

TESIS DOCTORAL

Universitat Politècnica de
València

Escuela Técnica
Superior de Ingeniería
del Diseño

Programa de Doctorado
en Diseño, Fabricación y
Gestión de Proyectos
Industriales

Aplicación de Técnicas de
Iluminación y Procesado de
Imagen para la Detección y
Medición de Lesiones

NOVIEMBRE 2022



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA

Autor

María Moncho Santonja

Director

D. Guillermo Peris Fajarnés

Índice General

ÍNDICE GENERAL.....	3
ÍNDICE DE TABLAS E ILUSTACIONES.....	7
RESUMEN GENERAL Y ESTRUCTURA DEL DOCUMENTO.....	9
RESUM GENERAL Y ESTRUCTURA DEL DOCUMENT.....	11
GENERAL SUMMARY AND DOCUMENT STRUCTURE.....	13
TRABAJOS INCLUIDOS EN EL COMPENDIO	15
RESUMEN DE LOS 5 TRABAJOS INCLUIDOS EN EL COMPENDIO.....	16
CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN GENERAL DE LA TESIS.....	23
CAPÍTULO 2: OBJETIVO GENERAL Y OBJETIVOS ESPECÍFICOS DE LA TESIS.....	30
CAPÍTULO 3. DESARROLLO COMPLETO DEL OBJETIVO ESPECÍFICO 1.....	32
DESARROLLO DE UNA METODOLOGÍA QUE MEJORE LA CAPACIDAD DE DETECCIÓN TEMPRANA DEL CARCINOMA ESCAMOSO EPIDERMOIDE.	
CAPÍTULO 4. DESARROLLO COMPLETO DEL OBJETIVO ESPECÍFICO 2.....	35
VALIDACIÓN Y DESARROLLO DE UNA METODOLOGÍA BASADA EN EL APROVECHAMIENTO DE LA AUTOFLUORESCENCIA PARA LA MEJORA EN LOS PROCESOS DE SEGUIMIENTO Y REGISTRO DOCUMENTAL DE LAS LESIONES CAUSADAS POR LA INFECCIÓN ACNE VULGARIS.	
CAPÍTULO 5. DESARROLLO COMPLETO DEL OBJETIVO ESPECÍFICO 3.....	41
DESARROLLO DE UN ALGORITMO DE CUANTIFICACIÓN OBJETIVA DE LA ENFERMEDAD ACNE VULGARIS SOBRE IMÁGENES DE AUTOFLUORESCENCIA DE LA ENFERMEDAD.	
CAPÍTULO 6	47
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS ASOCIADAS AL DESARROLLO DEL TEXTO QUE CONTIENE EL PRESENTE DOCUMENTO. NO SE INCLUYEN EN ESTE CAPÍTULO LAS REFERENCIAS ASOCIADAS A LOS TRABAJOS PUBLICADOS.	
CAPÍTULO 7	54

ARGUMENTACIÓN DE LAS CONTRIBUCIONES DE LA TESIS Y CONCLUSIONES GENERALES.

FINAL CONCLUSIONS59

ANEXO 1.....64

TEXTO COMPLETO PUBLICACIÓN 1 INDEXADA JCR. SEGMENTATION METHODS FOR ACNE VULGARIS IMAGES:
PROPOSAL OF A NEW METHODOLOGY APPLIED TO FLUORESCENCE IMAGES.

ANEXO 2.....74

TEXTO COMPLETO PUBLICACIÓN 2 INDEXADA JCR HOUGH TRANSFORM SENSITIVITY FACTOR CALCULATION
MODEL APPLIED TO THE ANALYSIS OF ACNE VULGARIS SKIN LESIONS.

ANEXO 3.....92

TEXTO COMPLETO PUBLICACIÓN EN CONGRESO INTERNACIONAL. ANALYSIS OF SEGMENTATION METHODS FOR
ACNE VULGARIS IMAGES. PROPOSAL OF A NEW METHODOLOGY APPLIED TO FLUORESCENCE IMAGES.

ANEXO 4.....103

ESTUDIO OBSERVACIONAL: MEMORIA CIENTÍFICA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.

ANEXO 5.....138

ESTUDIO OBSERVACIONAL: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS.

ANEXO 6.....148

ESTUDIO OBSERVACIONAL: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE.

ANEXO 7.....153

ESTUDIO OBSERVACIONAL: DICTAMEN FAVORABLE A LA REALIZACIÓN DEL PROYECTO.

ANEXO 8.....155

ESTUDIO OBSERVACIONAL: PERMISO EXPRESO DE LA INVESTIGADORA RESPONSABLE PARA LA INCLUSIÓN DEL
ESTUDIO COMO CONTENIDO DE LA TESIS DOCTORAL.

ANEXO 9.....157

FICHAS TÉCNICAS LUZ DE WOOD, LUZ LED 365NM, FILTRO ÓPTICO OG515, FILTRO ÓPTICO OG530

ANEXO 10.....166

FICHAS TÉCNICAS LUZ LED 365NM, FILTRO ÓPTICO RG610.

ANEXO 11.....171

TEXTO COMPLETO DE LA REVISIÓN SUSCEPTIBLE DE PUBLICACIÓN.SEGMENTATION OF ACNE VULGARIS IMAGES ALGORITHMS.

Índice de Tablas e Ilustraciones

Tabla 1- Máximos de excitación y emisión de moléculas biológicas que presentan los fluoróforos endógenos. Fuente: (Ramanujam, 2000)	28
Ilustración 1- Espectro de absorción de la PpIX. Fuente: (Pacheco et al., 2014)	25
Ilustración 2- Ejemplo de un espectro de emisión de fluorescencia para una longitud de onda de excitación de 300nm. Fuente: (Corti, 2020).....	26
Ilustración 3- Ejemplo de un espectro de excitación de fluorescencia para una longitud de onda de emisión de 450 nm. Fuente: (Corti, 2020).....	26
Ilustración 4- Esquema de la configuración experimental de la metodología propuesta para la identificación de puntos infectados por P. Acnes.....	39

Resumen general y estructura del documento

En el presente trabajo se realiza un análisis completo de las técnicas de iluminación y registro de imagen desarrollados hasta el momento y que permiten emplear la fluorescencia intrínseca de estructuras biológicas para aumentar la capacidad de identificación, detección y análisis de lesiones y anomalías que puedan presentarse. El trabajo se ha enfocado principalmente en

a) el análisis, validación y desarrollo de técnicas de detección precoz de lesiones asociadas al Carcinoma Escamoso epidermoide (oncología otorrinolaringológica), así como posibles lesiones precursoras y

b) el análisis y desarrollo de una metodología que permita registrar imágenes de fluorescencia y cuantificar mediante la aplicación de técnicas de procesado de imagen la afección provocada por el Acne vulgaris (dermatología).

Se proponen nuevas formas de adquisición, registro y procesado de imágenes de fluorescencia que mejoran de forma objetiva la capacidad de detección y gestión de las anteriores patologías.

El desarrollo de la Tesis ha dado lugar a varios resultados. Parte de los resultados se han estructurado en forma de artículos de investigación y trabajos publicados en revistas JCR. Así, la tesis se va a desarrollar por Compendio de Artículos, incluyéndose:

- a) Artículo de Investigación 1 publicado en revista JCR. ***Segmentation methods for acne vulgaris images: Proposal of a new methodology applied to fluorescence images.***
- b) Artículo de Investigación 2 publicado en revista JCR. ***Hough Transform Sensitivity Factor Calculation Model Applied to the Analysis of Acne Vulgaris Skin Lesions.***
- c) Artículo de Investigación publicado en Congreso Internacional. ***Analysis of segmentation methods for acne vulgaris images. Proposal of a new methodology applied to fluorescence images.***
- d) Estudio Observacional (modalidad de ensayo clínico para técnicas no invasivas) con DICTAMEN FAVORABLE para su realización con fecha 29 de Septiembre de 2022. El Estudio Observacional ha sido evaluado por los miembros del Comité Ético de Investigación con medicamentos del Departamento Arnau de Vilanova-Llíria. A causa de la pandemia causada por la COVID-19, la ejecución del trabajo se ha visto pospuesta y se iniciará en el último trimestre de 2022. Título: ***ANÁLISIS DE IMÁGENES DE AUTOFLUORESCENCIA PARA SU USO POTENCIAL COMO SISTEMA NO INVASIVO EN LA DETECCIÓN DE LESIONES ORALES POTENCIALMENTE MALIGNAS.***

De forma adicional a los trabajos publicados, se ha redactado en forma de review (susceptible de ser publicado) el estado del arte que ha permitido desarrollar el OBJETIVO ESPECÍFICO 3. Se adjunta como Artículo de Investigación susceptible de publicación en revista JCR. Título: ***Segmentation of acne vulgaris images algorithms.***

La ejecución del Estudio Observacional se plantea como la línea de investigación a seguir y que da continuidad a la investigación iniciada en la presente Tesis Doctoral.

Cabe mencionar que la Tesis Doctoral es resultado de la continuidad investigadora de la doctoranda de un proyecto que ella desarrolló en 2018 en el área de análisis de aplicación de técnicas de visión multispectral en cirugía. Trabajo que realizó en colaboración con la Unidad de Cirugía Pediátrica del Hospital Univesitari i Politènic La Fe (València).

Como resultado principal del proyecto se publicó en un Congreso Internacional con revisión por pares de los trabajos presentados.

Peris Fajarnés, Guillermo; Lengua, Ismael; Defez García, Beatriz; Juan José Vila-Carbo; Moncho-Santonja, María (2018). *Capture and analysis of autofluorescence in biological tissues for identification and demarcation of lesions*. EN *6th International Conference on Innovation, Documentation and Teaching Technologies (INNODOCT 2018)*. (225 - 234). Valencia, Spain: Editorial Universitat Politècnica de València.

Pese a que no se ha incluido en el Compendio de Artículos, está directamente relacionado con la Tesis y en base a él se ha definido la línea de estudio y aprovechamiento de la autofluorescencia para introducir mejoras en la detección e identificación de lesiones en estados tempranos de la enfermedad.

El documento de Tesis está estructurado en 7 capítulos y 11 Anexos. Para el desarrollo del presente trabajo se han planteado tres objetivos específicos. Cada artículo o trabajo publicado se corresponde con el desarrollo de cada uno de los tres objetivos específicos. Así, cada uno de los capítulos 3, 4 y 5 plantea el escenario, desarrollo y conclusiones obtenidas que han dado como resultado cada uno de los trabajos publicados de forma independiente.

La Tesis queda pues estructurada en:

TRABAJOS INCLUIDOS EN EL COMPENDIO

RESUMEN DE LOS 5 TRABAJOS INCLUIDOS EN EL COMPENDIO

CAPÍTULO 1: Introducción general teórica de la tesis.

CAPÍTULO 2: Objetivo general y objetivos específicos de la Tesis.

CAPÍTULO 3: Introducción, discusión y conclusiones del OBJETIVO ESPECÍFICO 1. Se incluye aquí el Estudio Observacional.

CAPÍTULO 4: Introducción, discusión y conclusiones del OBJETIVO ESPECÍFICO 2. Se incluyen aquí el Artículo de Investigación 1 y el Artículo de Investigación publicado en Congreso Internacional.

CAPÍTULO 5: Introducción, discusión y conclusiones del OBJETIVO ESPECÍFICO 3. Se incluye aquí el review en forma de Artículo de Investigación susceptible de publicación. El resultado obtenido se corresponde con el Artículo de Investigación 2.

CAPÍTULO 6: Referencias bibliográficas asociadas al desarrollo del texto del documento de Tesis. No están incluidas en este capítulo las referencias de cada trabajo publicado.

CAPÍTULO 7: Conclusiones generales de la Tesis y argumentación de todas las contribuciones y aportaciones de la Tesis.

ANEXO 1 a 11

Resum general y estructura del document

En el present treball es realitza una anàlisi completa de les tècniques d'il·luminació i registre d'imatge desenvolupats fins al moment i que permeten emprar la fluorescència intrínseca d'estructures biològiques per a augmentar la capacitat d'identificació, detecció i anàlisi de lesions i anomalies que puguen presentar-se. El treball s'ha enfocat principalment en

a) l'anàlisi, validació i desenvolupament de tècniques de detecció precoç de lesions associades al Carcinoma Escatós epidermoide (oncologia otorrinolaringològica), així com possibles lesions precursors i

b) l'anàlisi i desenvolupament d'una metodologia que permeta registrar imatges de fluorescència i quantificar mitjançant l'aplicació de tècniques de processament d'imatge l'afecció provocada per l'Acne Vulgaris (dermatologia).

Es proposen noves formes d'adquisició, registre i processament d'imatges de fluorescència que milloren de manera objectiva la capacitat de detecció i gestió de les anteriors patologies.

El desenvolupament de la Tesi ha donat lloc a diversos resultats. Part dels resultats s'han estructurat en forma d'articles d'investigació i treballs publicats en revistes JCR. Així, la tesi es desenvoluparà per Compendi d'Articles, incloent-se:

a) Article d'Investigació 1 publicat en revista JCR. ***Segmentation methods for acne vulgaris images: Proposal of a new methodology applied to fluorescence images.***

b) Article d'Investigació 2 publicat en revista JCR. ***Hough Transform Sensitivity Factor Calculation Model Applied to the Analysis of Acne Vulgaris Skin Lesions.***

c) Article d'Investigació publicat en Congrés Internacional. ***Analysis of segmentation methods for acne vulgaris images. Proposal of a new methodology applied to fluorescence images.***

d) Estudi Observacional (modalitat d'assaig clínic per a tècniques no invasives) amb DICTAMEN FAVORABLE per a la seua realització amb data 29 de Setembre de 2022. L'Estudi Observacional ha sigut avaluat pels membres del Comitè Ètic d'Investigació amb medicaments del Departament Arnau de Vilanova-Llíria. A causa de la pandèmia causada per la COVID-19, l'execució del treball s'ha vist posposada i s'iniciarà en l'últim trimestre de 2022. Títol: ***ANÁLISIS DE IMÁGENES DE AUTOFLUORESCENCIA PARA SU USO POTENCIAL COMO SISTEMA NO INVASIVO EN LA DETECCIÓN DE LESIONES ORALES POTENCIALMENTE MALIGNAS.***

De manera addicional als treballs publicats, s'ha redactat en forma de review (susceptible de ser publicat) l'estat de l'art que ha permès desenvolupar l'OBJECTIU ESPECÍFIC 3. S'adjunta com a Article d'Investigació susceptible de publicació en revista JCR. Títol: ***Segmentation of acne vulgaris images algorithms.***

L'execució de l'Estudi Observacional es planteja com la línia d'investigació a seguir i que dona continuïtat a la investigació iniciada en la present Tesi Doctoral.

Cal esmentar que la Tesi Doctoral és resultat de la continuïtat investigadora de la doctoranda d'un projecte que ella va desenvolupar en 2018 en l'àrea d'anàlisi d'aplicació de tècniques de visió multispectral en cirurgia. Treball que va realitzar en col·laboració amb la Unitat de Cirurgia Pediàtrica de l'Hospital Univesitari i Politècnic La Fe (València).

Com a resultat principal del projecte es va publicar en un Congrés Internacional amb revisió per parells dels treballs presentats.

Peris Fajarnés, Guillermo; Lengua, Ismael; Defez García, Beatriz; Juan José Vila-Carbo; Moncho-Santonja, Maria (2018). *Capture and analysis of autofluorescence in biological tissues for identification and demarcation of lesions*. EN *6th International Conference on Innovation, Documentation and Teaching Technologies (INNODOCT 2018)*. (225 - 234). Valencia, Spain: Editorial Universitat Politècnica de València.

Tot i que no s'ha inclòs en el Compendi d'Articles, està directament relacionat amb la Tesi i sobre la base d'ell s'ha definit la línia d'estudi i aprofitament de l'autofluorescència per a introduir millores en la detecció i identificació de lesions en estats primerencs de la malaltia.

El document de Tesi està estructurat en 7 capítols i 11 Annexos. Per al desenvolupament del present treball s'han plantejat tres objectius específics. Cada article o treball publicat es correspon amb el desenvolupament de cadascun dels tres objectius específics. Així, cadascun dels capítols 3, 4 i 5 planteja l'escenari, desenvolupament i conclusions obtingudes que han donat com a resultat cadascun dels treballs publicats de manera independent.

La Tesi queda doncs estructurada en:

TREBALLS INCLOSA EN EL COMPENDI

RESUM DELS 5 TREBALLS INCLOSA EN EL COMPENDI

CAPÍTOL 1: Introducció general teòrica de la tesi.

CAPÍTOL 2: Objectiu general i objectius específics de la Tesi.

CAPÍTOL 3: Introducció, discussió i conclusions de l'OBJECTIU ESPECÍFIC 1. S'inclou ací l'Estudi Observacional.

CAPÍTOL 4: Introducció, discussió i conclusions de l'OBJECTIU ESPECÍFIC 2. S'inclouen ací l'Article d'Investigació 1 i l'Article d'Investigació publicat en Congrés Internacional.

CAPÍTOL 5: Introducció, discussió i conclusions de l'OBJECTIU ESPECÍFIC 3. S'inclou ací el review en forma d'Article d'Investigació susceptible de publicació. El resultat obtingut es correspon amb l'Article d'Investigació 2.

CAPÍTOL 6: Referències bibliogràfiques associades al desenvolupament del text del document de Tesi. No estan incloses en aquest capítol les referències de cada treball publicat.

CAPÍTOL 7: Conclusions generals de la Tesi i argumentació de totes les contribucions i aportacions de la Tesi.

ANNEX 1 a 11

General Summary and Document Structure

In the present work, a complete analysis is made of the illumination and image recording techniques developed so far that allow the use of intrinsic fluorescence of biological structures to increase the capacity of identification, detection and analysis of lesions and anomalies that may occur. The work has focused mainly on

- a) the analysis, validation and development of techniques for the early detection of lesions associated with Squamous Epidermoid Carcinoma (otorhinolaryngological oncology), as well as possible precursor lesions, and
- b) the analysis and development of a methodology for recording fluorescence images and quantifying the condition caused by Acne Vulgaris (dermatology) through the application of image processing techniques.

New ways of acquisition, registration and processing of fluorescence images are proposed to objectively improve the capacity of detection and management of the previous pathologies.

The development of the Thesis has led to several results. Part of the results have been structured in the form of research articles and papers published in JCR journals. Thus, the thesis is going to be developed by Compendium of Articles, including:

- a) Research Article 1 published in JCR journal. **Segmentation methods for acne vulgaris images: Proposal of a new methodology applied to fluorescence images.**
- b) Research Article 2 published in JCR journal. **Hough Transform Sensitivity Factor Calculation Model Applied to the Analysis of Acne Vulgaris Skin Lesions.**
- c) Research Article published in International Congress. **Analysis of segmentation methods for acne vulgaris images. Proposal of a new methodology applied to fluorescence images.**
- d) Observational study (clinical trial modality for non-invasive techniques) with FAVORABLE OPINION for its realization on September 29, 2022. The Observational Study has been evaluated by the members of the Ethics Committee for Research with Medicines of the Arnau de Vilanova-Llíria Department. Due to the pandemic caused by COVID-19, the execution of the work has been postponed and will start in the last quarter of 2022. Title: **ANALYSIS OF AUTOFLUORESCENCE IMAGES FOR POTENTIAL USE AS A NON-INVASIVE SYSTEM IN THE DETECTION OF POTENTIALLY MALIGNANT ORAL LESIONS.**

In addition to the published works, the state of the art that has allowed the development of SPECIFIC OBJECTIVE 3 has been written in the form of a review (susceptible of being published). It is attached as a Research Article susceptible of being published in a JCR journal. Title: **Segmentation of acne vulgaris images algorithms.**

The execution of the Observational Study is proposed as the line of research to be followed and which gives continuity to the research initiated in the present Doctoral Thesis.

The Thesis document is structured in 7 chapters and 11 Annexes. Three specific objectives have been set for the development of this work. Each article or published work corresponds to the development of each of the three specific objectives. Thus, each of the chapters 3, 4 and 5 presents the scenario, development and conclusions obtained that have resulted in each of the works published independently.

The Thesis is thus structured as follows:

WORKS INCLUDED IN THE COMPENDIUM

SUMMARY OF THE 5 WORKS INCLUDED IN THE COMPENDIUM

CHAPTER 1: General theoretical introduction of the thesis.

CHAPTER 2: General objective and specific objectives of the Thesis.

CHAPTER 3: Introduction, discussion and conclusions of SPECIFIC OBJECTIVE 1. The Observational Study is included here.

CHAPTER 4: Introduction, discussion and conclusions of SPECIFIC OBJECTIVE 2. Research Article 1 and Research Article published in International Congress are included here.

CHAPTER 5: Introduction, discussion and conclusions of SPECIFIC OBJECTIVE 3. This includes the review in the form of a Research Article that can be published. The result obtained corresponds to Research Article 2.

CHAPTER 6: Bibliographical references associated with the development of the text of the Thesis document. The references of each published work are not included in this chapter.

CHAPTER 7: General conclusions of the Thesis and argumentation of all the contributions and contributions of the Thesis.

ANNEX 1 to 11

TRABAJOS INCLUIDOS EN EL COMPENDIO

1. Publicación indexda en JCR 1

Peris-Fajarnés G, Moncho Santonja M, Defez García B, Lengua Lengua I. Segmentation Methods for acne vulgaris images: Proposal of a new methodology applied to fluorescence images. 2020 *Skin Research and Technology*. 2020;26:735-740. <https://doi.org/10.1111/srt.12856>

2. Publicación indexada en JCR 2

Moncho Santonja M, Micó-Vicent B, Defez B, Jordán J, Peris-Fajarnés G. Hough Transform Sensitivity Factor Calculation Model Applied to the Analysis of Acne Vulgaris Skin Lesions. *Applied Science*. 2022, 12, 1961. <https://doi.org/10.3390/app12031691>

3. Publicación en Congreso Internacional

Moncho Santonja M, Sanz Alamán MB, Defez García B, Lengua Lengua I, Peris-Fajarnés G. Analysis of segmentation methods for acne vulgaris images. Proposal of a new methodology applied to fluorescence images. 2019; *INNODOCT 2019*. <http://dx.doi.org/10.4995/INN2019.2019.10946>

4. Estudio Observacional

Estudio Observacional con DICTAMEN FAVORABLE para su desarrollo en la Unidad de Otorrinolaringología del Hospital Lluís Alcanyís de Xàtiva.

ANÁLISIS DE IMÁGENES DE AUTOFLUORESCENCIA PARA SU USO POTENCIAL COMO SISTEMA NO INVASIVO EN LA DETECCIÓN DE LESIONES ORALES POTENCIALMENTE MALIGNAS.

5. Propuesta de artículo de revisión a publicar en futuro

Title: Segmentation of acne vulgaris images algorithms.

RESUMEN DE LOS 5 TRABAJOS INCLUIDOS EN EL COMPENDIO

1. *Publicación indexda en JCR 1. RESUMEN*

Peris-Fajarnés G, Moncho Santonja M, Defez García B, Lengua Lengua I. Segmentation Methods for acne vulgaris images: Proposal of a new methodology applied to fluorescence images. 2020 *Skin Research and Technology*. 2020;26:735-740. <https://doi.org/10.1111/srt.12856>

Abstract

Background: Acne vulgaris is one of the most common human pathologies worldwide. Its prevalence causes a high healthcare expenditure. Acne healthcare costs and effects on individuals' quality of life lead to the need of analysing current acne evaluation, treatment and monitoring methods. One of the most common ones is manual lesion counting by a dermatologist. However, this technique has several limitations, such as time spent. That is the reason why the development of new computer-assisted techniques is needed in order to automatically count the acne lesions.

Materials and methods: Using the fluorescence images, a segmentation algorithm is implemented in MATLAB.

Results: A new counting tool has been obtained that provides a form of objective evaluation of acne vulgaris disease. The effectiveness of the application of the segmentation method is more than 90%, being valid for the follow-up and diagnosis of injuries.

Conclusion: Automated counting of acne lesions has been proposed to solve current limitations of evaluation and monitoring methods for acne vulgaris. It is clear that the use of machine learning algorithms such as k-means enables clinicians to objectively and quickly evaluate the severity of acne.

Keywords: MATLAB; acne vulgaris; dermatology; fluorescence imaging; image processing; image segmentation; machine learning.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/srt.12865>

El texto completo de la publicación se adjunta como ANEXO 1

2. Publicación indexada en JCR 2. RESUMEN

Moncho Santonja M, Micó-Vicent B, Defez B, Jordán J, Peris-Fajarnés G. Hough Transform Sensitivity Factor Calculation Model Applied to the Analysis of Acne Vulgaris Skin Lesions. *Applied Science*. 2022, 12, 1961. <https://doi.org/10.3390/app12031691>

Abstract

The number of infectious spots or pathological structures recorded on dermatological images is a tool to aid in the diagnosis and monitoring of disease progression. Dermatological images for the detection and monitoring of the evolution of acne infections are evaluated globally, comparing whether the increase or decrease in infectious lesions appearing on an image is significant. This evaluation method is only indicative since its accuracy is low. The accuracy problem could be improved by an exact count of the number of structures and spots appearing on the image. The mathematical function circular Hough transform (CHT) function implemented in MATLAB is here applied to develop a procedure for counting these structures. CHT has been used in the recognition of benign and distorted red blood cells, in the detection of pellet sizes in industrial processes and in the automated detection and morphological characterization of breast tumor masses from infrared images, as well as for the detection of brain aneurysms and use in magnetic resonance imaging. The sensitivity factor is one of the many parameters required to feed the CHT algorithm. Its choice is unclear as there is no proper methodology to select an optimum value suitable for each image. In this work, a procedure for determining the optimal value of the sensitivity factor is proposed. The approach is validated by comparison with the results of the manual counting of the points (ground truth).

Keywords: circular Hough transform function; image processing; statistics; Sensitivity; MATLAB; dermatological images.

El texto completo de la publicación se adjunta como ANEXO 2

3. Publicación en Congreso Internacional. RESUMEN

Moncho Santonja M, Sanz Alamán MB, Defez García B, Lengua Lengua I, Peris-Fajarnés G. Analysis of segmentation methods for acne vulgaris images. Proposal of a new methodology applied to fluorescence images. 2019;INNODOCT 2019. <http://dx.doi.org/10.4995/INN2019.2019.10946>

Abstract

Acne vulgaris is one of the most common human pathologies worldwide. Its prevalence causes a high healthcare expenditure. Acne healthcare costs and effects on individuals' quality of life lead to the need of analysing current acne evaluation, treatment and monitoring methods. One of the most common ones is manual lesion counting by a dermatologist. However, this technique has several limitations, such as time spent. That is the reason why the development of new computer-assisted techniques are needed in order to automatically count the acne lesions. Nonetheless, the first step is automatic acne lesion detection on the skin of patients. The aim of this work is to propose a new methodology to solve the acne images segmentation problem, so that the implementation of a system for automatic counting is possible. The results would be a decrease in both time spent and diagnosis errors. With this objective, after doing a systematic review on the state of the art of acne images segmentation methods, fluorescence images of the face of acne patients are obtained. This image modality enhances visualization of the acne lesions. Finally, using the fluorescence images, a segmentation algorithm is implemented in MATLAB.

Keywords: image segmentation, acne vulgaris, MATLAB, fluorescence imaging, Machine learning, image processing.

El texto completo de la publicación se adjunta como ANEXO 3

4. Estudio Observacional. RESUMEN

Estudio Observacional con DICTAMEN FAVORABLE para su desarrollo en la Unidad de Otorrinolaringología del Hospital Lluís Alcanyís de Xàtiva.

Título del estudio: ANÁLISIS DE IMÁGENES DE AUTOFLUORESCENCIA PAARA SU USO POTENCIAL COMO SISTEMA NO INVASIVO EN LA DETECCIÓN DE LESIONES ORALES POTENCIALMENTE MALIGNAS.

Centros Donde se Prevé Realizar el Esudio: Hospital Lluís Alcanyís de Xàtiva y Centro de Investigación de la Universitat Politècnica de València

Objetivo principal: Evaluar la sensibilidad del aumento de la fluorescencia intrínseca de la mucosa oral provocada por la hiperqueratosis tumorar como parámetro para la detección temprana del carcinoma epidermoide oral.

Objetivo secundario 1: Estimar la especificidad, Valor Predictivo Positivo (VPP), Valor Predictivo Negativo (VPN) y exactitud de la técnica experimental.

Objetivo secundario 2: Analizar la capacidad de la técnica para delimitar de forma precisa los márgenes tumorales utilizando la fluorescencia que presentan las regiones con hiperqueratosis.

LOS DOCUMENTOS COMPLETOS DEL ESTUDIO SE ADJUNTAN COMO ANEXOS:

ANEXO 4. Memoria Científica del Proyecto de Investigación

ANEXO 5. Cuaderno de Recogida de Datos

ANEXO 6. Hoja de Información al Paciente

ANEXO 7. Dictamen Favorable a la Realización del Proyecto

ANEXO 8. Permiso expreso de la investigadora principal para la inclusión del Proyecto de Investigación como contenido de la Tesis Doctoral.

5. Propuesta de artículo de revisión a publicar en futuro.

RESUMEN

Title: **Segmentation of acne vulgaris images algorithms.**

Abstract

Background: Acne vulgaris is the most common dermatological pathology worldwide. The currently used methodologies for the evaluation and monitoring of acne have been analysed in several studies, having important limitations that can be addressed using image processing methods, concretely by performing segmentation on different acne vulgaris image modalities. These techniques reduce the costs of treatment and acne severity grading, since they improve objectivity and are less time-consuming. That is why from a decade ago several studies which propose segmentation methodologies on acne patients images have been published. The aim of this work is to analyse the segmentation methods developed for acne vulgaris images until now, including an analysis of the processing techniques and image modalities used, as well as the results.

Results: Following PRISMA statement and PICO model, 29 studies were included in the systematic review and they could be divided into two groups: those methods based on classical image processing techniques, such as contrast adjustment and conversion of RGB images to other colour spaces, and the ones based on machine learning algorithms.

Conclusions: Currently there is no preference between one group of segmentation methods or the other. Moreover, the lack of uniformity in the evaluation of results for each study makes the comparison of methods difficult. The preferred image modality for segmentation is conventional photography, which shows a research gap in the application of segmentation algorithms to other acne vulgaris image modalities that could be useful, such as fluorescence imaging.

Keywords: Bioinformatics, Acne, Image segmentation, Image Processing, Dermatology.

El texto completo de la publicación se adjunta como ANEXO 11

CAPÍTULO 1: Introducción General de la Tesis

La detección temprana de cualquier anomalía que se presente sobre un tejido o estructura es imprescindible para garantizar el éxito clínico de cualquier tratamiento. Así pues, el estudio y desarrollo de técnicas de mejora en la visualización y discriminación de anomalías es un área en continuo análisis y desarrollo.

La caracterización morfológica y de composición química de un tejido en estado natural es clave para poder comparar y detectar cambios y alteraciones que se produzcan en él. Una forma de caracterizar un tejido o compuesto es analizando la forma de interacción de la luz con éste. Cuando una anomalía aparece sobre un tejido biológico, éste puede ver alterada su morfología y composición química. Es decir, pueden aparecer cambios estructurales y diferencias en la concentración de compuestos en comparación con el tejido sano. Dichos cambios provocan diferencias en la forma de interacción de la luz y las radiaciones electromagnéticas con los tejidos.

Los fenómenos físicos que principalmente evidencian estos cambios a través del comportamiento particular de la radiación con un tejido son la ABSORCIÓN, la DISPERSIÓN o SCATTERING y la FLUORESCENCIA. En concreto, las diferencias en la dispersión de la luz evidencian cambios morfológicos y las diferencias en la absorción y emisión de fluorescencia responden a cambios en la composición química de la estructura de análisis.

La absorción consiste en la asimilación de la energía lumínica por parte de un medio. Para que se de la absorción de una radiación, la radiación incidente debe tener la energía exacta que permita que los átomos del compuesto desplacen un electrón a un nivel energético mayor (Real Peña, 2012). Cada longitud de onda viene caracterizada por una energía concreta y por ello cada compuesto absorberá unas longitudes de onda exactas que permitirán caracterizarlo. Las propiedades de absorción de un compuesto vienen descritas por la ley Beer-Lambert.

De forma natural, los disposición de los electrones de cada molécula se encuentran en su estado fundamental. Cuando una luz con una determinada longitud de onda incide sobre una molécula, los electrones pueden absorber parte de su energía. Cuando los electrones vuelven a su estado fundamental, la energía absorbida se libera en forma de radiación de menor energía, o de longitud de onda mayor. Cuando esto ocurre, es decir, cuando una molécula o compuesto emite una radiación con longitud de onda mayor a la de la longitud de onda incidente, la molécula tiene propiedades fluorescentes.

En el fenómeno de fluorescencia, encontramos dos etapas claramente diferenciadas (Denicola, 2022):

- Una primera absorción de energía o excitación molecular y un cambio en el estado fundamental de los electrones. Longitud de onda de excitación.
- Una liberación de la energía absorbida, vuelta al estado fundamental y emisión de una radiación con menor energía. Longitud de onda de emisión.

Una molécula fluorescente podrá ser caracterizada con una longitud de onda de excitación y una longitud de onda de emisión de energía.

“¿Cuál es la diferencia entre una sustancia fluorescente, y cualquier otra sustancia coloreada pero no fluorescente? Las sustancias que no son fluorescentes, no emiten energía (luz): simplemente, reflejan parte de las radiaciones recibidas. Por eso, cuando vemos un objeto azul que está siendo iluminado por la luz del Sol, ese objeto está reflejando esa luz azul, y está absorbiendo el resto de las longitudes de onda que recibe. Si el objeto es blanco, refleja todas las radiaciones que recibe, y, si es negro, las absorbe todas. Esto es distinto a lo que ocurre con una sustancia fluorescente: estas sustancias absorben unas radiaciones, y emiten otras

radiaciones. En general, la longitud de onda emitida por una sustancia fluorescente es mayor que la recibida (es decir que su energía es menor)” (ANALITICA, 2021)

La técnica que mide la capacidad de absorción, emisión o dispersión de la luz por un compuesto tras iluminarlo con una energía electromagnética se conoce como espectroscopía. La espectroscopía óptica estudia la interacción particular que tienen las radiaciones con longitudes de onda de las regiones Ultra Violeta, Visible Infra Red, Near Infra Red y Mid Infra Red del espectro electromagnético (200-700nm). La caracterización del comportamiento de un compuesto frente a una radiación electromagnética confiere el espectro de absorción, emisión o fluorescencia particular de cada sustancia. Un espectro de absorción es una representación gráfica que indica cantidad de luz absorbida a diferentes valores de longitud de onda (Abril Díaz et al., 2010). A partir del espectro de absorción de un compuesto se obtendrá el valor de longitud de onda al que el compuesto presenta mayor absorbancia. Dicha longitud de onda se empleará para determinar condiciones cuantitativas y cualitativas del compuesto. En la Ilustración 1 se muestra un ejemplo del espectro de absorción de la Protoporphirine IX (PpIX).

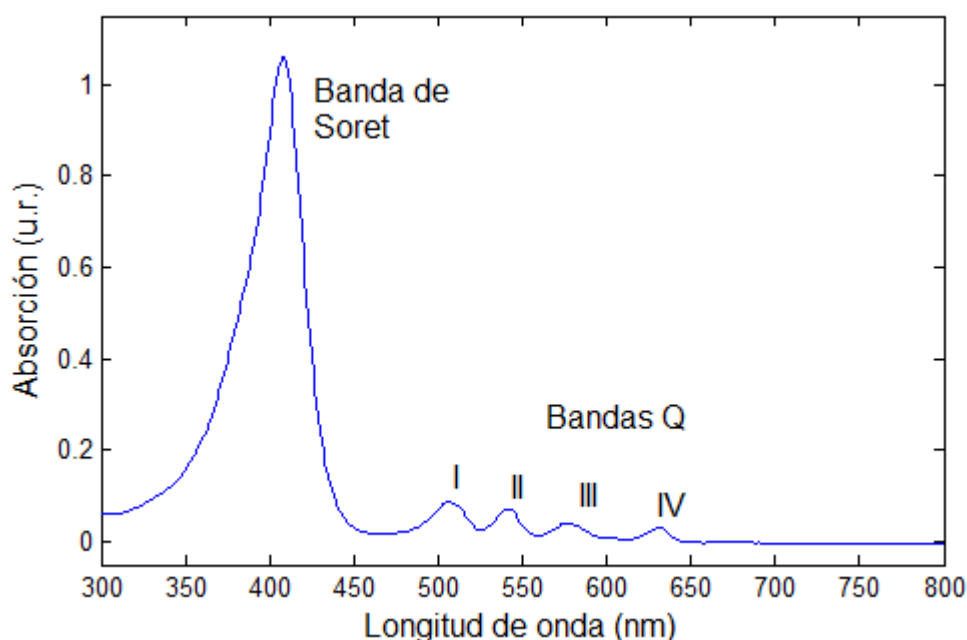


Ilustración 1- Espectro de absorción de la PpIX. Fuente: (Pacheco et al., 2014)

En los fenómenos de absorción y dispersión, las longitudes de onda de la señal reflejada por los tejidos son las mismas que las longitudes de onda con las que se ha radiado el compuesto. En cambio, en la fluorescencia, la longitud de onda que reflejará el compuesto siempre será distinta y superior a la de la luz con la que se ha iluminado. Iluminando un tejido con una longitud de onda UV se recibirá una respuesta dentro de la región visible del espectro electromagnético.

Encontramos distintas formas de caracterizar espectralmente un compuesto fluorescente (Corti, 2020) :

- Espectro de emisión de fluorescencia: muestra la intensidad de fluorescencia medida en un rango de longitudes de onda de emisión a una longitud de onda de excitación fija. En la Ilustración 2 se encuentra un ejemplo de un espectro de emisión de fluorescencia.

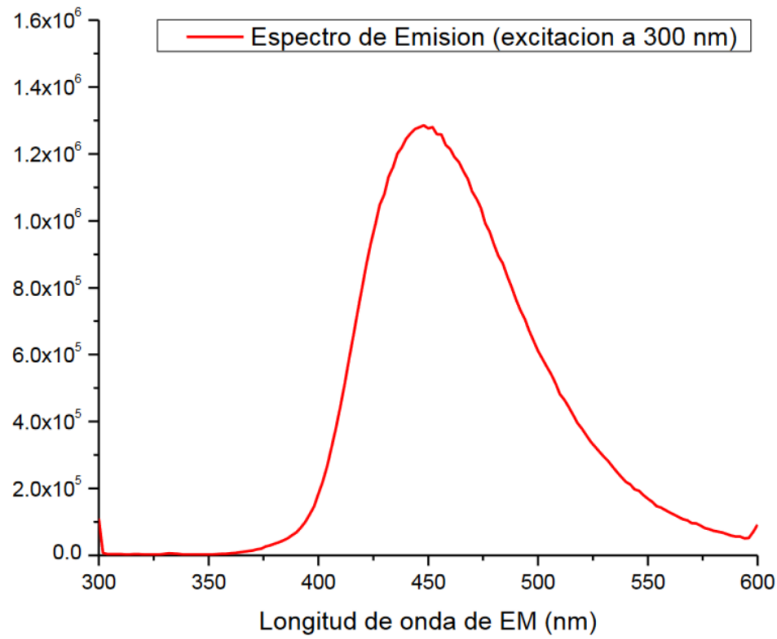


Ilustración 2- Ejemplo de un espectro de emisión de fluorescencia para una longitud de onda de excitación de 300nm. Fuente: (Corti, 2020)

- Espectro de excitación de fluorescencia: muestra la intensidad de fluorescencia en una longitud de onda de emisión particular para un rango de longitudes de onda de excitación. En la Ilustración 3 se muestra un espectro de excitación de fluorescencia.

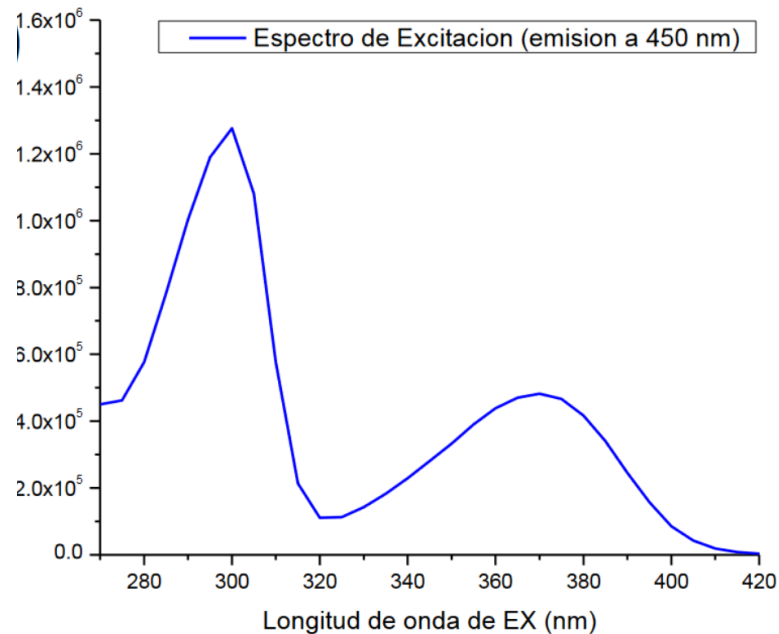


Ilustración 3- Ejemplo de un espectro de excitación de fluorescencia para una longitud de onda de emisión de 450 nm. Fuente: (Corti, 2020)

El análisis e interpretación de los espectros de emisión y excitación permitirá seleccionar un iluminante de longitud de onda igual a la longitud de onda de excitación y un filtro óptico

que permita el paso de longitudes de onda de un rango de interés (en este caso rango de longitud de onda que contenga la longitud de onda de emisión pico). El filtro óptico seleccionado se colocará sobre la óptica de un sensor de captura, permitiendo registrar únicamente la señal de longitud de onda característica de la fluorescencia del compuesto. El tejido de interés se iluminará con la fuente de luz monocromática seleccionada y la señal de respuesta emitida por el tejido se registrará con la cámara provista del filtro óptico. Así se obtendrá una imagen que muestre la fluorescencia emitida por el compuesto de análisis.

El registro óptimo de la información requiere pues una acotación exacta de las longitudes de onda con las que se iluminará el tejido y las longitudes de onda que se registrarán en el sensor (Moncho Santonja, 2018).

En el experimental del presente trabajo la acotación de las longitudes de onda se va a conseguir con el uso de luces LED monocromáticas y la acotación del rango espectral registrado por el sensor de captura de imagen se conseguirá acoplando filtros de paso delante del objetivo del sensor de una cámara digital de un smartphone. Las características técnicas de los iluminantes y filtros empleados en la Tesis Doctoral se adjuntan en el Anexo 9 y Anexo 10.

La autofluorescencia es un caso particular del fenómeno de fluorescencia. Existe una amplia bibliografía publicada de estudios que explican cómo en los tejidos biológicos se encuentran moléculas que, cuando un tejido se encuentra libre de enfermedad, tienen unas composiciones concretas. Si se sabe el comportamiento de estas sustancias bajo una luz concreta, analizando esta señal se podrán detectar cambios en la composición tisular. En algunos casos las moléculas presentes de forma natural en los tejidos presentan propiedades fluorescentes (fluoróforos) y analizando la señal de fluorescencia de éstos se podrán detectar cambios o alteraciones.

A continuación se plasma una síntesis del estudio de la fluorescencia desde la perspectiva de uso como herramienta de diagnóstico en el ámbito biológico. La información se ha obtenido de un estudio (Ramanujam, 2000) que da una visión general de la conceptualización de la técnica.

La espectroscopía de fluorescencia es una técnica rápida, cuantitativa y no invasiva que puede ser empleada en la identificación de elementos tisulares, cambios metabólicos y alteraciones en tejidos y estructuras biológicas. La espectroscopía es el estudio de la interacción de la radiación electromagnética con la materia. Existen tres fases o aspectos generales en los procesos de medida y análisis mediante espectroscopía de imagen:

- Irradiación de una muestra con radiación electromagnética;
- Medida de la absorción, fluorescencia y dispersión
- Análisis e interpretación de las medidas

En la región Ultra Violeta y Visible del espectro electromagnético, la absorción y la fluorescencia han sido y están siendo fenómenos propuestos como herramientas diagnósticas en procesos pre cancerosos y oncológicos en la superficie epitelial.

El fenómeno de la fluorescencia viene desencadenado por variaciones en los estados energéticos de los electrones de las moléculas. Cuando una molécula se ilumina con una longitud de onda de excitación, ésta absorbe la energía y se activa desde su estado fundamental a un estado de excitación. La molécula puede volver a su estado fundamental liberando la energía que previamente ha absorbido. Dicha liberación de energía se hace con la emisión de una energía radiante que se emite (longitud de onda de emisión) y que presenta menor energía (y mayor longitud de onda) que la energía incidente inicial.

La intensidad de fluorescencia emitida por una molécula biológica es función de la concentración de la misma.

Estas moléculas biológicas presentes de forma natural en los tejidos biológicos y capaces de emitir fluorescencia, se conocen como fluoróforos endógenos. Sus máximos de excitación se encuentran en longitudes de onda UV-VIS [250-400nm] y los máximos de emisión se encuentran en longitudes de onda principalmente en el rango VIS [300-700 nm]. En la **Tabla 1** encontramos los principales fluoróforos endógenos con sus longitudes de onda de excitación y emisión (nm).

