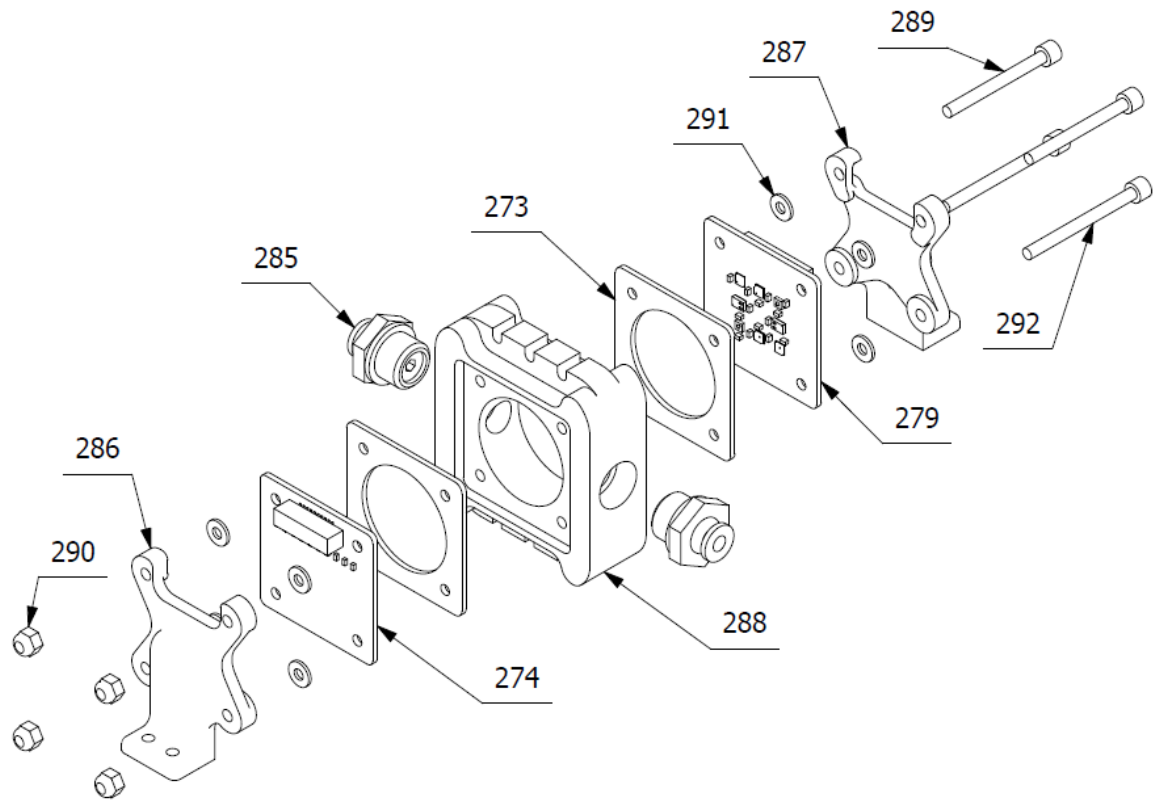


Figura 10.



5

10

15

NARIZ ELECTRÓNICA CON SISTEMA INTEGRADO DE LIMPIEZA, BASADO EN UV-C-LED PARA LA DETECCIÓN RÁPIDA DE CÁNCER DE PRÓSTATA

5

REIVINDICACIONES

1. Nariz electrónica con sistema integrado de limpieza, basado en UV-C-LED para la detección rápida de cáncer de próstata caracterizado porque lo comprenda una cámara de acondicionamiento (17) de muestra único mediante manguera a unidad de medición denomina la cámara de sensores (9), en dicha cámara de acondicionamiento (17) se dispone calefactor eléctrico (304) junto con sensores de temperatura y humedad; al interior de la cámara de sensores (9) se dispone de sensores digitales (279) y analógicos (274), además integra una lámpara UVC (308) de sanitación, y controla el flujo mediante de aire o muestra mediante la sincronización de una bomba diagrama (8), mini electroválvulas (8), electroválvula de salida (18) y mini electroválvula de entrada (11). Todos los elementos electrónicos están conectados a la tarjeta de adquisición maestra (3)
2. Nariz electrónica con sistema integrado de limpieza, basado en UV-C-LED para la detección rápida de cáncer de próstata según reivindicación 1 caracterizado porque los tarjeta de adquisición maestra (3) está en conexión con elementos exteriores como mouse, pantalla, alertas sonoras y lumínicas mediante la tarjeta control (3) y la tarjeta esclava (4).
3. Nariz electrónica con sistema integrado de limpieza, basado en UV-C-LED para la detección rápida de cáncer de próstata según reivindicación 1 caracterizado porque la cámara de sensores (9), dispone de un filtro HEPA y otro de carbón activado. Además tiene racor de entrada (302) y un sensor de presión (308) que conecta a una boquilla de toma de aliento (25)
4. Nariz electrónica con sistema integrado de limpieza, basado en UV-C-LED para la detección rápida de cáncer de próstata según reivindicación 1 caracterizado porque los sensores electrónicos digitales (279) tienen distintas referencias tales como MOX-MEMS, CCS811, BME-680, SPG30 con una o dos capas sensitivas y sensores de temperatura, humedad y presión; Asimismo, los sensores analógicos (274) está compuesta por distintas referencias tales como MOX-MEMS, MICS 4514, MICS 6814, SGX, GM-502B y CCS801 con una y hasta tres capas sensitivas