

Implementación de una nariz electrónica para detectar pacientes con EPOC desde el aliento exhalado

Implementation of an electronic nose to detect patients with COPD from exhaled breath

Cristhian Manuel Durán Acevedo*
Adriana Eugenia Velásquez Carvajal**
Oscar Eduardo Gualdron Guerrero***

Universidad de Pamplona (Colombia)

* Doctor en Ingeniería Electrónica de la Universidad Rovira I Virgili (España). Docente tiempo completo en la Facultad de Ingenierías y Arquitectura de la Universidad de Pamplona (Colombia). Investigador y líder del Grupo Sistemas Multisensoriales y Reconocimiento de Patrones. cmduran@unipamplona.edu.co

** Ingeniera Electrónica de la Universidad de Pamplona (Colombia). En la actualidad participa en proyectos de investigación con la Universidad de Pamplona. avelasquez@unipamplona.edu.co

*** Doctor en Ingeniería Electrónica de la Universidad Rovira I Virgili (España). Docente tiempo completo en la Facultad de Ingenierías y Arquitectura de la Universidad de Pamplona (Colombia). Investigador del Grupo Sistemas Multisensoriales y Reconocimiento de Patrones. Oscar.gualdron@unipamplona.edu.co

Correspondencia: Cristhian Manuel Durán Acevedo, Facultad de Ingenierías y Arquitectura, Universidad de Pamplona, Km 1 Vía Bucaramanga, Pamplona (Colombia). Tel. 5685303, Cel: 3124343666.

Subvenciones o apoyos recibidos: Este trabajo fue realizado gracias al apoyo del Grupo de Investigación en Sistemas Multisensoriales y Reconocimiento de Patrones de la Universidad de Pamplona, el cual contó con recursos propios de estudiantes y docentes.

Resumen

En este artículo se presenta la implementación de una Nariz Electrónica (NE), la cual fue desarrollada a partir de una cámara de medida, compuesta por un conjunto de 6 sensores de gases de óxidos metálicos con sensibilidades parcialmente solapadas, con el objetivo de identificar y clasificar los volátiles emitidos a través del aliento exhalado obtenido de un grupo de personas sanas y pacientes con síntomas de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Se implementaron un conjunto de algoritmos para el pre-procesamiento y procesamiento de señales, con base en técnicas de extracción característica y métodos estadísticos, como el Análisis de Componentes Principales (ACP), para el reconocimiento de patrones del conjunto de datos. De las muestras de aliento exhalado de estos pacientes se obtuvieron resultados importantes, debido a la clasificación de pacientes con la enfermedad, así como la de un grupo de voluntarios sanos.

Palabras Claves: Enfermedad pulmonar, Nariz Electrónica, EPOC, PCA, sensores de gases, aliento exhalado.

Abstract

This article presents the implementation of an Electronic Nose (EN) based on the development of a measuring chamber composed of a matrix of 6 metal oxide gas sensors with partially overlapping sensitivities, to identify and classify the volatiles emitted from the exhaled breath of a group of healthy people and another group with samples of patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). A set of algorithms for pre-processing and signal processing based on techniques of feature extraction and statistical methods as Principal Component Analysis (PCA), for pattern recognition of data set were implemented. From the exhalation breath samples of these patients, the results were important, due to the classification of the patients with the disease as well as of the healthy voluntary group.

Keywords: Pulmonary Disease, Electronic Nose, COPD, PCA, Gas sensors, Exhaled breath.

Fecha de recepción: 19 de marzo de 2012
Fecha de aceptación: 4 de agosto de 2012

1. INTRODUCCIÓN

Recientes estudios han puesto de manifiesto el creciente impacto de las enfermedades respiratorias en la salud pública y en particular el aumento constante en la morbilidad y la mortalidad por causa de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica [1], [2]. Esto refuerza la predicción de que en el año 2020 esta enfermedad será una de las causas principales de muerte en el mundo [3]. La EPOC es una enfermedad progresiva que en su etapa de desarrollo hace que sea difícil respirar y puede causar una tos que produce grandes cantidades de moco, sibilancias, opresión en el pecho, entre otros síntomas [4], [5] y [6].