Endogenous fluorophores	Excitation maxima (nm)	Emission maxima (nm)
Amino acids		
Tryptophan	280	350
Tyrosine	275	300
Phenylalanine	260	280
Structural proteins		
Collagen	325	400, 405
Elastin	290, 325	340, 400
Enzymes and coenzymes		
FAD, flavins	450	535
NADH	290, 351	440, 460
NADPH	336	464
Vitamins		
Vitamin A	327	510
Vitamin K	335	480
Vitamin D	390	480
Vitamin B₆ compounds		
Pyridoxine	332, 340	400
Pyridoxamine	335	400
Pyridoxal	330	385
Pyridoxic acid	315	425
Pyridoxal 5'-phosphate	330	400
Vitamin B ₁₂	275	305
Lipids		
Phospholipids	436	540, 560
Lipofuscin	340-395	540, 430-460
Ceroid	340-395	430-460, 540
Porphyrins	400-450	630, 690

Tabla 1- Máximos de excitación y emisión de moléculas biológicas que presentan los fluoróforos endógenos. Fuente: (Ramanujam, 2000)

Es de interés el caso de la fluorescencia que presentan las porfirinas. Presentan una fluorescencia roja con picos en 630nm y 690nm cuando son excitadas por longitudes de onda de la región ultravioleta y azul del espectro electromagnético entre 400nm y 450nm.

La técnica de análisis de señal de fluorescencia es sensible a cambios que pueden ser precursores de manifestaciones morfológicas como tumores. La técnica también tiene potenciales aplicaciones para la evaluación de la respuesta de tejidos a medicamentos y fármacos.

La excitación y análisis de la señal emitida por los fluoróforos endógenos ha sido validada en trabajos previos aplicados en distintas áreas médicas. A continuación se detalla una muestra de algunas aplicaciones en distintos ámbitos médicos.

En dermatología, se ha empleado la autofluorescencia en la detección temprana de hiperpigmentaciones y presencia anormal de melanocitos (Kollias, 1997). Tal y como se

desarrollará y validará en la presente Tesis la imagen de autofluorescencia es una herramienta con un gran potencial aplicada a la cuantificación de Acne vulgaris.

En cirugías de tracto urinario, encontramos un estudio (Zaak et al., 2003) en el cual se muestra la autofluorescencia producida bajo una longitud de onda de excitación de 308nm por la vejiga.

En oftalmología se usan técnicas de análisis de autofluorescencia para evaluar la distribución de la lipofuscina en la retina. La lipofuscina es un fluoróforo intrínseco ocular que al ser excitado con longitudes de onda en el rango 300nm-600nm emite fluorescencia en el rango 400nm-800nm, presentando un pico máximo de emisión en el rango 600nm-640nm (Oishi et al., 2019).

En otorrinolaringología se ha validado la utilidad de la broncoscopía de fluorescencia para mejorar la capacidad de detección del cáncer de pulmón. Varios trabajos (Zhang et al., 2022) han estudiado la disminución de la fluorescencia verde del tejido traqueofaríngeo cuando se presentan adenocarcinomas pulmonares. Para el análisis se han empleado fuentes de excitación de 488nm y se ha estudiado la respuesta en el rango de 500nm-550nm.

En el control de las úlceras plantares diabéticas se está analizando el uso de la imagen de autofluorescencia que registre procesos bacterianos asociados a la enfermedad (Rahma et al., 2022). Se emplea imagen de autofluorescencia con iluminación de 405nm y registro de la señal en el rango de los 590nm-690nm.

A nivel celular, se están desarrollando técnicas y metodologías para emplear la autofluorescencia del NADH como biomarcador para la clasificación y caracterización de células de tumores cerebrales (Yuan et al., 2019).

La imagen de fluorescencia es una herramienta/técnica que además puede ser optimizada mediante algoritmos de procesamiento y análisis de imagen.

CAPÍTULO 2: Objetivo General y Objetivos Específicos de la Tesis

El OBJETIVO GENERAL de la tesis es el desarrollo de una metodología de inspección visual y registro de imágenes de autofluorescencia para la mejora en el diagnóstico temprano de a) la afección oncológica Carcinoma Escamoso epidermoide y b) la mejora en la cuantificación y caracterización temporal objetiva de la enfermedad dermatológica Acne vulgaris.

Se plantean pues tres objetivos específicos que permiten desarrollar de forma estructurada el objetivo general de la Tesis.

OBJETIVO ESPECÍFICO 1. Desarrollo de una metodología que mejore la capacidad de detección temprana del Carcinoma Escamoso epidermoide.

OBJETIVO ESPECÍFICO 2. Validación y desarrollo de una metodología que se basa en el aprovechamiento de la autofluorescencia para la mejora en los procesos de seguimiento y registro documental de las lesiones causadas por la infección Acne vulgaris.

OBJETIVO ESPECÍFICO 3. Desarrollo de un algoritmo de cuantificación objetiva de la enfermedad Acne vulgaris sobre imágenes de autofluorescencia de la enfermedad.

CAPÍTULO 3. Desarrollo completo del OBJETIVO ESPECÍFICO 1.

Desarrollo de una metodología que mejore la capacidad de detección temprana del Carcinoma Escamoso epidermoide.

TRABAJO ASOCIADO:

Estudio Observacional con DICTAMEN FAVORABLE para su desarrollo en la Unidad de Otorrinolaringología del Hospital Lluís Alcanyís de Xàtiva. ANÁLISIS DE IMÁGENES DE AUTOFLUORESCENCIA PARA SU USO POTENCIAL COMO SISTEMA NO INVASIVO EN LA DETECCIÓN DE LESIONES ORALES POTENCIALMENTE MALIGNAS.

El desarrollo de la nueva metodología de mejora en la visualización y detección de lesiones se ha planteado y desarrollado en un proyecto de investigación presentado como un Estudio Observacional titulado “ANÁLISIS DE IMÁGENES DE AUTOFLUORESCENCIA PARA SU USO POTENCIAL COMO SISTEMA NO INVASIVO EN LA DETECCIÓN DE LESIONES ORALES POTENCIALMENTE MALIGNAS”. El Estudio Observacional se ha planteado en colaboración con el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Lluís Alcanyís de Xàtiva y con dictamen favorable a la realización del estudio del 29 de Septiembre de 2021. La responsable principal del desarrollo del proyecto es la Doctora D. Purificación Puig. Se adjunta en ANEXO 8 el permiso de inclusión del proyecto y su documentación en la presente tesis.

El Carcinoma Escamoso epidermoide es una lesión oncológica muy frecuente en clínica otorrinolaringológica. Las lesiones provocadas por la aparición del carcinoma escamoso epidermoide suelen manifestarse con aparición en las mucosas bucales, en la lengua, labios y rostro de los individuos y es uno de los diez cánceres más frecuentes del mundo (Hernández et al., 2021; Alacán Pérez et al., 2017). Su incidencia está en pleno crecimiento y presenta una tasa de morbilidad muy alta. Su diagnóstico principal se lleva a cabo en clínica otorrinolaringológica, mediante inspección visual bajo luz blanca convencional; siendo habitual que la detección de la lesión se realice en fases avanzadas de la enfermedad (Morales Puebla et al., 2020).

La dificultad de detección de la enfermedad en estadios tempranos se debe a que las lesiones no manifiestan alteraciones de la mucosa de la cavidad oral perceptibles a simple vista, ni tampoco la enfermedad produce una patología que permita establecer un diagnóstico temprano. Visualmente la mucosa afectada aparece del mismo color y textura que la mucosa sana. Nos encontramos, por tanto, ante una lesión para la cual la exploración física visual con empleo de un iluminante blanco convencional resulta inespecífica e insuficiente. Esto provoca de forma directa que la gran parte de las lesiones se diagnostiquen cuando su estadio es avanzado.

Ahora bien, aunque la lesión en fases tempranas a simple vista y bajo luz blanca tenga un aspecto cromático muy similar al de la mucosa sana circundante, histológicamente presenta diferencias moleculares (Arévalo Nueva et al., 2019).

La lesión y sus precursoras (Becquart & Guillot, 2020) presentan un aumento de la concentración de queratina (Rodríguez et al., 2021; Martínez-Cervantes et al., 2021) fenómeno conocido como hiperqueratosis. Es esta hiperqueratosis el factor que se estudiará en el proyecto de investigación planteado.

La queratina es además una proteína estructural que presenta autofluorescencia (McMullen et al., 2012).

En la actualidad existe instrumental comercial (principalmente VELScope y ViziLite Plus) que se basan en el análisis de pérdida de la autofluorescencia natural de la mucosa bucal para el diagnóstico de lesiones. La mucosa oral está compuesta principalmente por una matriz de colágeno y elastina; dos proteínas que presentan una fluorescencia en el rango 500-550nm bajo iluminación ultravioleta. Si se produce una acumulación anormal de un compuesto sobre la mucosa oral, la lesión impide que esa región emita fluorescencia. La zona con lesión se apreciará más oscura que el resto de la cavidad oral. Del análisis de los estudios que emplean dicha técnica se encuentra un problema principal: la falta de especificidad de la técnica; la pérdida de fluorescencia natural se puede deber a varios factores (entre ellos cualquier pequeña infección que aparezca en la cavidad oral), no únicamente a la aparición de lesiones de Carcinoma Escamoso epidermoide. Es por ello por lo que en clínica, aunque existe este

instrumental, está en desuso (Shah et al., 2020; Rashid y Warnakulasuriya, 2014; Epstein et al., 2012; Nagi et al., 2017).

Tras un estudio completo del comportamiento de la enfermedad, sus formas de diagnóstico actual y los estudios específicos de análisis de la fluorescencia como herramienta diagnóstica, como se ha avanzado, se ha propuesto una nueva metodología basada en la detección del aumento de la intensidad de señal de autofluorescencia provocada por las lesiones hiperqueratósicas precursoras de la enfermedad como parámetro diagnóstico a evaluar en la detección temprana del Carcinoma Escamoso epidermoide.

La metodología completa que se aplicará, validará y desarrollará se describe de forma completa en la Memoria Científica del Proyecto de Investigación. Dicha Memoria contiene (entre otra información):

- Revisión de la literatura existente de instrumental y metodología que emplea el análisis de la fluorescencia en la detección del Carcinoma Escamoso epidermoide.
- Plan de trabajo y estructuración del proyecto.
- Descripción diseño del proyecto, descripción de la población de estudio, criterios de inclusión y exclusión, metodología de obtención y manejo de datos, descripción análisis estadístico a aplicar a los datos, etc.

**El calendario de ejecución del proyecto se vió alterado por la pandemia causada por la COVID-19 y se iniciará en el último trimestre de la anualidad 2022.

CAPÍTULO 4. Desarrollo completo del OBJETIVO ESPECÍFICO 2.

Validación y desarrollo de una metodología basada en el aprovechamiento de la autofluorescencia para la mejora en los procesos de seguimiento y registro documental de las lesiones causadas por la infección *Acne vulgaris*.

TRABAJOS ASOCIADOS:

Publicación Congreso Internacional

Moncho Santonja M, Sanz Alamán MB, Defez García B, Lengua Lengua I, Peris-Fajarnés G. Analysis of segmentation methods for acne vulgaris images. Proposal of a new methodology applied to fluorescence images. 2019; *INNODOCT 2019*. <http://dx.doi.org/10.4995/INN2019.2019.10946>

Publicación 1 indexada en JCR

Peris-Fajarnés G, Moncho Santonja M, Defez García B, Lengua Lengua I. Segmentation Methods for acne vulgaris images: Proposal of a new methodology applied to fluorescence images. 2020 *Skin Research and Technology*. 2020;26:735-740. <https://doi.org/10.1111/srt.12856>

El Acne vulgaris es una patología dermatológica que afecta a las unidades pilosebáceas. Es una de las ocho enfermedades dermatológicas con mayor incidencia a nivel mundial (Ramli et al., 2012) y se estima que afecta al 85% de la población de entre 12 y 25 años (Fernández Vaglio y Pérez Céspedes, 2020). El desarrollo de la enfermedad se da principalmente en las áreas faciales y torso superior de los individuos, llegando a provocar daños psicológicos en los pacientes que la sufren (Hazarika, 2019).

El Acne vulgaris es un desorden infeccioso, causado por la proliferación y colonización de la bacteria *Cutibacterium acnes* (conocida hasta 2021 como *Propionibacterium acnes*) (Dréno et al., 2018).

Para plantear el desarrollo de una metodología de registro de la fluorescencia asociada a la enfermedad Acne vulgaris, se han revisado los estudios que analizan si el Acne vulgaris puede ser caracterizado y detectado mediante técnicas de imagen de fluorescencia.

La bacteria *Propionibacterium acnes* por sí misma no presenta fluorescencia, pero produce unos metabolitos (porfirinas) que emiten fluorescencia roja bajo iluminación con luz ultravioleta (Koeing et al., 1994). Es desde principios de la década de 1990, cuando se empezaron a desarrollar estudios para analizar si la fluorescencia roja que presentan las porfirinas cuando son excitadas con luz UV puede ser empleada para la detección e identificación de lesiones. Se encuentra una discrepancia entre los resultados de los estudios publicados y una falta de conclusiones válidas sobre la asociación de la fluorescencia roja con la presencia de infección por Acne vulgaris. En base a un instrumental propio que emplea como fuente de excitación iluminantes con longitudes de onda en el rango 340-380nm y el empleo de un filtro óptico ISO 1600 sobre la óptica de una cámara RGB, en un estudio (Luccina et al., 1996), los investigadores concluyen que las imágenes de fluorescencia roja obtenidas sí tienen utilidad en el registro y evaluación de la infección. Woong et Al. (2009) emplean imágenes tomadas con una cámara RGB sin filtro óptico que acote el registro de longitudes de onda y empleen la Luz de Wood para iluminar el área de estudio. Con las imágenes obtenidas concluyen que la fluorescencia roja no es característica de *P. acnes*. Un año más tarde se publica en Dobrev (2010) un trabajo que emplea el instrumental comercial VISIOPOR para el análisis de la fluorescencia infecciosa y se determina que la imagen de fluorescencia sí puede ser empleada para realizar tanto un diagnóstico objetivo de la enfermedad como como en la evaluación de eficacia de tratamientos.

Empleando el instrumental comercial VISIA, (Khongsuwan et al., 2011) los autores estudian las imágenes obtenidas asumiendo la validez de la fluorescencia para la detección de puntos infectados. En 2016, empleando VISIOPOR y otros instrumentales comerciales, (Richter et al., 2016) validan que la cantidad de fluorescencia amarillo-anaranjada en las imágenes indica la presencia de infección y su severidad. Ese mismo año, en un estudio (Alexeyev, 2016) se describe de forma sintetizada pero muy concreta los trabajos que emplean el uso de la fluorescencia roja inducida por luz ultravioleta para la discriminación de puntos con Acne vulgaris, concluyendo que pese a que el análisis de imágenes de autofluorescencia es una técnica con gran potencial, es necesaria más investigación detallada para poder ser avalada. En 2017, (Patwahan et al., 2017) se emplea VISIA para intentar determinar si la fluorescencia roja es producida como consecuencia de la infección y que, por tanto, pueda ser indicativa de la presencia de *Propionibacterium acnes*. Se concluye que la fluorescencia puede ser útil cuando se establece un ratio de comparación de los valores de intensidad de dos imágenes que registran dos intervalos de longitudes de onda correspondientes a la región verde y roja del espectro electromagnético. Es en 2018 cuando se publica un estudio determinante que demuestra que la fluorescencia roja (635nm) inducida por luz UV está producida por la presencia activa de *P. acnes* (Xu et al., 2018).

Tal y como se observa, se ha encontrado una gran discrepancia e incluso contradicciones en los estudios publicados durante décadas y que analizan si la fluorescencia roja y amarillo anaranjada que se registra en imágenes bajo luz ultravioleta está asociada a la presencia de *Propionobacterium acnes*. Es en 2018 cuando se publica el trabajo (Xu et al., 2018) que analiza de forma minuciosa el comportamiento fluorescente de las sustancias presentes a nivel folicular. El trabajo describe a nivel microscópico el comportamiento particular de la fluorescencia de la piel a nivel folicular en pacientes con *Acne vulgaris*. Se descarta que la fluorescencia roja sea emitida por el sebo y que ésta (cuando aparece) viene asociada a la presencia de la bacteria *Propionobacterium acnes*. Concluye que la fluorescencia emitida por las porfirinas en el rango rojo del espectro electromagnético (con un pico de emisión a 635nm) bajo iluminación UV puede ser usada como un indicador de monitoreo de la densidad de *P. acnes*. Por tanto, se avala la posibilidad de emplear la fluorescencia roja inducida por luz UV para la caracterización de lesiones de *Acne vulgaris*.

Una vez confirmada la posibilidad de emplear la señal de fluorescencia roja como identificador de presencia de *Acne vulgaris*, se ha analizado el instrumental empleado para la captura de imagen de autofluorescencia del *Acne vulgaris* en los trabajos publicados, así como funcionamiento del instrumental comercial empleado (Visiopor, VISIA). Visiopor emplea una iluminación UV de 365nm y VISIA emplea una iluminación en el rango 375-385 nm. En 2019 se publica un estudio (Budi et al., 2019) en el cual se emplea VISIOPOR y se concluye que la fluorescencia amarillo-anaranjada de las imágenes que emplean no tienen una relación directa con la enfermedad *Acne vulgaris*.

El estudio y análisis de los trabajos publicados ha permitido desarrollar dos aspectos principales:

- En primer lugar validar en laboratorio la capacidad de obtener imágenes de fluorescencia mediante la combinación de un iluminante monocromático y un filtro óptico adaptado a la cámara RGB con la que se ha desarrollado el presente trabajo. Se ha podido reproducir la captura de imágenes de fluorescencia tal y como se describe en la literatura publicada. La capacidad de replicar la adquisición de las imágenes de estudios ya publicados confirma y valida nuestra capacidad de trabajar en el registro de imágenes de fluorescencia. La validación de los resultados se ha publicado como parte del contenido de la Publicación 1 Indexada JCR.

Para la validación de la capacidad técnica de obtención de imágenes de fluorescencia, se ha hecho uso de una cámara RGB de un smartphone, iluminantes monocromáticos y Luz de Wood y varios filtros de paso alto. Se han reclutado pacientes de entre 19-23 años y se han obtenido imágenes de autofluorescencia a partir de las siguientes combinaciones iluminante-filtro:

Iluminante: Luz de Wood
Filtro de paso: OG-515 (> 515nm)

Iluminante: Luz LED monocromática 365nm
Filtro de paso: OG-515 (> 515nm)

Iluminante: Luz de Wood
Filtro de paso: OG-530 (> 530nm)

Iluminante: Luz LED monocromática 365nm

Filtro de paso: OG-530 (> 530nm)

El dispositivo de captura de imagen empleado ha sido un smartphone (iPhone X) dotado de una cámara de 12 megapíxeles. El filtro de paso se ha acoplado en la parte exterior de la óptica de la cámara. Las fichas técnicas del instrumental empleado se adjuntan en el ANEXO 9.

- En segundo lugar se ha detectado la debilidad principal que presentan los estudios desarrollados hasta la actualidad en la forma de registrar la imagen de fluorescencia. En su amplia mayoría, se caracterizan los puntos infectados por *Propionibacterium acnes* por aparecer con una tonalidad amarillo-anaranjada en las imágenes de fluorescencia. Dado que el establecimiento de un umbral por caracterización cromática resulta poco objetivo y reproducible, hemos desarrollado una técnica que mejora la identificación de puntos infecciosos basada en una acotación del rango espectral de captura y registro de la imagen mediante una combinación nueva de iluminante-filtro óptico.

De forma coherente con la técnica descrita en (Xu et al., 2018), hemos planteado una técnica instrumental que permite la obtención de imágenes de fluorescencia que identifican de forma objetiva (no es susceptible a matices colorimétricos tales como puntos amarillo-anaranjados) la presencia de puntos colonizados por *P. acnes*. Se ha empleado para la captura de imágenes un filtro de paso alto de 610 nm. Dado que la utilidad de las imágenes obtenidas con Visiopor en (Budi et al., 2019) no queda avalada, se ha descartado el uso de iluminantes de 375-385 nm.

Esta nueva forma de registro de imágenes que revelen la presencia de *P. acnes*, junto con las imágenes que se obtienen es presentada en la Publicación Indexada 2 JCR y se basa en una

- iluminación de la región de interés con una luz monocromática de 365nm.
- captura de imágenes de la región de interés con una cámara RGB de 12 megapíxeles en modo monocromático dotada de un filtro óptico de paso alto RG-610 que permite registrar únicamente las longitudes de onda > 610 nm.

En las imágenes que se obtienen, los puntos infectados por *Propionibacterium acnes* aparecen en color blanco, mientras que los puntos no infectados aparecen como gris oscuro, siendo posible una diferenciación objetiva de los folículos infectados y los no infectados.

A continuación se muestra un esquema de la configuración del experimental así como las imágenes resultantes obtenidas.

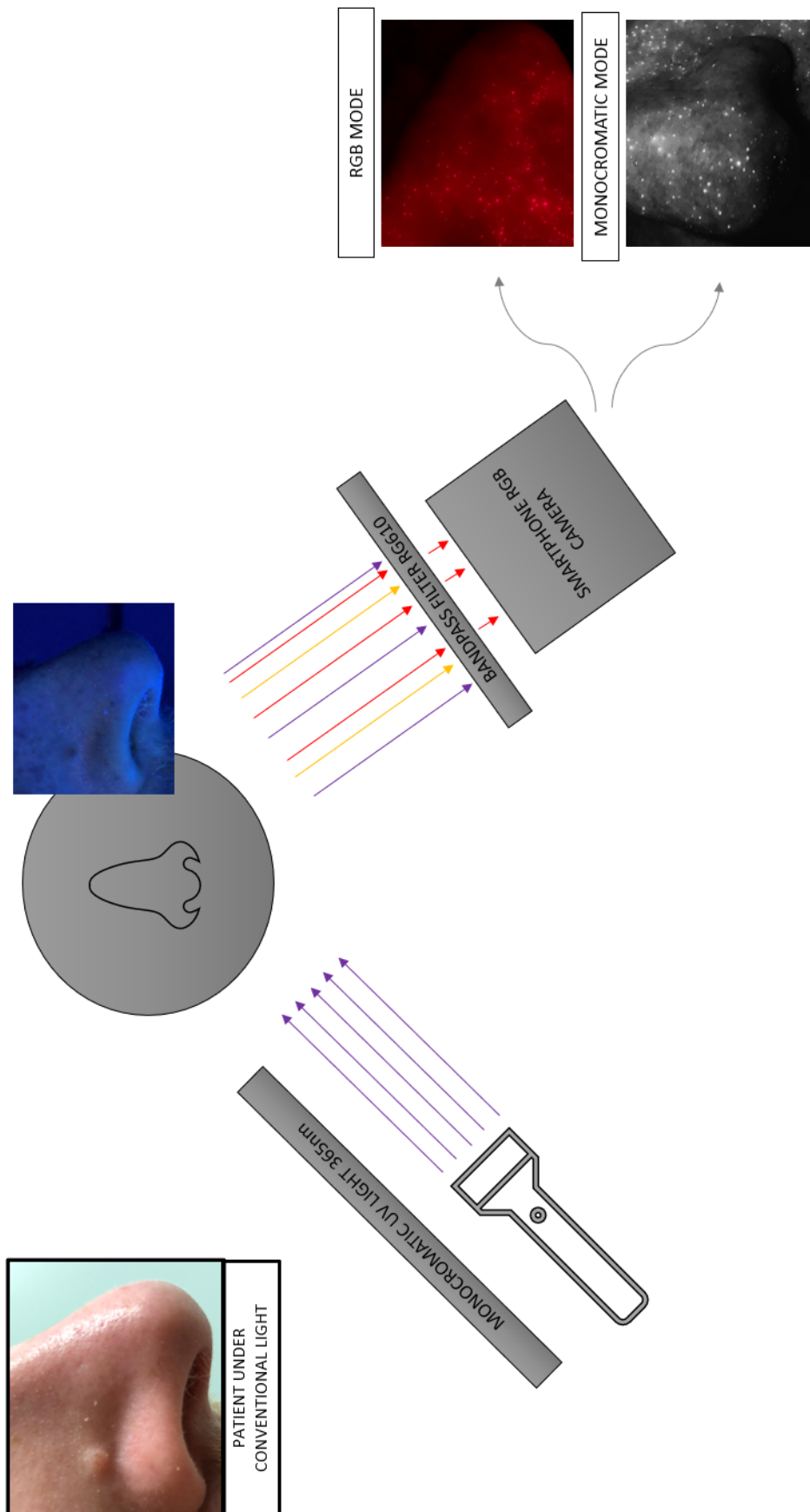


Ilustración 4- Esquema de la configuración experimental de la metodología propuesta para la identificación de puntos infectados por *P. Acnes*

RESULTADOS OBTENIDOS:

- a) En primer lugar se ha obtenido una validación de la capacidad técnica de reproducción y registro de imágenes de fluorescencia con un iluminante LED monocromático y un filtro óptico acoplado sobre la óptica de la cámara de un smartphone, tal y como se describía en la bibliografía revisada. Las imágenes que han permitido validar la técnica se muestran en la Publicación Indexada 1 JCR.
- b) Se propone una nueva técnica basada en el empleo de un iluminante de 365nm como fuente de excitación y el registro de imágenes en modo monocromático a través de un sensor al cual se le ha acoplado un filtro de paso alto de 610nm. Esta nueva combinación y técnica permite la obtención de una imagen en la que los puntos infectados aparecen blancos y el resto de estructuras sanas en tonalidades oscuras. Así, se elimina la subjetividad asociada a la selección de los puntos infectados por presentar tonalidades amarillo-anaranjadas. La variabilidad cromática en las nuevas imágenes es infinitamente menor y un umbral de clasificación mucho más sencillo de establecer.

Las características técnicas de los iluminantes monocromáticos y filtros ópticos empleados en el proceso de validación técnica se adjuntan en el ANEXO 9.

Las características técnicas del iluminante y filtro óptico propuestos en la nueva técnica de registro de imagen de fluorescencia se adjuntan en el ANEXO 10.

CAPÍTULO 5. Desarrollo completo del OBJETIVO ESPECÍFICO 3.

Desarrollo de un algoritmo de cuantificación objetiva de la enfermedad Acne vulgaris sobre imágenes de autofluorescencia de la enfermedad.

TRABAJOS ASOCIADOS:

Publicación 2 indexada en JCR

Moncho Santonja M, Micó-Vicent B, Defez B, Jordán J, Peris-Fajarnés G. Hough Transform Sensitivity Factor Calculation Model Applied to the Analysis of Acne Vulgaris Skin Lesions. *Applied Science*. 2022, 12, 1961. <https://doi.org/10.3390/app12031691>

Artículo de revisión susceptible de publicación en JCR

Title: Segmentation of acne vulgaris images algorithms.

Pese a que el Acne vulgaris es una enfermedad fácil de diagnosticar, el polimorfismo que la enfermedad presenta provoca una gran complejidad para determinar y cuantificar el grado de severidad de la afección. Según el aspecto pleomórfico se pueden identificar lesiones primarias y lesiones secundarias. Las lesiones cutáneas primarias en acné pueden dividirse en dos categorías principales: lesiones no inflamatorias y lesiones inflamatorias (comedones abiertos y cerrados, pápulas, pústulas y nódulos). El grado de actividad de la enfermedad viene marcado por las lesiones primarias (Becker et al., 2017).

Las lesiones secundarias se derivan del resultado de las lesiones primarias, tales como hiperpigmentación, descamamiento, etc.

Si se revisa la literatura publicada relacionada con el manejo de la enfermedad y la cuantificación y determinación del grado de severidad de ésta, se pueden encontrar la infinidad de técnicas y metodologías empleadas.

No existe consenso ni en la forma de evaluar las lesiones de los pacientes ni en las escalas y metodologías para calcular el grado de severidad de la enfermedad.

En (Witkowski y Parish, 2004) se hace un estudio de los sistemas empleados a lo largo de la historia para identificar lesiones, clasificarlas y definir el estadio o grado de severidad de la enfermedad. Los autores explican que se pueden diferenciar entre dos formas principales de establecer la severidad de la enfermedad: establecer un grado global de la enfermedad (global grading) y contar el número de lesiones (lesion counting). Global grading se basa en identificar el tipo de lesiones predominantes, identificar si existe o no inflamación y estima la extensión que ocupan las lesiones. Este tipo de metodología establece el grado de severidad por comparación con imágenes de referencia o con textos descriptivos (escalas). Pequeñas lesiones inflamatorias y comedones no son identificadas en la mayoría de ocasiones. Lesion counting se basa en un conteo del número de cada tipo de lesiones. Primero se diferencian los tipos de lesiones que aparecen y posteriormente se cuantifica cada tipo de lesión. Es un método más objetivo, que permite distinguir pequeñas diferencias sobre la respuesta terapéutica de la enfermedad, el efecto de los tratamientos sobre lesiones individuales puede ser estimado y es más empleado en los ensayos clínicos de evaluación de eficacia de tratamientos. Como conclusión principal, establece que hay una necesidad inminente de establecer un tipo de clasificación de la enfermedad estandarizado a nivel global.

En (Adityan et al., 2009) se analizan los sistemas de clasificación del grado de enfermedad de Acne vulgaris. En concordancia con lo descrito en Witkowski y Parish (2004), añade un nuevo tipo de metodología que es la basada en técnicas de ayuda tales como la toma de fotografías o la captura de imágenes de fluorescencia. Añade que la imagen de fluorescencia tiene ventajas sobre la imagen RGB en tanto que mejora la estimación del número de comedones y realza los eritemas. Establece una descripción completa de las distintas escalas propuestas cronológicamente para establecer el grado de severidad del acné y las metodologías basadas en el conteo de lesiones. Concluye con que la obtención de la severidad de la enfermedad sigue siendo un reto para los dermatólogos. No existe un sistema de establecimiento del grado de severidad aceptado universalmente y describe cómo debería ser un sistema de obtención de severidad ideal: reproducible, que registre la información de forma permanente, simple de usar por el personal médico en clínica, barato, rápido y que permita a su vez reflejar criterios subjetivos.

Un estudio (Becker et al., 2017) pone de manifiesto la gran variabilidad y falta de uniformidad en las metodologías de establecimiento de la severidad de la enfermedad. Se plasma de forma tabulada todos los desarrollos y metodologías propuestas para establecer la severidad de la enfermedad. Sigue diferenciando las dos grandes formas de evaluación: Global grading y lesion counting. Ambas formas presentan ventajas e inconvenientes. Global grading se aplica

mejor en clínica, siendo un método muy rápido. En ensayos clínicos e investigación lesion countig proporciona resultados mucho más objetivos; los efectos de tratamientos sobre los distintos tipos de lesiones pueden ser evaluados de forma precisa en base a la cuantificación de cada tipo de lesiones y el análisis de su evolución temporal. Sin embargo, y dada la complejidad en el establecimiento de un criterio o metodología estandarizado, la FDA ha reconocido y recomendado el uso de ambas formas de valoración como formas de medida resultados de ensayos clínicos. Introduce también nuevas técnicas de imagen y tecnologías aplicables en la evaluación y determinación de la severidad de la enfermedad, haciendo especial mención a la utilidad de sistemas de segmentación de imagen a color con algoritmos basados en clústering y K-means y análisis de imágenes de fluorescencia.

Si se analiza el último consenso español para establecer una clasificación y un algoritmo de tratamiento del acné (López-Esterbarnz et al., 2017) se observa que la clasificación empleada en España para establecer el grado de severidad de la enfermedad y en base a la cual se determina qué tratamiento se aplica al paciente, el acné se clasifica como acné comedoniano, acné papulopustuloso leve o moderado, acné papulopustuloso grave o nodular moderado y acné grave noduloquístico o con tendencia a desarrollar cicatrices. Se emplea un sistema basado en Global Grading. Se vuelve a mencionar la existencia de múltiples escalas de gradación del acné basadas en distintos aspectos de la enfermedad y pone de manifiesto la necesidad de establecer un sistema universal de clasificación del acné. La dispersión de criterios de clasificación dificulta la comparación de resultados entre estudios y la utilización de los algoritmos de tratamiento.

En 2019 encontramos un estudio que describe de forma muy similar a los anteriores la falta de un sistema internacional estandarizado para la clasificación y establecimiento de la severidad de la enfermedad (Plewing, 2019). Muestra la falta de un sistema de clasificación global o conteo numérico que pueda abarcar la gran variedad de formas de enfermedad. La falta de una metodología de evaluación y sistema de clasificación internacional estandarizado para la identificación del grado de severidad de la enfermedad es un punto de confusión y controversia que impide comparar (por ejemplo) estudios de eficacia de fármacos entre distintos países. Sigue haciendo énfasis en la necesidad de registro de imágenes de los pacientes para mejorar la objetividad de clasificación.

Uno de los estudios más recientes y que pone en evidencia la falta de una metodología de clasificación y valoración del grado de severidad de la enfermedad estandarizada es una revisión sistemática de la epidemiología del Acne vulgaris (Sing Heng y Chew, 2020). Se analizan una serie de estudios desarrollados entre 1999 y 2019 que describen las formas en las que se presenta el acné en diferentes países para poder identificar qué factores influyen en la enfermedad. Uno de los factores que se describe de cada estudio es el sistema de evaluación de la severidad de la enfermedad y en prácticamente todos los estudios y países se emplea un método diferente.

Algunas de las escalas de comparación más comunes para la valoración del grado de severidad de la enfermedad basadas en global grading son:

- Leeds technique: publicada en 1984 consiste en una escala numérica de severidad 0-10 (Ri Woo y Sung Kim, 2022). La severidad se establece por comparación visual del paciente con un set de imágenes de referencia (Burke y WJ, 1984).
- Global Acne Grading System (GAGS): se divide la región facial en seis áreas. Un factor de 1 a 3 se atribuye a cada área basandose en su tamaño. Un segundo factor 0-4 se asigna a cada región en función del tipo de lesión predominante, siendo 0 la ausencia de lesión, 1 comedones, 2 pápulas, 3 pústulas y 4 nódulos. Los dos factores anteriores se multiplican y se obtiene un valor. Si dicho valor es entre 1-18 se

considera acné leve, 19-30 se considera acné moderado, 31-38 se considera severo y mayor que 39 acné muy severo (Doshi et al., 1997). Existe una gran subjetividad cuando el dermatólogo tiene que comparar y establecer los tipos de lesión predominantes (entre otros factores).

- Comprehensive Acne Severity System (CASS). Se establecen seis grados de severidad de acné en función de una descripción textual de las lesiones (Tan et al., 2007). Ej.: acné moderado – más de la mitad del área facial afectada, con numerosos comedones, pápulas y pústulas – acné leve – fácil de reconocer, menos de la mitad del área facial afectada, bastantes comedones, pápulas y pústulas.

Por tanto, se puede concluir que no existe un método unificado universal para la clasificación y establecimiento de la severidad de la enfermedad. La medida objetiva de la enfermedad es una cuestión que en la actualidad no ha sido resuelta.

Son varios los estudios que han avalado que el conteo del número total de lesiones es la forma más objetiva de establecer el grado de severidad que presenta cada individuo y es una forma objetiva y estandarizable de evaluar y comparar la respuesta de la enfermedad a los tratamientos.

En todos los estudios se hace énfasis en: a) la necesidad del desarrollo y aplicación en clínica de técnicas de captura de imagen que permitan obtener un registro de cada caso clínico, b) la necesidad de desarrollo de técnicas que de forma automática detecten, cuantifiquen y evalúen las anteriores imágenes para evitar la subjetividad intrínseca asociada al conteo manual de lesiones y c) la necesidad de establecer una metodología que, como resultado de combinación de a) y b) proporcione una forma de valoración y caracterización objetiva de la severidad o grado de la enfermedad en cada paciente.

Es imprescindible establecer una metodología estandarizada para poder evaluar (entre otros aspectos) la respuesta de los tratamientos médicos y valorar la eficacia de los fármacos. Así como para poder comparar los resultados obtenidos en distintos estudios.

Para intentar resolver la manifiesta problemática de falta de metodologías automatizadas y estandarizadas que establezcan un grado de severidad de la enfermedad de forma objetiva, son varios los investigadores que han desarrollado metodologías de registro de imagen y desarrollo de algoritmos que de forma automática caractericen y cuantifiquen la enfermedad.

Para poder desarrollar un algoritmo y un sistema de registro de imagen de autofluorescencia útil, en primer lugar se ha realizado una revisión de los algoritmos de segmentación y conteo aplicados a imágenes de Acne vulgaris. El análisis de todos los algoritmos se ha estructurado en forma de artículo de revisión. Dicho análisis no se ha publicado hasta la fecha porque ha sido sometido a un proceso constante de revisión y actualización.

De la caracterización de los algoritmos desarrollados para la segmentación de imágenes de Acne vulgaris se pueden establecer dos tipologías de algoritmos: los basados en machine learning y aquellos que emplean técnicas convencionales de procesamiento de imagen. Así pues, se han desarrollado dos algoritmos distintos que nos brindan resultados óptimos.

Como se ha podido determinar, hasta el momento no se han aplicado algoritmos basados en machine learning sobre imágenes de fluorescencia.

RESULTADOS OBTENIDOS:

Se ha desarrollado un algoritmo de identificación y conteo automático de lesiones que permite salvar las limitaciones actuales de evaluación y monitoreo automático de la enfermedad. El algoritmo se ha basado en técnicas de aprendizaje automático (machine

learning). Este algoritmo se ha aplicado sobre las imágenes propias de validación técnica descritas en el OBJETIVO ESPECÍFICO 2. Se plantea pues una nueva herramienta que permite de manera objetiva cuantificar y monitorear la enfermedad. Puede ser aplicada como metodología de evaluación de la eficacia de tratamientos farmacológicos; posibilita un conteo automático del número de lesiones y permite comparar series de imágenes temporales que muestren si hay un aumento o desaparición de lesiones. La validación de los resultados se ha realizado por comparación con el número de lesiones identificadas por expertos dermatológicos sobre las mismas imágenes de fluorescencia. La eficacia del conteo de lesiones con el algoritmo propuesto es de más del 90%.

Algunos algoritmos basados en técnicas de procesamiento de imagen convencional sí son aplicados sobre imágenes de fluorescencia. Como se ha descrito anteriormente, en la tesis se ha desarrollado una técnica de iluminación-filtrado que permite distinguir de forma objetiva los puntos con afección de los sanos.

Se ha desarrollado un segundo algoritmo, descrito en la Publicación Indexada 2 JCR, basado en la aplicación de la Función Circular Transformada de Hough sobre imágenes de fluorescencia capturadas con la nueva propuesta de combinación iluminación-filtrado. El algoritmo brinda como resultado el conteo del número de lesiones o de puntos infectados con una sensibilidad de alrededor del 95%. La validación del algoritmo se ha realizado por comparación del número de puntos detectados por el algoritmo con el número de puntos detectados por cinco evaluadores distintos en cada imagen.

Además, un problema general en la aplicación de la Función Transformada de Hough ha sido resuelto. Para poder aplicar en MatLab la Función Circular Transformada de Hough se tiene que indicar el valor de un factor de sensibilidad S . Hasta el momento el valor óptimo de este factor se obtenía de forma empírica y estimada. Se ha propuesto una metodología que, en base a la propia imagen a segmentar, calcula el valor óptimo del valor de S factor para la imagen dada.

De esta forma, se ha plasmado en la Publicación Indexada 2 JCR:

- a) Un algoritmo de conteo del número de lesiones sobre imágenes de fluorescencia basado en la aplicación de la Función Circular Transformada de Hough con una sensibilidad del 95%. Así pues, la combinación de la nueva técnica de captura de imagen de fluorescencia de acné junto con el procesamiento de dichas imágenes con el algoritmo propuesto, es una técnica que puede emplearse para la evaluación de la severidad del acné. Se obtiene así una técnica completa de evaluación mucho más objetiva y fiable que la evaluación global del grado de severidad de la enfermedad.
- b) Una metodología que permite calcular de forma automática y para cada imagen el valor óptimo de S factor necesario para la aplicación de la Función Circular Transformada de Hough. Esa aportación es relevante para la comunidad científica general, pues la Función Circular Transformada de Hough se puede aplicar con resultados robustos en el conteo de elementos circulares sobre imágenes de cualquier índole. Por ejemplo, para la identificación y conteo del número de glóbulos rojos, identificación de defectos porosos en azulejo cerámico, etc.

Además se aporta una revisión completa de todos los métodos de segmentación de imágenes de Acne vulgaris desarrollados hasta la actualidad. Artículo de revisión susceptible de ser publicado.

CAPÍTULO 6

Referencias bibliográficas asociadas al desarrollo del texto que contiene el presente documento. No se incluyen en este capítulo las referencias asociadas a los trabajos publicados.

- Abril Díaz, N., Bárcena Ruiz, A., Fernández Reyes, E., & Galván Cejudo, A. (2010). Espectrofotometría: Espectros de absorción y cuantificación colorimétrica de biomoléculas. En D. d. Molecular, *ESPECTROFOTOMETRÍA* (págs. 1-8). Córdoba: Universidad de Medicina de Córdoba.
- Abu Zaki, A., Ibrahim, N., & Sari, S. (2019). Applied of image processing technique on semi-auto count of skin spots. *Bioengineering Principle and Technology Applications Volume 2*, 51-62.
- Adityan, B., Kumari, R., & Mohan, D. (2009). Scoring Systems in Acne Vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 323-326. doi:10.4103/0378-6323.51258
- Alacán Pérez, L., Garay Lovio, O., Perales Oblitas, C., & Hernández del Pino, S. (2017). Carcinoma epidermoide insertado en un Condiloma acuminado gigante. *Revista Cubana de Dermatología*, 11(1), 1-8.
- Alamdari, N., Tavakolian, K., & Alhashim, M. (2016). Detection and classification of acne lesions in acne patients: A mobile application. *IEEE International Conference on Electro Information Technology*, 739-743.
- Alexeyev, O. A. (2016). Is it time to switch on or off the green light for ultraviolet-induced red fluorescence as a surrogate marker for Propionobacterium acnes in vivo? *Experimental Dermatology*, 26-27. doi:10.1111/exd.13126
- ANALÍTICA, A. (diciembre de 2021). *agsanalitica*. Obtenido de <https://www.agsanalitica.com/que-es-la-fluorescencia>
- Arévalo Nueva, L. d., Alarcón Zamora, D., & Gutiérrez Núñez, R. (2019). Cuerno Cutáneo vs Carcinoma epidermoide. Presentación de Caso. *Multimed. Revista Médica. Granma*. doi:ISSN: 1028-4818
- Arifin, M., Kibria, M., & Firoze, A. (2012). Dermatological disease diagnosis using color-skin images. *International Conference on Machine Learning and Cybernetics*, 1675-1680.
- Becker, M., Wild, T., & Zouboulis, C. (2017). Objective assessment of acne. *Clinics in Dermatology*, 147-155.
- Becquart, O., & Guillot, B. (2020). Carcinoma epidermoide cutáneo y sus precursores. *EMC - Dermatología*, 54(1), 1-19. doi:[https://doi.org/10.1016/S1761-2896\(20\)43360-6](https://doi.org/10.1016/S1761-2896(20)43360-6)
- Budhi, G., Adipranata, R., & Gunawan, A. (2017). Acne Segmentation and Classification using Region Growing and Self-Organizing Map. *International Conference on Soft Computing, Intelligent System and Information Technology*, 78-83.
- Budi Putra, I., Jusuf, N. K., & Kumala Dewi, N. (2019). The Role of Digital Fluorescence in Acne Vulgaris: Correlation of Ultraviolet Red Fluorescence with the Severity of Acne Vulgaris. *Dermatology Reseach and Practice*. doi:10.1155/2019/4702423
- Burke, B., & WJ, C. (1984). The assesment of Acne vulgaris: the Leeds technique. *Br Journal of Dermatology*, 83-92.
- Chang, C., & Liao, H. (2013). Automatic facial spots and acnes detection system. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*, 30(1).

- Chantharaphaichi, T., Uyyanonvara, B., & Sinthanayothin, C. (2015). Automatic acne detection for medical treatment. *6th Conference of Information and Communication Technology for Embedded Systems*, 1-6.
- Chantharaphaichit, T., Uyyanonvara, B., & Sinthanayothin, C. (2015). Automatic acne detection with featured Bayesian classifier for medical treatment. *proceedings of the 3rd International Conference on Robotics, Informatics and Intelligence Control Technology*, 10-16.
- Chen, D., Chang, T., & Chao, R. (2012). The development of a skin inspection imaging system on an Android device. *7th International Conference on Communications and Networking*, 653-658.
- Corti, M. A. (2020). *Trabajo de Tesis Doctoral: Aplicación de técnicas ópticas sobre tejidos y fluidos corporales para el diagnóstico no invasivo de enfermedades oncológicas*. La Plata: Universidad Nacional de La Plata.
- Denicola, A. (2022). *Espectroscopía de fluorescencia*. Obtenido de Fcién.edu.uy: <http://fqb.fcien.edu.uy/docs/Clase%20Intro%20+%20efecto%20solvente.pdf>
- Dobrev, H. (2010). Fluorescence diagnostic imaging in patients with acne. *Photodermatology, Photoimmunology and Photomedicine*, 285-289.
- Doshi, A., Zaheer, A., & MJ, S. (1997). A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. *Int J Dermatol.*, 416-418.
- Dréno, B., Pécastaings, S., Corvec, S., Veraldi, S., & Khammari, A. (2018). Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes) and Acne vulgaris: a brief look at the latest updates. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.15043>
- Epstein, J. B., Pelin, G., Hayal, B., & Elliot, A. (2012). The limitations of the clinical oral examination in detecting dysplastic oral lesions and oral squamous cell carcinoma. *The Journal of the American Dental Association*, 1332-1342. doi:<https://doi.org/10.14219/jada.archive.2012.0096>
- Fernández Vaglio, R., & Pérez Céspedes, N. (2020). Acne vulgaris: updates on pathophysiology and treatment. *Revista Ciencia y Salud: Integrando Conocimientos*, 4(4), 52-65.
- Fujii, H., Yanagisawa, T., & Mitsui, M. (2008). Extraction of acne lesion in acne patients from multispectral images. *30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 4078-4081.
- hasanah, R., Rianto, Y., & Riana, D. (2022). Identification of Acne Vulgaris Type in Facial Acne Images Using GLCM Feature Extraction and Extreme Learning Machine Algorithms. *Journal of Science and Technology*. doi:ISSN 0216-9495
- Hazarika, N. (2019). Acne vulgaris: new evidence in pathogenesis and future modalities of treatment. *Journal of Dermatological Treatment*, 277-285. doi:<https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1654075>
- Hernández, C., Torres, M., & Hernández, C. (2021). Carcinoma Epidermoide cutáneo, enfermedad de alta relevancia mundial. *Revista Médica Sinergia*.

- Humayun, J., AS, M., & SB, B. (2012). Localization of acne lesions through template matching. *4th Conference on Intelligent and Advanced Systems*, 91-94.
- Inc, T. M. (mayo de 2019). *ColorBolb Utility with Automatic Thresholding and Tolerance Calculations*. Obtenido de <https://es.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/45605-colorbolb-utility-with-automatic-thresholding-and-tolerance-calculations>
- Junayed, M., Jeny, A., Atik, S., & Neehal, N. (2019). AcneNet - A Deep CNN Based Classification Approach for Acne Classes. *ICTS*. doi:10.1109/ICTS.2019.8850935
- Khan, J., AS, M., & Kamel, N. (2015). Segmentation of acne lesions using fuzzy C-means technique with intelligent selection of the desired cluster. *37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 3077-3080.
- Khongsuwan, M., Kiattisin, S., & Wongseree, W. (2011). Counting Number of Points for Acne Vulgaris Using UV Fluorescence and Imaging Processing. *IEEE. BMEiCON-2011*. doi:978-1-4577-2190-8
- Khongsuwan, M., Kiattisin, S., & Wongseree, W. (2012). Counting Number of points for acne vulgaris using UV fluorescence and image processing. *4th Biomedical Engineering International Conference*, 142-146.
- Kittigul, N., & Uyyanonvara, B. (2016). Automatic acne detection system for medical treatment progress report. *International Conference of Information and Communication Technology for Embedded Systems.*, 41-44.
- Koeing, K., Schneckenburger, H., Hemmer, J., Tromberg, B., & Steiner, R. (1994). In-vivo fluorescence detection and imaging of porphyrin-producing bacteria in the human skin and in the oral cavity for diagnosis of acne vulgaris, caries, and squamous cell carcinoma. *proceedings of SPIE*. doi:10.1117/12.175988
- Kollias, N. (1997). Fluorescence photography in the evaluation of hyperpigmentation in photodamaged skin. *American Academy of Dermatology*.
- Lim, Z., Akram, F., Ngo, C., & Winarto, A. (2020). Automated grading of acne vulgaris by deep learning with convolutional neural networks. *Skin, research and technology*, 187-192.
- Liu, Z., & Zerubia, J. (2013). Towards automatic acne detection using a MRF model with chromophore descriptors. *EUSIPCO 2013*, 1-5.
- López-Estebarez, J., Herranz-Pinto, P., & Dréno, B. (2017). Consenso español para establecer una clasificación y un algoritmo de tratamiento de acné. *ACTAS Dermato-Sifiliográficas*, 120-131.
- Lucchina, L., Kollias, N., & Gillies, R. (1996). Fluorescence photography in the evaluation of acne. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 58-63.
- Lucchina, L., Kollias, N., Gillies, R., & Phillips, S. (1996). Fluorescence photography in the evaluation of acne. *American Academy of Dermatology*, 58-63.
- Madan, S., Dana, K., & Cula, O. (2011). Learning-based detection of acnelike regions using time-lapse features. *IEEE Signal Processing in Medicine and Biology Symposium*, 1-6.

- Malik, A., Humayun, J., & N, K. (2014). Novel Techniques for enhancement and segmentation of acne vulgaris lesions. *Skin, research and technology*, 322-331.
- Malik, A., Ramli, R., & AFM, H. (2014). Digital assesment of facial acne vulgaris. *IEEE International Instrumentation and Measurement Technology Conference*, 546-550.
- Martínez-Cervantes, M., Mendoza-Rojas, W., & Pérez Peña, A. C. (2021). Interdigital squamous cell carcinoma in situ treated with 5-fluorouracil 5% cream. *Dermatología Revista Mexicana*, S14-S18. doi:https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65id.5413
- Maroni, G., Ermidoro, M., & Previdi, F. (2017). Automated detection, extraction and counting of acne lesions for automatic evaluation and tracking of acne severity. *IEEE Symposium Series on Computational Intelligences*, 1-6.
- McMullen, R. L., Chen, S., & Moore, D. J. (2012). Fluorescence in Keratin Tissues. *International Journal of Morphology*, 956-963. doi:http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022012000300032
- Min, S., Kong, H., & Yoon, C. (2013). Development and evaluation of an automatic acne lesion detection program using digital image processing. *Skin, research and technology*, 423-432.
- Moncho Santonja, M. (2018). *Aplicación de técnicas de visión multiespectral en cirugía*. Valencia: Universitat Politècnica de València.
- Morales Puebla, J. M., Chacón Martínez, J., & Padilla Parrado, M. (2020). Laringitis crónicas. En S. E. Otorrinolaringología, *Libro virtual de formación en ORL* (págs. 1-15). Recuperado el 19 de noviembre de 2019, de <https://seorl.net/PDF/Laringe%20arbor%20traqueo-bronquial/103%20-%20LARINGITIS%20CR%C3%93NICAS.pdf>
- Nagi, R., Reddy-Kantharaj, Y.-B., Rakesh, N., & Janardhan-Reddy, S. (2017). Eficacia de los sistemas de detección basados en luz para la detección precoz del cáncer oral y lesiones orales potencialmente malignas. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal. Ed. española.*, 8-16. doi:ISSN 1698-4447
- Oishi, A., Miyata, M., Numa, S., Otsuka, Y., Oishi, M., & Tsujikawa, A. (2019). Wide-field fundus autofluorescence imaging in patients with hereditary retinal degeneration: a literature review. *International Journal of Retina and Vitreous*. doi:https://doi.org/10.1186/s40942-019-0173-z
- Pacheco, L., Stolik, S., De la Rosa, J., & De la Cadena, A. (2014). Laser Diode System For Interstitial Photodynamic Therapy. *IEEE LATIN AMERICA TRANSACTIONS*, 12(4).
- Patwahan, S., Richter, C., Blume-Peytavi, & Canfield, D. (2017). Measuring acne using Coproporphyrin III, Protoporphyrin IX, and lesion-specific inflammation: an exploratory study. *Arch Dermatol Res*, 159-167.
- Phillips, S., Kollias, N., & Gillies, R. (1997). Polarized light photography enhances visualization of inflammatory lesions of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 948-952.

- Plewing, G. (2019). Acne Classification and Disease Burden. En G. Plewing, B. Melnik, & W. C. Chen, *Plewig and Kligman's. Acne and Rosácea* (págs. 217-222). Springer Nature Switzerland AG 2019.
- Rahma, S., Woods, J., Brown, S., Nixon, J., & Russell, D. (2022). The use of point of care bacterial autofluorescence imaging in the management of diabetic foot ulcers: a pilot randomized controlled trial. *Diabetes Care*, 1601-1609.
- Ramanujam, N. (2000). Fluorescence Spectroscopy in Vivo. En R. Meyers, *Encyclopedia of Analytical Chemistry* (págs. 20-56). John Wiley & Sons Ltd.
- Ramli, R., AS, M., & AFM, H. (2011). Identification of acne lesions, scars and normal skin for acne vulgaris cases. *National Postgraduate Conference* , 1-4.
- Ramli, R., Malik, A., & Hani, A. (2011). Segmentation of acne vulgaris lesions. *International Conference on Digital Image Computing: Techniques and Applications*, 335-339.
- Ramli, R., Malik, A., & Hani, A. (2012). Acne analysis, grading and computational assessment methods: an overview. *Skin, research and technology*, 18(1), 1-14.
- Rashid, A., & Warnakulasuriya, S. (2014). The use of light-based (optical) detection systems as adjuncts in the detection of oral cancer and oral potentially malignant disorders: a systematic review. *Journal of Oral Pathology Medicine*, 307-328. doi:10.1111/jop.12218
- Real Peña, E. (2012). *Identification of biological tissue composition through diffuse reflectance measurements*. Universidad de Cantabria.
- Ri Woo, Y., & Sung Kim, H. (2022). Truncal Acne: An Overview. *Journal of Clinical Medicine*. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11133660>
- Richter, C., Trojah, C., & Dobos, G. (2016). Follicular fluorescence quantity to characterize acne severity: a validation study. *Skin, Reseach and Technology*, 451-459. doi:10.1111/srt.12286
- Rizova, E., & Kligman, A. (2001). New photographic techniques for clinical evaluation of acne. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 13-18.
- Rodríguez, R., Carbajosa, M., & Arenas, R. (2021). Actinic cheilitis with progression to squamous cell carcinoma. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*, 19(3), 299-302.
- Shah, S., Waknis, P., Saha, A., Setiya, S., Ratra, T., & Vaswani, V. (2020). The use of Velscope to assess cellular chanfes occuring in oral premalignancy. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 99-103. doi:10.1016/j.jobcr.2020.03.004
- Sing Heng, A. H., & Chew, F. T. (2020). Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Nature Scientifics Reports*. doi:10.1038/s41598-020-62715-3
- Son, T., Han, B., & Jung, B. (2008). Fluorescent image analysis for evaluating the condition of facial sebaceous follicles. *Skin, research and technology*, 201-207.
- Tan, J., Tang, J., & Fung, K. (2007). Development and validation of a comprehensive acne severity scale (CASS). *J Cutan Med Surg*, 211-216.

- The Math Works, (2019). *Segmentación basada en color mediante clustering K-means*. Obtenido de <https://es.mathworks.com/help/images/examples/color-based-segmentation-using-k-means-clustering.html>
- Wang, Y., Li, A., Li, C., & Cui, Y. (2021). Automatic Acne Classification using VISIA. *Association for Computing Machinery*, 107-111.
- Williams, H., Dellavalle, R., & Garner, S. (2012). Acne Vulgaris. *The Lancet*, 361-372.
- Witkowski, J., & Parish, L. C. (2004). The Assessment of Acne: An Evaluation of Grading and Lesion Counting in The Measurement of Acne. *Clinics in Dermatology*, 394-397.
- Woong Yun, S., Hyung, J., Eun Lee, J., Ok Kim, S., & Chan Park, K. (2009). The facial red fluorescence of ultraviolet photography: is this color due to Propionibacterium acnes or the unknown content of secreted sebum? *Skin, Research and Technology*, 230-236. doi:10.1111/j.1600-0846.2009.00360.x
- Wu, Y., Akimoto, M., & Igarashi, H. (2021). Quantitative Assessment of Age-dependent Changes in Porphyrins from Fluorescence Images of Ultraviolet Photography by Image Processing. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. doi:10.1016/j.pdpdt.2021.102388
- Xu, D.-T., Yan, J.-N., Liu, W., Hou, X.-X., Zheng, Y., & Jiag, W.-W. (2018). Is Human Sebum the Source of Skin Follicular Ultraviolet-Induced Red Fluorescence? A Cellular to Histological Study. *Dermatology*. doi:10.1159/000489396
- Yadav, N., Alfayeed, S., & Khamparia, A. (2022). HSV model-based segmentation driven facial acne detection using deep learning. *Experimental Systems*. doi:10.1111/exsy.12760
- Yuan, Y., Miao, J., Cai, R., Wang, I., & Dang, W. (2019). Autofluorescence of NADH is anew biomarker for sorting and characterizing cancer stem cells in human glioma. *Stem Cell Research and Therapy*. doi:<https://doi.org/10.1186/s13287-019-1467-7>
- Zaak, D., Stepp, H., & Baumgartner, R. (2003). Ultraviolet-excited (308nm) autofluorescence for bladder cancer detection. *Urology*, 1029-1033.
- Zhang, M., Zhang, J., Teng, H., Zhang, Q., & Xiang, Z. (2022). Decreased green autofluorescence of lung parenchyma is a biomarker for lung cancer tissues. *Journal of BIOPhotonics*. doi: <https://doi.org/10.1002/jbio.202200072>
- Zhao, T., Zhanf, H., & Spoelstra, J. (2019). A Computer Vision Application for Assessing Facial Acne Severity from Selfie Images. *Microsoft Corporation*.
- Zouboulis, C. (2014). Acne as a chronic systemic disease. *Clinics in Dermatology*, 389-396.

CAPÍTULO 7

**Argumentación de las contribuciones de la Tesis
y conclusiones generales.**

La presente Tesis Doctoral se titula Aplicación de Técnicas de Iluminación y Procesado de Imagen Para la Detección y Medición de Lesiones.

El objetivo general de la tesis es el desarrollo de una metodología de inspección visual y registro de imágenes de autofluorescencia para la mejora en el diagnóstico temprano de a) la afección oncológica Carcinoma Escamoso epidermoide (CEE) y b) la mejora en la cuantificación y caracterización temporal objetiva de la enfermedad dermatológica Acne vulgaris.

El desarrollo de la Tesis se inició con un análisis bibliográfico del uso de la autofluorescencia en la detección del Carcinoma Escamoso epidermoide. Se hizo un análisis completo de los estudios que describían el comportamiento fluorescente de la mucosa oral, del instrumental comercial lo analizaba y de los estudios que evaluaban y validaban el uso del instrumental comercial. Del análisis bibliográfico anterior se comprobó que todos los trabajos analizaban la pérdida de intensidad de fluorescencia verde natural de la mucosa oral para la detección de lesiones. En general, la bibliografía evidenciaba que el uso del instrumental comercial actual presenta poca sensibilidad en la detección de lesiones asociadas al Carcinoma Escamoso epidermoide. Para mejorar la sensibilidad del instrumental disponible, se planteó el aprovechar y analizar la autofluorescencia producida por la hiperqueratosis asociada a las lesiones del CEE como parámetro diferencial. Este enfoque es absolutamente original y es una novedad presentada en la Tesis. En base a la posibilidad de analizar la señal de autofluorescencia hiperqueratósica se ha desarrollado todo un Proyecto de Investigación en colaboración con la Unidad de Otorrinolaringología del Hospital Lluís Alcanyís de Xàtiva. Planteamiento de un Estudio Observacional.

El Proyecto de Investigación fue evaluado por el Comité Ético de Investigación con medicamentos del Departamento Arnau de Vilanova-Llíria. Se obtuvo el DICTAMEN FAVORABLE para el desarrollo del Estudio.

En un inicio, la definición del Proyecto de Investigación junto como su desarrollo en clínica se planteó como objetivo y trabajo principal de la Tesis. Como consecuencia de la aparición de la pandemia causada por la COVID-19 se suspendió el desarrollo del Proyecto.

En este punto se replanteó el plan de trabajo de la Tesis y se planteó la aplicación de la técnica de imagen de autofluorescencia en el ámbito dermatológico, concretamente en el análisis de la patología Acne vulgaris.

El trabajo anterior quedó definido como Objetivo Específico 1 y se definieron los objetivos específicos 2 y 3 de la Tesis, los cuales se han desarrollado con éxito y han dado lugar a varias contribuciones relevantes.

En el Objetivo Específico 2 se define una validación y desarrollo de una metodología basada en el aprovechamiento de la autofluorescencia para la mejora en los procesos de diagnóstico, seguimiento y registro documental de las lesiones causadas por la patología Acne vulgaris.

El desarrollo del Objetivo Específico 2 se ha iniciado con el análisis bibliográfico de estudios que demuestran la posibilidad de analizar la fluorescencia intrínseca de las lesiones de Acne vulgaris para mejorar la capacidad de detección y valoración de la enfermedad. Se han revisado todos los estudios que emplean la autofluorescencia para a) mejorar la capacidad de inspección visual del personal sanitario y b) permitir registrar las imágenes de autofluorescencia de forma permanente.

Por una parte, las metodologías y técnicas descritas en los anteriores estudios han sido reproducidas en laboratorio. Se han obtenido imágenes con las mismas características que se describen en los trabajos publicados. Se ha validado por tanto la capacidad tanto instrumental como metodológica que se tiene para registrar imágenes de autofluorescencia de la enfermedad. La validación de la capacidad técnica y las imágenes obtenidas en laboratorio son una parte de los resultados de la Publicación Indexada 1 en JCR.

Por otra parte, de la revisión de los estudios que plantean la captura de imágenes de fluorescencia de acné se ha identificado una problemática general que presenta la metodología de registro de autofluorescencia del acné actual. En las imágenes que se obtienen, los puntos infectados aparecen en el rango cromático amarillo-anaranjado. Esta definición es subjetiva y no permite acotar de forma clara un umbral discriminatorio.

Se plantea así una nueva metodología (novedad de la Tesis) que acota y restringe tanto las fuentes de iluminación como el rango de captura y registro de las imágenes de autofluorescencia de acné. En base a esta metodología propuesta se han registrado imágenes sobre las que se identifica de forma objetiva las lesiones infectadas. Se ha desarrollado una técnica y combinación de iluminación/filtrado que captura la fluorescencia roja con mayor precisión y que elimina la subjetividad de selección de un umbral cromático para la clasificación de lesiones. Las imágenes obtenidas con esta metodología son parte de los resultados de la Publicación Indexada 2 en JCR.

En el Objetivo Específico 3 se plantea el desarrollo de un algoritmo de cuantificación objetiva de la enfermedad Acne vulgaris sobre imágenes de autofluorescencia de la misma.

Por una parte, se ha revisado la bibliografía que describe cómo es el manejo actual de la enfermedad Acne vulgaris, cómo se diagnostica, cómo se hace una valoración del grado de severidad de la enfermedad y cómo se analiza la progresión temporal de la enfermedad. Del anterior análisis se ha obtenido una conclusión principal: no existe una metodología objetiva de cuantificación y estadificación de la enfermedad.

Por otra parte, se ha revisado toda la bibliografía de desarrollo de algoritmos de segmentación de imágenes de Acne vulgaris aplicados a cualquier modalidad de registro de imagen, no únicamente aplicados sobre imágenes de fluorescencia. Se ha estructurado esta revisión en forma de review paper que se pretende publicar en un futuro inmediato.

Es patente la necesidad de una técnica y metodología estandar y objetiva que permita definir el estado y grado de la enfermedad. Así pues, queda avalada la necesidad de desarrollar una técnica de registro de imagen junto con algoritmos de análisis automático de las lesiones.

Se han desarrollado dos algoritmos de segmentación de imágenes de fluorescencia:

- Un primer algoritmo basado en técnicas de machine learning (clustering y k-means). Este algoritmo se ha validado sobre las imágenes de fluorescencia registradas con la metodología empleada en la bibliografía existente. El algoritmo presenta una eficacia en la detección y conteo de lesiones infectadas del 90%. Junto con otras aportaciones, el algoritmo y sus resultados se han presentado en la Publicación Indexada 1 en JCR.
- Un segundo algoritmo basado en la aplicación de la Función Circular Transformada de Hough. Este algoritmo se ha validado sobre las imágenes de fluorescencia registradas con la metodología propia que se propone en la Tesis. El algoritmo permite realizar un conteo automático del número de puntos infectados. La

sensibilidad del algoritmo es de alrededor del 95%. Junto con otros resultados el algoritmo se ha presentado en la Publicación Indexada 2 en JCR.

Nos encontramos pues ante una nueva forma de registrar imágenes de fluorescencia que, al ser procesadas por los algoritmos propuestos, resultan una técnica de cuantificación y evaluación de la enfermedad estandarizada, objetiva y que permite evaluar la eficacia de tratamientos.

Al desarrollar el algoritmo basado en la aplicación de la Función Circular Transformada de Hough nos encontramos con la necesidad de definir un parámetro o factor de sensibilidad en MatLab. El valor de este parámetro, hasta el momento, se definía de forma empírica. Hemos desarrollado una metodología de cálculo AUTOMÁTICA del S factor óptimo para cada imagen a procesar con la Función Circular Transformada de Hough. La metodología que permite obtener el valor del parámetro de forma automática se ha descrito en la Publicación Indexada 2 en JCR.

Con todo lo anterior, se concluye que el desarrollo de la Tesis ha logrado la consecución del OBJETIVO GENERAL del trabajo, así como los Objetivos Específicos en su totalidad. Se han aportado mejoras en las metodologías de inspección visual y registro de imágenes de autofluorescencia en varios ámbitos clínicos.

No obstante, es necesario seguir desarrollando instrumental que permita incrementar el contraste de visualización de lesiones y mejorar los procesos de inspección visual de tejidos biológicos.

A su vez es fundamental promover e instaurar el uso de estas herramientas de apoyo diagnóstico en dermatología, pues, en clínica, actualmente no está instaurado ningún protocolo de registro documental de la información clínica del paciente.

Es necesario además, consensuar y establecer una forma y criterio de valoración del grado de severidad del Acne vulgaris de forma objetiva e internacional. Hasta el momento es de suma dificultad comparar resultados obtenidos en estudios relacionados con dicha patología, pues se parte de un diagnóstico y descripción del estadio de la enfermedad distinto en cada trabajo.

De forma resumida, las contribuciones principales obtenidas en la Tesis Doctoral y publicadas son:

1. Desarrollo de un Estudio Observacional con dictamen favorable para su ejecución en clínica. Propuesta de la autofluorescencia de la hiperqueratosis como parámetro diagnóstico de Carcinoma Escamoso epidermoide.
2. Propuesta de una metodología y combinación iluminación/filtrado que captura la fluorescencia roja porfírica con precisión y elimina la subjetividad de selección de un umbral cromático en la clasificación de lesiones.
3. Desarrollo de un algoritmo de segmentación basado en machine learning que sobre imágenes de fluorescencia convencionales presenta una eficacia del 90%.
4. Desarrollo de un algoritmo de segmentación basado en la Función Transformada de Hough y que aplicado sobre imágenes de fluorescencia capturadas con la metodología propuesta en (2) presenta una eficacia del 95%.
5. Desarrollo de una metodología de cálculo AUTOMÁTICA del factor de sensibilidad o S factor óptimo para cada imagen a procesar en MatLab con la Función Circular Transformada de Hough.
6. Revisión actualizada y publicable con todos los algoritmos de segmentación y clasificación empleados en el procesado de imágenes de Acne vulgaris.

La línea de investigación futura y que da continuidad al trabajo descrito en la Tesis es el desarrollo en clínica del Estudio Observacional descrito anteriormente.

Final Conclusions

This Doctoral Thesis is entitled Application of Illumination and Image Processing Techniques for the Detection and Measurement of Lesions.

The general objective of the thesis is the development of a methodology of visual inspection and registration of autofluorescence images for the improvement in the early diagnosis of a) the oncological condition Squamous Epidermoid Carcinoma and b) the improvement in the quantification and objective temporal characterization of the dermatological disease Acne Vulgaris.

The development of the Thesis began with a bibliographic analysis of the use of autofluorescence in the detection of Squamous Epidermoid Carcinoma. A complete analysis was made of the studies that described the fluorescent behavior of the oral mucosa, of the commercial instruments that analyzed it and of the studies that evaluated and validated the use of the commercial instruments. From the previous bibliographic analysis it was found that all the works analyzed the loss of natural green fluorescence intensity of the oral mucosa for the detection of lesions. In general, the literature evidenced that the use of the current commercial instrumentation presents low sensitivity in the detection of lesions associated with squamous epidermoid carcinoma. In order to improve the sensitivity of the available instrumentation, it was proposed to use and analyze the autofluorescence produced by the hyperkeratosis associated with EEC lesions as a differential parameter. This approach is absolutely original and is a novelty presented in the Thesis. Based on the possibility of analyzing the hyperkeratotic autofluorescence signal, a whole Research Project has been developed in collaboration with the Otorhinolaryngology Unit of the Lluís Alcanyís Hospital in Xàtiva. Approach of an Observational Study.

The Research Project was evaluated by the Ethical Committee for Research with Drugs of the Arnau de Vilanova-Llíria Department. A FAVORABLE OPINION was obtained for the development of the study.

Initially, the definition of the Research Project together with its development in the clinic was proposed as the main objective and work of the Thesis. As a consequence of the appearance of the pandemic caused by COVID-19, the development of the Project was suspended.

At this point the work plan of the Thesis was reconsidered and the application of the autofluorescence imaging technique in the dermatological field was proposed, specifically in the analysis of the pathology Acne Vulgaris.

The previous work was defined as Specific Objective 1 and the specific objectives 2 and 3 of the Thesis were defined, which have been successfully developed and have resulted in several relevant contributions.

Specific Objective 2 defines the validation and development of a methodology based on the use of autofluorescence to improve the processes of diagnosis, follow-up and documentation of lesions caused by the pathology Acne Vulgaris.

The development of Specific Objective 2 has started with the bibliographic analysis of studies that demonstrate the possibility of analyzing the intrinsic fluorescence of Acne Vulgaris lesions to improve the ability to detect and assess the disease. All studies employing autofluorescence have been reviewed to a) improve the visual inspection capability of healthcare personnel and b) allow recording of autofluorescence images on a permanent basis.

On the one hand, the methodologies and techniques described in the previous studies have been reproduced in the laboratory. Images have been obtained with the same characteristics as those described in the published works. The instrumental and methodological capacity we have to record autofluorescence images of the disease has been validated. The validation of the technical capacity and the images obtained in the laboratory are part of the results of the Indexed Publication 1 in JCR.

On the other hand, from the review of the studies that propose the capture of fluorescence images of Acne, a general problem has been identified in the current methodology for recording autofluorescence of Acne. In the images obtained, the infected spots appear in the yellow-orange chromatic range. This definition is subjective and does not allow to clearly delimit a discriminatory threshold.

Thus, a new methodology (novelty of the Thesis) is proposed that limits and restricts both the sources of illumination and the range of capture and recording of Acne autofluorescence images. Based on this proposed methodology, images have been recorded on which the infected lesions are objectively identified. A technique and illumination/filtering combination has been developed that captures red fluorescence more accurately and eliminates the subjectivity of selecting a chromatic threshold for lesion classification. The images obtained with this methodology are part of the results of the Indexed Publication 2 in JCR.

Specific Objective 3 proposes the development of an algorithm for objective quantification of Acne Vulgaris disease on autofluorescence images of the same.

On the one hand, we have reviewed the literature describing the current management of Acne Vulgaris disease, how it is diagnosed, how the degree of severity of the disease is assessed and how the temporal progression of the disease is analyzed. From the above analysis, a main conclusion has been obtained: there is no objective methodology for quantification and staging of the disease.

On the other hand, we have reviewed all the literature on the development of acne vulgaris image segmentation algorithms applied to any image registration modality, not only applied to fluorescence images. This review has been structured in the form of a review paper that we intend to publish in the near future.

There is a clear need for a standard and objective technique and methodology to define the stage and degree of the disease. Thus, the need to develop an image recording technique together with algorithms for automatic analysis of the lesions is supported.

Two fluorescence image segmentation algorithms have been developed:

- A first algorithm based on machine learning techniques (clustering and k-means). This algorithm has been validated on fluorescence images recorded with the methodology used in the existing literature. The algorithm presents an efficiency in the detection and counting of infected lesions of 90%. Together with other contributions, the algorithm and its results have been presented in JCR Indexed Publication 1.

- A second algorithm based on the application of the Hough's Transformed Circular Function. This algorithm has been validated on the fluorescence images recorded with the proprietary methodology proposed in the Thesis. The algorithm allows to perform an automatic count of the number of infected points. The sensitivity of the algorithm is about 95%. Together with other results, the algorithm has been presented in the JCR Indexed Publication 2.

We are therefore faced with a new way of recording fluorescence images that, when processed by the proposed algorithms, result in a standardized and objective technique for quantification and evaluation of the disease, which allows the effectiveness of treatments to be evaluated.

When developing the algorithm based on the application of the Circular Hough Transform Function, we found the need to define a parameter or sensitivity factor in MatLab. The value of this parameter, until now, was defined empirically. We have developed a methodology for the AUTOMATIC calculation of the optimal S factor for each image to be processed with the Circular Hough Transform Function. The methodology to obtain the parameter value automatically has been described in the JCR Indexed Publication 2.

With all the above, we conclude that the development of the Thesis has achieved the GENERAL OBJECTIVE of the work, as well as the Specific Objectives in their entirety. Improvements in visual inspection methodologies and autofluorescence imaging regsitro in several clinical settings have been provided.

However, it is necessary to continue developing instruments that allow increasing the visualization contrast of lesions and improving the visual inspection processes of biological tissues.

It is also essential to promote and establish the use of these diagnostic support tools in dermatology, as there is currently no protocol in place in clinical practice for documenting patient clinical information.

It is also necessary to reach a consensus and establish a form and criteria for evaluating the degree of severity of Acne Vulgaris objectively and internationally. So far, it is extremely difficult to compare results obtained in studies related to this pathology, since we start from a diagnosis and description of the stage of the disease different in each work.

In summary, the main contributions obtained in the Doctoral Thesis and published are:

1. Development of an observational study with favorable opinion for its execution in clinic. Proposal of autofluorescence of hyperkeratosis as a diagnostic parameter of squamous epidermoid carcinoma.
2. Proposal of a methodology and illumination/filtering combination that captures porphyrin red fluorescence accurately and eliminates the subjectivity of selecting a chromatic threshold in the classification of lesions.
3. Development of a segmentation algorithm based on machine learning that on conventional fluorescence images presents an efficiency of 90%.
4. Development of a segmentation algorithm based on the Hough Transformed Function and that applied on fluorescence images captured with the methodology proposed in (2) presents an efficiency of 95%.
5. Development of a methodology for the AUTOMATIC calculation of the optimal sensitivity factor or S factor for each image to be processed in MatLab with the Circular Hough Transform Function.
6. Updated and publishable review with all the segmentation and classification algorithms used in the processing of Acne Vulgaris images.

The line of future research and that gives continuity to the work described in the Thesis is the development in clinic of the Observational Study described above.

En 2015, las Naciones Unidas hicieron un llamamiento universal con el objetivo de eliminar la pobreza, conservar el planeta y garantizar la paz y prosperidad para todas las personas antes de 2030.

Para ello se definieron los 17 Objetivos de Desarrollo Sostenible.

Cualquier investigación que se desarrolle actualmente debe estar en línea con los Objetivos para el Desarrollo Sostenible y contribuir en la consecución de éstos.

Todo proyecto debe ser planteado y analizado desde el punto de vista de la sostenibilidad.

Los resultados obtenidos en la Tesis pueden suponer ayudar en la implantación de procesos de telemedicina y tele diagnóstico. Estas nuevas modalidades contribuyen en la reducción de consultas y visitas presenciales a consultas y centros médicos, reduciendo el número viajes y desplazamientos que éstas tienen asociadas.

De forma paralela al desarrollo de la Tesis, se ha desarrollado un trabajo que permite valorar y cuantificar la reducción de contaminantes que supondría la implementación de la telemedicina en el ámbito rural.

Aunque este trabajo no se incluye en el compendio de artículos de la Tesis, ha sido de utilidad para valorar desde el punto de vista de la sostenibilidad cuál es el potencial impacto que puede tener el desarrollo de técnicas que fomenten la telemedicina.

Moncho-Santonja, María; Silvia Aparisi-Navarro; Defez Garcia, Beatriz; Peris Fajarnes, Guillermo; A. Davol. (2022) Health care in rural areas: proposal of a new telemedicine program assisted from the reference health centers, for a sustainable digitization and its contribution to the carbon footprint reduction. *Heliyon*, 7 (8), - 10.1016/j.heliyon.2022.e09812

ANEXO 1

Texto completo Publicación 1 indexada JCR. Segmentation Methods for acne vulgaris images: Proposal of a new methodology applied to fluorescence images.

Title: Segmentation methods for acne vulgaris images: Proposal of a new methodology applied to fluorescence images

Authors: Guillermo Peris-Fajarnés, María Moncho Santonja, Beatriz Defez García, Ismael Lengua Lengua

Abstract

Background: Acne vulgaris is one of the most common human pathologies world- wide. Its prevalence causes a high healthcare expenditure. Acne healthcare costs and effects on individuals' quality of life lead to the need of analysing current acne evaluation, treatment and monitoring methods. One of the most common ones is manual lesion counting by a dermatologist. However, this technique has several limitations, such as time spent. That is the reason why the development of new computer-assisted techniques is needed in order to automatically count the acne lesions.

Materials and Methods: Using the fluorescence images, a segmentation algorithm is implemented in MATLAB.

Results: A new counting tool has been obtained that provides a form of objective evaluation of acne vulgaris disease. The effectiveness of the application of the segmentation method is more than 90%, being valid for the follow-up and diagnosis of injuries.

Conclusion: Automated counting of acne lesions has been proposed to solve current limitations of evaluation and monitoring methods for acne vulgaris. It is clear that the use of machine learning algorithms such as k-means enables clinicians to objectively and quickly evaluate the severity of acne.

KEY WORDS

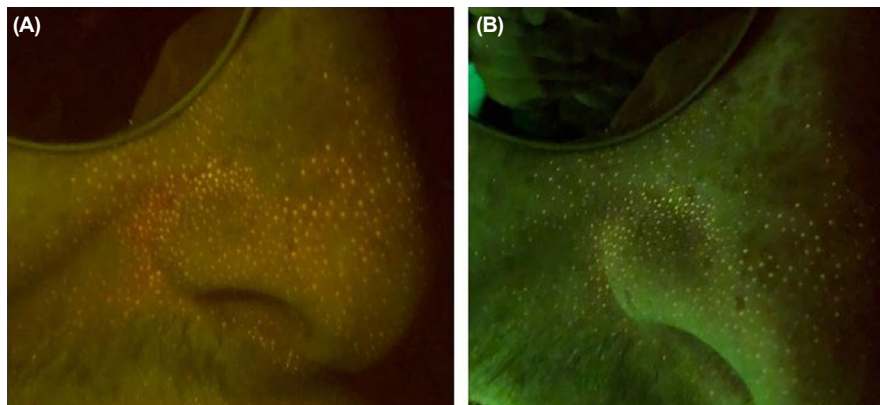
acne vulgaris, dermatology, fluorescence imaging, image processing, image segmentation, machine learning, MATLAB

1 | INTRODUCTION

Acne vulgaris is an inflammatory chronic disease of pilosebaceous units—a pilosebaceous unit is formed by all the hair follicles related to the same sebaceous gland. The main affected regions are face, neck, chest and back. Clinical manifestations are seborrhoea or overproduction of sebum, the presence of non-inflammatory and inflammatory lesions on skin (open and closed comedos, and pustules and papules, respectively), and scars.¹ It is the most common dermatological pathology worldwide.² 85% of adolescents suffer from acne.³

In order to monitor and treat acne properly, a precise and reliable method to establish acne severity is needed.⁴ Currently, there is a wide range of acne grading systems, which shows the lack of a global standard. These systems can be divided into two groups: those based on manual lesion counting and the ones that use a model photography.^{3,4} Several studies have proven lesion counting to be an objective and reliable method.^{4,5}

FIGURE 1 Two of the images captured in the laboratory, pertaining to the same subject. A, Image obtained with a LED lamp and OG-530 filter. B, Image obtained with Wood's light and OG-515 filter



Beyond classical methodologies for the evaluation and monitoring of acne vulgaris, new computer-based techniques—sometimes applied to new image modalities, such as fluorescence images or polarized photography—have appeared to solve current limitations. These limitations include time spent and human errors and lead to an increase of economic costs. The aim of this study is to develop a new methodology to automatically count acne lesions by implementing a segmentation algorithm on fluorescence images.

1.1 | Fluorescence images

One of the characteristics of acne is the colonization of hair follicles by bacteria *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*).^{1,2} Several studies have shown that substances secreted by *P. acnes* called porphyrins are the cause of acne lesions fluorescence.^{6,7} Porphyrins absorb ultraviolet (UV) light and emit red fluorescence in response.^{8,9} Consequently, it is possible to enhance the visualization of acne lesions using fluorescence images of the skin of acne patients.

1.2 | Segmentation methods: background

The authors conducted a systematic review in order to analyse current segmentation methods proposed for acne vulgaris images. A total of 20 studies were found. The review showed that current segmentation methods for acne vulgaris images can be divided into two groups: those algorithms based on classical image processing techniques¹⁰⁻²²—they consist of a series of steps or operations that have to be applied to an image, for instance colour space transformations or contrast modifications. The other group refers to machine learning algorithms.^{18,23-29} There is no preference between one group or another, since nowadays both types of methodologies are being proposed by research groups. In addition, there is a lack of uniformity in the evaluation of results for each study, which makes the comparison of these segmentation methods difficult.

In order to perform segmentation, different image modalities are used, but conventional photographs are the most common modality. Fluorescence images are used in only two studies.^{12,22} This evidences a research gap on segmentation methods for different image modalities.

In this study, the authors hypothesize that fluorescence imaging can be a useful modality to segment and count acne lesions automatically, since it is easy to capture the images and lesions are visually enhanced. The existing methodologies for acne fluorescence images are both based on classical image processing techniques. However, from the analysis of limitations declared on each analysed study, it can be concluded that algorithms based on these techniques cannot be totally automatized, mainly because there are some parameters that need to be manually adjusted.^{13,20-22} That is why in the present work machine learning algorithms are chosen for the implementation of the proposed methodology. Hence, to the best of the authors' knowledge, this is the first study on fluorescence images segmentation using machine learning algorithms for acne vulgaris.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Capture of the images

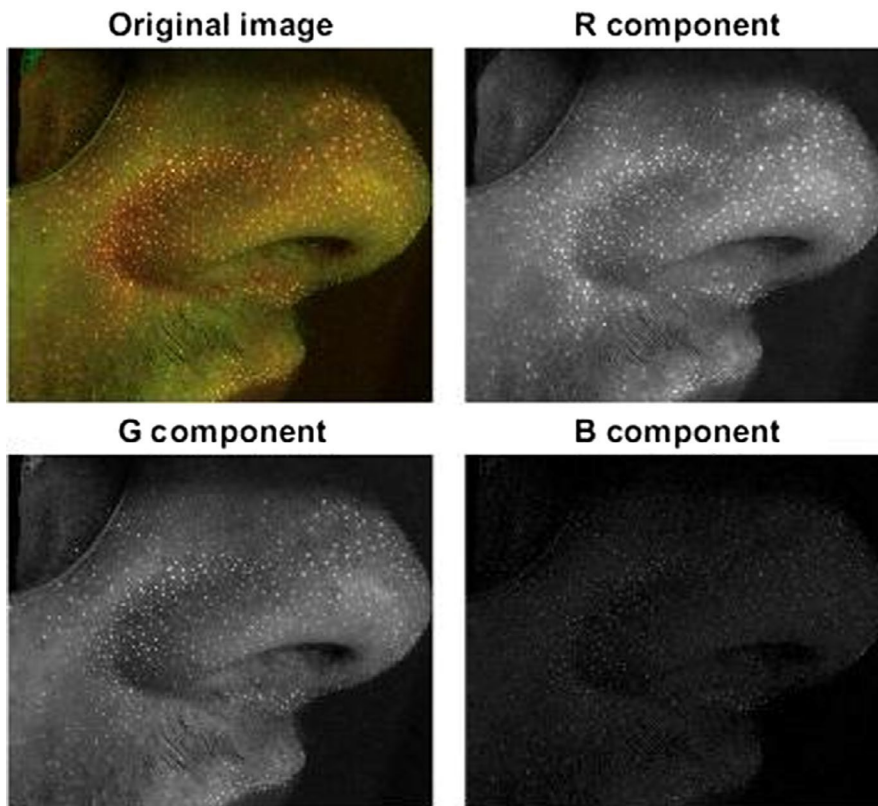
Fluorescence images were obtained in the laboratories of CITG. These were photographs of the face of mild acne patients. Figure 1 shows two of the obtained images.

Two different lamps were used—Wood's lamp and a LED lamp— both emitting UV light. The capture sensor was a standard RGB camera which corresponds to the model of the iPhone X smartphone—with a resolution of 12 megapixels. In order to avoid the most common interferences in this kind of images, two high-pass filters from UQG Optics were used—cut-off wavelengths of 515 nm (OG-515) and 530 nm (OG- 530). It should be mentioned that the wavelength range of interest is 600-650 nm—emission spectrum of porphyrins.³⁰ Therefore, the algorithm was implemented using four types of images: Wood's lamp with 515 nm filter, Wood's lamp with 530 nm filter, LED lamp with 515 nm filter and LED lamp with 530 nm filter.

2.2 | Segmentation algorithm

The segmentation algorithm was implemented using MATLAB R2018b and is based on k-means clustering with automated selection of the desired cluster—the one which contains lesion pixels. The k-means algorithm allows the method to detect acne points without human intervention. There is only one previous step before performing clustering: the selection of the red component of the RGB image. As previously reported, fluorescence emission is red-coloured.

FIGURE 2 R, G and B decomposition of an image obtained using LED lamp and OG-515 filter

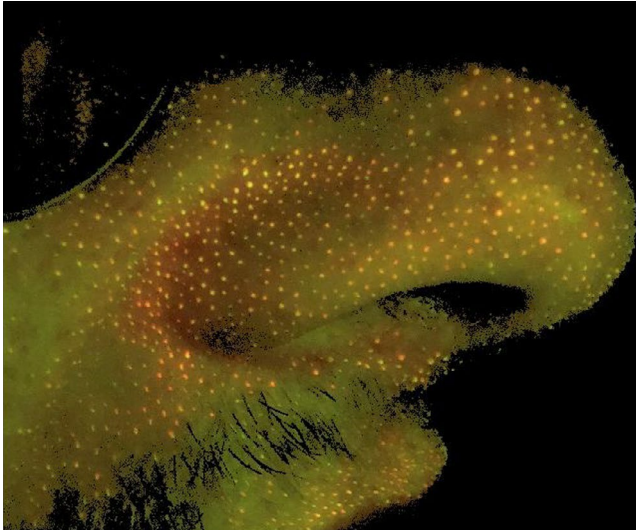


Therefore, as Figure 2 illustrates, the R—red—component of the image provides more information than the rest of the RGB channels, so that they can be removed to improve the performance of the algorithm.

K-means segmentation is performed on the red component of the input image. The number of clusters is two—the one containing background and healthy skin pixels, and the cluster containing pixels identified as lesions. Following the suggestion of [18], nested k-means are executed. In this case, it was found experimentally that the optimal number of segmentations was four, although three nested k-means clustering were sufficient in a few cases. Hence, a second k-means is executed on the resulting image segmented by the previous k-means, but three clusters are formed: a cluster for background and normal skin pixels, another one for lesion pixels, and a third cluster contains those pixels that were wrongly identified as lesions in the previous segmentation. Third and fourth segmentations are also performed with $k = 3$. Figures 3-5 show the segmentation results for the subject of Figure 2.

To completely automatize segmentation, following the approach of [29] for fuzzy c-means algorithm, an intelligent selection of the desired cluster is implemented. This selection is based on the intensity levels of pixels in the image, so that the ones with the highest intensity values correspond to lesions, since lesions' fluorescence is red and the algorithm works with the red component.

FIGURE 3 Resulting image after the first clustering with k-means



Hence, the algorithm looks for the cluster whose centroid has the highest intensity value.

3 | RESULTS

Once segmentation is performed, the algorithm is capable of counting the detected lesions automatically and indicates the number of lesions as an output parameter. Therefore, the implemented algorithm segments the image in order to detect acne lesions and finally demarks and counts these lesions automatically.