Para el diagnóstico de la enfermedad se considera inicialmente el esfuerzo pulmonar, los antecedentes de tabaquismo, la disnea o fatiga, la presencia de tos, expectoración crónica y los signos exploratorios [7]. Por lo general, a los pacientes con una historia clínica con los síntomas anteriores se les realiza la prueba de espirometría, la cual permite el diagnóstico de la EPOC [8], [9]. En algunos casos el uso de la espirometría en diferentes centros de salud está infrautilizada y su aplicación durante el seguimiento de la EPOC no aborda un análisis confiable de la enfermedad. Por esta razón existe variabilidad significativa en la realización de espirometrías entre los centros hospitalarios [10], [11].

Una de las herramientas de la medición más aplicadas a diferentes sectores, sobre todo al sector de la agroindustria y la medicina, es la Nariz Electrónica (NE), que puede ser utilizada para la detección de Compuestos Orgánicos Volátiles (COV) emitidos por los pulmones [12]. Hoy en día numerosos estudios han sido desarrollados por diferentes centros de investigación para detectar enfermedades respiratorias con la NE, pero muy pocos han efectuado un completo análisis de la EPOC [13], [14]. Estos estudios indican que una NE es capaz de detectar enfermedades como la bronquitis, el asma y hasta el cáncer pulmonar, sobre la base de los compuestos orgánicos volátiles en el aliento exhalado [15]. Una de las aplicaciones más frecuentes con la NE es clasificar un conjunto de pacientes con la enfermedad para luego compararlos con un grupo de personas sanas [16]. En este artículo se presentan y se discuten algunos de los resultados obtenidos con un prototipo de sistema electrónico no invasivo, el cual hemos llamado aparato multisensorial "DEPOC".

El objetivo de este estudio fue identificar y clasificar los compuestos volátiles emitidos por los pulmones (es decir, el aire exhalado), a partir de un grupo de personas sanas y otro de pacientes con la EPOC, a través del desarrollo e implementación de una NE que puede ser de gran utilidad como una herramienta para la detección y diagnóstico de enfermedades respiratorias.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

La realización de las pruebas con la NE se fundamentó principalmente en la estructura y portabilidad del equipo. Básicamente, se utilizó un computador personal para realizar el proceso de medición y el posterior procesado.

A continuación se relacionan los componentes necesarios para el desarrollo del sistema multisensorial:

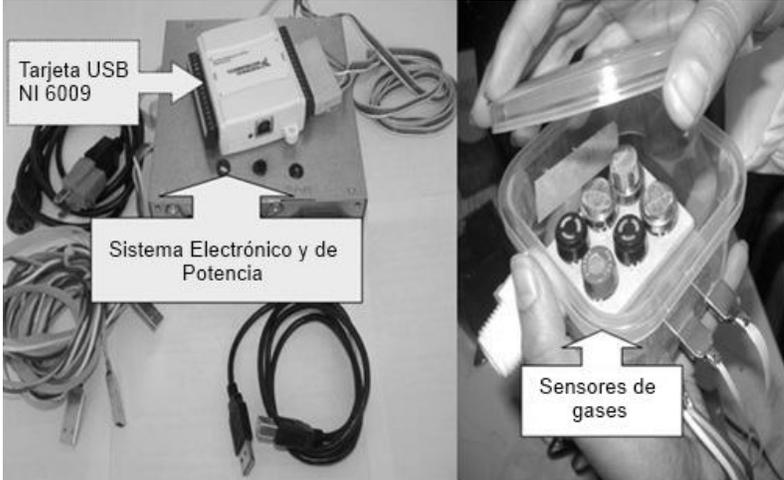
- Una cámara de medida compuesta por 6 sensores de gases de óxidos metálicos.
- Dos fuentes de alimentación de 5 y 10 voltios DC, con capacidad de 2 amperios.
- Una tarjeta de adquisición de datos tipo USB 6009 de National Instruments de 48 kS/s (kilo-muestras por segundo).
- El *software* Matlab para la adquisición y el procesado de datos.

Descripción general del equipo

En la figura 1 se observan en forma general los componentes de la NE, provista principalmente de una cámara de medida y de un recipiente hermético de material plástico, donde el aire es exhalado por el paciente y luego es detectado por los sensores de gases (ver la tabla 1). Los sensores de gases químicos de tipo comercial corresponden a los modelos TGS y FIS-SP.