FIGURE 4 Second (left) and third (right) segmentations. As it can be seen, the error decreases

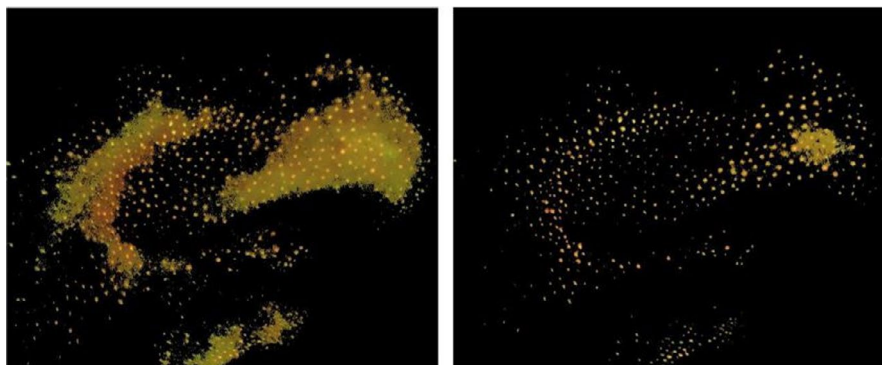


FIGURE 5 Final image, after the last segmentation (fourth k-means)

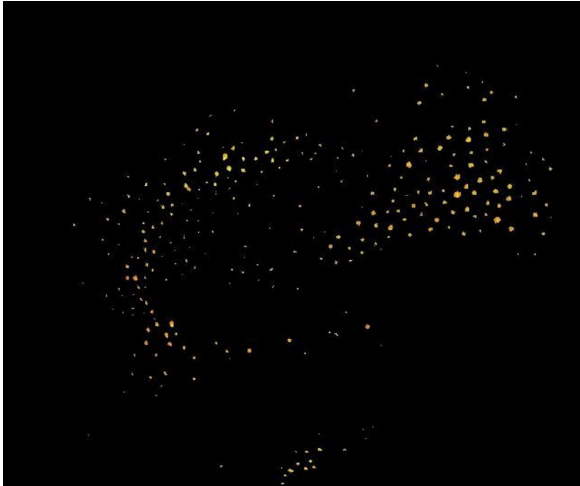


FIGURE 6 Input (left) and output (right) images with demarked lesions in red. A, Image obtained using LED lamp and OG-515 filter. B, Image obtained with LED lamp and OG-530 filter

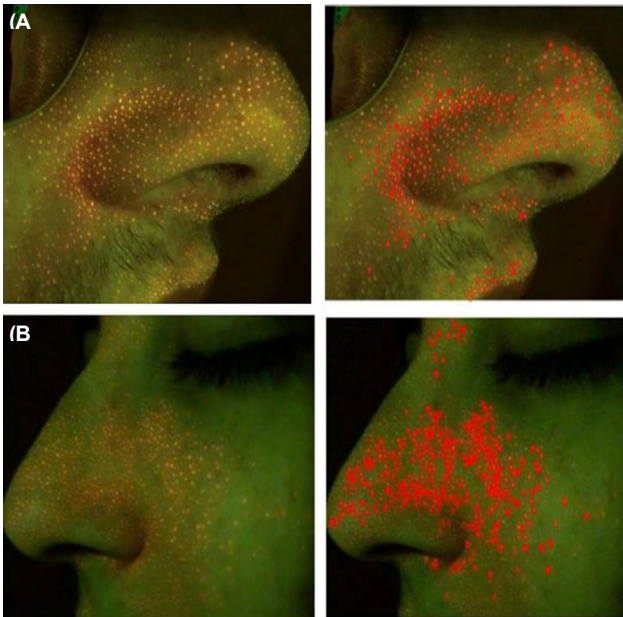


Figure 6 shows the input and output images for two subjects.

3.1 | Validation of the algorithm

After the analysis of 54 processed images, a maximum discrepancy between the number of points counted by the experts and the number of points resulting from the application of the algorithm of 11.2% has been obtained. In some cases, the percentage of variation between manual and automatic counting did not exceed 4%.

The discrepancy between the number of injuries identified by the experts and the number of injuries obtained with the algorithm can be the cause of two main factors.

First, for the different appreciation of colour by each expert. Since the lesions share a regular morphology with the rest of uninfected pores, the detection of anomalies results from a colorimetric assessment.

Second, the algorithm can detect possible image noise points as injuries.

4 | CONCLUSION

Automated counting of acne lesions has been proposed to solve current limitations of evaluation and monitoring methods for acne vulgaris. It is clear that the use of machine learning algorithms such as k-means enables clinicians to objectively and quickly evaluate the severity of acne.

We are faced with a new tool that allows objective and quantified monitoring of the disease. In addition, this tool is a new methodology for evaluating the efficacy of pharmacological treatments in lesions, since the count of the number of conditions allows time series to be made and the decrease or appearance of new lesions to be compared.

Furthermore, it has been proven that fluorescence imaging is a useful modality to easily segment and detect acne lesions.

R E F E R E N C E S

1. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet*. 2012;379(9813):361-372.
2. Zouboulis CC. Acne as a chronic systemic disease. *Clin Dermatol*. 2014;32(3):389-396.
3. Ramli R, Malik AS, Hani AFM, et al. Acne analysis, grading and computational assessment methods: an overview. *Skin Res Technol*. 2012;18(1):1-14.
4. Becker M, Wild T, Zouboulis CC. Objective assessment of acne. *Clin Dermatol*. 2017;35(2):147-155.
5. Lucky AW, Barber BL, Girman CJ, et al. A multirater validation study to assess the reliability of acne lesion counting. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35(4):559-565.
6. Patwardhan SV, Richter C, Vogt A, et al. Measuring acne using Coproporphyrin III, Protoporphyrin IX, and lesion-specific inflammation: an exploratory study. *Arch Dermatol Res*. 2017;309(3):159-167.
7. Xu DT, Yan JN, Liu W, et al. Is Human Sebum the Source of Skin Follicular Ultraviolet-Induced Red Fluorescence? A Cellular to Histological Study. *Dermatology*. 2018;234:43-50.
8. Borelli C, Merk K, Schaller M, et al. In vivo porphyrin production by *P. acnes* in untreated acne patients and its modulation by acne treatment. *Acta Derm Venereol*. 2006;86(4):316-319.
9. Youn SW, Kim JH, Lee JE, et al. The facial red fluorescence of ultraviolet photography: is this color due to *Propionibacterium acnes* or the unknown content of secreted sebum? *Skin Res Technol*. 2009;15(2):230-236.

10. Ramli R, Malik AS, Hani AFM, et al. Identification of acne lesions, scars and normal skin for acne vulgaris cases. In: 2011 National Postgraduate Conference, Perak, Malaysia, 2011. pp. 1-4. Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE), New York, USA.
11. Chen DH, Chang TR, Cao RJ. The development of a skin inspection imaging system on an Android device. In: 7th International Conference on Communications and Networking in China, Kunming, China, 2012. pp. 653-658. Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE), New York, USA.
12. Khongsuwan M, Kiattisin S, Wongseree W, et al. Counting number of points for acne vulgaris using UV fluorescence and image processing. In: The 4th 2011 Biomedical Engineering International Conference, Chiang Mai, Thailand, 2012. pp. 142-146. Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE), New York, USA.
13. Humayun J, Malik AS, Belhaouari SB, et al. Localization of acne lesion through template matching. In: 2012 4th International Conference on Intelligent and Advanced Systems (ICIAS2012), Kuala Lumpur, Malaysia, 2012. Vol.1, pp. 91-94. Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE), New York, USA.
14. Liu Z, Zerubia J. Towards automatic acne detection using a MRF model with chromophore descriptors. In: 21st European Signal Processing Conference (EUSIPCO2013), Marrakech, Morocco, 2013. pp. 1-5. Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE), New York, USA.
15. Min S, Kong HJ, Yoon C, et al. Development and evaluation of an automatic acne lesion detection program using digital image processing. *Skin Res Technol.* 2013;19(1):e423-e432.
16. Malik AS, Humayun J, Kamel N, et al. Novel techniques for enhancement and segmentation of acne vulgaris lesions. *Skin Res Technol.* 2014;20(3):322-331.
17. Chantharaphaichi T, Uyyanonvara B, Sinthanayothin C, et al. Automatic acne detection for medical treatment. In: 2015 6th International Conference of Information and Communication Technology for Embedded Systems (IC-ICTES), Hua-Hin, Thailand, 2015. pp. 1-6. Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE), New York, USA.
18. Alamdari N, Tavakolian K, Alhashim M, et al. Detection and classification of acne lesions in acne patients: A mobile application. In: 2016 IEEE International Conference on Electro Information Technology (EIT), Brookings, South Dakota, 2016. pp. 0739-0743. Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE), New York, USA.
19. Kittigul N, Uyyanonvara B. Automatic acne detection system for medical treatment progress report. In: 2016 7th International Conference of Information and Communication Technology for Embedded Systems (IC-ICTES), Bangkok, Thailand, 2016. pp. 41-44. Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE), New York, USA.
20. Budhi GS, Adipranata R, Gunawan A. Acne Segmentation and Classification using Region Growing and Self-Organizing Map. In: 2017 International Conference on Soft Computing, Intelligent System and Information Technology (ICSITT), Bali, Indonesia, 2017. pp. 78-83. Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE), New York, USA.

21. Maroni G, Ermidoro M, Previdi F, et al. Automated detection, extraction and counting of acne lesions for automatic evaluation and tracking of acne severity. In: 2017 IEEE Symposium Series on Computational Intelligence (SSCI), Honolulu, Hawaii, 2017. pp. 1-6. Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE), New York, USA.
22. Son T, Han B, Jung B, et al. Fluorescent image analysis for evaluating the condition of facial sebaceous follicles. *Skin Res Technol.* 2008;14(2):201-207.
23. Fujii H, Yanagisawa T, Mitsui M, et al. Extraction of acne lesion in acne patients from multispectral images. In: 2008 30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Vancouver, BC, Canada, 2008. pp. 4078-4081. Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE), New York, USA.
24. Ramli R, Malik AS, Hani AFM, et al. Segmentation of acne vulgaris lesions. In: 2011 International Conference on Digital Image Computing: Techniques and Applications, Noosa, QLD, Australia, 2011. pp. 335-339. Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE), New York, USA.
25. Madan SK, Dana KJ, Cula O. Learning-based detection of acne-like regions using time-lapse features. In: 2011 IEEE Signal Processing in Medicine and Biology Symposium (SPMB), Brooklyn, New York, 2011. pp. 1-6. Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE), New York, USA.
26. Arifin MS, Kibria MG, Firoze A, et al. Dermatological disease diagnosis using color-skin images. In: 2012 International Conference on Machine Learning and Cybernetics, Xian, China, 2012. Vol.5, pp. 1675-1680. Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE), New York, USA.
27. Chang CY, Liao HY. Automatic facial spots and acnes detection system. *J Cosmet Dermatol Sci Appl.* 2013;3(01):28.
28. Malik AS, Ramli R, Hani AFM, et al. Digital assessment of facial acne vulgaris. In: 2014 IEEE International Instrumentation and Measurement Technology Conference (I2MTC) Proceedings, Montevideo, Uruguay, 2014. pp. 546-550. Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE), New York, USA.
29. Khan J, Malik AS, Kamel N, et al. Segmentation of acne lesion using fuzzy C-means technique with intelligent selection of the desired cluster. In: 2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), Milan, Italy, 2015. pp. 3077-3080. Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE), New York, USA.
30. Wagnieres GA, Star WM, Wilson BC. In vivo fluorescence spectroscopy and imaging for oncological applications. *Photochem. Photobiol.* 1998;68(5):603-632.

ANEXO 2

Texto completo Publicación 2 indexada JCR Hough Transform Sensitivity Factor Calculation Model Applied to the Analysis of Acne Vulgaris Skin Lesions.

Title: Hough Transform Sensitivity Factor Calculation Model Applied to the Analysis of Acne Vulgaris Skin Lesions

Authors: María Moncho Santonja, Bàrbara Micó-Vicent, Beatriz Defez, Jorge Jordán, Guillermo Peris Fajarnés

Abstract: The number of infectious spots or pathological structures recorded on dermatological images is a tool to aid in the diagnosis and monitoring of disease progression. Dermatological images for the detection and monitoring of the evolution of acne infections are evaluated globally, comparing whether the increase or decrease in infectious lesions appearing on an image is significant. This evaluation method is only indicative since its accuracy is low. The accuracy problem could be improved by an exact count of the number of structures and spots appearing on the image. The mathematical function circular Hough transform (CHT) function implemented in MATLAB is here applied to develop a procedure for counting these structures. CHT has been used in the recognition of benign and distorted red blood cells, in the detection of pellet sizes in industrial processes and in the automated detection and morphological characterization of breast tumor masses from infrared images, as well as for the detection of brain aneurysms and use in magnetic resonance imaging. The sensitivity factor is one of the many parameters required to feed the CHT algorithm. Its choice is unclear as there is no proper methodology to select an optimum value suitable for each image. In this work, a procedure for determining the optimal value of the sensitivity factor is proposed. The approach is validated by comparison with the results of the manual counting of the points (ground truth).

Keywords: circular Hough transform function; image processing; statistics; sensitivity; MATLAB; dermatological images

1. Introduction

To date, there is no standardized way of monitoring the evolution of the pathology caused by acne vulgaris infection. Although the best way of monitoring is to count the number of infected pores appearing on the skin, this is not usually performed in dermatological clinics. In addition, it has been shown that infected spots have a different fluorescence than pores that appear to be infected but are not.

The circular Hough transform function (CHT) is one of the most robust spot detection and counting algorithms available, but for its correct implementation it is necessary to choose a sensitivity factor, which until now has been chosen randomly or empirically.

In the present study, an automated way of choosing the optimal sensitivity factor for the algorithm and for each image to be processed is developed. All this is studied on fluorescence images of the disease.

As a result, we obtain an algorithm that provides us with the optimal sensitivity factor for counting the number of infected points that appear in fluorescence images processed with the CHT function.

Until now, the implementation of the Hough transform function in MATLAB had as a weak point the choice of the optimal sensitivity factor. This problem is solved in the present work and will allow the algorithm to be applied accurately by the entire scientific community.

When monitoring the course of a pathological processes in dermatology, such as acne infections [1], it is common to record images of the control [2].

The structures of interest that are analyzed in the dermatological images studied in this article have circular or quasi-circular shapes. It is therefore interesting to study the application of CHT in the processing of monochromatic dermatological images.

The CHT function is implemented in the MATLAB software, within the Image Processing Toolbox. This function has different input arguments such as radius or maximum and minimum diameter of the structures to be detected, background shape (brightness–blackness), etc.

Of all the input arguments, and as described below, one of the most difficult parameters to choose for the application of this function is the sensitivity factor S . This factor has values in the range (0–1). The closer we get to the value 1, the more faint and partially obscured circles the algorithm can detect, but at the same time the risk of false detection increases. With the same sensitivity factor value, we do not obtain the same results in two different images and, therefore, the choice of an optimal value for each image to be processed is important. Thus far, this value has been chosen empirically [3], through trial and error stack overflow.

As this way of choosing has proved to be inefficient and imprecise, and as the need to determine the optimum value for processing each image is evident, a methodology is proposed that allows a standardized and automated way of finding an optimum value for each image to be processed and analyzed. The possibility of quickly and automatically quantifying the number of structures that appear in medical images has been studied in works such as [4], where different segmentation algorithms are proposed. In [4], an algorithm for the recognition and quantification of cells present in different histological slices is proposed. In [5] it is used circle Hough transform to analyze immune responses by quantifying the amount of cytokine secreted by cells. ELISpot and FluoroSpot images were analyzed. [2] used the circle Hough transform for cell detection in blood samples. [3] used CHT for femoral head detection in perthes MR slices. [6] used CHT for the detection of abdominal aortic aneurysm automatically.

Although segmentation of medical images is addressed in many studies as [4,5,7,8,9,10,11,28], and segmentation of elements in inhomogeneous images is achieving very good results as in [12,13,14,15,16,29,31]. [16], quantification of the exact number of points in a dermatological image is a problem that has not been solved efficiently. In this paper, CHT is applied to count the number of points in dermatological images and the algorithm is implemented in MATLAB. The main problem with this algorithm is the choice of the optimal sensitivity factor for each image. From a given sensitivity factor, the detection of dots increases exponentially, the latter being the optimal factor for achieving a correct count.

As mentioned above, for each image we obtain several sensitivity factors, one of which gives us the highest precision in the point count. For each image, consecutive sensitivity factors are evaluated and for each sensitivity factor a number of points is obtained. The behaviour of the data is as follows: from one sensitivity factor onwards, the number of points counted increases exponentially. This last sensitivity factor (before the exponential increase) is the optimum for the application of the algorithm.

The values of the sensitivity factor and the corresponding number of points obtained have been plotted on a cartesian graph (X,Y). A sharp change in the slope of the graph was observed when the number of points started to grow exponentially.

To choose the optimal sensitivity factor, a statistical methodology presented in studies such as [30] has been used. The behaviour of the slope change can be modelled by choosing the mathematical equation according to the visual aspect of the XY plot or by knowing the expected behaviour. In this study, the optimal point of the sensitivity factor will be sought by analysing a change in slope. An algorithm for choosing the optimal sensitivity factor is proposed.

2. Background

2.1. Basic Idea of Circular Hough Transform Function (CHT)

Hough in 1962 proposed the representation of a line in space (r, Θ) , so that straight lines could be detected in an image. Subsequently, this transform was extended to the detection of regular shapes. Practical cases of application of the Hough transform (HT) for linear elements can be found in line detection in low-level vision systems [17] and in the detection of straight lines in images with optimized algorithms [18].

The circular Hough transform (CHT) function is derived from the Hough transform (HT) for linear object detection. CHT is based on the same principle: a point (x,y) is represented by a curve in space (r, Θ) [19].

The equation of a circle answers to

$$(x - a)^2 + (y - b)^2 = r \tag{1}$$

Now, each centroid of circle (a, b) will be represented on a surface in the space (a, b, r) where r is the radius of the circle.

The circle is thus defined by three parameters and, consequently, the parameter space will have three dimensions. A circle in image-gen-space will be a point in parameter space [20].

The parameter space is defined in each case by the shape of the object of interest to be detected in an image [21].

For each contour pixel there is a family of circumferences passing through that pixel and given by the parametric representation of circles

$$x = a + r^* \cos (t) \tag{2}$$

$$y = b + r^* \sin (t) \tag{3}$$

The angle t is evaluated in $0-360^\circ$.

The algorithm is based on a voting accumulation system [22]. Each contour pixel votes for all possible circumferences passing through that pixel. If a point appears in the parameter space that has accumulated many votes, the parameters of that point are interpreted as corresponding to the circle that passes through a large number of contour points [20].

Thanks to the cumulative voting system (maximum likelihood election) the CHT function is robust to noise and to the lack of data for some incomplete circles.

2.2. CHT in Matlab

CHT is implemented in the MATLAB software, ToolBox Image Segmenter in the function `imfindcircles` so that the parameters to be entered are the minimum and maximum diameter of the circular objects to be identified and a sensitivity factor, among others.

The sensitivity factor represents the minimum quality threshold of elements classified as circles. The value of the sensitivity factor must be in the range (0–1), the default being 0.85. With the same value of this factor applied to different images, the results obtained differ completely. By increasing the value of the factor, it will be possible to classify elements less defined in contour and elements less defined in contrast of intensity values with respect to their adjacent pixels [23]. As mentioned above, as the sensitivity factor value approaches 1, more faint and partially obscured circles can be detected with the algorithm, but the risk of false detection of elements also increases.

The main problem encountered is that there is no mathematical formula or method that allows a choice of the factor value that corresponds to an optimal performance of the algorithm. Thus far, the optimal value of the sensitivity factor has only been found empirically [24]. There is no methodology to automatically select an optimal value for each image to be processed. Therefore, we propose here a procedure for determining this value. The approach will be validated by comparison with the results of the manual counting of the points (groundtruth).

3. Material and Methods

MATLAB software version 2018b licensed by the Universitat Politècnica de València was used to process the images and implement the methodology for the automatic selection of the optimal value of the sensitivity factor. Hardware was PC Lenovo L380 Yoga.

The processed images were in raw format and the color model was monochromatic. The images were taken by illuminating the skin with ultra-violet light that activated the fluorescence of the lesions [25]. The fluorescence of infected lesions is caused by the bacterium *Propionibacterium Acnes* [26].

The images were taken with a SCHOTT RG610 high-pass optical filter placed in front of the sensor. The sensor was an IphoneX camera. As we only recorded the signal in the red range, the images were taken in monochromatic mode.

The groundtruth images used by the manual evaluators to count the points were printed on a Ricoh Aficio MP2550 laser printer with monochrome printing mode and 600×600 dots per inch resolution.

The manual dot counting was carried out by five different evaluators from the Centre for Research in Graphic Technologies of the Universitat Politècnica de València.

The methodology is described with reference to one of the images analyzed, Figure 1.

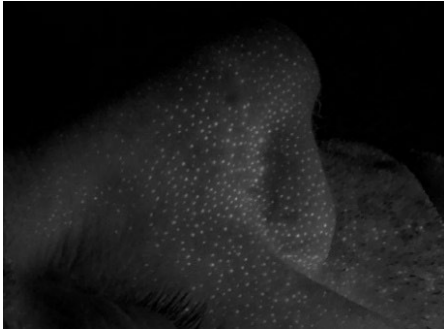


Figure 1. Image of detection of infectious presence of *Propionibacterium acnes*.

A small algorithm has been created that works in the form of a loop that for each image to be processed, applies consecutive sensitivity factors with an increment of 0.01, and for each one of these it registers the number of points detected in the binary image that the function automatically creates to carry out the count. The final output of the algorithm is a file with the number of points associated with each sensitivity factor for which the circular structure count has been performed. The algorithm will work for sensitivity factors between 0.81–0.82 up to a maximum of 0.96. Sensitivity values (S_{factor}) exceeding the limits of the range (0.81–0.96) have in no case (previous tests) given valid counts.

As mentioned, with the CHT algorithm implemented in MATLAB, the image will be processed by giving the sensitivity factor S values from 0.82 to 0.96 in 0.01 increments. As a result, a binary image (BW) will be obtained from which the number of identified points will be counted.

To count the number of elements identified by the algorithm, the function implemented in MATLAB `bwlabeln` is used, the input parameter of the function being the BW image obtained from `imfindcircles`.

The number of points detected associated with each sensitivity S_{factor} is recorded. With the different values of the number of points obtained, a new parameter (W) is calculated.

For each image, the algorithm is evaluated under different S_{factors} . Table 1 shows the number of points for different S_{factor} . Then, for each S_{factor} that the algorithm evaluates, we obtain a number of points and a W . For each image evaluated, we obtain a set of data that are represented in the fitting model and from this model we choose the value of the S_{factor} under which the algorithm obtains a better count of the infected points.

For example, in Table 2 we can see how for each S_{factor} a number of points and a W are associated.

Table 1. Number of points detected for each S_{factor} .

S_{factor}	Number of Points
0.82	403
0.83	403
0.84	471
0.85	605
0.86	605
0.87	657
0.88	708
0.89	787
0.9	877
0.91	945
0.92	966
0.93	1001
0.94	1087
0.95	1182
0.96	1279

$$W = \frac{NP_i}{NP_{max} - NP_i} \quad (4)$$

NP_i = number of points for each sensitivity value.

NP_{max} = maximum number of points for maximum sensitivity value.

3.1. Statistical Analysis

Each W value will therefore be associated with a particular sensitivity factor S . The set of sensitivity factors S together with the respective associated W will be plotted as in Figure 3a. As can be seen in Figure 2, a theoretical graphical representation with differentiable trend intervals is obtained. Thus, at the point on the graph where we find the beginning of an exponential interval, we will find the value of S that will be close to the optimum. Once the results of the count are obtained, the data will be fitted to a mathematical model with change of slope (SPLINE) so that the selection of the optimal point S will coincide with the X_R value that provides the best fit to the model in terms of R^2 and significance.

The theoretical slope change equation (SPLINE) is

$$Y = \beta_0 + \beta_1 * X + \beta_2 * D(X - X_R) + U \quad (5)$$

where:

Y = The dependent variable of the model.

β_0 = The independent coefficient. Represents the value of Y variable when the variable X is zero.

β_1 = The coefficient that accompanies the X variable. Represents the first slope of the model and measures the increase in the variable Y when the X increases one unit.

X = The independent variable of the model.

β_2 = The coefficient that accompanies the Dummy variable. Difference in the increase in the variable Y when one unit of the variable X is increased while $X \leq X_R$ with respect to when $X > X_R$.

D = Dummy variable that takes a value of 0 when $X \leq X_R$, and a value of 1 when $X > X_R$.

X_R = The node from which the slope of the line will change.

U = The perturbation of the model. Represents the variables that do not appear in the model and that can affect the dependent variable Y .

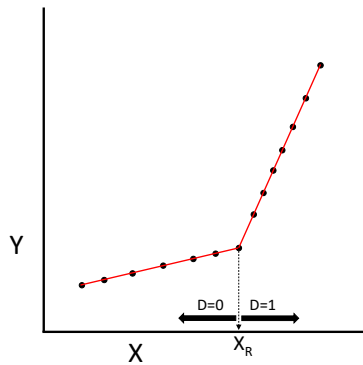


Figure 2. Representation of theoretical slope change (SPLINE), the data have been simulated.

Applied to the variables we are working with, this would be

$$W = \beta_0 + \beta_1 * S_{\text{factor}} + \beta_2 * D(S_{\text{factor}} - S_{\text{factorR}}) + U \quad (6)$$

where:

W = The dependent variable of the model.

S_{factor} = The independent variable of the model.

D = Dummy variable that takes a value of 0 when $S_{\text{factor}} \leq S_{\text{factorR}}$, and a value of 1 when $S_{\text{factor}} > S_{\text{factorR}}$.

S_{factorR} = The node from which the slope of the line will change.

Table 2. Model fit for choice of S_{factor} in Trial 1.

	S_{factorR}	0.81	0.82	0.83	0.84	0.85	0.86	0.87	0.88	0.89	0.9	0.91	0.92	0.93	0.94	0.95
	NP	-	403	471	549	605	657	708	754	787	877	945	966	1001	1087	1182
Trial 1	W	-	0.460	0.583	0.752	0.898	1.056	1.240	1.436	1.600	2.182	2.829	3.086	3.601	5.661	12.190
	R^2	-	-	94.10	95.26	96.46	97.62	98.64	99.39	99.56	98.16	96.06	94.74	-	-	-
	Signif.	-	-	X	X	X	X	✓	✓	✓	✓	✓	X	-	-	-

X, any p -value ≥ 0.05 then the model is not valid; ✓, all the p -values < 0.05 then the model is significant.

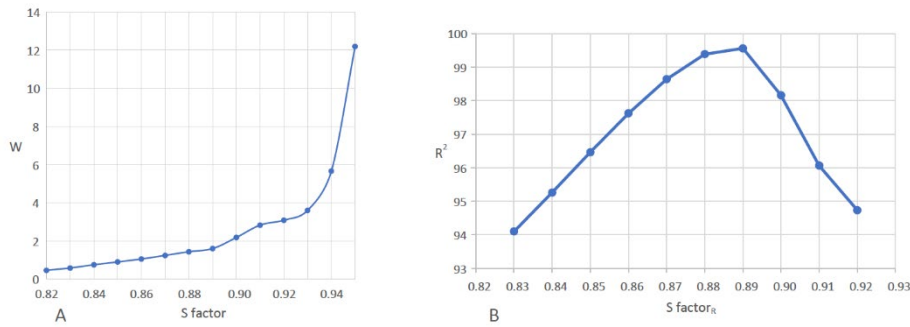


Figure 3. Study of the first case corresponding to Figure 1. **(A)** Representation of W as a function of S_{factor} values. **(B)** Evolution of the model fit as a function of S_{factorR} .

Table 2 shows the experimental data obtained for the trial 1 and the results for the fitting model. Every pair of R^2 and significance analysis were obtained using Equation 6, choosing each time the value of S_{factorR} that appears in the upper part of this pair. By means of the analysis of variance, the significance of the model and its parameters are checked, and by means of the coefficient of determination R^2 , the fit of the model is evaluated. Subsequently, the results of S_{factorR} vs. R^2 are plotted and the value corresponding to the highest R^2 are assigned as the optimum point of S_{factor} , which in the graph appears at the highest point, as can be seen in Figure 3b.

3.2. Flowchart

In Figure 4 it is shown the global process for obtaining the optimal S_{factor} . For each image, the algorithm is evaluated under different S_{factors} . For each S_{factor} that the algorithm evaluates, we obtain a number of points and a W . For each image evaluated, we obtain a set of data that are represented in the fitting model and from this model we choose the value of the S_{factor} under which the algorithm obtains a better count of the infected points.

For example, in Table 2 we can see how for each S_{factor} a number of points and a W are associated.

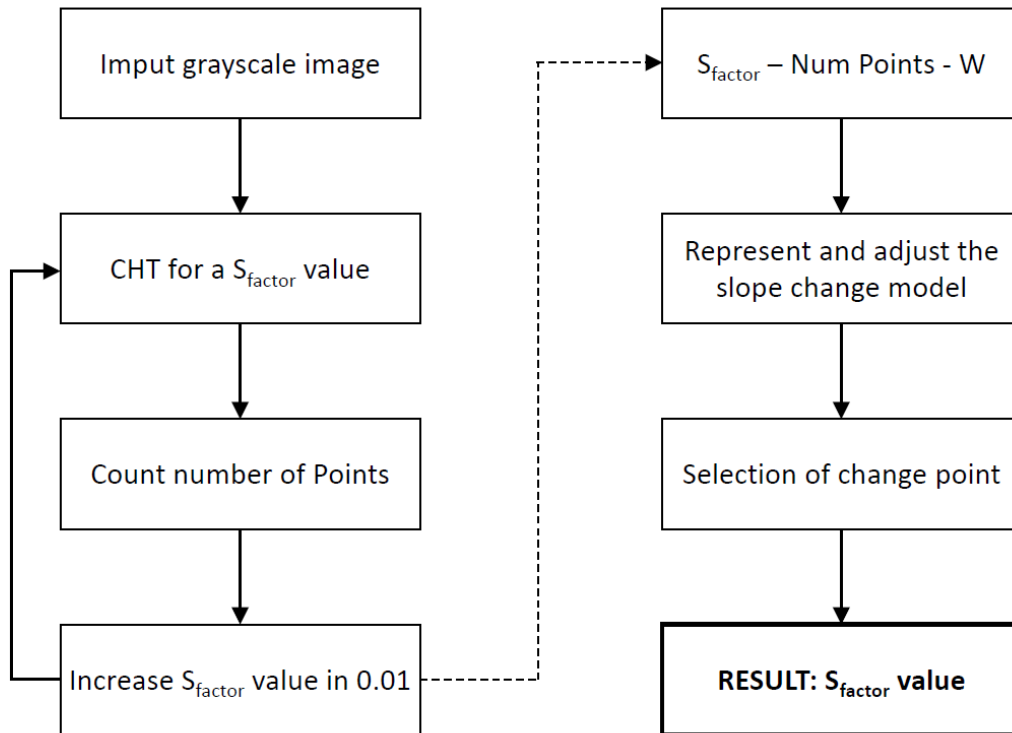


Figure 4. Process algorithm to determine the optimal Sfactor.

4. Results and Discussion

Six different dermatological images shown in Figure 5 were analysed using the proposed methodology. Five different subjects were selected for manual counting of infectious spots on the images.

As we can see, we have produced a method that significantly improves and standardizes the process of choosing the S_{factor} . This improvement translates directly into:

- An increase in the final precision in the counting of points by applying CHT.
- Being an objective method, it allows the results of the algorithm to be compared with other point counting algorithms.

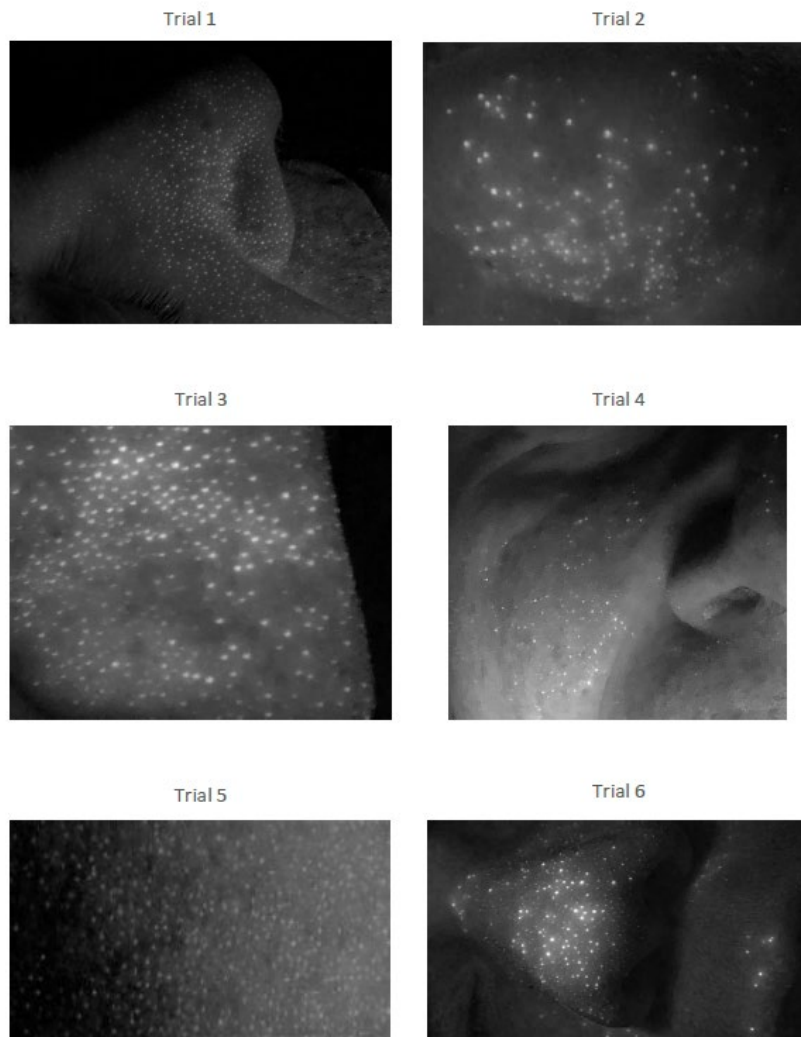


Figure 5. Image of detection of infectious presence of *Propionibacterium Acnes* for 6 patients.

With the results obtained from the previous tests, Table 3 and Figure 6 and 7, together with the data obtained from a manual point count of the processed images (groundtruth), a correspondence factor has been obtained.

Table 3. Model fitting for choice of S_{factor} in the 6 patients.

Trial 1	S_{factorR}	-	0.82	0.83	0.84	0.85	0.86	0.87	0.88	0.89	0.9	0.91	0.92	0.93	0.94	0.95
	NP	-	403	471	549	605	657	708	754	787	877	945	966	1001	1087	1182
	W	-	0.460	0.583	0.752	0.898	1.056	1.240	1.436	1.600	2.182	2.829	3.086	3.601	5.661	12.190
	R^2	-	-	94.10	95.26	96.46	97.62	98.64	99.39	99.56	98.16	96.06	94.74	-	-	-
	Signif.	-		X	X	X	X	✓	✓	✓	✓	✓	X	-	-	-
Trial 2	S_{factorR}	0.81	0.82	0.83	0.84	0.85	0.86	0.87	0.88	0.89	0.9	0.91	-	-	-	-
	NP	187	205	220	236	256	285	320	378	471	662	985	-	-	-	-
	W	0.234	0.263	0.288	0.315	0.351	0.407	0.481	0.623	0.916	2.050	-	-	-	-	-
	R^2	-	91.71	94.03	96.36	98.30	99.15	98.15	-	-	-	-	-	-	-	-
	Signif.	-	X	X	X	✓	✓	✓	-	-	-	-	-	-	-	-
Trial 3	S_{factorR}	0.81	0.82	0.83	0.84	0.85	0.86	0.87	0.88	0.89	0.9	-	-	-	-	-
	NP	298	319	360	396	454	521	618	746	1015	1271	-	-	-	-	-
	W	0.306	0.335	0.395	0.453	0.556	0.695	0.946	1.421	3.965	-	-	-	-	-	-
	R^2	-	87.09	90.64	94.23	97.12	98.81	96.71	-	-	-	-	-	-	-	-
	Signif.	-	X	X	X	✓	✓	✓	-	-	-	-	-	-	-	-
Trial 4	S_{factorR}	-	0.82	0.83	0.84	0.85	0.86	0.87	0.88	0.89	0.9	0.91	0.92	0.93	-	-
	NP	-	47	65	108	140	167	198	253	323	430	571	688	859	-	-
	W	-	0.058	0.082	0.144	0.195	0.241	0.300	0.417	0.603	1.002	1.983	4.023	-	-	-
	R^2	-	-	93.71	94.74	96.19	98.00	99.55	98.59	-	-	-	-	-	-	-
	Signif.	-	-	X	X	X	✓	✓	✓	-	-	-	-	-	-	-
Trial 5	S_{factorR}	-	0.82	0.83	0.84	0.85	0.86	0.87	0.88	0.89	0.9	0.91	0.92	0.93	0.94	0.95
	NP	-	208	255	307	347	386	405	427	443	479	508	525	545	596	635
	W	-	0.423	0.573	0.781	0.983	1.229	1.373	1.564	1.724	2.167	2.646	3.000	3.516	5.731	9.769
	R^2	-	-	96.42	96.91	97.42	97.98	98.72	99.42	99.91	99.54	98.60	97.63	-	-	-
	Signif.	-	-	X	X	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	-	-
Trial 6	S_{factorR}	-	0.82	0.83	0.84	0.85	0.86	0.87	0.88	0.89	0.9	0.91	0.92	0.93	0.94	0.95
	NP	-	276	300	320	340	355	374	399	423	448	473	497	541	582	618
	W	-	0.685	0.792	0.891	1.003	1.096	1.226	1.425	1.652	1.939	2.296	2.731	3.920	6.000	10.131

R^2	-	-	94.04	95.41	96.76	98.10	99.13	99.59	99.47	98.56	96.57	-	-	-	-
Signif.	-	-	X	X	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	-	-	-

X, any p-value ≥ 0.05 then the model is not valid; ✓, all the p-values < 0.05 then the model is significant.

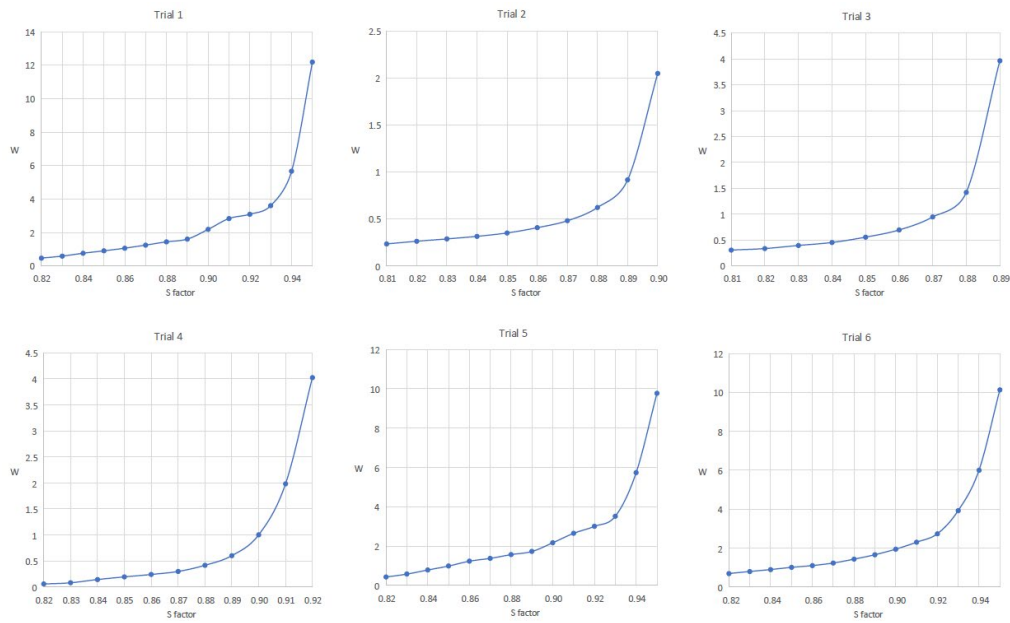


Figure 6. Representation of W as a function of S_{factor} values for the 6 patients.

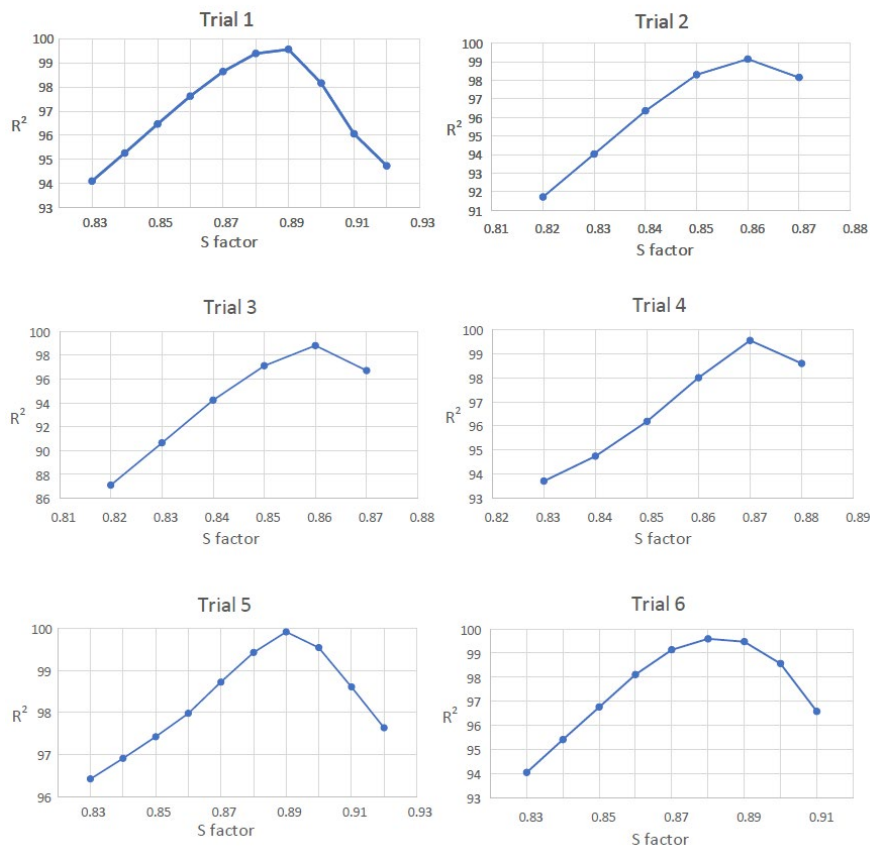


Figure 7. Evolution of model fit as a function of S_{factorR} for the 6 patients.

The number of points detected for each optimal S found has been compared with the number of points identified manually (obtained as an average of the manual count performed by five different evaluators under the same lighting conditions), the results of which are shown in Table 4.

The SEN factor has been obtained, which indicates the sensitivity of the methodology for the determination of S with the proposed methodology

$$SEN = 1 - Abs \left| 1 - \frac{NP \text{ for selected } S}{NP \text{ manual}} \right| \quad (7)$$

Table 4. Results for Sensitivity.

Trial	1	2	3	4	5	6
	804	263	379	166	442	405
	797	260	385	162	439	420
NP manual	802	268	389	169	440	417
	800	261	389	173	437	425
	808	259	392	163	447	431
$\overline{NP_m}$	802	262	387	167	441	420
S_{factor}	0.89	0.85	0.84	0.86	0.89	0.89
NP for selected S	809	256	396	167	443	423
Sensitivity	0.992	0.976	0.976	0.998	0.995	0.992

5. Conclusions

With the application of the proposed methodology, the problem presented by the empirical choice of the sensitivity factor for the application of CHT implemented in MATLAB has been solved.

Considering the sensitivity factors presented in the article, which have been selected based on the previous methodology, widely satisfactory results have been obtained in the counting of points (sensitivities of around 95%), as can be seen in the Table 4. Therefore, the proposed method is effective since it allows the determination of an optimum sensitivity factor automatically for each image to be processed. The method provides metric accuracy to the analysis of the images. Therefore, the exact number of points can be used for diagnosis instead of a global evaluation of them.

Further research is already ongoing to evaluate the robustness of the proposed methodology by means of a node similarity analysis between different graphs, as described by reference [27].

The possibility of finding the optimum value of the sensitivity factor for each processed image will allow the CHT function in MATLAB to be used for the study of images for which absolute point detection accuracy is required. An example of this is the work that has been initiated by the research centre in the field of detecting defects on ceramic tiles caused by excessive porosity. CHT is being applied because of the possibility of objectively obtaining an S_{factor} that ensures the exact count of the number of points.

Author Contributions: Conceptualization, M.M.S. and G.P.G.; methodology, M.M.S.; software, B.D.; validation, B.M. and J.J.; formal analysis, B.M and J.J; investigation, M.M.S.; resources, G.P.F.; data curation, M.M.S.; writing—original draft preparation, M.M.S.; writing—review and editing, B.D.; supervision, B.D and G.P.F.; project administration, G.P.F. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.”

Funding: This research received no external funding.

Informed Consent Statement: “Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.”

Acknowledgments: This work was supported for publication by the “Conselleria de Innovación, Universidades, Ciencia y Sociedad Digital” of the “Generalitat Valenciana”. All this work has been done in the CITG (Research Centre in Graphic Technologies) at the Universitat Politècnica de València.

Conflicts of Interest: “The authors declare no conflict of interest.”