En la cámara de medida se acondicionó un mecanismo compuesto de una boquilla desechable de material plástico estéril, la cual fue instalada en

la cámara principal para adquirir la muestra de aliento de cada paciente. Esta boquilla podía ser reemplazada fácilmente por el usuario.



Fuente: Autor del proyecto.

Figura 1. Sistema de Nariz Electrónica, DEPOC

Una matriz de sensores de gases fue ubicada al interior de la cámara hermética, ya que el material de plástico impedía la transmisión de calor, disminuía el peso y aumentaba la flexibilidad en la adquisición de las medidas. Las dimensiones de la cámara fueron las siguientes: 7 cm de alto, 8 cm de ancho y 5 cm de profundidad.

Tabla 1

Descripción de los sensores de gases (TGS y FIS SP)

Cantidad	Sensor	Aplicación
1	SP-MWO 729	Aplicación general, control de gases
1	TGS 826	Amoníaco
1	SP-15A 921	Propano, Butano
1	TGS 821	Hidrógeno
1	SP-53 729	Hidrocarburos
1	TGS 822	Disolventes orgánicos

Fuente: Autor del proyecto.

En la cámara de sensores se realizaron cuatro orificios con una dimensión de 1 pulgada de ancho, y la boquilla de plástico fue adaptada en el otro extremo de la cámara. Tal y como se indicó, la boquilla era reemplazada cada vez que se examinaba a un nuevo paciente.

En el otro sector de la cámara se realizaron tres orificios con el fin de acoplar los puertos USB a la tarjeta de adquisición; un puerto fue utilizado para la conexión de la fuente de alimentación y los otros restantes para la adquisición de las señales de los sensores. En forma general, se acondicionaron varias cámaras de concentración, las cuales fueron asignadas y previamente etiquetadas para cada paciente.

Así mismo, se emplearon dos fuentes de voltaje de corriente continua para el acondicionamiento de los sensores de gases, y una fuente de 5 voltios permitía energizar el cable de calefacción (es decir, el elemento calefactor de la capa activa del sensor) y la otra fuente de 10 voltios para alimentar a cada uno de los sensores de gases.

A continuación se describe la ecuación para calcular la resistencia del sensor, la cual fue aplicada para el acondicionamiento de la señal de cada uno de los sensores.

$$R_s = \left(\frac{V_c}{V_{RL}} - 1 \right) * R_L \quad (1)$$

Donde, la resistencia es la resistencia del sensor, es el voltaje de alimentación del sensor (10 voltios) y es el valor de voltaje en la resistencia de carga (4.7 K Ω).

En la tarjeta de adquisición se acondicionaron 6 canales analógicos (es decir, los canales desde el borne A10 hasta el A15) para realizar la conexión de los 6 sensores de gases y se desarrolló una interfaz gráfica de usuario mediante el *software* Matlab 2007, con el fin de monitorear las señales de los sensores y almacenar la información de las medidas realizadas a cada paciente. Al final, las medidas fueron almacenadas en un directorio del PC mediante un archivo de texto, y luego fueron procesadas utilizando técnicas de extracción característica, técnicas de normalización y métodos de reconocimiento de patrones.

Métodos de procesamiento de datos

A continuación se describen brevemente los métodos de pre-procesamiento y procesamiento de datos, los cuales fueron utilizados para clasificar las medidas.

- Pre-procesamiento de datos

En la etapa de pre-procesado, se emplearon dos técnicas para realizar las funciones de normalización. A continuación se describen cada una de ellas:

Auto-escalado: El objetivo de esta normalización es dar igualdad de escala a cada una de las variables o parámetros que describen cada medida.

Centrado de datos: En esta normalización a cada una de las columnas (sensores) se resta su valor medio, es decir, toda medida es descrita por variables de media nula.

Inicialmente, un algoritmo de pre-procesamiento fue desarrollado para extraer las características de los datos en términos de la variación de la respuesta del sensor (es decir, en valores de resistencia) y se utilizó un parámetro estático para obtener la máxima información relevante del conjunto de datos. La siguiente expresión describe dicho parámetro:

$$X_{ij} = (Y_{ij} - Y_i) \quad (2)$$

Donde, la señal Y_i o "línea de base" es la respuesta en estado estacionario del sensor o la conductancia de los sensores i en el aire, ij es la conductancia del sensor i en la presencia de olor j .