References

1. Fernández-Guarino, M.; Harto, A.; Sánchez-Ronco, M.; Pérez-García, B.; Marquet, A.; Jaén, P. Retrospective, de-scriptive, observational study of treatment of multiple actinic keratoses with topical methyl aminolevulinate and red light: Results in clinical practice and correlation with fluorescence imaging. *Actas Dermo-Sifiliogr.* **2008**, *99*, 779–787.
2. Molina, M.A.; Lopez-Rubio, E.; Luque-Baena, R.M. Blood Cell Classification Using the Hough Transform and Convolutional Neural Networks. In Trends and Advances

- in Information Systems and Technologies; WorldCIST'18 2018. Advances in Intelligent Systems and Computing; Springer: Cham, Switzerland, 2018; Volume 746.
3. Memis, A.; Albayrak, S.; Bilgili, F. Femoral head detection in perthes MR slices with circular hough transform. In Proceedings of the 26th Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU), Çeşme, Turkey, 2–5 May 2018; pp. 1–4. <https://doi.org/10.1109/SIU.2018.8404340>.
 4. Elsalamony, H.A. Detecting distorted and benign blood cells using the Hough transform based on neural net-works and decision trees. In *Emerging Trends in Image Processing, Computer Vision and Pattern Recognition*; Morgan Kaufmann: Burlington, MA, USA, 2015; pp. 457–473.
 5. Jiménez, A.; Rydberg, N. *Area of Interest Identification Using Circle Hough Transform and Outlier Removal for ELISpot and FluoroSpot Images*; TFM: Barcelona, Spain, 2019.
 6. Mohammadi, S.; Mohammadi, M.; Dehlaghi, V.; Ahmadi, A. Automatic Segmentation, Detection, and Diagnosis of Abdominal Aortic Aneurysm (AAA) Using Convolutional Neural Networks and Hough Circles Algorithm. *Car-Diovasc. Eng. Technol.* **2019**, *10*, 490–499. <https://doi.org/10.1007/s13239-019-00421-6>. PMID: 31218516.
 7. Blasco-Morente, G.; Garrido-Colmenero, C.; López, I.P.; Tercedor-Sánchez, J. Wood' light in dermatology: An essential technique. *PIEL (Barc)* **2014**, *29*, 487–494.
 8. Mitra, J.; Chandra, A.; Halder, T. Peak Trekking of Hierarchy Mountain for the Detection of Cerebral Aneurysm using Modified Hough Circle Transform. *Electron. Lett. Comput. Vis. Image Anal.* **2013**, *12*, 57–84.
 9. Malladi, R.; Sethian, J.A.; Vemuri, B.C. Shape Modeling with Front Propagation: A Level Set Approach. *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.* **1995**, *17*, 158–175.
 10. Ahmad, T.; Tan, T.S.; Yaakub, A. Implementation of circular Hough transform on MRI images for eye globe volume estimation. *Int. J. Biomedical Eng. Technol.* **2020**, *33*, 123–133.
 11. Kuruganti, T.; Hirong, Q. Asymmetry analysis in breast cancer detection using thermal infrared image. *Eng. Med. Biol.* **2002**, *2*, 1155–1156.
 12. Schmitter, D.; Delgado-Gonzalo, R.; Unser, M. Trigonometric Interpolation Kernel to Construct Deformable Shapes for User-Interactive Applications. *IEEE Signal Process. Lett.* **2015**, *22*, 2097–2101.
 13. Gao, G.; Wen, C.; Wang, H.; Xu, L. Fast Multiregion Image Segmentation Using Statistical Active Contours. *IEEE Signal Process. Lett* **2017**, *24*, 417–421.
 14. Raheja, J.L.; Sahu, G. Pellet Size Distribution Using Circular Hough Transform in Simulink. *Am. J. Signal Process.* **2012**, *2*, 158–161.
 15. Mahmood, N.H.; Mansor, M.A.B. Red Blood Cells Estimations Using Hough Transform Techniqu. *Signal Image Process. Int. J. (SIPIJ)* **2012**, *3*, 53.
 16. Xiong, W.; He, Y. Measurement of gear size parameters based on Hough transform circle segmentation. In *MIPPR 2019: Remote Sensing Image Processing, Geographic*

Information Systems, and other Applications; International Society for Optics and Photonics: Bellingham, WA, USA, 2020.

17. Urrea, J.P.; Ospina, E. Implementación de la transformada de hough para la detección de líneas para un sistema de visión de bajo nivel. *Sci. Tech. Año X* **2004**, *1*, 79–84.
18. Canul-Arceo, L.; López-Martínez, J.; Narváez-Díaz, L. La función transformada circular de Hough se deriva de la transformada de Hough para la detección de objetos lineales. *Program. Mat. Softw.* **2015**, *7*, 8–13.
19. Pedersen, S.J.K. Circular Hough Transform, Aalborg University, Vision, Graphics, and Interactive Systems; Aalborg University: Aalborg, Denmark, 2007.
20. Peral, S. *Detección de Circunferencias*; Transformada de Hough; Universidad de Valladolid: Valladolid, Spain, 2002.
21. Soltany, M.; Zadeh, S.T.; Pourreza, H.-R. Fast and Accurate Pupil Positioning Algorithm using Circular Hough Transform and Gray Projection. *Proc. CSIT* **2011**, *5*, 556–561.
22. Kimme, C.; Ballard, D.; Sklansky, J. Finding circles by an array of accumulators. *Commun. ACM* **1975**, *18*, 120–122.
23. de Vegt, S. A Fast and Robust Algorithm for the Detection of Circular Pieces in A Cyber Physical System; Technology, E.U.O.; Ed.; 2015.
24. Bukowska, D.M.; Chew, A.L.; Huynj, E.; Kashani, I.; Wan, S.L.; Wang, P.M.; Chen, F.K. Semi-automated identification of cones in human retina using circle Hough transform. *Biomed. Opt. Express* **2015**, *6*, 4676–4693.
25. Dai, T.; Gupta, A.; Murray, C.K.; Vrahas, M.S.; Tegos, G.P.; Hamblin, M.R. Blue light for infectious diseases: Pro-pinoibacterium acnes, Helicobacter pylori, and beyond? *Drug Resist. Updates* **2012**, *15*, 223–236.
26. Xu, D.; Yan, J.; Liu, W.; Hou, X.; Zheng, Y.; Jiang, W. Is Human Sebum the Source of Skin Follicular Ultraviolet-Induced Red Fluorescence? A cellular to Histological Study. *Dermatology* **2018**, *234*, 43–50. <https://doi.org/10.1159/000489396>.
27. Jeong, H.; Yoon, B.-J. Effective Estimation of Node-to-Node Correspondence Between Different Graphs. *IEEE Signal Process. Lett.* **2015**, *22*, 661–665.
28. Bosnjak, A.; Bosnjak, M.; Seijas, C. Detección de la Reflexión y Segmentación de las Imágenes Dermatológicas Utilizando la Técnica de 'Level Set'. *Venezuela* **2016**, 135–146.
29. Malladi, R.; Sethian, J.A.; Vemuri, B.C. Shape Modeling with Front Propagation: A Level Set Approach. *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.* **1995**, *17*, 158–175.
30. Bernal, J.L.; Cummins, S.; Gasparri, A. Interrupted time series regression for the evaluation of public health interventions: A tutorial. *Int. J. Epidemiol.* **2017**, *46*, 348–355.

31. Cota, R.O. *Reconocimiento y Cuantificación de Células de Peces en Imágenes de Cortes Histológicos*; Instituto Tecnológico de La Paz: La Paz, México, 2015.

ANEXO 3

Texto completo Publicación En Congreso Internacional. Analysis of segmentation methods for acne vulgaris images. Proposal of a new methodology applied to fluorescence images.

Title: Analysis of segmentation methods for acne vulgaris images. Proposal of a new methodology applied to fluorescence images.

Authors: María Moncho Santonja, María Begoña Sanz Alamán, Beatriz Defez García, Ismael Lengua Lengua, Guillermo Peris Fajarnés

Resumen

El acné vulgar es una de las patologías más comunes en el ser humano. Su prevalencia supone un elevado coste económico, el cual, junto con el impacto en la calidad de vida de los pacientes, conlleva la necesidad de analizar los métodos actuales de evaluación, tratamiento y seguimiento del acné. Entre los métodos de evaluación y seguimiento más comunes se encuentra el recuento manual, por parte del dermatólogo, de las lesiones. Esta técnica, sin embargo, presenta limitaciones tales como el tiempo necesario para llevarla a cabo correctamente. Por este motivo, surge la necesidad de desarrollar nuevas técnicas asistidas por ordenador que permitan realizar el recuento de manera automática. Para ello, es necesario, en primer lugar, la detección automática de las lesiones de acné en la piel del paciente. El presente estudio propone una nueva metodología para resolver el problema de la segmentación de imágenes de acné, que permita el desarrollo de un sistema de conteo automático, para reducir el tiempo de consulta y los errores diagnósticos. Con este fin, tras realizar una revisión sistemática para conocer el estado del arte en técnicas de segmentación propuestas para acné vulgar, se obtienen imágenes de fluorescencia del rostro de individuos con esta patología, pues dicha modalidad de imagen facilita la detección de las lesiones. Con las imágenes se genera un algoritmo de segmentación utilizando el software MATLAB.

Palabras clave: *segmentación de imágenes, acné vulgar, MATLAB, imágenes de fluorescencia, aprendizaje automático, procesado de imágenes.*

Abstract

Acne vulgaris is one of the most common human pathologies worldwide. Its prevalence causes a high healthcare expenditure. Acne healthcare costs and effects on individuals' quality of life lead to the need of analysing current acne evaluation, treatment and monitoring methods. One of the most common ones is manual lesion counting by a dermatologist. However, this technique has several limitations, such as time spent. That is the reason why the development of new computer-assisted techniques are needed in order to automatically count the acne lesions. Nonetheless, the first step is automatic acne lesion detection on the skin of patients. The aim of this work is to propose a new methodology to solve the acne images segmentation problem, so that the implementation of a system for automatic counting is possible. The results would be a decrease in both time spent and diagnosis errors. With this objective, after doing a systematic review on the state of the art of acne images segmentation methods, fluorescence images of the face of acne patients are obtained. This image modality enhances visualization of the acne lesions. Finally, using the fluorescence images, a segmentation algorithm is implemented in MATLAB.

Keywords: *image segmentation, acne vulgaris, MATLAB, fluorescence imaging, machine learning, image processing.*

1. Introduction

Acne vulgaris is an inflammatory chronic disease of pilosebaceous units—a pilosebaceous unit is formed by all the hair follicles related to the same sebaceous gland. The main affected regions are face, neck, chest and back. Clinical manifestations are seborrhoea or overproduction of sebum, the presence of non-inflammatory and inflammatory lesions on skin (open and closed comedos, and pustules and papules, respectively), and scars (Williams et al., 2012). It is the most common dermatological pathology worldwide (Zouboulis, 2014). 85% of adolescents suffer from acne (Ramli et al., 2012).

In order to monitor and treat acne properly, a precise and reliable method to establish acne severity is needed (Becker et al., 2017). Currently there is a wide range of acne grading systems, which shows the lack of a global standard. These systems can be divided into two groups: those based on manual lesion counting and the ones that use a model photography (Ramli et al., 2012; Becker et al., 2017) Several studies (Lucky et al., 1996; Becker et al., 2017) have proved lesion counting to be an objective and reliable method.

Beyond classical methodologies for the evaluation and monitoring of acne vulgaris, new computer-based techniques—sometimes applied to new image modalities, such as fluorescence images or polarized photography—have appeared to solve current limitations. These limitations include time spent and human errors and lead to an increase of economic costs. The aim of this study is to develop a new methodology to automatically count acne lesions by implementing a segmentation algorithm on fluorescence images. To achieve this, it is necessary to analyze the state of the art on segmentation methods applied to acne vulgaris images, so the first original contribution of this work is the first systematic review for acne images segmentation methods.

1.1. Fluorescence images

One of the characteristics of acne is the colonization of hair follicles by bacteria *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) (Williams et al., 2012; Zouboulis, 2014). Several studies (Patwardhan et al., 2017; Xu et al., 2018) have shown that substances secreted by *P. acnes* called porphyrins are the cause of acne lesions fluorescence. Porphyrins absorb ultraviolet (UV) light and emit red fluorescence in response (Borelli et al., 2006; Youn et al., 2009). Consequently, it is possible to enhance the visualization of acne lesions using fluorescence images of the skin of acne patients.

2. Systematic review

To conduct a systematic review on acne images segmentation methods, an adapted PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (Liberati et al., 2009) standard was used. The analysis includes all studies published until April 2019 and explores four databases: Scopus (<https://www.scopus.com/home.uri>), PubMed Central (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>), Web of Science (<https://www.recursoscientificos.fecyt.es/>) and Google Scholar (<https://scholar.google.es/>). PICO (Population, Intervention, Comparison and Outcome) model was used. With the selected inclusion and exclusion criteria, a total of 20 studies were included in the systematic review.

The review shows that current segmentation methods for acne vulgaris images can be divided into two groups: those algorithms based on classical image processing techniques (Ramli et al., 2011; Chen et al., 2012; Khongsuwan et al., 2012; Humayun et al., 2012; Liu and Zerubia, 2013; Min et al., 2013; Malik et al., 2014; Chantharaphaichi et al., 2015; Alamdari et al., 2016; Kittigul and Uvyanonvara, 2016; Budhi et al., 2017; Maroni et al., 2017)—they consist of a series of steps or operations that have to be applied to an image, for instance color space transformations or contrast modifications. The other group refers to machine learning algorithms (Fujii et al., 2008; Ramli et al., 2011; Madan et al., 2011; Arifin et al., 2012; Chang and Liao, 2013; Malik et al., 2014; Khan et al., 2015; Alamdari et al., 2016). There is no preference between one group or another, since nowadays both types of methodologies are being proposed by research groups. In addition, there is a lack of uniformity in the evaluation of results for each study, which makes the comparison of these segmentation methods difficult.

In order to perform segmentation, different image modalities are used, but conventional photographs are the most common modality. Fluorescence images are used in only two studies (Son et al., 2008; Khongsuwan et al., 2012).

An analysis of limitations for each study included in the systematic review showed that algorithms based on classical image processing techniques cannot be totally automatized, mainly because there are some parameters that need to be manually adjusted (Son et al., 2008; Humayun et al., 2012; Budhi et al., 2017; Maroni et al., 2017). That is why in the present work machine learning algorithms are chosen for the implementation of the proposed methodology.

Moreover, there is a research gap on segmentation methods for different image modalities. As previously reported, there are only two methodologies proposed for fluorescence images. In this study the authors hypothesise that fluorescence imaging can be a useful modality to segment and automatically count acne lesions, since it is easy to capture the images and lesions are visually enhanced.

3. Materials and Methods

Before the implementation of the algorithm, fluorescence images are obtained in the laboratories of *Centro de Investigación en Tecnologías Gráficas*. These are photographs of the face of mild acne patients. Figure 1 shows two of the obtained images.

Two different lamps were used —Wood’s lamp and a LED lamp— both emitting UV light. The capture sensor was a standard RGB camera which corresponds to the model of the iPhone X smartphone. In order to avoid the most common interferences in this kind of images, two high pass filters from UQG Optics were used —cutoff wavelengths of 515 nm (OG-515) and 530 nm (OG-530).

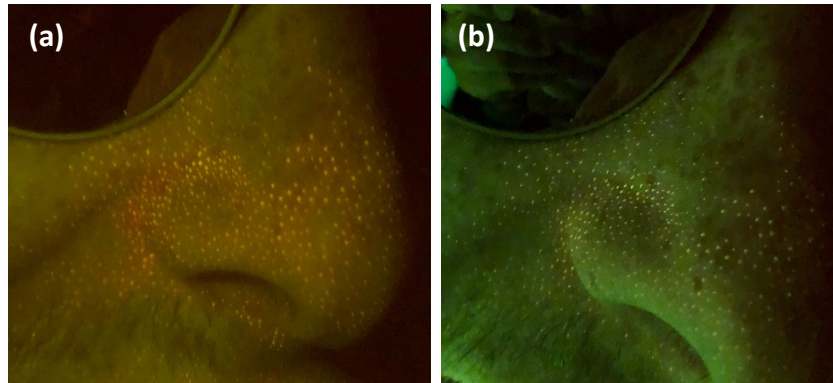


Fig 1. Two of the images captured in the laboratory, for the same subject. (a) Image obtained with a LED lamp and OG-530 filter. (b) Image obtained with Wood's light and OG-515 filter

The segmentation algorithm was implemented using MATLAB R2018b and is based on k-means clustering with automated selection of the desired cluster —the one which contains lesion pixels. The k-means algorithm allows the method to detect acne points without human intervention.

4. Results

Figure 2 shows the input and output images for one of the fluorescence images used in the implementation of the segmentation algorithm. This algorithm segments the image in order to detect acne lesions and finally demarks and counts these lesions automatically.

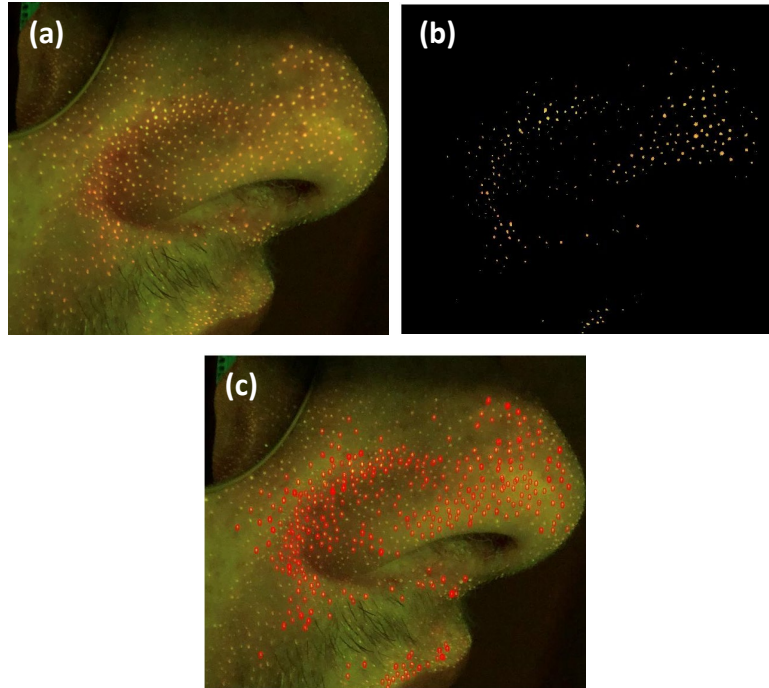


Fig 2. (a) Fluorescence image obtained with LED light and OG-515 filter. (b) Result of segmentation for image (a). (c) The algorithm demarcates detected acne lesions on input image. Another output is the number of detected lesions. In this case it was 477.

4.1. Future work

The results of the validation of the algorithm, as well as the code details, will be reported in a future publication. Although it has been shown, through visual qualitative inspection, that the method distinguishes healthy skin and acne points properly, it is necessary to objectively evaluate that. Concretely, the algorithm ability to distinguish between true acne lesions —red points— and light reflection —white points— has to be quantified. Sensitivity, specificity, precision and accuracy will be calculated, using manual segmentation as ground truth.

5. Conclusions

Automated counting of acne lesions has been proposed to solve current limitations of evaluation and monitoring methods for acne vulgaris. Although the new methodology is yet to be validated, it is clear that the use of machine learning algorithms such as k-means enables clinicians to objectively and quickly evaluate the severity of acne. Furthermore it has been proven that fluorescence imaging is a useful modality to easily segment and detect acne lesions.

References

- Alamdari, N., Tavakolian, K., Alhashim, M., & Fazel-Rezai, R. (2016, May). Detection and classification of acne lesions in acne patients: A mobile application. In *2016 IEEE International Conference on Electro Information Technology (EIT)* (pp. 0739-0743). IEEE.
- Arifin, M. S., Kibria, M. G., Firoze, A., Amini, M. A., & Yan, H. (2012, July). Dermatological disease diagnosis using color-skin images. In *2012 International Conference on Machine Learning and Cybernetics* (Vol. 5, pp. 1675-1680). IEEE.
- Becker, M., Wild, T., & Zouboulis, C. C. (2017). Objective assessment of acne. *Clinics in dermatology*, 35(2), 147-155.
- Borelli, C., Merk, K., Schaller, M., Jacob, K., Vogeser, M., Weindl, G., ... & Plewig, G. (2006). In vivo porphyrin production by P. acnes in untreated acne patients and its modulation by acne treatment. *Acta dermato-venereologica*, 86(4), 316-319.
- Budhi, G. S., Adipranata, R., & Gunawan, A. (2017, September). Acne Segmentation and Classification using Region Growing and Self-Organizing Map. In *2017 International Conference on Soft Computing, Intelligent System and Information Technology (ICSITT)* (pp. 78-83). IEEE.
- Chang, C. Y., & Liao, H. Y. (2013). Automatic facial spots and acnes detection system. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*, 3(01), 28.
- Chantharaphaichi, T., Uyyanonvara, B., Sinthanayothin, C., & Nishihara, A. (2015, March). Automatic acne detection for medical treatment. In *2015 6th International Conference of Information and Communication Technology for Embedded Systems (IC-ICTES)* (pp. 1-6). IEEE.
- Chen, D. H., Chang, T. R., & Cao, R. J. (2012, August). The development of a skin inspection imaging system on an Android device. In *7th International Conference on Communications and Networking in China* (pp. 653-658). IEEE.
- Fujii, H., Yanagisawa, T., Mitsui, M., Murakami, Y., Yamaguchi, M., Ohyama, N., ... & Kubota, Y. (2008, August). Extraction of acne lesion in acne patients from multispectral images. In *2008 30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* (pp. 4078-4081). IEEE.
- Humayun, J., Malik, A. S., Belhaouari, S. B., Kamel, N., & Yap, F. B. B. (2012, June). Localization of acne lesion through template matching. In *2012 4th International Conference on Intelligent and Advanced Systems (ICIAS2012)* (Vol. 1, pp. 91-94). IEEE.
- Khan, J., Malik, A. S., Kamel, N., Dass, S. C., & Affandi, A. M. (2015, August). Segmentation of acne lesion using fuzzy C-means technique with intelligent selection of the desired cluster. In *2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)* (pp. 3077-3080). IEEE.
- Khongsuwan, M., Kiattisin, S., Wongserree, W., & Leelasantitham, A. (2012, January). Counting number of points for acne vulgaris using UV fluorescence and image processing. In *The 4th 2011 Biomedical Engineering International Conference* (pp. 142-146). IEEE.
- Kittigul, N., & Uyyanonvara, B. (2016, March). Automatic acne detection system for medical treatment progress report. In *2016 7th International Conference of Information and Communication Technology for Embedded Systems (IC-ICTES)* (pp. 41-44). IEEE.

- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P., ... & Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and metaanalyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS medicine*, 6(7), e1000100.
- Liu, Z., & Zerubia, J. (2013, September). Towards automatic acne detection using a MRF model with chromophore descriptors. In *21st European Signal Processing Conference (EUSIPCO 2013)* (pp. 1-5). IEEE.
- Lucky, A. W., Barber, B. L., Girman, C. J., Williams, J., Ratterman, J., & Waldstreicher, J. (1996). A multirater validation study to assess the reliability of acne lesion counting. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 35(4), 559-565.
- Madan, S. K., Dana, K. J., & Cula, O. (2011, December). Learning-based detection of acnelike regions using time-lapse features. In *2011 IEEE Signal Processing in Medicine and Biology Symposium (SPMB)* (pp. 1-6). IEEE.
- Malik, A. S., Humayun, J., Kamel, N., & Yap, F. B. (2014). Novel techniques for enhancement and segmentation of acne vulgaris lesions. *Skin Research and Technology*, 20(3), 322-331.
- Malik, A. S., Ramli, R., Hani, A. F. M., Salih, Y., Yap, F. B. B., & Nisar, H. (2014, May). Digital assessment of facial acne vulgaris. In *2014 IEEE International Instrumentation and Measurement Technology Conference (I2MTC) Proceedings* (pp. 546-550). IEEE.
- Maroni, G., Ermidoro, M., Previdi, F., & Bigini, G. (2017, November). Automated detection, extraction and counting of acne lesions for automatic evaluation and tracking of acne severity. In *2017 IEEE Symposium Series on Computational Intelligence (SSCI)* (pp. 1-6). IEEE.
- Min, S., Kong, H. J., Yoon, C., Kim, H. C., & Suh, D. H. (2013). Development and evaluation of an automatic acne lesion detection program using digital image processing. *Skin Research and Technology*, 19(1), e423-e432.
- Patwardhan, S. V., Richter, C., Vogt, A., Blume-Peytavi, U., Canfield, D., & Kottner, J. (2017). Measuring acne using Coproporphyrin III, Protoporphyrin IX, and lesion-specific inflammation: an exploratory study. *Archives of dermatological research*, 309(3), 159-167.
- Ramli, R., Malik, A. S., Hani, A. F. M., & Jamil, A. (2012). Acne analysis, grading and computational assessment methods: an overview. *Skin research and technology*, 18(1), 1-14.
- Ramli, R., Malik, A. S., Hani, A. F. M., & Yap, F. B. B. (2011a, September). Identification of acne lesions, scars and normal skin for acne vulgaris cases. In *2011 National Postgraduate Conference* (pp. 1-4). IEEE.
- Ramli, R., Malik, A. S., Hani, A. F. M., & Yap, F. B. B. (2011b, December). Segmentation of acne vulgaris lesions. In *2011 International Conference on Digital Image Computing: Techniques and Applications* (pp. 335-339). IEEE.
- Son, T., Han, B., Jung, B., & Nelson, J. S. (2008). Fluorescent image analysis for evaluating the condition of facial sebaceous follicles. *Skin Research and Technology*, 14(2), 201-207.
- Williams, H. C., Dellavalle, R. P., & Garner, S. (2012). Acne vulgaris. *The Lancet*, 379(9813), 361-372.

Xu, D. T., Yan, J. N., Liu, W., Hou, X. X., Zheng, Y., Jiang, W. W., ... & Wang, X. L. (2018). Is Human Sebum the Source of Skin Follicular Ultraviolet-Induced Red Fluorescence? A Cellular to Histological Study. *Dermatology*, 234, 43-50.

Youn, S. W., Kim, J. H., Lee, J. E., Kim, S. O., & Park, K. C. (2009). The facial red fluorescence of ultraviolet photography: is this color due to *Propionibacterium acnes* or the unknown content of secreted sebum?. *Skin Research and Technology*, 15(2), 230-236.

Zouboulis, C. C. (2014). Acne as a chronic systemic disease. *Clinics in dermatology*, 32(3), 389-396.

ANEXO 4

Estudio Observacional: Memoria Científica del Proyecto de Investigación.

ANÁLISIS DE IMÁGENES DE AUTOFLUORESCENCIA PARA SU USO POTENCIAL COMO
SISTEMA NO INVASIVO EN LA DETECCIÓN DE LESIONES ORALES POTENCIALMENTE
MALIGNAS

Investigadora principal:	Pura Puig Garcés
Tipo de Documento:	Memoria científica proyecto de investigación
Versión:	1.0
Fecha Versión:	30 -04-2021

Aviso: Parte o toda la información presentada en este documento puede ser material no publicado y debe ser tratado como **confidencial y propiedad de la investigadora principal**, de ninguna manera será divulgado a persona no autorizada, incluyendo publicaciones y presentaciones, sin una autorización por escrito de la investigadora principal.

1. RESPONSABLES DEL PROYECTO

1.1 Investigador coordinador

Dra. Pura Puig Garcés

Licenciada en Medicina; Especialista en Otorrinolaringología

Hospital Lluís Alcanyís

C/ Xàtiva-Silla, s/n, 46800, Xàtiva, Valencia (España)

Tel.: 687 75 11 18

1.2 Investigadores colaboradores

Dr. Rafael Navarro Velásquez

Licenciado en Medicina; Especialista en Otorrinolaringología

Hospital Lluís Alcanyís-Hospital d'Ontinyent

Avda. de Francisco Cerdà,3, 46870 Ontinyent, Valencia (España)

Tel.: 962 989 298

1.3 Investigadores Universitat Politècnica de València

Dr. Guillermo Peris Fajarnes Catedrático de Universidad Mail: gperis @ upv.es Ing. María Moncho Santonja Investigadora. Mail: monsan@upv.es	Centro de Investigación en Tecnologías Gráficas Edificio 8H. 1º. Universitat Politècnica de València Camino de Vera 46022 Valencia SPAIN +34 606562168
--	---

2. RESUMEN

Investigadora principal	Pura Puig Garcés Hospital Lluís Alcanyís, Xàtiva C/ Xàtiva-Silla, s/n, 46800, Xàtiva, Valencia (España)
Título del Estudio	Análisis de imágenes de autofluorescencia para su uso potencial como sistema no invasivo en la detección de lesiones orales potencialmente malignas.
Acrónimo del Estudio	FLUOR-FIND
Investigadores Colaboradores	Dr. Rafael Navarro Velásquez Dr. Guillermo Peris Fajarnes Dra. María Moncho Santonja
Investigadores Universitat Politècnica de València	Dr. Guillermo Peris Fajarnes Dra. María Moncho Santonja
Centros Donde se Prevé Realizar el Estudio	Hospital Lluís Alcanyís, Xàtiva Centro de Investigación en Tecnologías Gráficas, Universidad Politècnica de Valencia (UPV)
CEIm que Evalúa el Estudio	Arnau de Vilanova de València
Objetivo principal	Evaluar la sensibilidad del aumento de la autofluorescencia intrínseca de la mucosa oral provocada por la hiperqueratosis tumoral como parámetro para la detección temprana del carcinoma epidermoide oral.
Diseño	Proyecto de investigación.

Enfermedad o Trastorno en Estudio	Carcinoma epidermoide de cavidad oral (COCE)
Imágenes obtenidas con:	<ul style="list-style-type: none"> • Dos linternas de luz ultravioleta y una triestímulo RGB: <ul style="list-style-type: none"> - linterna Ledlenser P7QC Quattro - linterna Walther UV5 395 nm de 5 W - linterna Nitecore GEM10UV 365 nm de 3 W • Cámara fotográfica de un Smartphone. • Filtros ópticos acoplados a la óptica del Smartphone..
Población en Estudio	Pacientes mayores de edad con lesiones bucales susceptibles de ser potencialmente malignas.
Calendario	<p>La participación en el estudio de cada paciente será aproximadamente de 12 meses.</p> <p>Se estima el siguiente calendario:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Periodo reclutamiento: junio 2021 - diciembre 2021 • Cierre de base de datos: diciembre 2021 • Informe estadístico final: enero 2022 • Informe final de los resultados: marzo 2022
Proyectos de Tesis asociados al estudio.	<p>Tesis Doctoral de Maria Moncho Santonja.</p> <p>Peris Fajarnes, Guillermo (I.P.); Moncho-Santonja, María. <i>Ayuda Predoctoral Gva-Moncho Santonja. Proyecto: Aplicacion de Tecnicas de Iluminacion y Procesado de Imagen para la Deteccion y Medicion de Lesiones</i> (ACIF/2020/266). (01/10/20 - 01/03/23).Financiación RRHH. GENERALITAT VALENCIANA.</p>
Otras Posibles Fuentes	AICO 2021 (pendiente de resolución)

3. ÍNDICE

1. RESPONSABLES DEL ESTUDIO.....	2
1.1 Investigador coordinador	2
1.2 Otros investigadores.....	2
1.3 Promotor.....	2
2. RESUMEN.....	3
3. ÍNDICE.....	5
4. ABREVIATURAS.....	7
5. PLAN DE TRABAJO	8
6. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS.....	10
6.1 Objetivo principal	10
6.2 Objetivos secundarios	10
7. REVISIÓN CRÍTICA DE LA LITERATURA.....	10
8. MÉTODOS.....	13
8.1 Diseño y justificación.....	13
8.2 Población de estudio	13
8.2.1 Criterios de inclusión	14
8.3 Fuente de información.....	14
8.4 Definición operativa de variables de resultado, exposición y otras.....	14
8.5 Tamaño de la muestra previsto y bases para su determinación.....	15
8.6 Métodos para la obtención de los datos.....	15
8.7 Manejo de los datos	15
8.8 Análisis de los datos.....	16
8.9 Control de calidad	18
8.10 Limitaciones del diseño, de la fuente de información y de los métodos de análisis.....	18
9. ASPECTOS ÉTICOS/PROTECCIÓN DE LOS SUJETOS PARTICIPANTES.....	18
9.1 Evaluación beneficio-riesgo para los sujetos de investigación.....	19
9.2 Consideraciones sobre información a los sujetos y consentimiento informado	19
9.3 Confidencialidad de los datos.....	19
9.4 Interferencia con los hábitos de prescripción del médico	20
10. MANEJO Y COMUNICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS	20
11. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS.....	21
11.1 Informes de seguimiento y final.....	21
11.2 Plan de difusión de los resultados.....	21
12. RECURSOS PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO Y ASIGNACIÓN DE TAREAS.....	22
13. BIBLIOGRAFÍA	22
14. MODIFICACIONES DEL PROTOCOLO.....	23

15. ANEXOS.....	23
Anexo 1: Tabla con los procedimientos del estudio	23
Anexo 2: Datos técnicos de la linterna Walther UV5	25
Anexo 3: Datos técnicos de la linterna Nitecore GEM10UV.....	26
Anexo 4: Datos técnicos de la linterna Ledlenser P7QC Quattro.....	28
Anexo 5: Datos técnicos de los filtros ópticos UQG Schott-BG7/OG530/UG5	29

4. ABREVIATURAS

AA	Acontecimiento Adverso
AAG	Acontecimiento Adverso Grave
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
CEI	Comité de Ética de la Investigación
COCE	Carcinoma Oral de Células Escamosas
CRD	Cuaderno de Recogida de Datos
CRO	Clinical Research Organization (empresa de investigación por contrato)
EOC	Exploración Oral Convencional
FN	Falso Negativo
FP	Falso Positivo
IP	Investigador Principal
LOPM	Lesiones Orales Potencialmente Malignas
VN	Verdadero Negativo
VP	Verdadero Positivo
VPN	Valor Predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo

5. PLAN DE TRABAJO

Cuando se disponga de la aprobación del Comité de Ética de Investigación,) se procederá al inicio del estudio.

Los pacientes que acudan a la clínica serán examinados siguiendo la práctica clínica habitual y, si el investigador participante considera que cumplen todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, se les informará sobre el estudio. Si aceptan participar y firman el consentimiento informado, serán incluidos en el estudio.

Para la evaluación de la técnica de autofluorescencia propuesta en este estudio, se utilizarán los siguientes dispositivos:

- Dos linternas de luz ultravioleta y una triestímulo RGB:
 - Linterna Led Lenser P7QC Quattro
 - Linterna Walther UV5 395 nm de 5 W
 - Linterna Nitcore GEM10UV 365 nm de 3 W
- Cámara fotográfica de un Smartphone.
- Filtros ópticos de la casa UQG. Los filtros están acoplados a la óptica del smartphone y su función es acotar la luz visible para capturar imágenes solo con la longitud de onda de excitación de la queratina.

La información técnica sobre los dispositivos se puede consultar en los anexos.

El estudio tendrá una duración total de aproximadamente doce meses y se realizarán las siguientes visitas:

- Visita basal (V0). El investigador confirmará que el paciente cumple con los criterios de inclusión/ exclusión, se explicará el estudio al paciente, se resolverán dudas y, en caso de que acepte participar, se firmará el consentimiento informado. A continuación y posteriormente a la inspección oral según la práctica clínica habitual, se realizará una exploración oral al paciente utilizando los dispositivos de fluorescencia del estudio y se procederá a la toma de imágenes para su posterior análisis por el personal de la UPV. En esta visita, el investigador recogerá los datos demográficos del paciente, información sobre posibles factores de riesgo del carcinoma epidermoide de cavidad oral (tabaquismo, enolismo, hepatitis crónica o patología mucosa oral crónica, como el liquen plano) y la información concerniente a la lesión o lesiones (localización y aspecto clínico de la lesión).

- Visita de biopsia (V1). Una vez confirmada la inclusión del paciente, la V1 se realizará normalmente entre 15-30 días tras la realización de la V0. En la V1 al paciente y según práctica clínica habitual, tras PCR Sars cov 2 se le realizará la biopsia de la lesión o lesiones bucales detectadas en la V0. En ese momento se procederá a una nueva toma de imágenes utilizando los dispositivos de fluorescencia del estudio para que sean analizadas por el equipo colaborador de la UPV.
- Visita de seguimiento 1 (V2). Se citará al paciente para comunicarle los resultados de la biopsia, 10±5 días después de la biopsia.
- Visitas de seguimiento 2 y 3 (V3 y V4). En el caso de que la muestra del paciente sea diagnosticada como lesión premaligna, se le citará para dos visitas de control, una a los 6 meses y otra a los 12 meses. En estas visitas se llevará a cabo una exploración oral convencional (EOC) del paciente y se recogerán datos relativos a la evolución clínica de la lesión.

Véase el anexo 5 para consultar la tabla con los procedimientos del estudio.

Procedimiento de autofluorescencia

Para la detección de las lesiones bucales premalignas o malignas, todos los pacientes incluidos en el estudio serán examinados con las linternas de luz ultravioleta Led Lenser P7QC Quattro, Walther UV5 395 nm de 5 W y Nitecore GEM10UV 365 nm de 3W sucesivamente. Cada linterna ilumina a una longitud de onda diferente para excitar diferentes formas de la queratina. El investigador examinará la cavidad oral del paciente utilizando los filtros ópticos acoplados a la óptica del teléfono móvil y hará fotografías de la cavidad oral del paciente con el teléfono móvil. Para la examinación y toma correcta de las imágenes los dos ingenieros de la UPV trabajarán de la siguiente forma: el Ingeniero 1 se encargará de la toma de fotos de la cavidad bucal del paciente, mientras que el ingeniero 2 procederá a la preparación del filtro óptico a colocar sobre el sensor del Smartphone de captura y que se empleará en consecución de la combinación iluminante-filtro previa. Además, cuando el ingeniero 1 tome las imágenes el ingeniero 2 estará validando a través de un PC en tiempo real si la imagen tomada es válida (parámetros de resolución, contraste, etc.). Si el paciente presenta lesiones bucales con hiperqueratosis, estas en el posterior análisis realizado por los investigadores de la UPV, se verán cómo zonas con mayor fluorescencia que el resto de la mucosa oral. Las fotografías de las lesiones serán utilizadas para el análisis de datos (Véase apartado 8.8).

En la tabla del Anexo 5 se detallan los procedimientos que se van a realizar en cada visita.

6. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS

6.1 *Objetivo principal*

Evaluar la sensibilidad del aumento de la autofluorescencia intrínseca de la mucosa oral provocada por la hiperqueratosis tumoral como parámetro para la detección temprana del carcinoma epidermoide.

6.2 *Objetivos secundarios*

Estimar especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y exactitud de la técnica experimental.

Analizar la capacidad de la técnica para delimitar de forma precisa los márgenes tumorales utilizando la fluorescencia que presentan las regiones con hiperqueratosis.

7. REVISIÓN CRÍTICA DE LA LITERATURA

El carcinoma epidermoide o carcinoma oral de células escamosas (COCE) es la neoplasia maligna más común de la cabeza y el cuello (excluyendo el cáncer de piel no melanoma), con más de 300.000 nuevos casos notificados anualmente en todo el mundo (1). Con la detección precoz, la tasa de supervivencia a 5 años aumenta al 83%, mientras que se reduce a menos del 30% con un diagnóstico tardío y la aparición de metástasis (2-3). Dado que el 50% de los COCE surgen de lesiones orales potencialmente malignas (LOPM), la detección del cáncer en esta etapa puede mejorar la tasa de supervivencia (4).

El estándar actual para la detección de LOPM, que comprenden principalmente leucoplasia, eritroplasia y eritroleucoplasia, es una exploración oral convencional (ECO). Debido a la gran subjetividad y baja sensibilidad de la ECO, la visualización directa de la autofluorescencia del tejido oral ha sido revisada en muchos estudios como una posible herramienta complementaria para el reconocimiento temprano y el diagnóstico de trastornos orales potencialmente malignos y malignos (5-10).

Los instrumentos de fluorescencia se utilizan para iluminar con una longitud de onda determinada todo el interior de la cavidad oral, excitando los fluoróforos nativos de la mucosa, como el dinucleótido flavina-adenina (FAD) y los enlaces cruzados de colágeno y elastina.

En caso de que haya una lesión premaligna o maligna en la mucosa, habrá una alteración en la concentración de estos fluoróforos en esa zona, por lo que se produce un cambio en el nivel de

fluorescència. Esta disminució o augment de la fluorescència se debe a canvis comuns en el procés de carcinogènesis, com la hiperqueratosis, la degradació de los enllacs creuats de col·lageno i elastina, el augment del nombre de cèl·lules inflamatories en el teixit connectiu, el augment de la relació nucli-citoplasma, hiperplasia de la capa d'epiteli i augment de les concentracions de oxí i desoxihemoglobina en el teixit connectiu.

A continuació, se mostren els estudis que presenten resultats i avantges significativament considerables en la evaluació de l'eficàcia de les tècniques de autofluorescència en la identificació de lesions orals malignes.

- Amirchaghmaghi, M., Mohtasham, N., Delavarian, Z., Shakeri, M. T., Hatami, M., & Mosannen Mozafari, P. (2018). The diagnostic value of the native fluorescence visualization device for early detection of premalignant/malignant lesions of the oral cavity. *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 21, 19–27. (5)

En el estudi se inclouen 45 pacients per sotmetre a una evaluació mitjançant l'ús del instrument comercial VelScope. Dicho instrumental il·lumina amb longituds d'ona comprènides dins de la regió blava del espectre electromagnètic (400-460 nm) i captura imatges de les longituds d'ona de entre 500-700 nm. En este cas el cromòfor de estudi és el col·lageno.

- Cănjău, S., Todea, D., Sinescu, C., Pricop, M. O., & Duma, V. F. (2018). Fluorescence influence on screening decisions for oral malignant lesions. *Romanian journal of morphology and embryology*, 59(1), 203–209. (6)

En el estudi se inclouen 18 pacients per sotmetre a una evaluació mitjançant l'ús del instrument comercial VelScope. Aprovechen en este cas la pèrdua de autofluorescència intrínseca de la mucosa bucal per acumulació de teixit maligne sobre ésta. Se comprova l'eficàcia de l'evaluació mitjançant la confirmació per biòpsia. Se troben davant la problemàtica que pot suposar que regions inflamades puguin confondre's amb indicis tumorals.

- Chiang, T. E., Lin, Y. C., Li, Y. H., Wu, C. T., Kuo, C. S., & Chen, Y. W. (2019). Comparative evaluation of autofluorescence imaging and histopathological investigation for oral potentially malignant disorders in Taiwan. *Clinical oral investigations*, 23(5), 2395–2402. (7)

En el estudi se inclouen 126 pacients sospesos de presència de malignitat en la cavitat oral. Per a l'evaluació se empra la càmera d'autofluorescència digital Hcrus UOC 100TM. Dicha càmera té capacitat d'il·luminar en el rang blava del espectre

electromagnético y tomar imágenes en el rango verde del mismo. Al igual que en el estudio anterior se intenta aprovechar la pérdida de autofluorescencia para intentar identificar regiones con presencia de lesión. Acaban concluyendo que el instrumental es un punto más de apoyo para la identificación, pero no tiene especificidad para la patología en cuestión.

- Mehrotra, R., Singh, M., Thomas, S., Nair, P., Pandya, S., Nigam, N. S., & Shukla, P. (2010). A cross-sectional study evaluating chemiluminescence and autofluorescence in the detection of clinically innocuous precancerous and cancerous oral lesions. *The Journal of the American Dental Association*, 141(2), 151–156. (8)

En el estudio se evalúan dos instrumentales comerciales. En primer lugar, se emplea VizLite Plus sobre 102 pacientes obteniéndose un 0% de sensibilidad para la detección precoz de malignidad. En segundo lugar, se emplea VelScope sobre 156 pacientes obteniéndose un 50% de sensibilidad y un 38.9% de especificidad. Se concluye con que no supone un beneficio en la detección de displasia o cáncer y se requieren estudios clínicos adicionales.

- Scheer, M., Fuss, J., Derman, M. A., Kreppel, M., Neugebauer, J., Rothamel, D., Zoeller, J. E. (2016). Autofluorescence imaging in recurrent oral squamous cell carcinoma. *Oral & maxillofacial Surgery*, 20(1), 27–33. (9)

En el estudio se incluyen 41 pacientes sospechosos de presencia de lesiones malignas para ser evaluados con el instrumental comercial VelScope. En dicho estudio se vuelve a emplear como parámetro identificativo la pérdida de fluorescencia intrínseca de la mucosa bucal. Se concluye con que la pérdida de autofluorescencia que se registra no aporta información adicional sustancialmente importante como para ser aprovechada en el diagnóstico temprano.

- Simonato, L. E., Tomo, S., Miyahara, G. I., Navarro, R. S., & Villaverde, A. G. J. B. (2017). Fluorescence visualization efficacy for detecting oral lesions more prone to be dysplastic and potentially malignant disorders: A pilot study. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 17, 1–4. (10)

En el estudio se incluyen 15 pacientes aleatorios para probar la eficacia del uso de un sistema LED que emite longitudes de onda cercanas a los 400nm (ENVICE). La señal reflejada capturada corresponde con la región verde del espectro electromagnético. En este caso se vuelve a aprovechar la pérdida de autofluorescencia de la mucosa oral como identificativo de lesión o susceptibilidad de aparición de ésta. En este caso se confirma la eficacia del empleo del instrumental y la viabilidad del uso de éste en la práctica clínica habitual.

Estos estudios demuestran que existen alteraciones en las propiedades de autofluorescencia de la mucosa oral en caso de aparición de LOPM, y sugieren la eficacia de utilizar los cambios de la autofluorescencia intrínseca de la mucosa oral como parámetro eficaz en la detección precoz del COCE.

Las linternas que se utilizarán en este estudio están preparadas para excitar la queratina, que es la proteína estructural principal de la dermis. Esta proteína tiene propiedades fluorescentes y responde a unos patrones muy concretos de emisión y excitación, siendo estos 370 nm y 460 nm, respectivamente (11). Debido a ello, la imagen de fluorescencia ha sido utilizada como una herramienta de diagnóstico eficaz para predecir la evaluación de patologías cutáneas como la queratosis actínica (12).

En condiciones normales, la mucosa de las vías aéreas superiores está cubierta por un epitelio no queratinizado. Pero en presencia de una LOPM, se produce un aumento de la queratina por acumulación anormal de una masa de células. Por tanto, si se capta un aumento de la intensidad de fluorescencia nos encontraremos ante una evidencia de la posible presencia de una lesión cancerosa o precancerosa (13).