Para el procesamiento de datos se aplicó el parámetro estático $G = 1/X_{ij}$, el cual se obtuvo a partir de la variación de la conductividad máxima (G_{\max}) y la conductancia mínima (G_{\min}). Después de aplicar el parámetro estático al conjunto de datos, se implementó la función de normalización "centrado de datos" a la matriz principal, debido a que presentó mejores resultados en la clasificación.

Una vez los datos fueron pre-procesados por los diferentes métodos, se generó un modelo de clasificación con el fin de proyectarlos en un plano bidimensional, y así de esta forma discriminar los compuestos volátiles.

- *Procesamiento de datos*

En esta etapa se empleó el análisis multivariado, el cual es un método que generalmente implica reducir la dimensionalidad del conjunto de datos. Es un proceso en el que las variables son correlacionadas y permiten que la información se presente en una dimensión más reducida (por ejemplo, solo en dos componentes principales). Esta relación significa que las primeras dos dimensiones o las primeras dos nuevas variables capturan la mayoría de la información contenida en el conjunto de datos. El método estadístico de reconocimiento de patrones PCA es una técnica de uso frecuente en aplicaciones con la NE ya que se basa en el análisis multivariado; es un algoritmo lineal no supervisado en el que se proyectan los datos de varios sensores en un plano de dos dimensiones.

El método PCA determina los componentes que mejor representan los datos de acuerdo con el error mínimo cuadrado. En este trabajo se utilizó PCA para reducir el conjunto de datos a solo dos variables, partiendo de una matriz de 6 sensores. También su principal función en la aplicación con la NE fue discriminar el conjunto de medidas en un número determinado de *clusters*, mediante la observación de los vectores *eigenvalue* que corresponde a los *eigenvectors* generados por el algoritmo. El algoritmo PCA se ejecuta con una interfaz de usuario dando la posibilidad de seleccionar los sensores y las categorías que se muestran en forma gráfica, lo que permite obtener las agrupaciones deseadas en forma rápida.

Conjunto de medidas

Es importante aclarar que las mediciones fueron realizadas con la colaboración de un número de personas sanas (voluntarios), con el fin de determinar la sensibilidad y la selectividad del equipo y, posteriormente, se validó en pacientes con diferentes niveles de la enfermedad. Cada uno de los hospitales y residencias geriátricas confirmaron la realización de las pruebas y proporcionaron la información necesaria sobre el historial clínico de los pacientes. La idea fue recopilar la información del historial

clínico de cada paciente, con el fin de compararlo con los resultados del sistema sensorial artificial.

La edad media en los pacientes sanos fue de aproximadamente 34 años en comparación con los pacientes con la enfermedad (es decir, 58 - 85 años). El objetivo de este estudio fue realizar pruebas con pacientes jóvenes sanos para obtener un patrón de referencia adecuado (comportamiento de selectividad y repetitiva del equipo) y de esta forma compararlos con aquellos que tenían la enfermedad. En la mayoría de los casos las personas menores de 50 años realizaron más exhalaciones que los pacientes con la enfermedad, lo que permitió una mejor calibración del equipo. Para identificar y clasificar correctamente las etapas de la EPOC fue necesario partir de la base de la experiencia del médico local, y sobre todo de un grupo de voluntarios con la aprobación de cada una de los hospitales y residencias geriátricas. La población utilizada en las pruebas incluyó un grupo de personas sanas y otro grupo de pacientes con la característica de la enfermedad.

- *Protocolo de medición*

Para realizar una medida, el paciente (ver figuras 2 y 3) debía esperar por lo menos 20 minutos después de haber ingerido algún tipo alimento o bebida. Si el tiempo era menor o variable, los datos adquiridos podían ser inexactos, puesto que se podía generar una alta concentración de volátiles en el organismo y, a su vez, se generaría el efecto *Outlier* en la medida.



Fuente: Autor del proyecto.

Figura 2. Fotografía tomada en la casa geriátrica La Macarena

Es evidente que en la NE es indispensable que los sensores se recuperen lo más pronto posible, debido a que puede ocurrir un efecto memoria en la cámara de sensores en el instante de realizar una nueva medida. En el momento de realizar las pruebas se presentaron algunos inconvenientes por la falta de repetitividad en las medidas, debido a la dificultad que tienen los pacientes con la enfermedad para exhalar el aire de los pulmones.



Fuente: Autor del proyecto.

Figura 3. Fotografía tomada en la casa geriátrica La Macarena.

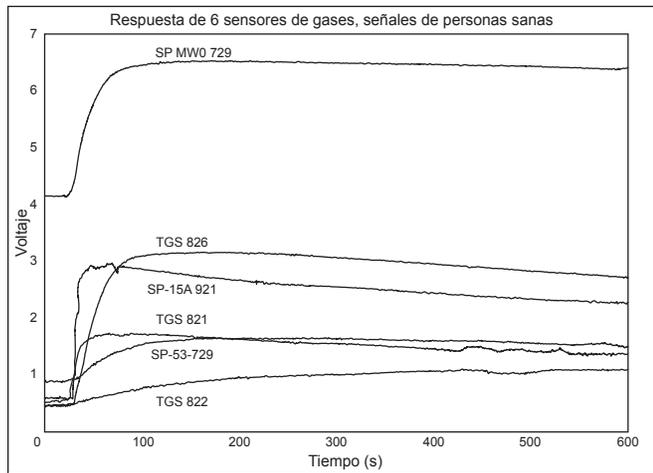
Para evitar dicho inconveniente, se acondicionó al paciente para que exhalara el aire en forma adecuada a través de la indicación de un algoritmo de adquisición, con el fin de obtener un periodo completo de exhalación (aproximadamente 2-3 segundos). Después de esta etapa, el aire exhalado de los pulmones podía ser introducido en la cámara de medida para obtener la información proporcionada por los sensores. Después de 3 minutos de adquisición, el sistema almacenaba automáticamente la medida en el computador.

Un número aproximado de 5 exhalaciones fueron adquiridas por cada paciente en un intervalo de 4 minutos. El tiempo total de cada medida fue de aproximadamente 10 minutos, ya que los sensores se debían recuperar lo más pronto posible.

Las figuras 4 y 5 ilustran las respuestas de los sensores a través de dos medidas de aliento exhalado de una persona sana y de un paciente con la EPOC. Tal y como se observa en las dos figuras, las señales fueron adquiridas

en valores de voltaje y en un tiempo de adquisición de 10 minutos. En la mayoría de las respuestas de los sensores de gases correspondientes a cada figura, se observa que los niveles de voltaje varían levemente en el momento de detectar el aliento de personas sanas y pacientes con la EPOC.

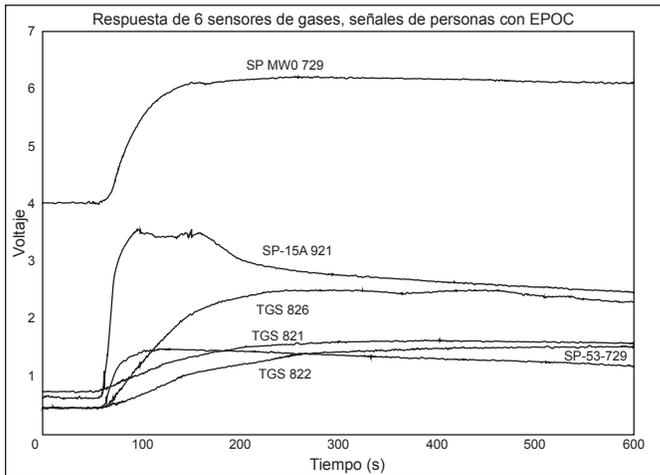
Se pueden observar en la figura 4 algunas diferencias significativas de estas respuestas, cuando la línea base del sensor SP MW0 729 inicia la detección del volátil a una amplitud de 4.1 voltios y alcanza el valor máximo en 6.5 voltios aproximadamente. Del mismo modo, en la figura 5 se ve claramente que la señal del mismo sensor inicia desde un valor de línea base de 4 voltios y alcanza el valor máximo en 6.1 voltios. Como las respuestas de los sensores no son las mismas en valores de amplitud, con esta relación se puede obtener una diferencia significativa que permita pronosticar una buena clasificación de medidas.



Fuente: Autor del proyecto.

Figura 4. Respuestas de los sensores de gases del aliento de una persona sana.