Generalmente, las lesiones histopatológicamente confirmadas de COCE suelen aparecer sobre lesiones preexistentes, como la queratosis actínica. Por tanto, la queratosis actínica es un precursor claro de este tipo de cáncer (14). Por ello, en el presente estudio observacional se pretende analizar el aumento de la autofluorescencia intrínseca de la mucosa oral como consecuencia de una acumulación anormal de queratina.

8. MÉTODOS

8.1 *Diseño y justificación*

Se trata de un proyecto de investigación. El carcinoma epidermoide es uno de los tumores más frecuentes que se desarrollan en la cavidad bucal y, a pesar de la facilidad de una examinación oral, la mayoría de los casos son diagnosticados en estadios muy avanzados (estadios III-IV). Por esta razón, se considera necesario investigar el uso de nuevas técnicas de imagen que permitan en un futuro poder realizar un reconocimiento de trastornos 4rnos orales potencialmente malignos y malignos.

8.2 *Población de estudio*

Pacientes mayores de edad con lesiones bucales susceptibles de ser potencialmente malignas.

8.2.1 Criterios de inclusión

- Pacientes de 18 años de edad o más.
- Pacientes que presenten lesiones susceptibles de ser potencialmente malignas en la cavidad oral y subsidiarias de biopsia.
- Pacientes que han firmado el Consentimiento Informado.
- Pacientes con PCR COVID-19 negativa

8.2.2. Criterios de exclusión

- Pacientes que presenten trastornos de la coagulación
- Pacientes que sufran enfermedades sistémicas no controladas
- Pacientes que no firmen el consentimiento informado.

8.3 Fuente de información

La información necesaria para llevar a cabo el estudio será la información clínica incluida en la historia médica del paciente en el centro donde el paciente será tratado, así como las fotografías de las lesiones obtenidas con el teléfono móvil al realizar la exploración oral con los dispositivos del estudio.

8.4 Definición operativa de variables de resultado, exposición y otras

La variable principal es la sensibilidad de la técnica experimental en la detección del COCE, en comparación con el resultado obtenido mediante la exploración con los medios utilizados en la práctica clínica habitual y la biopsia, que se considera el “gold standard”.

Las variables secundarias son especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y exactitud de la técnica experimental.

Para evaluar la capacidad de la técnica para delimitar los márgenes tumorales se comparará el área afectada obtenida mediante la técnica con el área que un especialista delimitará sobre una imagen a color convencional. La misma imagen será segmentada de forma manual por el médico y se comparará con la segmentación obtenida mediante la técnica.

Véase 8.8 para más detalles.

8.5 Tamaño de la muestra previsto y bases para su determinación

La validez de una prueba diagnóstica es su capacidad para clasificar correctamente a los individuos a los que se aplica dicha prueba. Cuando se desea evaluar la validez de una prueba diagnóstica, se consideran habitualmente su sensibilidad (probabilidad de que la prueba dé un resultado positivo en un individuo enfermo) y su especificidad (probabilidad de que la prueba dé un resultado negativo en un individuo sano).

Para poder evaluar la sensibilidad y la especificidad es necesario realizar la prueba tanto a individuos sanos como enfermos. Sin embargo, en esta primera fase, solo se van a incluir pacientes con sospecha de COCE, por lo que se espera que muchos de ellos efectivamente presenten la enfermedad. Por eso, se considera razonable tomar como variable principal únicamente la sensibilidad de la técnica experimental; y evaluar la especificidad como variable secundaria.

En base a los resultados publicados en el artículo de Chiang *et al.* (7), en los que se obtuvo una sensibilidad del 77,94%, considerando un nivel de confianza del 95% y una precisión del 15% en la estimación de la sensibilidad mediante un intervalo de confianza asintótico normal bilateral, sería necesario incluir 30 pacientes. Si además se asume un porcentaje de abandonos del 5%, habría que incluir 32 pacientes.

8.6 Métodos para la obtención de los datos

Los datos se obtendrán siguiendo práctica clínica habitual, de la historia médica del paciente y de la información proporcionada por la técnica experimental.

8.7 Manejo de los datos

Los datos necesarios para evaluar los objetivos del estudio se recogerán en un Cuaderno de Recogida de Datos (CRD).

Las bases de datos y procedimientos necesarios para el tratamiento de los datos registrados en el CRD cumplen con las buenas prácticas en seguridad de la información y legislación aplicable.

El CRD es un documento confidencial y está sometido a las mismas normas de confidencialidad que el resto de los documentos, incluido la propia memoria científica. Es responsabilidad de los investigadores mantener el CRD en un lugar seguro e inaccesible a terceras partes. La investigadora principal y el equipo colaborador se compromete al cumplimiento de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y garantía de los

derechos digitales, así como el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD).

Los datos serán disociados de manera que la información recogida por los investigadores clínicos no incluya ningún dato de carácter personal. Solamente el personal investigador clínico conocerá la correspondencia entre el código y el paciente. Por lo tanto, la identidad del paciente no será revelada a persona alguna salvo excepciones en caso de urgencia médica o requerimiento legal. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustarán a lo dispuesto en esta ley. La investigadora principal y los colaboradores adoptarán las medidas pertinentes para garantizar la protección de la privacidad de los pacientes y no permitirá que sus datos se crucen con otras bases de datos que pudieran

Los datos registrados en el CRD se grabarán en una base de datos propiedad la investigadora principal del estudio. Una vez finalizado el registro de los datos del último paciente del estudio y tras la revisión de los datos se procederá al cierre de la base de datos, siempre y cuando se hayan solucionado las posibles discrepancias encontradas. Una vez cerrada la base de datos se transferirá al estadístico responsable del análisis.

8.8 Análisis de los datos

La población que se utilizará para el análisis estadístico incluirá a todos aquellos pacientes incluidos en el estudio que cumplan los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión y presenten datos suficientes para la estimación de las variables principales.

Los datos demográficos y clínicos de los sujetos del ensayo se describirán mediante índices estadísticos descriptivos. Mientras que las variables categóricas se describirán a través de tablas de frecuencia absoluta y relativa de los grupos de tratamiento y de la muestra global.

La validez de la técnica se evaluará comparando los resultados obtenidos con los de la biopsia, que se considera el "gold estándar". Al realizar la comparación, se pueden dar los siguientes casos:

Resultado de biopsia	
Positivo	Negativo

Resultado de técnica experimental	Positivo	Verdadero positivo (VP)	Falso positivo (FP)
	Negativo	Falso negativo (FN)	Verdadero negativo (VN)

Se calculará sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y exactitud de la técnica, que se definen:

- La sensibilidad es la probabilidad de que la técnica experimental dé un resultado positivo cuando el paciente presenta realmente carcinoma escamoso epidermoide (comprobado mediante biopsia).

$$\text{Sensibilidad} = \frac{\text{Número de VP}}{\text{Número de VP} + \text{Número de FN}}$$

- La especificidad es la probabilidad de que la técnica experimental dé un resultado negativo cuando el paciente no presenta realmente carcinoma escamoso epidermoide (comprobado mediante biopsia).

$$\text{Especificidad} = \frac{\text{Número de VN}}{\text{Número de VN} + \text{Número de FP}}$$

- VPP es la probabilidad de que el paciente presente realmente carcinoma escamoso epidermoide si ha obtenido un resultado positivo con la técnica experimental.

$$\text{VPP} = \frac{\text{Número de VP}}{\text{Número de VP} + \text{Número de FP}}$$

- VPN es la probabilidad de que el paciente no presente realmente carcinoma escamoso epidermoide si ha obtenido un resultado negativo con la técnica experimental.

$$\text{VPN} = \frac{\text{Número de VN}}{\text{Número de VN} + \text{Número de FN}}$$

- La exactitud es la probabilidad de que la técnica experimental clasifique correctamente a un paciente

$$\text{Exactitud} = \frac{\text{Número de VP} + \text{Número de VN}}{\text{Total}}$$

Para evaluar la capacidad de la técnica para delimitar los márgenes tumorales se comparará el área tumoral delimitada por la técnica que intersecta con el área que un especialista considere

afectada, con la unión de las áreas de los dos métodos. Se aplicará el test de Shapiro-Wilk para contrastar la normalidad de los datos. Para examinar si existen diferencias entre el área delimitada por el especialista y por el algoritmo se aplicarán test estadísticos (test t o U de Mann-Whitney, dependiendo de los datos) con un nivel de significancia $\alpha = 0,05$.

8.9 Control de calidad

El centro del estudio introducirá los datos en el CRD. Las entradas de datos se verificarán mediante solicitudes de aclaración manuales según el plan de validación de datos. Las correcciones deben introducirse en el CRD en el centro del estudio.

El personal responsable de la entrada de datos y de los procedimientos de control y de tratamiento de datos específico se definirá previamente. Los investigadores del estudio deberán registrar y actualizar los datos de forma correcta, y en los plazos correspondientes, respondiendo de su calidad ante las auditorías e inspecciones oportunas en caso de encontrarse inconsistencias, se emitirán queries que serán respondidas por el personal de los centros donde se hayan dete

8.10 Limitaciones del diseño, de la fuente de información y de los métodos de análisis

Las limitaciones del diseño de este estudio son las propias de proyecto de investigación. Debido a que no se incluirán pacientes sanos si no solo pacientes con sospecha de COCE, no se podrá utilizar la especificidad de la técnica como una de las variables primarias. Por otro lado, la muestra de los pacientes no puede ser más elevada debido al menor influjo de pacientes en el centro como consecuencia de la pandemia de la Covid-19.

9. ASPECTOS ÉTICOS/PROTECCIÓN DE LOS SUJETOS PARTICIPANTES

El proyecto se llevará a cabo de acuerdo con los requerimientos expresados en la Ley 14/2007, de 3 de julio, como la Declaración de Helsinki (revisión de Brasil, octubre 2013). Ésta define los principios que deben ser respetados escrupulosamente por todas las personas implicadas en esta investigación.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los pacientes participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 03/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, así como el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD).

Como consideraciones generales, todas las patesaceptan las normas éticas nacionales e internacionales sobre investigación.

El proyecto y su documentación relacionada, incluidos la memoria científica, hoja de información para el paciente, el consentimiento informado y la memoria económica, serán sometidos a la evaluación de un Comité Éticode Investigación ebidamente acreditado. Cualquier dato requerido por la memoria podrá estar sujeto a auditorías por parte de las autoridades competentes, pero la confidencialidad de los datos será siempre condición indispensable, y el uso de los datos será única y exclusivamente para los fines protocolizados y comunicados a las autoridades.

9.1 Evaluación beneficio-riesgo para los sujetos de investigación

No hay riesgos adicionales para este estudio dado que la biopsia, que puede considerarse el método más invasivo, es práctica clínica habitual. La visualización directa de la autofluorescencia del tejido oral mediante la toma de imágenes no supone ningún riesgo extraordinario al paciente. El beneficio esperado es que se podría disponer en un futuro de un producto sanitario diseñado de tal manera que recopile todos los resultados obtenidos en este proyecto y que ayude en el diagnóstico precoz de lesiones orales potencialmente malignas. raciones sobre información a los sujetos y consentimiento informado

Antes de realizar cualquier procedimiento del proyecto, el investigador principal, o la persona en quien delegue se encargará de facilitar la hoja de información al paciente y de recoger el consentimiento informado del estudio.

9.2 Confidencialidad de los datos

La confidencialidad de los datos de cada paciente será respetada en todo momento. Los datos originales serán conservados en el centro investigador y sólo tendrán acceso los investigadores del estudio y la/s persona/s encargada/s de su monitorización (si procede), o en caso de inspección por parte de las Autoridades Sanitarias Españolas.

Los pacientes del estudio serán identificados mediante un código de paciente. El investigador informará a los pacientes incluidos en el estudio que los datos obtenidos en el presente estudio serán guardados y analizados por ordenador y que se seguirán las regulaciones españolas sobre el manejo de datos computarizados (L.O. 3/2018 de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales).

El investigador es la única persona que puede y debe conocer el origen de los datos recogidos y asociarlos al paciente.

Los datos personales (nombre completos dirección, centro de trabajo, NIF) de los investigadores serán recogidos en un fichero informatizado con la única finalidad de facilitar aquellos aspectos logísticos y de organización necesarios para el desarrollo del Estudio. El fichero de datos estará sometido a tratamiento confidencial al amparo de lo que establece la normativa aplicable (L.O. 3/2018) y los investigadores podrán ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición, respecto de los datos personales que les hubieren sido recabados, solicitándolo por escrito al responsable del fichero.

Toda la información revelada por el promotor al investigador será tratada de manera estrictamente confidencial. El investigador solo hará uso de esta información para el proyecto de investigación que se describe en esta memoria científica. Se compromete, además, a no revelar dicha información a terceros, salvo a otros colegas o empleados que participen en la ejecución del estudio y que se hallen asimismo vinculados por las obligaciones de confidencialidad.

9.3 Interferencia con los hábitos de prescripción del médico

La participación en este estudio no conlleva ningún cambio en el tratamiento farmacológico de los participantes, en caso de seguir uno. Por lo tanto, la participación en el estudio no influirá en los hábitos de prescripción del médico. Tampoco implicará cambios en la práctica clínica habitual.

10. MANEJO Y COMUNICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS

Un acontecimiento adverso es cualquier signo, síntoma o enfermedad no favorable ni previsto que aparezca o empeore en un paciente durante el periodo de observación.

Todos los acontecimientos adversos (AA) observados, tanto graves (AAG) como no graves, registrados en la historia clínica concernientes directamente con la lesión bucal serán documentados en el CRD, y servirán para realizar un registro y análisis de toda la información de seguridad en el informe final del estudio. El investigador debe realizar todos los esfuerzos necesarios para clasificar el AA según su gravedad.

Un AA se define como AAG cuando:

- Produce la muerte.
- Sea potencialmente mortal (es decir, que suponga un riesgo de muerte inmediato para el sujeto por la reacción adversa; esto no incluye reacciones que, de haberse producido con una mayor intensidad o una duración mayor, pudieran haber ocasionado la muerte).
- Precisa hospitalización o la prolongación de la hospitalización existente.

- Causa discapacidad/incapacidad permanente o significativa.
- Constituya una anomalía congénita/defecto de nacimiento (en los hijos de sujetos expuestos al fármaco del estudio).
- Otros acontecimientos médicos importantes que puedan no ser potencialmente mortales ni producir la muerte u hospitalización, pero que, según el criterio médico adecuado, puedan poner en peligro al sujeto o exigir una intervención para evitar un AAG de los anteriormente citados.

No se esperan AA ni AAG relacionados con la utilización de la técnica de autofluorescencia. Las linternas de autofluorescencia son una técnica segura y no se ha documentado en la literatura científica ningún AA a consecuencia de su uso.

11. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

11.1 Informes de seguimiento y final

El investigador principal, o en quien éste delegue para llevar a cabo esta función, será responsable de la elaboración de los informes del proyecto. La presentación del informe final se realizará de acuerdo con lo establecido en la legislación aplicable para este proyecto. El informe final definitivo habrá de ser remitido al Comité Ético de Investigación correspondiente.

11.2 Plan de difusión de los resultados

Se podrán publicar los resultados del estudio en revistas científicas relacionadas con el campo del tratamiento del COCE, o bien en los congresos científicos que se consideren oportunos. Siempre que las normas de la publicación a la que se dirija el artículo lo permitan, los nombres de todos los investigadores participantes aparecerán en un listado por orden alfabético al final del artículo.

Los resultados de la investigación se comunicarán a los participantes, siempre que lo soliciten.

Los investigadores deberán hacer públicos los resultados generales de las investigaciones una vez concluidas.

Una vez finalizado el informe final del estudio, los resultados del proyecto podrán ser comunicados en cuantos congresos científicos nacionales e internacionales considere oportuno la investigadora principal y equipo colaborador.

12. RECURSOS PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO Y ASIGNACIÓN DE TAREAS

Para la ejecución del presente proyecto no será necesaria ningún tipo de memoria económica. Hay que mencionar que la Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana (FISABIO) y la Universidad Politécnica de Valencia (UPV), a través de las Ayudas Polisabio, participaron en la financiación de las primeras fases de este proyecto de investigación.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Chi, A. C., Day, T. A., & Neville, B. W. (2015). Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma—an update. *CA: a cancer journal for clinicians*, 65(5), 401–421.
2. Acha, A., Ruesga, M. T., Rodríguez, M. J., Martínez de Pancorbo, M. A., & Aguirre, J. M. (2005). Applications of the oral scraped (exfoliative) cytology in oral cancer and precancer. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, 10(2), 95–102.
3. Messadi D. V. (2013). Diagnostic aids for detection of oral precancerous conditions. *International journal of oral science*, 5(2), 59–65.
4. Paderni, C., Compilato, D., Carinci, F., Nardi, G., Rodolico, V., Lo Muzio, L., Spinelli, G., Mazzotta, M., & Campisi, G. (2011). Direct visualization of oral-cavity tissue fluorescence as novel aid for early oral cancer diagnosis and potentially malignant disorders monitoring. *International journal of immunopathology and pharmacology*, 24(2 Suppl), 121–128.
5. Amirchaghmaghi, M., Mohtasham, N., Delavarian, Z., Shakeri, M. T., Hatami, M., & Mosannen Mozafari, P. (2018). The diagnostic value of the native fluorescence visualization device for early detection of premalignant/malignant lesions of the oral cavity. *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 21, 19–27.
6. Cănjău, S., Todea, D., Sinescu, C., Pricop, M. O., & Duma, V. F. (2018). Fluorescence influence on screening decisions for oral malignant lesions. *Romanian journal of morphology and embryology*, 59(1), 203–209.
7. Chiang, T. E., Lin, Y. C., Li, Y. H., Wu, C. T., Kuo, C. S., & Chen, Y. W. (2019). Comparative evaluation of autofluorescence imaging and histopathological investigation for oral potentially malignant disorders in Taiwan. *Clinical oral investigations*, 23(5), 2395–2402.
8. Mehrotra, R., Singh, M., Thomas, S., Nair, P., Pandya, S., Nigam, N. S., & Shukla, P. (2010). A cross-sectional study evaluating chemiluminescence and autofluorescence in the detection of clinically innocuous precancerous and cancerous oral lesions. *The Journal of the American Dental Association*, 141(2), 151–156.

9. Scheer, M., Fuss, J., Derman, M. A., Kreppel, M., Neugebauer, J., Rothamel, D., Zoeller, J. E. (2016). Autofluorescence imaging in recurrent oral squamous cell carcinoma. *Oral & maxillofacial Surgery*, 20(1), 27–33.
10. Simonato, L. E., Tomo, S., Miyahara, G. I., Navarro, R. S., & Villaverde, A. G. J. B. (2017). Fluorescence visualization efficacy for detecting oral lesions more prone to be dysplastic and potentially malignant disorders: A pilot study. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 17, 1–4.
11. López Chicón, G. P. (s.f.). Aging and photoaging cause distinct changes in skin cells and extracellular matrix. Changes in hairless mouse skin as a function of age and chronic UVB exposure were investigated by fluorescence excitation spectroscopy. Fluorescence excitation spectra wer. *Tesis doctoral*. Universitat Ramon Lull.
12. Fernández-Guiarino, M., Harto, A., Sánchez-Ronco, M., Pérez García, B., Marquet, A., & Jaén, P. (s.f.). Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional del tratamiento de queratosis actínicas múltiples con metilaminolevulinato tópico y luz roja: resultados en la práctica clínica y correlación con la imagen de fluorescencia. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 99(10).
13. Charlone Granucci, R., Penagos Velez, A., & Alvarez Marcos, C. (s.f.). Neoplasias intraepiteliales laríngeas. Libro virtual de formación en ORL.
14. Adorno Farias D, M. R., Iriarte Hernández, M., Sáez Salgado, R., Cortés Araya, J., & Ortega Pinto, A. (2010). Oral Verrucous Carcinoma: A Case Report and Review of 20 Cases of the Oral Pathology Referral Institute (IREPO). *Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Ora*, 3(3).

14. MODIFICACIONES DEL PROTOCOLO

La versión actual del protocolo es la versión 1.0 con fecha 30-04-2021

15. ANEXOS

Anexo 1: Tabla con los procedimientos del estudio

	V0	V1	V2	V3*
	Día 0	Día 30	Día 15	Mes 6
Explicación del estudio y firma del consentimiento informado	X			

Confirmación de cumplimiento de criterios de inclusión/ exclusión	X			
Exploración oral convencional (EOC)	X			X
Exploración oral utilizando la técnica de autofluorescencia	X			
Biopsia		X		
Comunicación de los resultados de la biopsia			X	
Registro de Acontecimientos adversos	X	X	X	X

V0 = Visita basal; V1 – V3 = Visitas de seguimiento.

*Estas visitas solo serán realizadas por los pacientes que hayan sido diagnosticados con una lesión maligna mediante la biopsia.

Anexo 2: Datos técnicos de la linterna Walther UV5

CARACTERÍSTICAS

La linterna Walther Pro UV5 emite sólo luz ultravioleta, también llamada luz negra, se utiliza para ver rastros de sangre. Se suele usar para comprobar la autenticidad de los billetes de banco y los documentos de identificación.

Especificaciones:

- LED: alta potencia de 5 W UV.
- Largo: 140 mm.
- Peso: 140 g.
- Batería: 3 x AAA Alcalina.
- Potencia máxima: 395nm.
- Tiempo uso aproximado: 120 minutos.
- Alcance Máximo: 28 m.

Incluye: 3 x AAA, soporte de baterías para 1 x ICR18650 o 2 x CR123, protección antirrobo, funda y juntas de repuesto.



Anexo 3: Datos técnicos de la linterna Nitecore GEM10UV

(Español) GEM8/GEM10/GEM8UV/ GEM10UV Manual de usuario

Características

- Linterna profesional para identificación de gemas
- GEM8: CREE XP-L HI V3 LED emite una potencia máxima de 500 lúmenes
GEM10: CREE XP-L HI V3 LED emite una potencia máxima de 800 lúmenes,
GEM8UV: Luz UV potencia de 3000mW, longitud de onda de 365nm
GEM10UV: Luz UV potencia de 3000mW, longitud de onda de 365nm
- El interruptor rotatorio permite un ajuste variable de intensidad
- GEM8/GEM8UV: El LED está unido directamente al lente para asegurar que no haya pérdida de luz (Patente No.: ZL201620486311.8)
- GEM10/GEM10UV: Tecnología de recubrimiento de cristal combinado con "Tecnología Óptica de Precisión Digital" para un rendimiento sin paralelos del reflector
- GEM8/GEM8UV: Patente de diseño número: ZL20183001830.7
GEM10/GEM10UV: Patente de diseño número: ZL201830018136.4
- Circuito de corriente constante de alta eficiencia, provee una salida del haz sin variaciones con duración máxima de 500 horas
- Módulo Avanzado de Regulación de Temperatura
- Escala de medición integrada
- Cristal mineral endurecido con recubrimiento anti reflejante
- Construida con aleación de aluminio de grado aeronáutico y anodización de grado militar HAIII
- Resistente al agua de acuerdo con IPX8 (sumergible 2 metros)
- 1m resistente a impactos
- Capacidad para sostenerse sobre el extremo trasero

Dimensiones

GEM8

Diámetro de la cabeza: 0.35" (9mm)
Diámetro del tubo: 0.85" (21.5mm)
Largo: 5.47" (139mm)
Peso: 2.04oz (57.7g)

GEM10

Diámetro de la cabeza: 0.63" (16mm)
Diámetro del tubo: 0.85" (21.5mm)
Largo: 5.31" (135mm)
Peso: 2.35oz (66.5g)

GEM8UV

Diámetro de la cabeza: 0.35" (9mm)
Diámetro del tubo: 0.85" (21.5mm)
Largo: 5.47" (139mm)
Peso: 2.04oz (57.7g)

GEM10UV

Diámetro de la cabeza: 0.63" (16mm)
Diámetro del tubo: 0.85" (21.5mm)
Largo: 5.31" (135mm)
Peso: 2.35oz (66.5g)

Anexo 4: Datos técnicos de la linterna Ledlenser P7QC Quattro

Datos técnicos



Serie P

Ledlenser
P7QC



LED

Configuración LED	1 x Multicolor LED
Potencia lumínica ¹	MÁX. 220 lm - MÍN. 40 lm
Haz de luz ¹	MÁX. 60 m - MÍN. 20 m
Duración lumínica ¹	MÁX. 20 h - MÍN. 3 h



Batería y carcasa

Batería	4 x Micro (AAA) 1.5V
Capacidad de la batería ²	7,50 Wh
Hermelicidad	IPX7
water resistance	IPXX
Recargable	No



Dimensiones y peso

Longitud (desfocalizado)	133 mm
Diámetro del cabezal	37 mm
Peso	175 g



GENERALITAT
VALENCIANA



Fundació
Fisabio



DEPARTAMENT DE SALUT
XÀTIVA-ONTINYENT

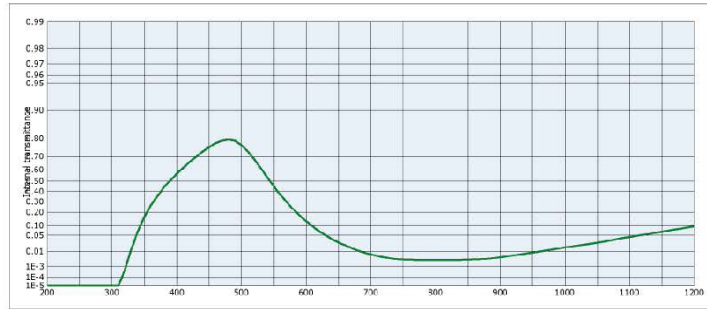
Anexo 5: Datos técnicos de los filtros ópticos UQG Schott-BG7/OG530/UG5

DATA SHEET

SCHOTT BG7

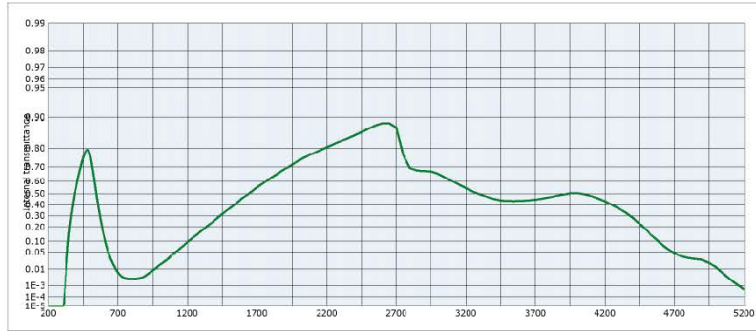
BG7	Density ρ [g/cm ³] 2.61	Notes Ionically colored glass Bandpass filter
Reflection factor D _s 0.918	Bubble content Bubble class 1	
Reference thickness d [mm] 1	Chemical Resistance FR class 0 SR class 1.0 AR class 1.0	
Spectral values guaranteed τ _i (365nm) ≥ 0.25 τ _i (485nm) ≥ 0.73 τ _i (633nm) ≤ 0.03	Transformation temperature Tg [°C] 468	
	Thermal expansion C _{20/20°C} [10 ⁻⁶ /K] 8.5 C _{25/25°C} [10 ⁻⁶ /K] 9.9 C _{50/50°C} [10 ⁻⁶ /K]	
Refractive Index n n _D (404.7 nm) = 1.540 n _D (587.6 nm) = 1.520	Temperature coefficient T _α [nm/°C]	All data without tolerances are to be understood to be reference values. Guaranteed values are only those values listed in the section "Spectral values guaranteed".

Colorimetric evaluation											
Illuminant d [nm]	A (Planck T = 2856 K)			Illuminant d [nm]	Planck T = 3200 K			Illuminant d [nm]	D65 (T _c = 6504 K)		
	1	2	3		1	2	3		1	2	3
x	0.262	0.179	0.145	x	0.246	0.172	0.143	x	0.191	0.152	0.138
y	0.406	0.360	0.317	y	0.382	0.333	0.292	y	0.272	0.229	0.200
Y	30	14	8	Y	31	16	9	Y	38	21	13
λ _D [nm]	495	492	490	λ _D [nm]	493	490	488	λ _D [nm]	486	484	482
P _e	0.44	0.65	0.76	P _e	0.45	0.66	0.76	P _e	0.49	0.58	0.76



DATA SHEET

SCHOTT BG7



Internal transmittance τ_i at reference thickness $d = 1$ mm
The internal transmittance values, tabulated and graphically represented, are reference values only

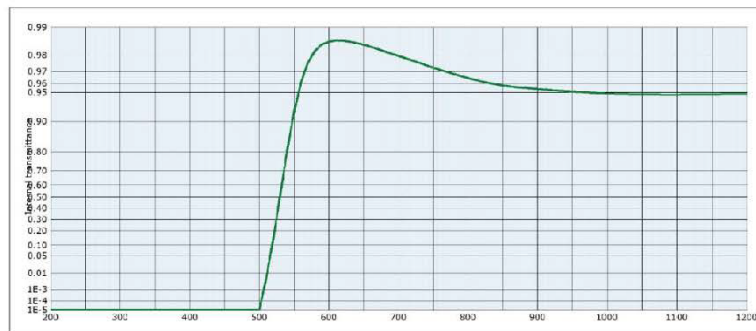
λ [nm]	τ_i	λ [nm]	τ_i	λ [nm]	τ_i	λ [nm]	τ_i	λ [nm]	τ_i	λ [nm]	τ_i
200	$< 10^{-5}$	600	0.767	600	$3.0 \cdot 10^{-3}$	1100	$4.4 \cdot 10^{-2}$	2200	0.803	3700	0.444
210	$< 10^{-5}$	610	0.730	610	$3.0 \cdot 10^{-3}$	1110	$4.8 \cdot 10^{-2}$	2250	0.816	3750	0.453
220	$< 10^{-5}$	620	0.679	620	$3.0 \cdot 10^{-3}$	1120	$5.2 \cdot 10^{-2}$	2300	0.827	3800	0.465
230	$< 10^{-5}$	630	0.611	630	$3.0 \cdot 10^{-3}$	1130	$5.6 \cdot 10^{-2}$	2350	0.839	3850	0.478
240	$< 10^{-5}$	640	0.535	640	$3.1 \cdot 10^{-3}$	1140	$6.2 \cdot 10^{-2}$	2400	0.849	3900	0.490
250	$< 10^{-5}$	650	0.450	650	$3.2 \cdot 10^{-3}$	1150	$6.7 \cdot 10^{-2}$	2450	0.860	3950	0.501
260	$< 10^{-5}$	660	0.369	660	$3.4 \cdot 10^{-3}$	1160	$7.3 \cdot 10^{-2}$	2500	0.870	4000	0.503
270	$< 10^{-5}$	670	0.295	670	$3.5 \cdot 10^{-3}$	1170	$7.8 \cdot 10^{-2}$	2550	0.881	4050	0.495
280	$< 10^{-5}$	680	0.229	680	$3.7 \cdot 10^{-3}$	1180	$8.4 \cdot 10^{-2}$	2600	0.887	4100	0.478
290	$< 10^{-5}$	690	0.174	690	$4.1 \cdot 10^{-3}$	1190	$9.0 \cdot 10^{-2}$	2650	0.887	4150	0.456
300	$< 10^{-5}$	600	0.131	900	$4.6 \cdot 10^{-3}$	1200	$9.6 \cdot 10^{-2}$	2700	0.875	4200	0.430
310	$< 10^{-5}$	610	$9.6 \cdot 10^{-2}$	910	$5.3 \cdot 10^{-3}$	1250	0.132	2750	0.767	4250	0.400
320	$4.7 \cdot 10^{-4}$	620	$7.0 \cdot 10^{-2}$	920	$6.0 \cdot 10^{-3}$	1300	0.171	2800	0.691	4300	0.366
330	$1.3 \cdot 10^{-2}$	630	$5.1 \cdot 10^{-2}$	930	$6.8 \cdot 10^{-3}$	1350	0.215	2850	0.675	4350	0.326
340	$6.6 \cdot 10^{-2}$	640	$3.7 \cdot 10^{-2}$	940	$7.7 \cdot 10^{-3}$	1400	0.263	2900	0.672	4400	0.281
350	0.160	650	$2.7 \cdot 10^{-2}$	950	$8.7 \cdot 10^{-3}$	1450	0.314	2950	0.670	4450	0.230
360	0.260	660	$2.1 \cdot 10^{-2}$	960	$9.8 \cdot 10^{-3}$	1500	0.363	3000	0.654	4500	0.177
370	0.349	670	$1.5 \cdot 10^{-2}$	970	$1.1 \cdot 10^{-2}$	1550	0.413	3050	0.628	4550	0.128
380	0.435	680	$1.1 \cdot 10^{-2}$	980	$1.2 \cdot 10^{-2}$	1600	0.462	3100	0.602	4600	$9.0 \cdot 10^{-2}$
390	0.504	690	$8.6 \cdot 10^{-3}$	990	$1.4 \cdot 10^{-2}$	1650	0.508	3150	0.574	4650	$6.4 \cdot 10^{-2}$
400	0.561	700	$6.9 \cdot 10^{-3}$	1000	$1.6 \cdot 10^{-2}$	1700	0.550	3200	0.546	4700	$4.6 \cdot 10^{-2}$
410	0.614	710	$5.6 \cdot 10^{-3}$	1010	$1.8 \cdot 10^{-2}$	1750	0.589	3250	0.517	4750	$3.6 \cdot 10^{-2}$
420	0.657	720	$4.7 \cdot 10^{-3}$	1020	$2.0 \cdot 10^{-2}$	1800	0.624	3300	0.493	4800	$3.1 \cdot 10^{-2}$
430	0.695	730	$4.0 \cdot 10^{-3}$	1030	$2.2 \cdot 10^{-2}$	1850	0.656	3350	0.472	4850	$2.9 \cdot 10^{-2}$
440	0.728	740	$3.6 \cdot 10^{-3}$	1040	$2.4 \cdot 10^{-2}$	1900	0.685	3400	0.451	4900	$2.7 \cdot 10^{-2}$
450	0.754	750	$3.3 \cdot 10^{-3}$	1050	$2.6 \cdot 10^{-2}$	1950	0.712	3450	0.438	4950	$2.0 \cdot 10^{-2}$
460	0.776	760	$3.2 \cdot 10^{-3}$	1060	$2.9 \cdot 10^{-2}$	2000	0.737	3500	0.433	5000	$1.3 \cdot 10^{-2}$
470	0.788	770	$3.1 \cdot 10^{-3}$	1070	$3.3 \cdot 10^{-2}$	2050	0.757	3550	0.432	5050	$6.3 \cdot 10^{-3}$
480	0.794	780	$3.0 \cdot 10^{-3}$	1080	$3.6 \cdot 10^{-2}$	2100	0.774	3600	0.434	5100	$2.8 \cdot 10^{-3}$
490	0.788	790	$3.0 \cdot 10^{-3}$	1090	$4.1 \cdot 10^{-2}$	2150	0.789	3650	0.438	5150	$1.2 \cdot 10^{-3}$

DATA SHEET

SCHOTT OG530

OG530		Density ρ [g/cm ³]	2.56	Notes Colloidal colored glass Longpass filter
Reflection factor		Bubble content		
P_d	0.921	Bubble class	3	
Reference thickness		Chemical Resistance		
d [mm]	3	FR class	0	
Spectral values guaranteed		SR class	1.0	
λ_c ($\tau_{\lambda} = 0.5$) [nm]	530 ± 6	AR class	1.0	
$\lambda_{0.1}$ ($\tau_{\lambda, V} = 0.0001$) [nm]	460	Transformation temperature		
λ_p ($\tau_{\lambda, L} = 0.93$) [nm]	600	T_g [°C]	506	
		Thermal expansion		
		$\alpha_{300,700}$ [10 ⁻⁶ /K]	7.9	
		$\alpha_{20,300}$ [10 ⁻⁶ /K]	9.0	
		$\alpha_{20,200}$ [10 ⁻⁶ /K]		
Refractive Index n		Temperature coefficient		All data without tolerances are to be understood to be reference values. Guaranteed values are only those values listed in the section "Spectral values guaranteed".
n_x (546.1 nm) = 1.510		T_x [nm/°C]	0.11	
n_y (587.6 nm) = 1.510				
n_z (852.1 nm) = 1.510				
n_v (1014.0 nm) = 1.500				

Colorimetric evaluation											
Illuminant	A (Planck T = 2856 K)			Planck T = 3200 K			D65 (T _e = 6504 K)				
	d [mm]	1	2	3	d [mm]	1	2	3	d [mm]	1	2
x	0.534	0.545	0.550	x	0.524	0.538	0.542	x	0.476	0.496	0.505
y	0.457	0.452	0.447	y	0.466	0.460	0.464	y	0.501	0.498	0.490
Y	81	78	75	Y	80	76	74	Y	74	69	66
λ_d [nm]	564	585	586	λ_d [nm]	583	584	535	λ_d [nm]	576	578	579
P_u	0.94	0.98	0.98	P_u	0.94	0.98	0.99	P_u	0.94	0.99	0.99



DATA SHEET

SCHOTT OG530





Internal transmittance τ_i at reference thickness $d = 3 \text{ mm}$
The internal transmittance values, tabulated and graphically represented, are reference values only

λ [nm]	τ_i	λ [nm]	τ_i	λ [nm]	τ_i	λ [nm]	τ_i	λ [nm]	τ_i	λ [nm]	τ_i
200	$< 10^{-5}$	500	$< 10^{-5}$	800	0.965	1100	0.947	2200	0.939	3700	0.162
210	$< 10^{-5}$	510	$5.2 \cdot 10^{-3}$	810	0.963	1110	0.947	2250	0.933	3750	0.160
220	$< 10^{-5}$	520	0.136	820	0.962	1120	0.947	2300	0.936	3800	0.175
230	$< 10^{-5}$	530	0.514	830	0.960	1130	0.948	2350	0.936	3850	0.182
240	$< 10^{-5}$	540	0.802	840	0.959	1140	0.948	2400	0.931	3900	0.180
250	$< 10^{-5}$	550	0.919	850	0.958	1150	0.948	2450	0.924	3950	0.193
260	$< 10^{-5}$	560	0.961	860	0.957	1160	0.948	2500	0.914	4000	0.188
270	$< 10^{-5}$	570	0.976	870	0.956	1170	0.948	2550	0.911	4050	0.176
280	$< 10^{-5}$	580	0.982	880	0.955	1180	0.948	2600	0.909	4100	0.158
290	$< 10^{-5}$	590	0.985	890	0.955	1190	0.948	2650	0.900	4150	0.134
300	$< 10^{-5}$	600	0.986	900	0.954	1200	0.948	2700	0.838	4200	0.110
310	$< 10^{-5}$	610	0.986	910	0.954	1250	0.950	2750	0.470	4250	$8.5 \cdot 10^{-2}$
320	$< 10^{-5}$	620	0.986	920	0.953	1300	0.951	2800	0.361	4300	$6.3 \cdot 10^{-2}$
330	$< 10^{-5}$	630	0.986	930	0.952	1350	0.954	2850	0.356	4350	$4.3 \cdot 10^{-2}$
340	$< 10^{-5}$	640	0.985	940	0.952	1400	0.955	2900	0.304	4400	$2.3 \cdot 10^{-2}$
350	$< 10^{-5}$	650	0.985	950	0.951	1450	0.959	2950	0.364	4450	$1.0 \cdot 10^{-2}$
360	$< 10^{-5}$	660	0.984	960	0.951	1500	0.964	3000	0.354	4500	$4.3 \cdot 10^{-3}$
370	$< 10^{-5}$	670	0.983	970	0.950	1550	0.967	3050	0.333	4550	$1.6 \cdot 10^{-3}$
380	$< 10^{-5}$	680	0.982	980	0.950	1600	0.970	3100	0.308	4600	$5.9 \cdot 10^{-4}$
390	$< 10^{-5}$	690	0.981	990	0.949	1650	0.972	3150	0.212	4650	$2.3 \cdot 10^{-4}$
400	$< 10^{-5}$	700	0.980	1000	0.949	1700	0.972	3200	0.256	4700	$1.0 \cdot 10^{-4}$
410	$< 10^{-5}$	710	0.978	1010	0.948	1750	0.972	3250	0.231	4750	$4.9 \cdot 10^{-5}$
420	$< 10^{-5}$	720	0.977	1020	0.948	1800	0.970	3300	0.209	4800	$2.4 \cdot 10^{-5}$
430	$< 10^{-5}$	730	0.976	1030	0.948	1850	0.968	3350	0.190	4850	$1.1 \cdot 10^{-5}$
440	$< 10^{-5}$	740	0.974	1040	0.948	1900	0.966	3400	0.174	4900	$< 10^{-5}$
450	$< 10^{-5}$	750	0.973	1050	0.948	1950	0.963	3450	0.164	4950	$< 10^{-5}$
460	$< 10^{-5}$	760	0.971	1060	0.947	2000	0.961	3500	0.158	5000	$< 10^{-5}$
470	$< 10^{-5}$	770	0.970	1070	0.947	2050	0.958	3550	0.156	5050	$< 10^{-5}$
480	$< 10^{-5}$	780	0.968	1080	0.947	2100	0.956	3600	0.155	5100	$< 10^{-5}$
490	$< 10^{-5}$	790	0.966	1090	0.947	2150	0.952	3650	0.157	5150	$< 10^{-5}$

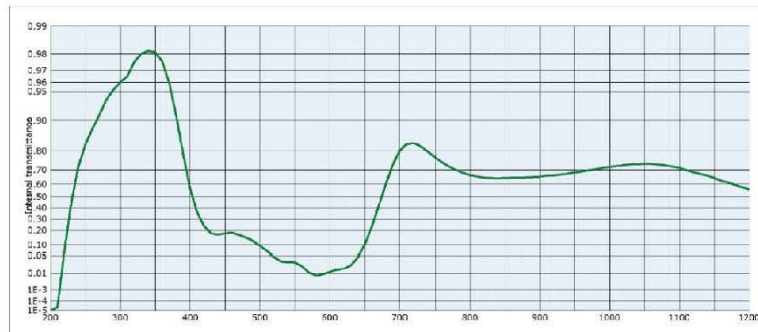
DATA SHEET

SCHOTT UG5

UG5		Density ρ (g/cm ³) 2.85		Notes Ionically colored glass Bandpass filter	
Reflection factor R_d 0.914		Bubble content Bubble class 2			
Reference thickness d (mm) 1		Chemical Resistance FR class 0 SR class 3.0 AR class 2.0			
Spectral values guaranteed τ_{λ} (254nm) \geq 0.9 τ_{λ} (308nm) \geq 0.94 τ_{λ} (405nm) \leq 0.5 τ_{λ} (546nm) \leq 0.05 τ_{λ} (633nm) \leq 0.05 τ_{λ} (725nm) \leq 0.85		Transformation temperature Tg [°C] 462		 Long-term changes of the polished surface are possible.  Transmission changes are possible under the action of intense ultraviolet radiation.	
Refractive index n n (253.7 nm) = 1.600 n _y (365.0 nm) = 1.560 n _b (587.6 nm) = 1.540 n _v (1014.0 nm) = 1.530		Thermal expansion $\alpha_{20-70^\circ\text{C}}$ (10 ⁻⁶ /K) 8.1 $\alpha_{20-300^\circ\text{C}}$ (10 ⁻⁶ /K) 9.4 $\alpha_{20-500^\circ\text{C}}$ (10 ⁻⁶ /K)			
		Temperature coefficient T _x [1/100°C]			

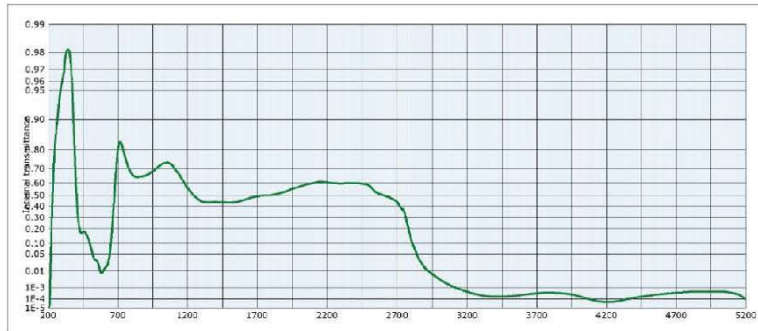
All data without tolerances are to be understood to be reference values. Guaranteed values are only those values listed in the section "Spectral values guaranteed".