Tal y como se indicó, en cada categoría se hicieron como mínimo 5 repeticiones, con el objetivo de obtener una característica de la huella olfativa con la exhalación de la persona; de esta forma se podía verificar la repetitividad y selectividad del sistema. Una vez que las muestras fueron almacenadas en forma adecuada, se procedió a realizar el procesamiento a través de los métodos de reconocimiento de patrones.



Fuente: Autor del proyecto.

Figura 5. Respuestas de los sensores de gases del aliento de un paciente con la EPOC

Es importante resaltar que las muestras de los pacientes fueron adquiridas en diferentes lugares de Colombia, tales como el Hospital Universitario Erasmo Meoz (Cúcuta, Norte de Santander), las residencias geriátricas La Macarena (Chía-Bogotá), la casa de Nazaret Geriátrica (Zipaquirá-Cundinamarca) y San Francisco de Asís (Usaquén, Bogotá).

Todas las muestras se llevaron a cabo bajo la supervisión de médicos y enfermeras de turno. En la tabla 2 se describe la característica por edad de los ocho pacientes, quienes fueron diagnosticados previamente con la EPOC.

Pese a la dificultad para adquirir las muestras de los pacientes, en total se realizaron 66 medidas: en un primer grupo de 4 personas sanas se obtuvieron 26 medidas y en otro grupo de 8 personas con EPOC se adquirieron 40 medidas. En el estudio realizado del historial médico se encontró que había pacientes con diferentes niveles de la enfermedad.

Tabla 2

Voluntarios sanos y pacientes con la EPOC (Medidas tomadas en la
Universidad Erasmus Meoz, casas y hospitales geriátricos:
Narazeth, La Macarena y San Francisco de Asís)

Voluntarios Sanos	Edad	Muestras	Paciente con EPOC	Edad	Muestras
(a)	23	8	(A)	58	5
(b)	30	5	(B)	62	5
(c)	61	5	(C)	69	5
(d)	52	8	(D)	72	5
			(E)	74	5
			(F)	76	5
			(G)	77	5
			(H)	85	5
No. Total		26			40

Fuente: Autor del proyecto.

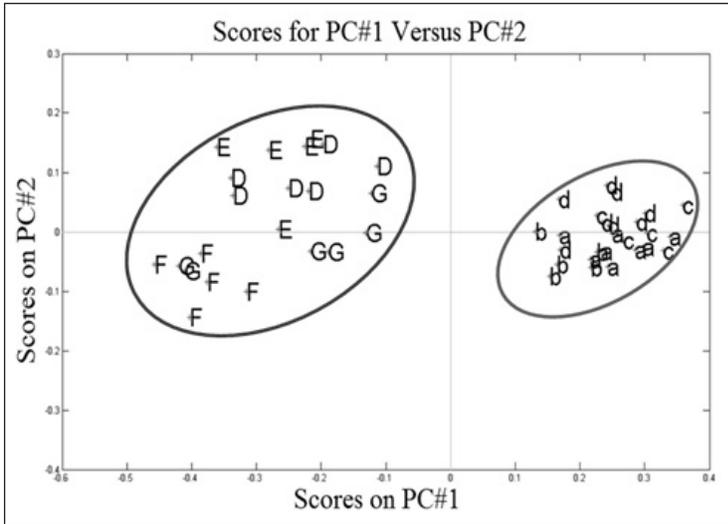
Todos los pacientes fueron seleccionados de acuerdo con el historial clínico o la documentación real proporcionada por cada una de las instituciones; esto serviría en las pruebas como una herramienta de análisis y un indicador importante en la clasificación de las personas con la enfermedad. Como un ejemplo, el paciente (G) había desarrollado el EPOC y el paciente (D) había sido recientemente diagnosticado con la enfermedad, por lo cual su estado de salud era relativamente bueno.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A través de la interfaz gráfica de usuario se adquirieron los datos en tiempo real con la tarjeta USB y se lograron clasificar las categorías mediante el algoritmo PCA. En el conjunto de datos se obtuvo la información de la respuesta de los sensores de los pacientes con EPOC y de las personas sin la enfermedad.

En la figura 6 se ilustran los resultados al momento de aplicar la técnica PCA a un conjunto de datos adquiridos, el cual determina claramente la

discriminación de los dos tipos de categorías: pacientes saludables (lado derecho) frente a los pacientes con la EPOC (lado izquierdo). Se observa una variación significativa entre los dos tipos de categorías, y se alcanza un 83,68 % de varianza en el conjunto de datos al momento de la selección de los dos primeros componentes principales (scores). Este resultado demostró la buena repetitividad y selectividad del equipo multisensor.



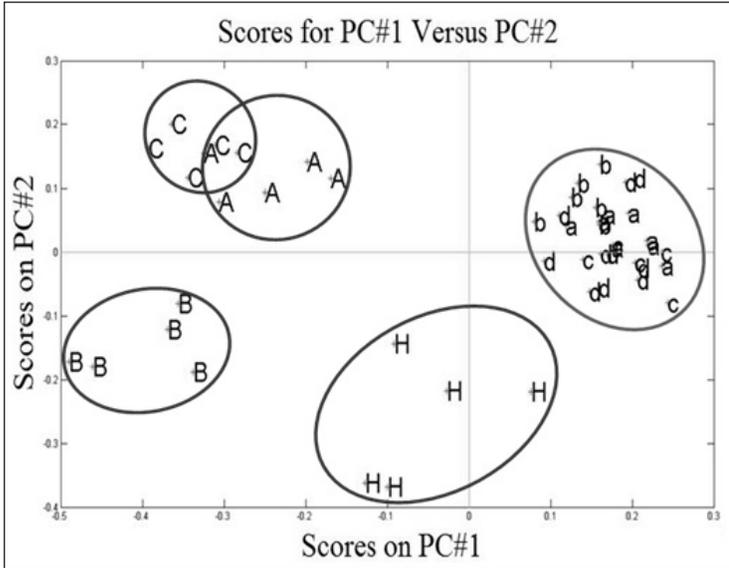
Fuente: Autor del proyecto.

Figura 6. Gráfica PCA con un total de varianza del 83,68%, EPOC (Letras capitales) y Sanos (Letras minúsculas).

Los pacientes (D), (E), (F) y (G) fueron seleccionados para este análisis debido a que tenían un nivel similar de la enfermedad.

La figura 7 ilustra cómo la NE no sólo es capaz de distinguir entre las muestras con EPOC y las saludables, sino que también puede clasificar las muestras con la enfermedad en diferentes niveles de la evolución de la EPOC; esta relación se hizo mediante la comparación con el historial clínico de los pacientes. Por lo tanto, el equipo también fue útil para identificar el nivel de desarrollo de la enfermedad, tal y como se evidencia en el paciente (G), quien presenta un leve avance de la enfermedad en comparación con el paciente (F) que manifiesta una inclinación de salud desfavorable. Se puede observar en la misma figura 7 una mejor clasificación de un conjunto

de medidas; los pacientes de las categorías (A), (C) y (H) muestran una importante recuperación a través del tratamiento médico al que fueron sometidos, mientras el paciente B (62 años) presentó un desarrollo de la enfermedad. La varianza obtenida en los primeros dos componentes principales alcanzó un 82,64 % de discriminación de las medidas.



Fuente: Autor del proyecto.

Figura 7. Gráfica PCA con un total de varianza del 82,64%, diferentes niveles del EPOC (Letras capitales) y Sanos (Letras minúsculas).

Con base en la historia clínica de los pacientes A y C, se observa una similitud importante en los niveles de la enfermedad debido a la proximidad del *clúster* de medidas de las dos categorías. Al final estos resultados fueron validados a partir de los datos médicos y los presentados por la NE.

4. CONCLUSIONES

En este trabajo se evaluó el comportamiento de una NE compuesta por seis sensores de gases químicos, la cual fue aplicada para detectar y clasificar un conjunto de muestras del aliento exhalado de pacientes sanos y pacientes con la EPOC.

Durante la adquisición de las medidas, uno de los principales problemas fue la falta de repetitividad del equipo, ya que algunos pacientes enfermos presentaron dificultades para efectuar la exhalación del aliento.

Una de las ventajas del diseño del equipo fue la portabilidad y robustez, ya que el sistema fue acondicionado con elementos que permitieron su fácil desplazamiento y ubicación para la adquisición de las muestras.