Colorimetric evaluation											
illuminant	A (Planck T = 2856 K)			illuminant	Planck T = 3200 K			illuminant	D65 (T _c = 6504 K)		
d [mm]	1	2	3	d [mm]	1	2	3	d [mm]	1	2	3
x				x				x			
y				y				y			
Y				Y				Y			
λ_d [nm]				λ_d [nm]				λ_d [nm]			
P _s				P _s				P _s			



DATA SHEET

SCHOTT UG5



Internal transmittance τ_i at reference thickness $d = 1$ mm
The internal transmittance values, tabulated and graphically represented, are reference values only

λ [nm]	τ_i	λ [nm]	τ_i	λ [nm]	τ_i	λ [nm]	τ_i	λ [nm]	τ_i	λ [nm]	τ_i
200	$< 10^{-5}$	500	$9.5 \cdot 10^{-4}$	800	0.885	1100	0.712	2200	0.504	3700	$3.6 \cdot 10^{-4}$
210	$2.2 \cdot 10^{-3}$	510	$7.0 \cdot 10^{-4}$	810	0.855	1110	0.696	2250	0.599	3750	$4.0 \cdot 10^{-4}$
220	$6.9 \cdot 10^{-2}$	520	$4.6 \cdot 10^{-2}$	820	0.848	1120	0.683	2300	0.596	3800	$4.1 \cdot 10^{-4}$
230	0.450	530	$3.3 \cdot 10^{-2}$	830	0.844	1130	0.673	2350	0.600	3850	$3.9 \cdot 10^{-4}$
240	0.718	540	$3.0 \cdot 10^{-2}$	840	0.842	1140	0.662	2400	0.600	3900	$3.5 \cdot 10^{-4}$
250	0.826	550	$3.0 \cdot 10^{-2}$	850	0.844	1150	0.644	2450	0.597	3950	$2.8 \cdot 10^{-4}$
260	0.879	560	$2.2 \cdot 10^{-2}$	860	0.846	1160	0.625	2500	0.584	4000	$2.0 \cdot 10^{-4}$
270	0.912	570	$1.1 \cdot 10^{-2}$	870	0.848	1170	0.612	2550	0.525	4050	$1.3 \cdot 10^{-4}$
280	0.939	580	$7.8 \cdot 10^{-3}$	880	0.849	1180	0.595	2600	0.501	4100	$8.2 \cdot 10^{-5}$
290	0.952	590	$9.0 \cdot 10^{-3}$	890	0.852	1190	0.576	2650	0.481	4150	$5.9 \cdot 10^{-5}$
300	0.960	600	$1.2 \cdot 10^{-2}$	900	0.854	1200	0.560	2700	0.446	4200	$5.1 \cdot 10^{-5}$
310	0.966	610	$1.5 \cdot 10^{-2}$	910	0.861	1250	0.480	2750	0.353	4250	$5.4 \cdot 10^{-6}$
320	0.976	620	$1.7 \cdot 10^{-2}$	920	0.863	1300	0.413	2800	0.120	4300	$7.0 \cdot 10^{-5}$
330	0.980	630	$2.3 \cdot 10^{-2}$	930	0.869	1350	0.435	2850	$3.8 \cdot 10^{-2}$	4350	$1.0 \cdot 10^{-3}$
340	0.982	640	$4.4 \cdot 10^{-2}$	940	0.875	1400	0.440	2900	$1.4 \cdot 10^{-2}$	4400	$1.4 \cdot 10^{-2}$
350	0.981	650	0.101	950	0.883	1450	0.437	2950	$7.2 \cdot 10^{-3}$	4450	$1.7 \cdot 10^{-2}$
360	0.976	660	0.227	960	0.888	1500	0.434	3000	$3.8 \cdot 10^{-3}$	4500	$2.1 \cdot 10^{-2}$
370	0.960	670	0.414	970	0.896	1550	0.437	3050	$2.0 \cdot 10^{-3}$	4550	$2.6 \cdot 10^{-2}$
380	0.912	680	0.595	980	0.703	1600	0.456	3100	$1.2 \cdot 10^{-3}$	4600	$3.0 \cdot 10^{-2}$
390	0.767	690	0.727	990	0.711	1650	0.477	3150	$7.4 \cdot 10^{-4}$	4650	$3.5 \cdot 10^{-2}$
400	0.570	700	0.799	1000	0.716	1700	0.490	3200	$4.8 \cdot 10^{-4}$	4700	$4.0 \cdot 10^{-2}$
410	0.360	710	0.829	1010	0.723	1750	0.498	3250	$3.2 \cdot 10^{-4}$	4750	$4.3 \cdot 10^{-2}$
420	0.236	720	0.832	1020	0.728	1800	0.500	3300	$2.3 \cdot 10^{-4}$	4800	$4.7 \cdot 10^{-2}$
430	0.178	730	0.818	1030	0.732	1850	0.513	3350	$1.9 \cdot 10^{-4}$	4850	$4.9 \cdot 10^{-2}$
440	0.168	740	0.795	1040	0.734	1900	0.520	3400	$1.8 \cdot 10^{-4}$	4900	$5.0 \cdot 10^{-2}$
450	0.178	750	0.769	1050	0.734	1950	0.553	3450	$1.8 \cdot 10^{-4}$	4950	$5.0 \cdot 10^{-2}$
460	0.183	760	0.743	1060	0.735	2000	0.570	3500	$1.9 \cdot 10^{-4}$	5000	$5.0 \cdot 10^{-2}$
470	0.166	770	0.719	1070	0.731	2050	0.587	3550	$2.1 \cdot 10^{-4}$	5050	$4.6 \cdot 10^{-2}$
480	0.147	780	0.698	1080	0.727	2100	0.600	3600	$2.5 \cdot 10^{-4}$	5100	$4.0 \cdot 10^{-2}$
490	0.126	790	0.679	1090	0.719	2150	0.609	3650	$3.0 \cdot 10^{-4}$	5150	$2.7 \cdot 10^{-2}$

ANEXO 5

Estudio Observacional: Cuaderno de Recogida de Datos

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

Código del estudio:

FLUOR-FIND

“Análisis de imágenes de autofluorescencia para su uso potencial como sistema no invasivo en la detección de lesiones orales potencialmente malignas.”

Proyecto de Investigación

CÓDIGO DEL PACIENTE:

VISITA 0 (V0 día 0)

Fecha de la visita:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Para que el paciente sea elegible, debe cumplir TODOS los criterios siguientes:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	SI	NO
Pacientes de 18 años de edad o más.		
Pacientes que presenten lesiones susceptibles de ser potencialmente malignas en la cavidad oral y subsidiarias de biopsia.		
Pacientes que han firmado el Consentimiento Informado.		
Pacientes con PCR COVID-19 negativa		

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	SI	NO
Pacientes que presenten trastornos de la coagulación.		
Pacientes que sufran enfermedades sistémicas no controladas		
Pacientes que no firmen el consentimiento informado.		

Fecha firma de consentimiento informado:

VARIABLES

Edad (años):

Sexo:

Masculino

Femenino

Exposición tóxicos:

ESTUDIO FLUOR-FIND

versión 1.0

Fecha: 30/04/2021

Página 2 de 9

Sí. Indicar:

 No

Tabaquismo número cigarrillos/día:

Alcohol diariamente:

 Sí

 No

Descripción de la lesión:

- Tamaño:
- Apariencia:
- Localización:
- Intensidad de la lesión tras la exploración con linterna ultravioleta en comparación con la mucosa sana:

LINTERNA + FILTRO	INTENSIDAD DE LA MUCOSA
Linterna Ledlenser P7QC Quattro x filtro Schott-BG7	<input type="checkbox"/> Aumenta <input type="checkbox"/> Igual <input type="checkbox"/> Disminuye
Linterna Ledlenser P7QC Quattro x filtro Schott-OG530	<input type="checkbox"/> Aumenta <input type="checkbox"/> Igual <input type="checkbox"/> Disminuye
Linterna Ledlenser P7QC Quattro x filtro Schott- UG5	<input type="checkbox"/> Aumenta <input type="checkbox"/> Igual <input type="checkbox"/> Disminuye
Linterna Walther UV5 395 nm de 5 W x filtro Schott-BG7	<input type="checkbox"/> Aumenta <input type="checkbox"/> Igual <input type="checkbox"/> Disminuye
Linterna Walther UV5 395 nm de 5 W x filtro Schott-OG530	<input type="checkbox"/> Aumenta <input type="checkbox"/> Igual <input type="checkbox"/> Disminuye
Linterna Walther UV5 395 nm de 5 W x filtro Schott- UG5	<input type="checkbox"/> Aumenta <input type="checkbox"/> Igual <input type="checkbox"/> Disminuye
Linterna Nitecore GEM10UV 365 nm de 3 W x filtro Schott-BG7	<input type="checkbox"/> Aumenta <input type="checkbox"/> Igual <input type="checkbox"/> Disminuye

Linterna Nitecore GEM10UV 365 nm de 3 W x filtro Schott-OG530	<input type="checkbox"/> Aumenta <input type="checkbox"/> Igual <input type="checkbox"/> Disminuye
Linterna Nitecore GEM10UV 365 nm de 3 W x filtro Schott- UG5	<input type="checkbox"/> Aumenta <input type="checkbox"/> Igual <input type="checkbox"/> Disminuye

Cita biopsia en quirófano:

- Sí
 No

Firma consentimiento informado

- Sí
 No

VISITA 1 (V1 ±30 días)

Toma de muestras en quirófano

- Sí
 No

Descripción de la lesión:

- Tamaño:
- Apariencia:
- Localización:
- Intensidad de la lesión tras la exploración con linterna ultravioleta en comparación con la mucosa sana:

LINTERNA + FILTRO	INTENSIDAD DE LA MUCOSA
Linterna Ledlenser P7QC Quattro x filtro Schott-BG7	<input type="checkbox"/> Aumenta <input type="checkbox"/> Igual <input type="checkbox"/> Disminuye
Linterna Ledlenser P7QC Quattro x filtro Schott-OG530	<input type="checkbox"/> Aumenta <input type="checkbox"/> Igual <input type="checkbox"/> Disminuye
Linterna Ledlenser P7QC Quattro x filtro Schott- UG5	<input type="checkbox"/> Aumenta <input type="checkbox"/> Igual <input type="checkbox"/> Disminuye
Linterna Walther UV5 395 nm de 5 W x filtro Schott-BG7	<input type="checkbox"/> Aumenta <input type="checkbox"/> Igual <input type="checkbox"/> Disminuye
Linterna Walther UV5 395 nm de 5 W x filtro Schott-OG530	<input type="checkbox"/> Aumenta <input type="checkbox"/> Igual <input type="checkbox"/> Disminuye
Linterna Walther UV5 395 nm de 5 W x filtro Schott- UG5	<input type="checkbox"/> Aumenta <input type="checkbox"/> Igual <input type="checkbox"/> Disminuye
Linterna Nitecore GEM10UV 365 nm de 3 W x filtro Schott-BG7	<input type="checkbox"/> Aumenta <input type="checkbox"/> Igual <input type="checkbox"/> Disminuye
Linterna Nitecore GEM10UV 365 nm de 3 W x filtro Schott-OG530	<input type="checkbox"/> Aumenta <input type="checkbox"/> Igual <input type="checkbox"/> Disminuye

Linterna Nitecore GEM10UV 365 nm de 3 W x filtro Schott- UG5	<input type="checkbox"/> Aumenta <input type="checkbox"/> Igual <input type="checkbox"/> Disminuye
--	--

Se vuelven a tomar fotografías de la cavidad bucal con las linternas de estudio

VISITA 2 (V2 ± 15 días)

Comprobación resultado anatomopatológico de la biopsia:

- Malignidad
- Benignidad
- Premaligna

VISITA 3 (V3 6 meses±15 días)

Exploración clínica:

- Normal
 Recidiva

Toma de imágenes de posibles lesiones residuales o recidivas con y sin autofluorescencia

Descripción de la lesión:

- Tamaño:
- Apariencia:
- Localización:
- Intensidad de la lesión tras la exploración con linterna ultravioleta en comparación con la mucosa sana:

LINTERNA + FILTRO	INTENSIDAD DE LA MUCOSA
Linterna Ledlenser P7QC Quattro x filtro Schott-BG7	<input type="checkbox"/> Aumenta <input type="checkbox"/> Igual <input type="checkbox"/> Disminuye
Linterna Ledlenser P7QC Quattro x filtro Schott-OG530	<input type="checkbox"/> Aumenta <input type="checkbox"/> Igual <input type="checkbox"/> Disminuye
Linterna Ledlenser P7QC Quattro x filtro Schott- UG5	<input type="checkbox"/> Aumenta <input type="checkbox"/> Igual <input type="checkbox"/> Disminuye
Linterna Walther UV5 395 nm de 5 W x filtro Schott-BG7	<input type="checkbox"/> Aumenta <input type="checkbox"/> Igual <input type="checkbox"/> Disminuye
Linterna Walther UV5 395 nm de 5 W x filtro Schott-OG530	<input type="checkbox"/> Aumenta <input type="checkbox"/> Igual <input type="checkbox"/> Disminuye
Linterna Walther UV5 395 nm de 5 W x filtro Schott- UG5	<input type="checkbox"/> Aumenta <input type="checkbox"/> Igual <input type="checkbox"/> Disminuye
Linterna Nitecore GEM10UV 365 nm de 3 W x filtro Schott-BG7	<input type="checkbox"/> Aumenta <input type="checkbox"/> Igual

	<input type="checkbox"/> Disminuye
Linterna Nitecore GEM10UV 365 nm de 3 W x filtro Schott-OG530	<input type="checkbox"/> Aumenta <input type="checkbox"/> Igual <input type="checkbox"/> Disminuye
Linterna Nitecore GEM10UV 365 nm de 3 W x filtro Schott-UG5	<input type="checkbox"/> Aumenta <input type="checkbox"/> Igual <input type="checkbox"/> Disminuye

ANEXO 6

Estudio Observacional: Hoja de Información al Paciente

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO TITULADO

“Análisis de imágenes de autofluorescencia para su uso potencial como sistema no invasivo en la detección de lesiones orales potencialmente malignas.”

Investigador principal: Dra. Pura Puig Garcés

Servicio: Servicio de Otorrinolaringología

Persona de contacto: Dra. Pura Puig Garcés

Teléfono de contacto: 687751118

TÍTULO DEL ESTUDIO: “Análisis de imágenes de autofluorescencia para su uso potencial como sistema no invasivo en la detección de lesiones orales potencialmente malignas.”

OBJETIVO DEL ESTUDIO: El objetivo de este proyecto es evaluar la sensibilidad del aumento de la autofluorescencia intrínseca de la mucosa oral provocada por la hiperqueratosis tumoral como parámetro para la detección temprana del carcinoma epidermoide oral.

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO: Se le examinará la boca con distintas linternas que emiten luces distintas de tal manera que se consigue excitar las formas de queratina que están presentes en las lesiones bucales premalignas o malignas. A continuación el examinador dispondrá de distintos filtros ópticos que acoplará a la óptica del teléfono móvil para hacerle fotografías de su cavidad oral. Estas fotografías serán analizadas con la finalidad de ver si existen alteraciones en la fluorescencia debido a la existencia de alguna lesión bucal, y que puedan servir para en un futuro utilizar esta técnica como diagnóstico.

BENEFICIOS DEL PROCEDIMIENTO: el beneficio principal de esta técnica es en un futuro tener un método más de diagnóstico que permita visualizar bucales premalignas o malignas en una fase más temprana de la patología.

RIESGOS DEL PROCEDIMIENTO: Su participación en el ensayo supone un riesgo igual o inferior al que correspondería a su atención en la práctica clínica habitual.

ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO: la alternativa a este tratamiento es la utilización de linternas de luz blanca que no excita la queratina y solamente iluminan la zona bucal para visualizarla mejor.

CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS: Los datos y fotografías obtenidas serán codificados en una base de datos sin figurar información que permita la identificación del paciente. Sólo el investigador clínico podrá correlacionarlos con datos identificativos del paciente e información de su Historia Clínica. Los datos no serán desvelados a tercera persona alguna ajena al estudio, exceptuando aquellos casos exigidos por ley.

En España está en vigor la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, complementaria al Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y



GENERALITAT
VALENCIANA



Fundació
Fisabio



DEPARTAMENT DE SALUT
XÀTIVA-ONTINYENT

del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE.

Este estudio cumple todos los requisitos en cuanto a privacidad de datos de carácter personal. Toda publicación de los resultados que se realice a posteriori, nunca mostrará datos personales del paciente.

Cesión de datos a países extranjeros: No está previsto pero siempre se exigirá el cumplimiento de la Normativa nacional en cuanto a cesión de los datos obtenidos del estudio.

Según la citada Ley, el consentimiento para el tratamiento de sus datos personales y para su cesión es revocable. Por lo tanto, en cualquier momento usted puede ejercer su derecho de acceso, rectificación, oposición y cancelación de sus datos dirigiéndose a: Dra. Pura Puig Cerdá.

CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO

Don/Doña: _____

DECLARO

Que el Dr./Dra. _____

(Nombre del investigador a quien he podido hacer preguntas sobre el proyecto)

Me ha INFORMADO suficientemente de:

- a) Los objetivos del proyecto: *"Análisis de imágenes de autofluorescencia para su uso potencial como sistema no invasivo en la detección de lesiones orales potencialmente malignas"* que se realiza en el Departamento de Salud Xàtiva-Ontinyent y el la Universidad Politécnica de Valencia (UPV)..
- b) Las tareas a realizar por el participante y condiciones de las mismas.
- c) El uso que se le va a dar a la información obtenida mediante mi colaboración.
- d) Que los datos e imágenes serán tratados y custodiados con respeto a mi intimidad y a la vigente normativa de protección de datos.
- e) Que sobre estos datos me asisten los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición que podré ejercitar mediante solicitud ante el investigador responsable en la dirección de contacto que figura en este documento.
- f) Qué estos datos no podrán ser cedidos sin mi consentimiento expreso y no lo otorgo en este acto.

Doy mi consentimiento sólo para la investigación de la que se me ha informado y exclusivamente en ella, sin posibilidad de compartir o ceder éstas, en todo o en parte, a ningún otro investigador, grupo o centro distinto del responsable de esta investigación o para cualquier otro fin.

Entiendo que mi participación es voluntaria.

Usted es libre de retirar su Consentimiento para participar en la investigación en cualquier momento, sin que esto le perjudique en su atención médica posterior, simplemente deberá notificar al Investigador que desea retirarse del estudio.

Declaro que he leído y conozco el contenido del presente documento, comprendo los compromisos que asumo y los acepto expresamente. Y, por ello, firmo este consentimiento informado de forma voluntaria para manifestar mi deseo de participar en este estudio de INVESTIGACIÓN. Al firmar este consentimiento no



GENERALITAT
VALENCIANA



Fundació
Fisabio



DEPARTAMENT DE SALUT
XÀTIVA-ONTINYENT

renuncio a ninguno de mis derechos. Recibiré una copia de este consentimiento para guardarlo y poder consultarlo en el futuro.

Firma del participante	Fecha:

Nombre del investigador: _____

Dirección de contacto del investigador responsable de la investigación:

Dra. Pura Puig Garcés
Servicio de Otorrinolaringología
Hospital Lluís Alcanyís
Crta. Xàtiva-Silla km. 2
46800 Xàtiva

Firma del investigador	Fecha:

ANEXO 7

Estudio Observacional: Dictamen Favorable a la Realización del Proyecto.

CEIm: 34/2021

Dr. Fernando Sánchez-Toril López, Presidente del Comité Ético de Investigación con medicamentos del Departamento de Salud Arnau de Vilanova – Lliria.

INFORMA

Reunidos los miembros del **Comité Ético de Investigación con medicamentos** del Departamento Arnau de Vilanova-Lliria, en su sesión ordinaria del día **29 de Septiembre de 2021 (acta 11/2021)**, y una vez estudiada la documentación presentada por la Dra. **PURA PUIG GARCÉS**, en calidad de Investigadora Principal del Servicio de Otorrinología; tiene a bien informar que el proyecto de investigación titulado: **“ANÁLISIS DE IMÁGENES DE AUTOFLUORESCENCIA PARA SU USO POTENCIAL COMO SISTEMA NO INVASIVO EN LA DETECCIÓN DE LESIONES ORALES POTENCIALMENTE MALIGNAS”**

Nº de estudio: 38/2021 y **Protocolo: v1.0** de 30 de Abril 2021., **HIP Y CI: v1.0** de 9 de Abril de 2021; se ajusta a las normas deontológicas establecidas para tales casos.

Se emite **DICTAMEN FAVORABLE** a la realización de dicho proyecto por la Dra. Pura Puig Garcés en el Servicio de Otorrinología del Hospital Lluís Alcanyis de Xátiva. de

Y para que conste, lo firma en Valencia con fecha 29 de Septiembre del 2021.

Fdo. Dr. Fernando Sánchez-Toril López
Presidente del CEIm del Departamento Arnau de Vilanova-Lliria.



ANEXO 8

Estudio Observacional: Permiso Expreso de la Investigadora Responsable para la Inclusión del Estudio como Contenido de la Tesis Doctoral.

Por la presente, yo D. Purificación Puig Garcés,

en condición de Investigadora Principal del Proyecto de Investigación “ANÁLISIS DE IMÁGENES DE AUTOFLUORESCENCIA PARA SU USO POTENCIAL COMO SISTEMA NO IVASIVO EN LA DETECCIÓN DE LESIONES ORALES POTENCIALMENTE MALIGNAS” con acrónimo FLUOR-FIND,

AUTORIZO que los documentos:

- Memoria Científica del Proyecto de Investigación
- Hoja de Información al Paciente
- Cuaderno de recogida de datos
- Dictamen Favorable a la Realización del Proyecto

se incluyan como parte de la Tesis Doctoral desarrollada por D. María Moncho Santonja con título “Aplicación de Técnicas de Iluminación y Procesado de Imagen para la Detección y Medición de Lesiones” y dirigida por D. Guillermo Peris Fajarnés.

MARIA
PURIFICAC
ION|PUIG|
GARCÉS

Firmado digitalmente por
MARIA
PURIFICACION|
PUIG|GARCÉS
Fecha: 2022.10.17
09:20:45 +02'00'

Fdo: D. Purificación Puig Garcés

ANEXO 9

Fichas Técnicas Luz de Wood, Luz LED 365nm, Filtro Óptico OG515,
Filtro Óptico OG530

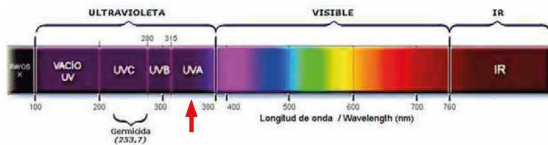
Ficha Técnica

Código FL40BLB

Tubo fluorescente Luz Negra con Filtro

Características

- Estructura de Vidrio con acabado liso
- Tubo de Luz negra T8 con filtro BLB



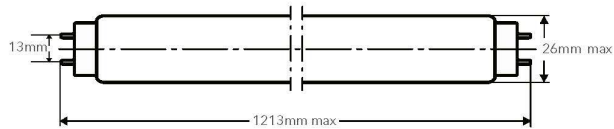
UVA: (desde 315nm hasta 400nm) longitud de onda. Es capaz de penetrar en nuestra piel, por ello ésta ha desarrollado mecanismos de control del UVA y por tanto no es muy perjudicial, siempre y cuando las dosis recibidas no sean excesivas.

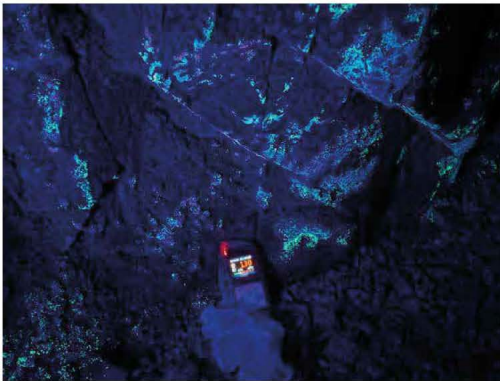
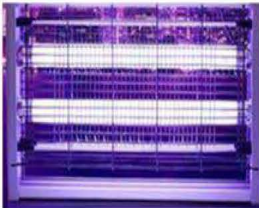
Especificaciones Técnicas

Código	Watt	Base	Voltaje
FL40BLB	40 W	G13	Requiere Balastro Electrónico

**Lámpara fluorescente requiere balastro electrónico, para más información comuníquese con nosotros*

Dimensiones





Área de aplicación



Detección
Tinta Invisible



Detección
Sangre y otras
Sustancias



Moneda
Falsificada



Revisión de
materiales y
superficies



Evento social,
fiesta, centro
nocturno



Negocio,
Centro
comercial



(33) 1370 3874
(33) 1611 9177



(33) 3854 7846
(33) 2265 2513

Advertencia:

El uso de radiación ultravioleta puede ser nocivo para la piel y ojos.



ventas@illuminer.com.mx
distribucion@illuminer.com.mx

Envíos a Todo México

(Español) GEM8/GEM10/GEM8UV/ GEM10UV Manual de usuario

Características

- Linterna profesional para identificación de gemas
- GEM8: CREE XP-L HI V3 LED emite una potencia máxima de 500 lúmenes
- GEM10: CREE XP-L HI V3 LED emite una potencia máxima de 800 lúmenes,
- GEM8UV: Luz UV potencia de 3000mW, longitud de onda de 365nm
- GEM10UV: Luz UV potencia de 3000mW, longitud de onda de 365nm
- El interruptor rotatorio permite un ajuste variable de intensidad
- GEM8/GEM8UV: El LED está unido directamente al lente para asegurar que no haya pérdida de luz (Patente No.: ZL201620486311.8)
- GEM10/GEM10UV: Tecnología de recubrimiento de cristal combinado con "Tecnología Óptica de Precisión Digital" para un rendimiento sin paralelos del reflector
- GEM8/GEM8UV: Patente de diseño número: ZL20183001830.7
- GEM10/GEM10UV: Patente de diseño número: ZL201830018136.4
- Circuito de corriente constante de alta eficiencia, provee una salida del haz sin variaciones con duración máxima de 500 horas
- Módulo Avanzado de Regulación de Temperatura
- Escala de medición integrada
- Cristal mineral endurecido con recubrimiento anti reflejante
- Construida con aleación de aluminio de grado aeronáutico y anodización de grado militar HAIIII
- Resistente al agua de acuerdo con IPX8 (sumergible 2 metros)
- 1m resistente a impactos
- Capacidad para sostenerse sobre el extremo trasero

Dimensiones

GEM8

Diámetro de la cabeza: 0.35" (9mm)
Diámetro del tubo: 0.85" (21.5mm)
Largo: 5.47" (139mm)
Peso: 2.04oz (57.7g)

GEM8UV

Diámetro de la cabeza: 0.35" (9mm)
Diámetro del tubo: 0.85" (21.5mm)
Largo: 5.47" (139mm)
Peso: 2.04oz (57.7g)

GEM10

Diámetro de la cabeza: 0.63" (16mm)
Diámetro del tubo: 0.85" (21.5mm)
Largo: 5.31" (135mm)
Peso: 2.35oz (66.5g)

GEM10UV

Diámetro de la cabeza: 0.63" (16mm)
Diámetro del tubo: 0.85" (21.5mm)
Largo: 5.31" (135mm)
Peso: 2.35oz (66.5g)

Accesorios

2× O-rings de repuesto, correa, funda

Opciones de batería

	TAMAÑO	Voltaje nominal	Compatible
Batería Li-ion 18650 recargable	18650	3.6V/3.7V	S (Recomendado)
Batería primaria de litio	CR123	3V	S (Recomendado)
Batería Li-ion recargable	RCR123	3.6V/3.7V	S

GEM8UV

	UV(Turbo)	UV(Ultra bajo)
Intensidad	3000mW	5mW
Duración	*4h15min	500h
Resistente a impactos	1m	
Resistente al agua	IPX8, 2m sumergible	

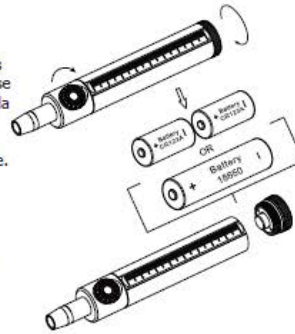
Instrucciones de operación

Instalación de baterías

La instalación de baterías es la misma para todos los modelos de la serie GEM. Inserte la batería por la parte trasera como se muestra en la imagen. (El modelo mostrado en la imagen es la GEM8).

NOTA:

1. Asegúrese que las baterías están insertadas correctamente. La luz no encenderá si las baterías están insertadas de manera incorrecta.
2. Evite apuntar el haz directamente a los ojos.
3. Cuando guarde la linterna en una mochila o se deje en desuso por largos periodos de tiempo, por favor remueva todas las baterías para prevenir activación accidental y fugas en las baterías.



On/Off

Encendido: gire el interruptor trasero en sentido de las manecillas del reloj como se muestra en la imagen hasta escuchar un "clic".

Apagado: gire el interruptor trasero en sentido contrario a las manecillas del reloj como se muestra en la imagen hasta escuchar un "clic".

Ajuste del nivel de intensidad

GEM8/GEM10

El nivel de intensidad de ultra bajo a turbo es infinitamente variable.

Cuando la luz está encendida, gire el interruptor en sentido de las manecillas del reloj como se muestra en la imagen, y el nivel de intensidad aumentará de 1 lumen hasta 500/800 lúmenes. La intensidad es ajustada en reversa rotando el interruptor en sentido contrario a las manecillas del reloj.

GEM8UV/GEM10UV

Los niveles de intensidad de UV (ultra bajo) a UV (Turbo) son infinitamente variables.

Cuando la luz está encendida, gire el interruptor en sentido de las manecillas del reloj como se muestra en la imagen, y el nivel de intensidad cambiará de 5mW a 3000mW. La intensidad es ajustada en reversa rotando el interruptor en sentido contrario a las manecillas del reloj.

ATR (Regulación Avanzada de Temperatura)

Con módulo de Regulación Avanzada de Temperatura, las linternas regulan su potencia y se adapta al medio ambiente, manteniendo así un rendimiento óptimo.

Cambio de baterías

Las baterías deben ser recargadas o reemplazadas si ocurre cualquiera de las siguientes situaciones: La intensidad del haz es tenue o la linterna no responde.

Mantenimiento

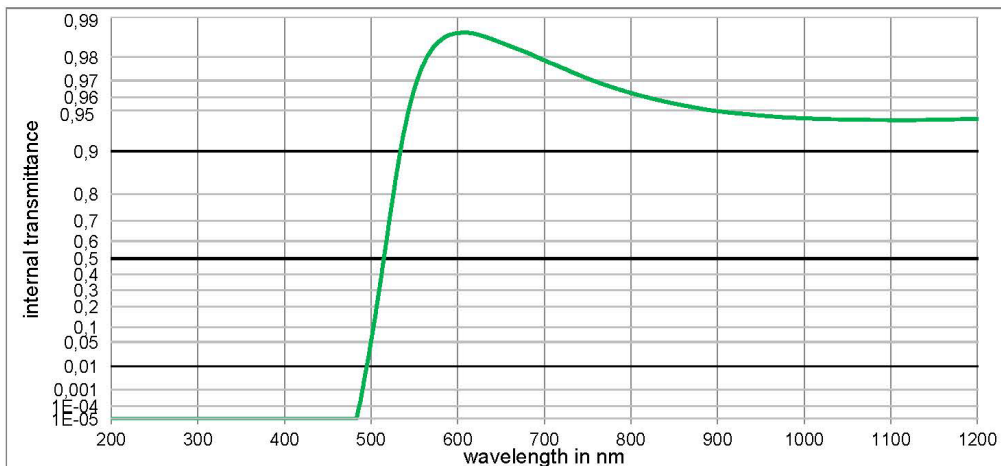
Cada 6 meses se deberán limpiar las juntas con un paño limpio, seguido a esto, debe aplicarse una fina capa de lubricante a base de silicón.

Data Sheet

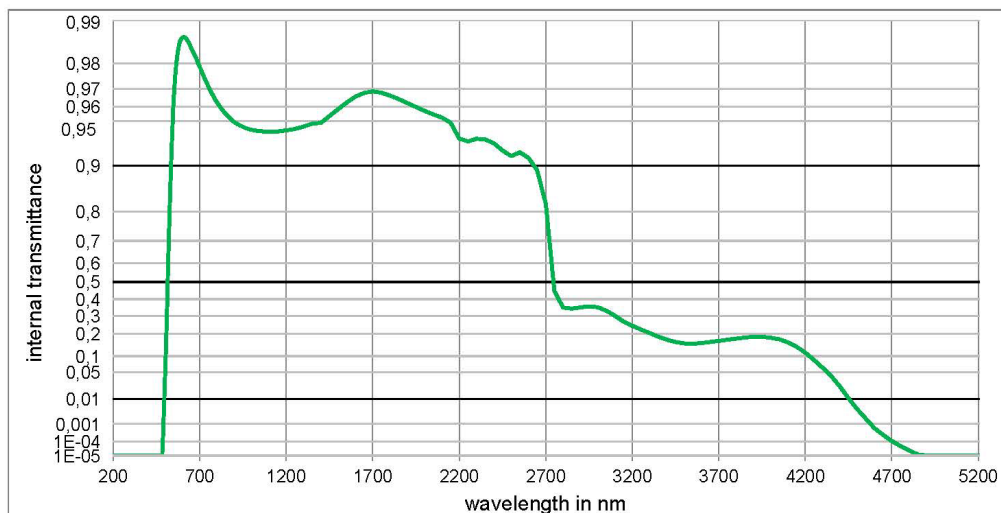
OG515



Optical properties		Mechanical properties		Colorimetric properties		
Reflection factor		Reference thickness				
$P_d = 0,921$		$d = 3,00 \text{ mm}$		1 mm 2 mm 3 mm		
Spectral values guaranteed (d = 3 mm)		Density		Illuminant D65	x	0,448 0,465 0,473
$\lambda_c (\tau_r = 0,5) = 515 \text{ nm} \pm 6 \text{ nm}$	$\rho = 2,56 \text{ g/cm}^3$		y		0,516 0,519 0,515	
$\lambda_s (\tau_{1,0} = 1E-05) = 440 \text{ nm}$	Knoop hardness		Y		81,5 77,9 75,4	
$\lambda_p (\tau_{1,L} = 0,93) = 580 \text{ nm}$	$HK_{[0,1/20]} = 455$		λ_{vd}		573 nm 574 nm 575 nm	
			P_e		0,902 0,958 0,969	
			Illuminant A	x	0,516 0,525 0,530	
				y	0,468 0,466 0,463	
				Y	86,5 84,1 82,3	
				λ_{vd}	582 nm 583 nm 583 nm	
				P_e	0,896 0,945 0,957	
Refractive indices		Thermal properties		Notes		
$n_d (587,6 \text{ nm}) = 1,51$		Transformation temperature		Stricking glass		
$n_s (852 \text{ nm}) = 1,51$		$T_g = 509 \text{ }^\circ\text{C}$		Longpass filter		
$n_f (1014 \text{ nm}) = 1,50$		Thermal expansion in $10^{-6}/\text{K}$		DIN 58131		
		$\alpha_{[-30^\circ\text{C}/+70^\circ\text{C}]} = 7,9$		Disclaimer		
		$\alpha_{[20^\circ\text{C}/300^\circ\text{C}]} = 9,0$		All data without tolerances are to be understood to be reference values.		
		Temperature coefficient				
		$TK = 0,11 \text{ nm/K}$				
Sellmeier coefficients		Chemical properties				
on request		Chemical resistance				
		$FR \text{ class} = 0$				
		$SR \text{ class} = 1$				
		$AR \text{ class} = 1$				
		Resistance against humidity				
		Resistant glass				
		see pocket catalogue "Optical Filter Glass 2020", chapter 5.5				
Internal quality						
Bubble class 3						



OG515



Internal transmittance τ_i at reference thickness
 The internal transmittance values, tabulated and graphically represented, are reference values only

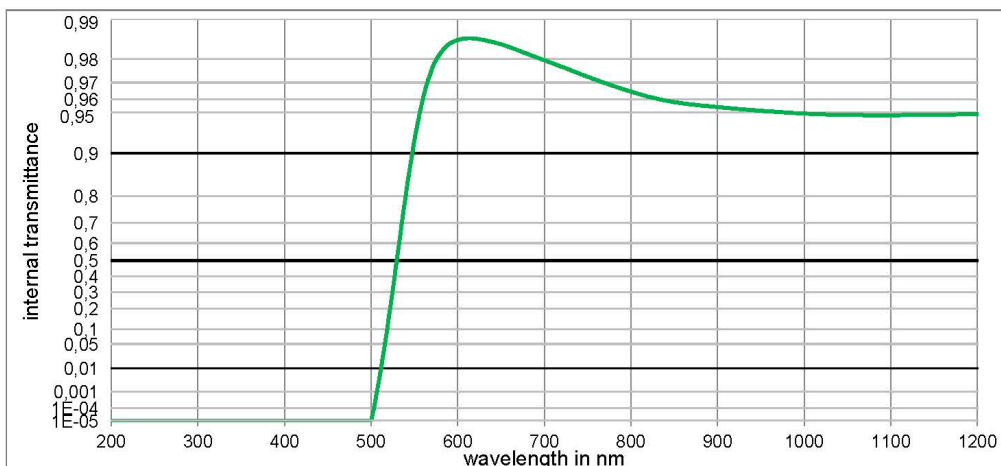
λ /nm	τ_i	λ /nm	τ_i	λ /nm	τ_i	λ /nm	τ_i	λ /nm	τ_i	λ /nm	τ_i
200	< 1,0E-05	500	5,093E-02	800	9,627E-01	1100	9,408E-01	2200	9,342E-01	3700	1,653E-01
210	< 1,0E-05	510	3,219E-01	810	9,612E-01	1110	9,408E-01	2250	9,311E-01	3750	1,708E-01
220	< 1,0E-05	520	6,692E-01	820	9,597E-01	1120	9,408E-01	2300	9,339E-01	3800	1,767E-01
230	< 1,0E-05	530	8,627E-01	830	9,582E-01	1130	9,408E-01	2350	9,332E-01	3850	1,817E-01
240	< 1,0E-05	540	9,370E-01	840	9,568E-01	1140	9,409E-01	2400	9,292E-01	3900	1,850E-01
250	< 1,0E-05	550	9,652E-01	850	9,553E-01	1150	9,411E-01	2450	9,207E-01	3950	1,850E-01
260	< 1,0E-05	560	9,769E-01	860	9,540E-01	1160	9,413E-01	2500	9,136E-01	4000	1,811E-01
270	< 1,0E-05	570	9,824E-01	870	9,527E-01	1170	9,414E-01	2550	9,185E-01	4050	1,729E-01
280	< 1,0E-05	580	9,850E-01	880	9,514E-01	1180	9,416E-01	2600	9,111E-01	4100	1,582E-01
290	< 1,0E-05	590	9,864E-01	890	9,501E-01	1190	9,418E-01	2650	8,926E-01	4150	1,380E-01
300	< 1,0E-05	600	9,868E-01	900	9,491E-01	1200	9,421E-01	2700	8,215E-01	4200	1,127E-01
310	< 1,0E-05	610	9,869E-01	910	9,482E-01	1250	9,434E-01	2750	4,471E-01	4250	8,609E-02
320	< 1,000E-05	620	9,867E-01	920	9,474E-01	1300	9,454E-01	2800	3,500E-01	4300	6,209E-02
330	< 1,000E-05	630	9,861E-01	930	9,467E-01	1350	9,479E-01	2850	3,433E-01	4350	4,140E-02
340	< 1,000E-05	640	9,853E-01	940	9,459E-01	1400	9,486E-01	2900	3,513E-01	4400	2,314E-02
350	< 1,000E-05	650	9,844E-01	950	9,452E-01	1450	9,538E-01	2950	3,569E-01	4450	1,039E-02
360	< 1,000E-05	660	9,835E-01	960	9,445E-01	1500	9,586E-01	3000	3,519E-01	4500	4,394E-03
370	< 1,000E-05	670	9,825E-01	970	9,439E-01	1550	9,628E-01	3050	3,310E-01	4550	1,743E-03
380	< 1,000E-05	680	9,815E-01	980	9,433E-01	1600	9,660E-01	3100	3,011E-01	4600	6,152E-04
390	< 1,000E-05	690	9,802E-01	990	9,429E-01	1650	9,680E-01	3150	2,673E-01	4650	2,588E-04
400	< 1,000E-05	700	9,789E-01	1000	9,426E-01	1700	9,688E-01	3200	2,440E-01	4700	1,117E-04
410	< 1,000E-05	710	9,774E-01	1010	9,422E-01	1750	9,681E-01	3250	2,238E-01	4750	5,117E-05
420	< 1,000E-05	720	9,760E-01	1020	9,419E-01	1800	9,666E-01	3300	2,048E-01	4800	2,449E-05
430	< 1,000E-05	730	9,744E-01	1030	9,417E-01	1850	9,647E-01	3350	1,862E-01	4850	1,211E-05
440	< 1,000E-05	740	9,727E-01	1040	9,415E-01	1900	9,624E-01	3400	1,707E-01	4900	< 1,000E-05
450	< 1,000E-05	750	9,710E-01	1050	9,413E-01	1950	9,599E-01	3450	1,598E-01	4950	< 1,000E-05
460	< 1,000E-05	760	9,693E-01	1060	9,412E-01	2000	9,574E-01	3500	1,533E-01	5000	< 1,000E-05
470	< 1,000E-05	770	9,676E-01	1070	9,410E-01	2050	9,549E-01	3550	1,517E-01	5050	< 1,000E-05
480	< 1,000E-05	780	9,660E-01	1080	9,409E-01	2100	9,526E-01	3600	1,549E-01	5100	< 1,000E-05
490	9,674E-04	790	9,644E-01	1090	9,408E-01	2150	9,486E-01	3650	1,601E-01	5150	< 1,000E-05

Data Sheet

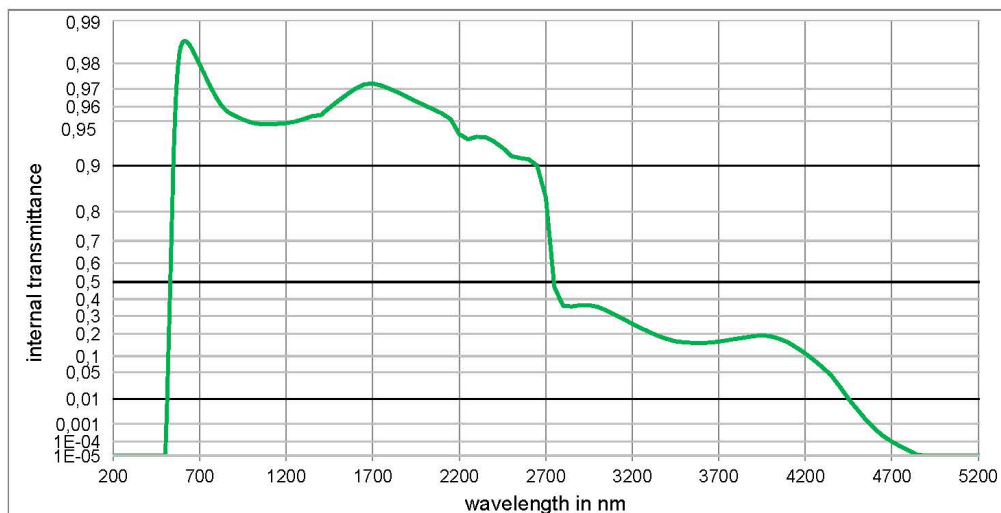
OG530



Optical properties	Mechanical properties	Colorimetric properties																																										
Reflection factor	Reference thickness	1 mm 2 mm 3 mm																																										
$P_d = 0,921$	$d = 3,00 \text{ mm}$	<table border="1"> <tr> <td rowspan="6">Illuminant D65</td> <td>x</td> <td>0,476</td> <td>0,496</td> <td>0,505</td> </tr> <tr> <td>y</td> <td>0,501</td> <td>0,498</td> <td>0,490</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>73,6</td> <td>68,7</td> <td>65,6</td> </tr> <tr> <td>λ_{vd}</td> <td>576 nm</td> <td>578 nm</td> <td>579 nm</td> </tr> <tr> <td>P_e</td> <td>0,938</td> <td>0,985</td> <td>0,990</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">Illuminant A</td> <td>x</td> <td>0,534</td> <td>0,545</td> <td>0,550</td> </tr> <tr> <td>y</td> <td>0,457</td> <td>0,452</td> <td>0,447</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>81,4</td> <td>77,8</td> <td>75,4</td> </tr> <tr> <td>λ_{vd}</td> <td>584 nm</td> <td>585 nm</td> <td>586 nm</td> </tr> <tr> <td>P_e</td> <td>0,943</td> <td>0,979</td> <td>0,984</td> </tr> </table>	Illuminant D65	x	0,476	0,496	0,505	y	0,501	0,498	0,490	Y	73,6	68,7	65,6	λ_{vd}	576 nm	578 nm	579 nm	P_e	0,938	0,985	0,990	Illuminant A	x	0,534	0,545	0,550	y	0,457	0,452	0,447	Y	81,4	77,8	75,4	λ_{vd}	584 nm	585 nm	586 nm	P_e	0,943	0,979	0,984
Illuminant D65	x			0,476	0,496	0,505																																						
	y			0,501	0,498	0,490																																						
	Y			73,6	68,7	65,6																																						
	λ_{vd}			576 nm	578 nm	579 nm																																						
	P_e			0,938	0,985	0,990																																						
	Illuminant A	x	0,534	0,545	0,550																																							
y		0,457	0,452	0,447																																								
Y		81,4	77,8	75,4																																								
λ_{vd}		584 nm	585 nm	586 nm																																								
P_e		0,943	0,979	0,984																																								
Spectral values guaranteed (d = 3 mm)		Density																																										
$\lambda_c (\tau_r = 0,5) = 530 \text{ nm} \pm 6 \text{ nm}$	$\rho = 2,56 \text{ g/cm}^3$																																											
$\lambda_s (\tau_{10} = 1E-05) = 460 \text{ nm}$	Knoop hardness																																											
$\lambda_p (\tau_{10} = 0,93) = 600 \text{ nm}$	$HK_{[0,1/20]} = 450$																																											
	Thermal properties																																											
	Transformation temperature																																											
	$T_g = 506 \text{ }^\circ\text{C}$																																											
	Thermal expansion in $10^{-6}/\text{K}$																																											
	$\alpha_{[-30^\circ\text{C}/+70^\circ\text{C}]} = 7,9$																																											
	$\alpha_{[20^\circ\text{C}/300^\circ\text{C}]} = 9,0$																																											
Refractive indices	Temperature coefficient																																											
$n_d (587,6 \text{ nm}) = 1,51$	$TK = 0,11 \text{ nm/K}$																																											
$n_s (852 \text{ nm}) = 1,51$																																												
$n_f (1014 \text{ nm}) = 1,50$	Chemical properties																																											
	Chemical resistance																																											
	FR class = 0																																											
Sellmeier coefficients	SR class = 1																																											
on request	AR class = 1																																											
	Resistance against humidity																																											
	Resistant glass																																											
	see pocket catalogue "Optical Filter Glass 2020", chapter 5.5																																											
Internal quality																																												
Bubble class 3																																												
		Notes																																										
		Stricking glass																																										
		Longpass filter																																										
		DIN 58131																																										
		Disclaimer																																										
		All data without tolerances are to be understood to be reference values.																																										