El aliento exhalado de personas fue el punto más importante de este estudio, puesto que abre un abanico de aplicaciones y posibilidades para el desarrollo de equipos multisensoriales, para ser utilizado en la detección de enfermedades pulmonares.

Aunque en este trabajo no se realizaron comparaciones directamente con técnicas clásicas de análisis de gases como la GC-MS (Cromatografía de Gases - Espectrometría de masas), sería de gran importancia comparar el funcionamiento de la NE con técnicas invasivas utilizadas en la detección de la EPOC.

Pese a que los resultados fueron buenos, es recomendable mejorar la caracterización de cada paciente con el objetivo de validar en forma adecuada el protocolo de muestreo y el método de adquisición de las medidas.

5. AGRADECIMIENTOS

Los integrantes del presente trabajo agradecen a las directivas del Hospital Erasmo Meoz y al Dr. Fabio Berbesi, especialista en enfermedades pulmonares. Además, a los hogares geriátricos: La Macarena, Nazaret, San Francisco de Asís, y a sus directores, el hermano Carmelo FST, la Dra. María Ismelda Moreno y el hermano Fausto, respectivamente.

REFERENCIAS

- [1] R. A. Pauwels *et al.*, "Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: N HLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) work shop summary", *Am. J. Respir. Crit. Care Med*, vol. 163, no. 5, pp.1256-1276, 2001.
- [2] K. Larsson, "Aspect on pathophysiological mechanisms of COPD", *Journal of Internal Medicine*, vol. 262, no. 3, pp. 311-340, 2007.
- [3] C.P.Císcar *et al.*, "Diagnosis of COPD in hospitalised patients", *Archivos de Bronconeumología*, vol. 46, no 2, pp. 64-69, 2010.

- [4] P. Boschetto *et al.*, "Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and occupational exposures", *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, vol. 1, no.11, pp.1-6, 2006.
- [5] P. C. Chavez and N.K. Shoka, "Diagnosis and management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in a Primary Care Clinic", *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, vol. 6, no. 6, pp. 446-451, 2009.
- [6] G. Laurentiis *et al.*, "Exhaled nitric oxide monitoring in COPD using a portable analyzer", *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 21, no.4, pp. 689-693, 2008.
- [7] P.A.Mena, M. Llordés, "La enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el anciano", *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, vol. 47, no.1, pp. 33-37, 2012.
- [8] K.N.Cristian *et al.*, "Utilización de la espirometría en el diagnóstico y tratamiento de la EPOC en atención primaria", *Archivos de Bronconeumología*, vol. 42, no. 12, pp. 638-644, 2006.
- [9] R. Blatt *et al.*, "Lung Cancer Identification by an Electronic Nose based on an Array of MOS Sensors", *International Joint Conference on Neural networks.*, Orlando., FL, 2007, pp. 1423-1428.
- [10] R. Capuano *et al.*, "COPD diagnosis by a gas Sensor Array", *Proc. Euroensors XXIV*, Austria, vol. 5, pp. 484-487, 2010.
- [11] M. Monteagudo *et al.*, "Variabilidad en la realización de la espirometría y sus consecuencias en el tratamiento de la EPOC en Atención Primaria", *Archivos de Bronconeumología*, vol. 47, no. 5, pp.226-233, 2011.
- [12] D.Arnaldo *et al.*, "An investigation on electronic nose diagnosis of lung cancer", *Journal of Lung Cancer*, vol. 68, no. 2, pp. 170-176, 2010.
- [13] S. Dragonieri *et al.*, "An electronic nose in the discrimination of patients with asthma and controls", *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 120, no.4, pp. 856-862, 2007.
- [14] X. Chen *et al.*, "A study of an electronic nose for detection of lung cancer based on a virtual SAW gas sensors array and imaging recognition method", *Measurement Science Technology*, vol. 16, no.8, pp.1535-1546, 2005.
- [15] C. D. Natale *et al.*, "Lung cancer identification by the analysis of breath by means of an array of non-selective gas sensors", *Biosens Bioelectron*, vol. 18, no. 10, pp. 1209-1218, 2003.
- [16] S. Dragonieri *et al.*, "An electronic nose in the discrimination of patients with non-small cell lung cancer and COPD", *Lung Cancer*, vol. 64, no.2, pp. 166-170, 2009.