OG530



Internal transmittance τ_i at reference thickness
 The internal transmittance values, tabulated and graphically represented, are reference values only

λ /nm	τ_i	λ /nm	τ_i	λ /nm	τ_i	λ /nm	τ_i	λ /nm	τ_i	λ /nm	τ_i
200	< 1,0E-05	500	< 1,000E-05	800	9,649E-01	1100	9,474E-01	2200	9,385E-01	3700	1,617E-01
210	< 1,0E-05	510	5,189E-03	810	9,633E-01	1110	9,474E-01	2250	9,335E-01	3750	1,681E-01
220	< 1,0E-05	520	1,364E-01	820	9,617E-01	1120	9,475E-01	2300	9,360E-01	3800	1,751E-01
230	< 1,0E-05	530	5,140E-01	830	9,603E-01	1130	9,476E-01	2350	9,356E-01	3850	1,819E-01
240	< 1,0E-05	540	8,018E-01	840	9,591E-01	1140	9,477E-01	2400	9,311E-01	3900	1,888E-01
250	< 1,0E-05	550	9,191E-01	850	9,579E-01	1150	9,478E-01	2450	9,242E-01	3950	1,925E-01
260	< 1,0E-05	560	9,608E-01	860	9,570E-01	1160	9,479E-01	2500	9,136E-01	4000	1,884E-01
270	< 1,0E-05	570	9,760E-01	870	9,562E-01	1170	9,480E-01	2550	9,108E-01	4050	1,758E-01
280	< 1,0E-05	580	9,819E-01	880	9,555E-01	1180	9,481E-01	2600	9,091E-01	4100	1,579E-01
290	< 1,0E-05	590	9,846E-01	890	9,548E-01	1190	9,482E-01	2650	8,999E-01	4150	1,342E-01
300	< 1,0E-05	600	9,856E-01	900	9,542E-01	1200	9,484E-01	2700	8,375E-01	4200	1,099E-01
310	< 1,0E-05	610	9,861E-01	910	9,536E-01	1250	9,496E-01	2750	4,700E-01	4250	8,523E-02
320	< 1,000E-05	620	9,860E-01	920	9,529E-01	1300	9,515E-01	2800	3,608E-01	4300	6,292E-02
330	< 1,000E-05	630	9,856E-01	930	9,523E-01	1350	9,537E-01	2850	3,563E-01	4350	4,250E-02
340	< 1,000E-05	640	9,852E-01	940	9,517E-01	1400	9,545E-01	2900	3,638E-01	4400	2,287E-02
350	< 1,000E-05	650	9,845E-01	950	9,512E-01	1450	9,595E-01	2950	3,642E-01	4450	1,006E-02
360	< 1,000E-05	660	9,837E-01	960	9,506E-01	1500	9,637E-01	3000	3,540E-01	4500	4,333E-03
370	< 1,000E-05	670	9,828E-01	970	9,501E-01	1550	9,672E-01	3050	3,325E-01	4550	1,581E-03
380	< 1,000E-05	680	9,818E-01	980	9,497E-01	1600	9,701E-01	3100	3,076E-01	4600	5,943E-04
390	< 1,000E-05	690	9,807E-01	990	9,492E-01	1650	9,721E-01	3150	2,820E-01	4650	2,254E-04
400	< 1,000E-05	700	9,796E-01	1000	9,488E-01	1700	9,725E-01	3200	2,556E-01	4700	1,028E-04
410	< 1,000E-05	710	9,784E-01	1010	9,484E-01	1750	9,716E-01	3250	2,313E-01	4750	4,932E-05
420	< 1,000E-05	720	9,771E-01	1020	9,482E-01	1800	9,700E-01	3300	2,090E-01	4800	2,377E-05
430	< 1,000E-05	730	9,758E-01	1030	9,479E-01	1850	9,681E-01	3350	1,900E-01	4850	1,109E-05
440	< 1,000E-05	740	9,743E-01	1040	9,477E-01	1900	9,658E-01	3400	1,744E-01	4900	< 1,000E-05
450	< 1,000E-05	750	9,728E-01	1050	9,476E-01	1950	9,634E-01	3450	1,637E-01	4950	< 1,000E-05
460	< 1,000E-05	760	9,713E-01	1060	9,475E-01	2000	9,610E-01	3500	1,583E-01	5000	< 1,000E-05
470	< 1,000E-05	770	9,697E-01	1070	9,474E-01	2050	9,584E-01	3550	1,556E-01	5050	< 1,000E-05
480	< 1,000E-05	780	9,681E-01	1080	9,474E-01	2100	9,556E-01	3600	1,548E-01	5100	< 1,000E-05
490	< 1,000E-05	790	9,665E-01	1090	9,474E-01	2150	9,515E-01	3650	1,570E-01	5150	< 1,000E-05

ANEXO 10

Fichas Técnicas Luz Led 365nm, Filtro Óptico RG610

(Español) GEM8/GEM10/GEM8UV/ GEM10UV Manual de usuario

Características

- Linterna profesional para identificación de gemas
- GEM8: CREE XP-L HI V3 LED emite una potencia máxima de 500 lúmenes
- GEM10: CREE XP-L HI V3 LED emite una potencia máxima de 800 lúmenes,
- GEM8UV: Luz UV potencia de 3000mW, longitud de onda de 365nm
- GEM10UV: Luz UV potencia de 3000mW, longitud de onda de 365nm
- El interruptor rotatorio permite un ajuste variable de intensidad
- GEM8/GEM8UV: El LED está unido directamente al lente para asegurar que no haya pérdida de luz (Patente No.: ZL201620486311.8)
- GEM10/GEM10UV: Tecnología de recubrimiento de cristal combinado con "Tecnología Óptica de Precisión Digital" para un rendimiento sin paralelos del reflector
- GEM8/GEM8UV: Patente de diseño número: ZL20183001830.7
- GEM10/GEM10UV: Patente de diseño número: ZL201830018136.4
- Circuito de corriente constante de alta eficiencia, provee una salida del haz sin variaciones con duración máxima de 500 horas
- Módulo Avanzado de Regulación de Temperatura
- Escala de medición integrada
- Cristal mineral endurecido con recubrimiento anti reflejante
- Construida con aleación de aluminio de grado aeronáutico y anodización de grado militar HAIIII
- Resistente al agua de acuerdo con IPX8 (sumergible 2 metros)
- 1m resistente a impactos
- Capacidad para sostenerse sobre el extremo trasero

Dimensiones

GEM8

Diámetro de la cabeza: 0.35" (9mm)
Diámetro del tubo: 0.85" (21.5mm)
Largo: 5.47" (139mm)
Peso: 2.04oz (57.7g)

GEM8UV

Diámetro de la cabeza: 0.35" (9mm)
Diámetro del tubo: 0.85" (21.5mm)
Largo: 5.47" (139mm)
Peso: 2.04oz (57.7g)

GEM10

Diámetro de la cabeza: 0.63" (16mm)
Diámetro del tubo: 0.85" (21.5mm)
Largo: 5.31" (135mm)
Peso: 2.35oz (66.5g)

GEM10UV

Diámetro de la cabeza: 0.63" (16mm)
Diámetro del tubo: 0.85" (21.5mm)
Largo: 5.31" (135mm)
Peso: 2.35oz (66.5g)

Accesorios

2× O-rings de repuesto, correa, funda

Opciones de batería

	TAMAÑO	Voltaje nominal	Compatible
Batería Li-ion 18650 recargable	18650	3.6V/3.7V	S (Recomendado)
Batería primaria de litio	CR123	3V	S (Recomendado)
Batería Li-ion recargable	RCR123	3.6V/3.7V	S

GEM8UV

	UV(Turbo)	UV(Ultra bajo)
Intensidad	3000mW	5mW
Duración	*4h15min	500h
Resistente a impactos	1m	
Resistente al agua	IPX8, 2m sumergible	

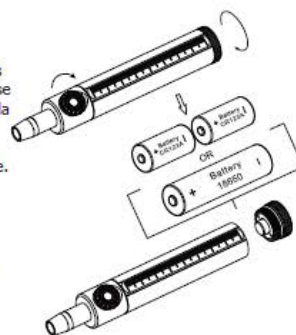
Instrucciones de operación

Instalación de baterías

La instalación de baterías es la misma para todos los modelos de la serie GEM. Inserte la batería por la parte trasera como se muestra en la imagen. (El modelo mostrado en la imagen es la GEM8).

NOTA:

1. Asegúrese que las baterías están insertadas correctamente. La luz no encenderá si las baterías están insertadas de manera incorrecta.
2. Evite apuntar el haz directamente a los ojos.
3. Cuando guarde la linterna en una mochila o se deje en desuso por largos periodos de tiempo, por favor remueva todas las baterías para prevenir activación accidental y fugas en las baterías.



On/Off

Encendido: gire el interruptor trasero en sentido de las manecillas del reloj como se muestra en la imagen hasta escuchar un "clic".

Apagado: gire el interruptor trasero en sentido contrario a las manecillas del reloj como se muestra en la imagen hasta escuchar un "clic".

Ajuste del nivel de intensidad

GEM8/GEM10

El nivel de intensidad de ultra bajo a turbo es infinitamente variable.

Cuando la luz está encendida, gire el interruptor en sentido de las manecillas del reloj como se muestra en la imagen, y el nivel de intensidad aumentará de 1 lumen hasta 500/800 lúmenes. La intensidad es ajustada en reversa rotando el interruptor en sentido contrario a las manecillas del reloj.

GEM8UV/GEM10UV

Los niveles de intensidad de UV (ultra bajo) a UV (Turbo) son infinitamente variables.

Cuando la luz está encendida, gire el interruptor en sentido de las manecillas del reloj como se muestra en la imagen, y el nivel de intensidad cambiará de 5mW a 3000mW. La intensidad es ajustada en reversa rotando el interruptor en sentido contrario a las manecillas del reloj.

ATR (Regulación Avanzada de Temperatura)

Con módulo de Regulación Avanzada de Temperatura, las linternas regulan su potencia y se adapta al medio ambiente, manteniendo así un rendimiento óptimo.

Cambio de baterías

Las baterías deben ser recargadas o reemplazadas si ocurre cualquiera de las siguientes situaciones: La intensidad del haz es tenue o la linterna no responde.

Mantenimiento

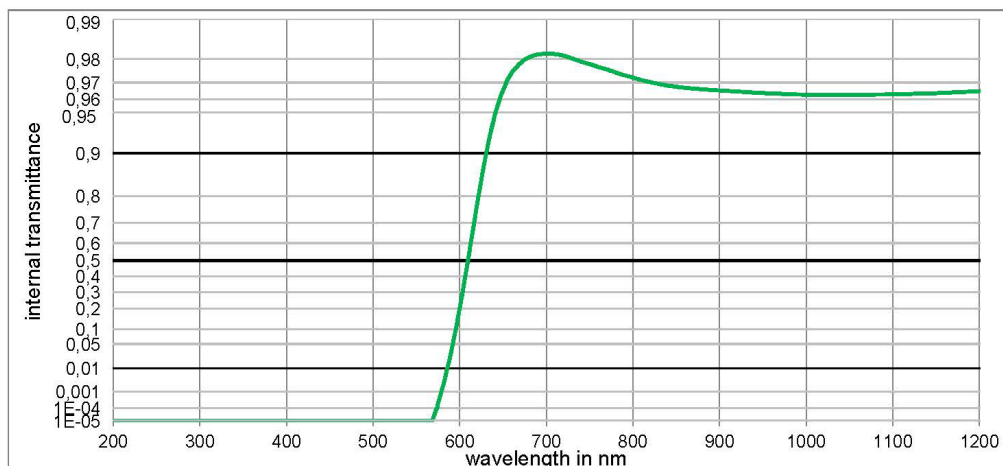
Cada 6 meses se deberán limpiar las juntas con un paño limpio, seguido a esto, debe aplicarse una fina capa de lubricante a base de silicón.

Data Sheet

RG610



Optical properties	Mechanical properties	Colorimetric properties
Reflection factor	Reference thickness	
$P_d = 0,920$	$d = 3,00 \text{ mm}$	1 mm 2 mm 3 mm
Spectral values guaranteed (d = 3 mm)	Density	Illuminant D65
$\lambda_c (\tau_r = 0,5) = 610 \text{ nm} \pm 6 \text{ nm}$	$\rho = 2,65 \text{ g/cm}^3$	x 0,629 0,684 0,693
$\lambda_s (\tau_{10} = 1E-05) = 530 \text{ nm}$	Knoop hardness	y 0,330 0,315 0,307
$\lambda_p (\tau_{10} = 0,94) = 690 \text{ nm}$	$HK_{[0,1/20]} = 448$	Y 17,4 11,9 9,9
		λ_{vd} 611 nm 617 nm 621 nm
		P_e 0,886 0,996 1,000
		Illuminant A
		x 0,663 0,690 0,697
		y 0,328 0,310 0,303
		Y 26,5 19,7 16,8
		λ_{vd} 614 nm 619 nm 623 nm
		P_e 0,939 0,998 0,999
Refractive indices	Thermal properties	Notes
$n_d (587,6 \text{ nm}) = 1,51$	Transformation temperature	Stricking glass
$n_s (852 \text{ nm}) = 1,51$	$T_g = 520 \text{ }^\circ\text{C}$	Longpass filter
$n_f (1014 \text{ nm}) = 1,50$	Thermal expansion in $10^{-6}/\text{K}$	
	$\alpha_{[-30^\circ\text{C}/+70^\circ\text{C}]} = 8,0$	
	$\alpha_{[20^\circ\text{C}/300^\circ\text{C}]} = 9,2$	
		DIN 58131
	Temperature coefficient	
	$TK = 0,14 \text{ nm/K}$	Disclaimer
Sellmeier coefficients	Chemical properties	All data without tolerances are to be understood to be reference values.
valid from 580 nm to 2330 nm	Chemical resistance	
$B_1 = 1,2549$	FR class	
$B_2 = 0,0002$	SR class = 1	
$B_3 = 0,7981$	AR class = 1	
$C_1 = 9,761E-03 \text{ } \mu\text{m}^2$	Resistance against humidity	
$C_2 = 2,8886E-01 \text{ } \mu\text{m}^2$	Resistant glass	
$C_3 = 98,991 \text{ } \mu\text{m}^2$	see pocket catalogue "Optical Filter Glass 2020", chapter 5.5	
Internal quality		
Bubble class 3		



RG610



Internal transmittance τ_i at reference thickness
 The internal transmittance values, tabulated and graphically represented, are reference values only

λ /nm	τ_i	λ /nm	τ_i	λ /nm	τ_i	λ /nm	τ_i	λ /nm	τ_i	λ /nm	τ_i
200	< 1,0E-05	500	< 1,000E-05	800	9,724E-01	1100	9,632E-01	2200	9,550E-01	3700	2,302E-01
210	< 1,0E-05	510	< 1,000E-05	810	9,713E-01	1110	9,633E-01	2250	9,519E-01	3750	2,411E-01
220	< 1,0E-05	520	< 1,000E-05	820	9,702E-01	1120	9,635E-01	2300	9,550E-01	3800	2,527E-01
230	< 1,0E-05	530	< 1,000E-05	830	9,692E-01	1130	9,636E-01	2350	9,554E-01	3850	2,631E-01
240	< 1,0E-05	540	< 1,000E-05	840	9,684E-01	1140	9,637E-01	2400	9,532E-01	3900	2,708E-01
250	< 1,0E-05	550	< 1,000E-05	850	9,677E-01	1150	9,639E-01	2450	9,496E-01	3950	2,756E-01
260	< 1,0E-05	560	< 1,000E-05	860	9,671E-01	1160	9,641E-01	2500	9,454E-01	4000	2,742E-01
270	< 1,0E-05	570	2,118E-05	870	9,667E-01	1170	9,644E-01	2550	9,405E-01	4050	2,614E-01
280	< 1,0E-05	580	1,470E-03	880	9,663E-01	1180	9,646E-01	2600	9,339E-01	4100	2,362E-01
290	< 1,0E-05	590	3,112E-02	890	9,659E-01	1190	9,649E-01	2650	9,232E-01	4150	2,080E-01
300	< 1,0E-05	600	2,019E-01	900	9,656E-01	1200	9,652E-01	2700	8,746E-01	4200	1,793E-01
310	< 1,0E-05	610	5,164E-01	910	9,653E-01	1250	9,666E-01	2750	5,165E-01	4250	1,482E-01
320	< 1,000E-05	620	7,703E-01	920	9,649E-01	1300	9,685E-01	2800	3,748E-01	4300	1,123E-01
330	< 1,000E-05	630	8,948E-01	930	9,646E-01	1350	9,708E-01	2850	3,606E-01	4350	7,840E-02
340	< 1,000E-05	640	9,454E-01	940	9,643E-01	1400	9,715E-01	2900	3,684E-01	4400	4,815E-02
350	< 1,000E-05	650	9,655E-01	950	9,640E-01	1450	9,753E-01	2950	3,671E-01	4450	2,387E-02
360	< 1,000E-05	660	9,746E-01	960	9,638E-01	1500	9,783E-01	3000	3,529E-01	4500	1,073E-02
370	< 1,000E-05	670	9,785E-01	970	9,635E-01	1550	9,804E-01	3050	3,291E-01	4550	4,530E-03
380	< 1,000E-05	680	9,806E-01	980	9,633E-01	1600	9,821E-01	3100	3,018E-01	4600	1,580E-03
390	< 1,000E-05	690	9,815E-01	990	9,631E-01	1650	9,829E-01	3150	2,753E-01	4650	5,741E-04
400	< 1,000E-05	700	9,817E-01	1000	9,630E-01	1700	9,824E-01	3200	2,529E-01	4700	2,512E-04
410	< 1,000E-05	710	9,817E-01	1010	9,629E-01	1750	9,812E-01	3250	2,334E-01	4750	1,279E-04
420	< 1,000E-05	720	9,812E-01	1020	9,628E-01	1800	9,799E-01	3300	2,183E-01	4800	6,668E-05
430	< 1,000E-05	730	9,802E-01	1030	9,628E-01	1850	9,783E-01	3350	2,060E-01	4850	3,420E-05
440	< 1,000E-05	740	9,791E-01	1040	9,628E-01	1900	9,768E-01	3400	1,965E-01	4900	1,687E-05
450	< 1,000E-05	750	9,782E-01	1050	9,628E-01	1950	9,757E-01	3450	1,917E-01	4950	< 1,000E-05
460	< 1,000E-05	760	9,771E-01	1060	9,629E-01	2000	9,746E-01	3500	1,933E-01	5000	< 1,000E-05
470	< 1,000E-05	770	9,761E-01	1070	9,630E-01	2050	9,733E-01	3550	1,999E-01	5050	< 1,000E-05
480	< 1,000E-05	780	9,748E-01	1080	9,630E-01	2100	9,719E-01	3600	2,098E-01	5100	< 1,000E-05
490	< 1,000E-05	790	9,736E-01	1090	9,631E-01	2150	9,688E-01	3650	2,201E-01	5150	< 1,000E-05

ANEXO 11

Texto completo de la revisión susceptible de publicación. Segmentation of acne vulgaris images algorithms.

Title: Segmentation of acne vulgaris images techniques: a comparative study.

ABSTRACT

Background: Acne vulgaris is the most common dermatological pathology worldwide. The currently used methodologies for the evaluation and monitoring of acne have been analysed in several studies, having important limitations that can be addressed using image processing methods, concretely by performing segmentation on different acne vulgaris image modalities. These techniques reduce the costs of treatment and acne severity grading, since they improve objectivity and are less time-consuming. That is why from a decade ago several studies which propose segmentation methodologies on acne patients images have been published. The aim of this work is to analyse the segmentation methods developed for acne vulgaris images until now, including an analysis of the processing techniques and image modalities used, as well as the results.

Results: Following PRISMA statement and PICO model, 29 studies were included in the systematic review and they could be divided into two groups: those methods based on classical image processing techniques, such as contrast adjustment and conversion of RGB images to other colour spaces, and the ones based on machine learning algorithms.

Conclusions: Currently there is no preference between one group of segmentation methods or the other. Moreover, the lack of uniformity in the evaluation of results for each study makes the comparison of methods difficult. The preferred image modality for segmentation is conventional photography, which shows a research gap in the application of segmentation algorithms to other acne vulgaris image modalities that could be useful, such as fluorescence imaging.

Keywords: *Bioinformatics, Acne, Image segmentation, Image Processing, Dermatology.*

1. Introduction

Acne vulgaris is an inflammatory chronic disease of pilosebaceous units. A pilosebaceous unit is formed by all the hair follicles related to the same sebaceous gland. The main affected regions are face, neck, chest and back. Clinical manifestations are seborrhoea or overproduction of sebum, the presence of non-inflammatory and inflammatory lesions on skin (open and closed comedones, and pustules and papules, respectively), and scars (Williams et al., 2012). It is the most common dermatological pathology worldwide (Zouboulis, 2014). 85% of adolescents suffer from acne (Ramli et al., 2012).

In order to monitor and treat acne properly, a precise and reliable method to establish the severity of the pathology is needed (Becker et al., 2017) There is a wide range of systems for acne grading, which shows a lack of a global standard. Nonetheless, all these methods can be classified into two big groups: methodologies based on manual lesion counting by a dermatologist and those based on the comparison of the patient's skin with a model photography (Ramli et al., 2012; Becker et al., 2017).

Beyond the above-mentioned classical methodologies for the evaluation and monitoring of acne vulgaris, new computer-based techniques—sometimes applied to new image modalities, such as fluorescence images or polarized light photography—have appeared to solve current limitations. These limitations include time spent and human errors and lead to an increase of economic costs. One of the most common techniques used to solve these problems is image segmentation. To the best of the authors' knowledge, the present work is the first systematic review on the existing segmentation methods for acne vulgaris images.

2. Methods

To conduct a systematic review on acne images segmentation methods, an adapted PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Metanalyses) statement was used. This standard is commonly used for reviews on clinical trials. The analysis includes all studies published until September 2022 and explores four databases: Scopus (<https://www.scopus.com/home.uri>), PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>), Central Web of Science (<https://www.recursoscientificos.fecyt.es/>) and Google Scholar (<https://scholar.google.es/>). PICO (Population, Intervention, Comparison and Outcome) model was used as showed in **Table 1**. Search terms were "acne images segmentation". Due to the large number of results obtained with Google Scholar, only relevant publications—those that were cited at least once—were considered. This was proven to be a valid criterion, because for the search terms employed only the first results pages included papers related to the topic of interest.

(Table 1. Searching strategy according to PICO model.)

Population	Humans
Intervention	Segmentation of face images of acne vulgaris patients

Comparison	Manual segmentation
Outcome	Diverse results

All the studies describing a segmentation method for acne vulgaris images —applied to any image modality— were included. The references of these studies were also analysed following PICO model to prevent some relevant paper to be excluded. No exclusion criteria related to publication date were applied. The exclusion criteria were the following:

- 1) All the implemented methodologies which use amplified images, showing only one lesion per image, for example dermatoscopy.
- 2) Studies not published in English.
- 3) Those publications which are neither open access nor available to Polytechnic University of Valencia members.
- 4) Studies which are the continuation of a previous one, on which the segmentation methodology is yet described. For instance, publications about acne lesions classification after images segmentation, when the segmentation method applied has been presented in a previous study and has not suffered substantial changes.

3. Results

Most of the publications were excluded because they were out of topic —no segmentation methods described or segmentation of images of other pathologies—. The number of excluded publications can be explained by the search terms used, which were broad to prevent relevant studies to be excluded. The screening was manually performed by reading the articles' title and abstract. Only six of the found publications were not included following the exclusion criterion number three.

A total of 27 studies were finally included in the systematic review.

In general, the analysed studies can be divided into two groups: those segmentation methods based on classical image processing techniques (Ramli and AFM, 2012; Chantharaphaichi et al., 2015; Malik et al., 2014; Humayun et al., 2012; Chen et al., 2012; Min et al., 2013; Liu and Zerubia, 2013; Kittigul and Uyyanonvara, 2016; Budhi et al., 2017; Maroni et al., 2017; Khongsuwan et al., 2012; Son et al., 2008; Abu Zaki et al., 2019; Wu et al., 2021) and the ones based on machine learning algorithms (Fujii et al., 2008; Ramli et al., 2011; Malik et al., 2014; Khan et al., 2015; Madan et al., 2011; Arifin et al., 2012; Chang and Liao, 2013; Zhao et al., 2019; Junayed et al., 2019; Lim et al., 2020; Yadav et al., 2022; Wang et al., 2021; Hasanah et al., 2022). The first ones consist of a series of steps or operations such as contrast adjustment, colour space conversion, thresholding that need to be subsequently applied to the image to segment it.

There is also a couple of studies (Alamadari et al., 2016; Yadav et al., 2022) that develops three different segmentation methodologies, two of which are based on classical image processing techniques, and the other one uses machine learning algorithms. Some of the publications included in the systematic review not only perform segmentation, but also lesion classification with machine learning techniques. In addition, there are studies

in which the limit between lesion segmentation and classification is not clearly defined. In those cases, both techniques are mentioned, because classification is also relevant. Except for these studies, in the present work the methods are grouped according exclusively to the segmentation technique.

3.1 Segmentation methods based on classical image processing techniques

It is common for most of the segmentation methods based on classical image processing to convert original RGB colour space into another one, usually CIELAB or YCbCr. In (Chantharaphaichi et al., 2015) worked with standard photographs that were converted into grey images (since they were easier to process). To obtain the region of interest (ROI), the authors subtracted the V component of HSV model (obtained from RGB original image) to the normalized grey image. The resulting image enhances the contrast between healthy skin and acne lesions. Afterwards thresholding with an experimentally obtained threshold value was performed. Later the authors introduced the use of a Bayes classifier to reduce the errors by training this classifier to distinguish between lesions and noise (Chantharaphaichit et al., 2015).

HSV color space is also used by (Kittigul & Uyyanonvara, 2016) , who developed a Windows application which detects acne lesions on conventional photographs. To achieve that, the first step is the conversion of the input image to gray scale, in order to detect the subject's face and eliminate the image background. Once the ROI is obtained, the application generates a heat map in HSV color space using G component of the original RGB image. G —green— channel is chosen because the authors sustain that, with this component, the contrast between acne lesions and healthy skin is maximized. Then an adaptive thresholding on the G component is performed to demarcate lesions using blob detection. Determining the proper threshold value is crucial, since it influences the segmentation results. Hence, it is clear that HSV space is used to create a heat map which shows acne lesions, but it is not necessary to perform the segmentation.

Other author work in (Ramli et al., 2011) with CIELAB color space. The authors support that this is the most convenient color space to analyse color distribution on the skin. Therefore the first step of their segmentation method is conversion of conventional RGB photographs to CIELAB. Then Otsu's method is applied to the image to classify pixels into three groups: normal skin, acne lesions and scars. Another study (Maroni et al., 2017) implements a method based on the generation of a heat map on which —after failing to apply global thresholding— adaptive thresholding is applied to distinguish acne and healthy skin. The heat map is created using a* component of CIELAB space —this component emphasizes red areas, enhancing the visualization of inflamed areas above healthy skin. The algorithm offers the possibility to manually choose the threshold value, because adaptive thresholding did not work in every image. Finally blob detection is performed using the Laplacian of a Gaussian filter. The authors affirm that the algorithm localizes and counts the lesions. However, these results are neither shown in the publication

nor quantified.

In the study developed in (Malik et al., 2014) opt to increase dynamic range on YCbCr images in order to augment contrast and enhance lesions visualization. This is done by modifying luminance component Y. Segmentation is performed on RGB modality, so that the sequence is: RGB to YCbCr, contrast adjustment, processed YCbCr to RGB. Mapping of RGB image pixels to visible spectrum is proposed, as a way of visualizing little color changes —spectrum 380-720 nm range is obtained with a band separation of 1 nm. This is the only study which suggests RGB to visible spectrum mapping. Finally, a classification of pixels is done: red, purple and brown lesions, and healthy tissue or specular reflection. Classification is based on Mahalanobis distance: each pixel is assigned to the nearest class (based on spectrum wavelength). This could be considered machine learning, but this study has been included in the classical methods group because the final objective is to obtain a binary mask to demark acne lesions using thresholding. Moreover, no machine learning algorithm has been applied.

YCbCr model is also utilized in the segmentation methodology implemented in (Chen et al., 2012) where a hardware image capture system for Smartphone and an Android application are developed. This application detects and classifies several dermatological conditions: spots, wrinkles and acne. To identify acne, a thresholding using Cb values — which was observed by the authors to be high for acne lesions— is performed. Acne points proportion in ROI is calculated. It should be noted that the system can acquire fluorescence images, but they are not used in segmentation.

There are some studies that do not use any color space conversion on segmentation of acne vulgaris images. In 2012, (Humayun et al., 2012) use template matching on acne vulgaris images for the first time. This technique consists in overlapping a template and an image region and calculating their correlation using different statistical parameters —in this case chi-squared test was calculated—, so that it is possible to locate acne lesions by scanning the image with the template. Template is generated by training an algorithm using acne images —it is an average image. In addition, in (Min et al., 2013) develop a segmentation method with the aim of counting acne points automatically. They only use RGB channels of the image. The first step of the algorithm is the estimation of the relation between the image pixels and the real length (in mm) they represent. Then lesions identification can be performed:

- Detection of papules and nodules is performed by filtering and binarizing B-R and G-R components of the original images. Resulting objects are classified into papules or nodules according to the length of their main axis.
- Closed comedones are an elevation on the skin surface and this results in illumination changes on the images. Hence, templates based on illumination changes are created to detect them. Correlation between these templates and B component of the images is analysed. Finally an artificial neural network (ANN) is used to determine which of the points of the binarized image are true closed comedones.
- Open comedones are detected using B-R and G-R components and a series of operations: contrast increase, image complement, hair elimination, image opening —

to eliminate artifacts—, contrast adjustment, smoothing, binarization, pruning and cropping. An ANN is used as in the previous case.

Liu in (Liu & Zerubia, 2013) propose a segmentation method for conventional photography based on an iterative algorithm that minimizes an energy function. It is color based segmentation. Morphology of the objects is analysed in order to eliminate non acne formic points. By means of normalized maps of the distribution of skin chromophores, lesions can be classified into inflammation and hyperpigmentation.

There are two segmentation methodologies implemented for fluorescence imagens. In 2008, (Son et al., 2018) used a Wood's lamp in order to obtain fluorescence images and propose a color based segmentation method.

A later study (Khongsuwan et al., 2012) uses fluorescence images to perform automatic acne lesion counting. Images are acquired using VISIA-CR commercial system. Images are converted to grayscale and an increase of contrast by histogram equalization is conducted. Then an extended maxima transform is applied. The authors evaluate the ability of the algorithm to count the lesions, but not the previous image processing.

In (Abu Zaki et al., 2019) they capture images of a small region of skin with a phone LED microscope. The images captured are color images. First, they detect the disease lesions using color image processing techniques and a color gradient segmentation. In a second step they apply morphological operators for extract the blackheads shape. They conclude that the subjectivity associated with the color umbral provide a poor final result.

Another study (Wu et al., 2021) uses fluorescence image for counting the number of infected points. The images acquired in RGB space are converted to HSV space and an color threshold is applied.

Table 2 summarizes all the segmentation methods based on classical image processing techniques

3.2 Segmentation methods based on machine learning algorithms

K-means is the most common machine learning algorithm used to segment acne vulgaris images. In (Ramli et al., 2011) opt for this algorithm with $k=3$.

The methodology proposed by Khan in (Khan et al., 2015) is based on fuzzy c-means (FCM) segmentation on several color spaces and the intelligent selection of the desired cluster by using a function. Results showed that the optimal number of clusters is three and the best segmentations results are obtained with I3 and Q components. These results are similar for both channels, because the way they are calculated from RGB space is similar.

The features that can be extracted when implementing machine learning algorithms are diverse. Usually, information is obtained from the images, but there are as well studies that analyze the convenience of using other types of features. In (Madan et al., 2011) use cross-polarized light images to monitor acne lesions considering both spatial and temporal features (the latest ones are their main contribution). To distinguish acne lesions from healthy skin, a logistic regression classifier is used. (Arifin et al., 2012) develop a system which detects different dermatological pathologies and acne is one of them. They use not only visual information —from conventional images—, but also data from the medical record, among other things. The preprocessing and ROI detection phase separates healthy skin from affected skin. This is done by processing the color gradient of the image and performing thresholding and k-means. Finally, an ANN is used to classify the lesions.

Chang (Chang & Liao, 2013) propose a segmentation method to detect both acne points and spots. To detect acne lesions, they use Cr channel from YCbCr color space. Histogram thresholding is performed to detect potential skin defects on images. These defects are classified into acne, spots, or healthy skin by texture feature extraction and SVM classification.

As previously mentioned, researchers published a study (Alamdari et al., 2016) which describes three different methodologies for segmentation of acne vulgaris images. The first one is based on Color-based segmentation using K-means clustering code of MathWorks (The MathWorks, 2019). They convert RGB image to CIELAB color space and perform clustering twice. The first execution of k-means has to be $k = 2$. A second k-means is executed on the resulting image, but with $k = 3$. This is done to reduce error of the first segmentation, since second clustering divides pixels in healthy skin, acne points and healthy skin that was wrongly assigned to acne cluster in the first segmentation.

The second methodology of (Alamdari et al., 2016) is based on texture analysis: the authors affirm that dynamic range of acne pixels is larger than the one of normal skin pixels. They do not provide more information about this method. The last method is their own version of Color blob utility with automatic thresholding and tolerance calculations from Mathworks (Inc, 2019). They use HSV color space to perform color-based segmentation. The authors affirm that the segmentation method which provided best results was the one based on k-means clustering. The results for the other methodologies are not provided. It should be noted that Alamdari tried to use watershed segmentation and multi thresholding, but the results were not satisfactory.

In (Zhao et al., 2019), in collaboration with Microsoft they develop a Convolutional Neural Networks algorithm for classify the lesions that appears in selfie images into 5 classes. They used 4700 images but finally they only obtained a classification in with or without acne skin.

Following the same line than the above study, in (Lim et al., 2020) they used a total of 472 color photographs for applying deep learning techniques and demonstrating the potential for automated clinical image analysis and grading.

Yadav in (Yadav et al., 2022) developed a study comparing three segmentation techniques: k-means, Texture Analysis and HSV Model-based Segmentation. After the

segmentation algorithms they used Convolutional Neural Networks for classify the lesions. The proposed methodology achieved a 97.5% of accuracy.

In a very recent study, (Hasanah et al., 2022) used Extreme Learning Machine Algorithm for the identification of Acne Vulgaris type using conventional photographs. They have processed 100 images and obtained an accuracy around 80%.

Table 3 summarizes all the segmentation methods based on machine learning algorithms.

4. Discussion

The present systematic review aimed to analyze the existing segmentation methods for acne vulgaris images so far, with special emphasis on image modalities used and the validation of results. Although there are four studies (Khongsuwan et al., 2012; Son et al., 2008; Fuji et al., 2008; Madan et al., 2011) which perform segmentation on other image modalities, there is a clearly preferred one: conventional RGB photography. This is used in 80% of included studies. The acquisition of conventional photography is easier than the acquisition of the other image modalities used —polarized light photography, multispectral images and fluorescence imaging. However, this shows a research gap on segmentation for other modalities since they could provide relevant information or make segmentation easier. For instance, polarized light photography contributes to properly distinguish between inflammatory and non-inflammatory lesions (Becker et al., 2017) The properties of polarized light photography and its advantages have been shown in several studies (Rizova and Kligman, 2001; Phillips et al., 1997) and could ease the segmentation process. With only three spectral bands, RGB cameras have a poor precision in the reproduction of color, hence detection and distinction of each type of acne lesion is difficult, because they present subtle differences in their spectral attributes. Therefore multispectral image is a good option to perform segmentation for this pathology (Fuji et al., 2008). Fluorescence photography shows clearly the location of acne lesions, and hence can be used to implement simple and robust color-based segmentation algorithms. The utility of fluorescence images in the evaluation of acne was proven in (Lucchina et al., 1996) There is a lack of uniformity in the evaluation of the results for each study. In some cases this validation is not even provided (Budhi et al., 2017; Maroni et al., 2017; Son et al., 2008; Fuji et al., 2008). In (Liu & Zerubia, 2013) and (Kittigul & Uyyanonvara, 2016) quantitative evaluation has not been performed yet. The results of (Humayun et al., 2012) cannot be considered, since this technique is still under development, it is not robust and presents considerable variability in sensitivity and precision amongst the images. The majority of authors (Ramli et al., 2011; Chantharaphaichit et al., 2015; Malik et al., 2014; Chen et al., 2012; Min et al., 2013; Khongsuwan et al., 2012; Malik et al., 2014b; Khan et al., 2015; Arifin et al., 2012; Chang and Liao, 2013; Alamdari et al., 2016; Wu et al., 2021; Junayed et al., 2019; Lim et al., 2020) validate their results by calculating sensitivity, specificity, precision and accuracy.

However, the validated aspects of each study differ from the rest because of the different objectives of each work —segmentation itself can be the aim of the publication or one of the necessary steps for achieving automatic lesion counting, for instance. Therefore, there are studies which do not evaluate the segmentation results —the algorithm’s ability to detect acne pixels. In (Malik, Ramli, & AFM, Digital assesment of facial acne vulgaris, 2014) evaluate thereby the system’s capability to estimate acne severity, whereas (Khongsuwan et al., 2012) validate automatic acne lesion counting. Detailed information about the evaluation of results for each study can be seen in Tables 2 and 3. This lack of uniformity makes the comparison of segmentation methods difficult. In most cases more information about the validation of the segmentation phase is needed. Moreover, it can be noticed that currently there is no preference between segmentation methods based on classical image processing techniques and those based on machine learning algorithms, because research groups continue to work with both methodologies, as the publication years of the studies show.

4.1 Summary of limitations

Tables 2 and 3 show the limitations for each analysed study. It should be noted that the main limitation of the algorithms based on classical image processing techniques is the need for human intervention. This lack of automatization makes the algorithms less efficient than those based on machine learning techniques. However, as it has been previously mentioned, it is not possible to affirm that there is a group of methodologies that provides better results than the other one, due to a lack of uniformity in the validation of these results.

5. Conclusions

There is a wide range of image processing techniques that have been applied to acne vulgaris images in order to improve current evaluation and monitoring systems for this pathology. Although their usefulness has been proven, there is still a big research gap and a need for more information about the obtained results, so that the techniques can be compared and improved.

REFERENCES

- Abu Zaki, A., Ibrahim, N., & Sari, S. (2019). Applied of image processing technique on semi-auto count of skin spots. *Bioengineering Principle and Technology Applications Volume 2*, 51-62.
- Alamdari, N., Tavakolian, K., & Alhashim, M. (2016). Detection and classification of acne lesions in acne patients: A mobile application. *IEEE International Conference on Electro Information Technology*, 739-743.

- Arifin, M., Kibria, M., & Firoze, A. (2012). Dermatological disease diagnosis using color-skin images. *International Conference on Machine Learning and Cybernetics*, 1675-1680.
- Becker, M., Wild, T., & Zounoulis, C. (2017). Objective Assessment of acne. *Clinics in Dermatology*, 147-155.
- Budhi, G., Adipranata, R., & Gunawan, A. (2017). Acne Segmentation and Classification using Region Growing and Self-Organizing Map. *International Conference on Soft Computing, Intelligent System and Information Technology*, 78-83.
- Chang, C., & Liao, H. (2013). Automatic facial spots and acnes detection system. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*, 30(1).
- Chantharaphaichi, T., Uyyanonvara, B., & Sinthanayothin, C. (2015). Automatic acne detection for medical treatment. *6th Conference of Information and Communication Technology for Embedded Systems*, 1-6.
- Chantharaphaichit, T., Uyyanonvara, B., & Sinthanayothin, C. (2015). Automatic acne detection with featured Bayesian classifier for medical treatment. *proceedings of the 3rd International Conference on Robotics, Informatics and Intelligence Control Technology*, 10-16.
- Chen, D., Chang, T., & Chao, R. (2012). The development of a skin inspection imaging system on an Android device. *7th International Conference on Communications and Networking*, 653-658.
- Fujii, H., Yanagisawa, T., & Mitsui, M. (2008). Extraction of acne lesion in acne patients from multispectral images. *30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 4078-4081.
- hasanah, R., Rianto, Y., & Riana, D. (2022). Identification of Acne Vulgaris Type in Facial Acne Images Using GLCM Feature Extraction and Extreme Learning Machine Algorithms. *Journal of Science and Technology*. doi:ISSN 0216-9495
- Humayun, J., AS, M., & SB, B. (2012). Localization of acne lesions through template matching. *4th Conference on Intelligent and Advanced Systems*, 91-94.
- Inc, T. M. (mayo de 2019). *ColorBolb Utility with Automatic Thresholding and Tolerance Calculations*. Obtenido de <https://es.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/45605-colorbolb-utility-with-authomatic-thresholding-and-tolerance-calculations>
- Junayed, M., Jeny, A., Atik, S., & Neehal, N. (2019). AcneNet - A Deep CNN Based Classification Approach for Acne Classes. *ICTS*. doi:10.1109/ICTS.2019.8850935
- Khan, J., AS, M., & Kamel, N. (2015). Segmentation of acne lesions using fuzzy C-means technique with intelligent selection of the desired cluster. *37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 3077-3080.
- Khongsuwan, M., Kiattisin, S., & Wongseree, W. (2012). Counting Number of points for acne vulgaris using UV fluorescence and image processing. *4th Biomedical Engineering International Conference*, 142-146.
- Kittigul, N., & Uyyanonvara, B. (2016). Automatic acne detection system for medical treatment progress report. *International Conference of Information and Communication Technology for Embedded Systems*, 41-44.

- Lim, Z., Akram, F., Ngo, C., & Winarto, A. (2020). Automated grading of acne vulgaris by deep learning with convolutional neural networks. *Skin, research and technology*, 187-192.
- Liu, Z., & Zerubia, J. (2013). Towards automatic acne detection using a MRF model with chromophore descriptors. *EUSIPCO 2013*, 1-5.
- Lucchina, L., Kollias, N., & Gillies, R. (1996). Fluorescence photography in the evaluation of acne. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 58-63.
- Madan, S., Dana, K., & Cula, O. (2011). Learning-based detection of acne like regions using time-lapse features. *IEEE Signal Processing in Medicine and Biology Symposium*, 1-6.
- Malik, A., Humayun, J., & N, K. (2014). Novel Techniques for enhancement and segmentation of acne vulgaris lesions. *Skin, research and technology*, 322-331.
- Malik, A., Ramli, R., & AFM, H. (2014). Digital assessment of facial acne vulgaris. *IEEE International Instrumentation and Measurement Technology Conference*, 546-550.
- Maroni, G., Ermidoro, M., & Previdi, F. (2017). Automated detection, extraction and counting of acne lesions for automatic evaluation and tracking of acne severity. *IEEE Symposium Series on Computational Intelligences*, 1-6.
- Min, S., Kong, H., & Yoon, C. (2013). Development and evaluation of an automatic acne lesion detection program using digital image processing. *Skin, research and technology*, 423-432.
- Phillips, S., Kollias, N., & Gillies, R. (1997). Polarized light photography enhances visualization of inflammatory lesions of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 948-952.
- Ramli, R., AS, M., & AFM, H. (2011). Identification of acne lesions, scars and normal skin for acne vulgaris cases. *National Postgraduate Conference*, 1-4.
- Ramli, R., Malik, A., & Hani, A. (2011). Segmentation of acne vulgaris lesions. *International Conference on Digital Image Computing: Techniques and Applications*, 335-339.
- Ramli, R., Malik, A., & Hani, A. (2012). Acne analysis, grading and computational assessment methods: an overview. *Skin, research and technology*, 1-14.
- Rizova, E., & Kligman, A. (2001). New photographic techniques for clinical evaluation of acne. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 13-18.
- Son, T., Han, B., & Jung, B. (2008). Fluorescent image analysis for evaluating the condition of facial sebaceous follicles. *Skin, research and technology*, 201-207.
- The MathWorks, I. (2019). *Segmentación basada en color mediante clustering K-means*. Obtenido de <https://es.mathworks.com/help/images/examples/color-based-segmentation-using-k-means-clustering.html>
- Wang, Y., Li, A., Li, C., & Cui, Y. (2021). Automatic Acne Classification using VISIA. *Association for Computing Machinery*, 107-111.
- Williams, H., Dellavalle, R., & Garner, S. (2012). Acne Vulgaris. *The Lancet*, 361-372.

- Wu, Y., Akimoto, M., & Igarashi, H. (2021). Quantitative Assessment of Age-dependent Changes in Porphyrins from Fluorescence Images of Ultraviolet Photography by Image Processing. *Photo diagnosis and Photodynamic Therapy*. doi:10.1016/j.pdpdt.2021.102388
- Yadav, N., Alfayeed, S., & Khamparia, A. (2022). HSV model-based segmentation driven facial acne detection using deep learning. *Experimental Systems*. doi:10.1111/exsy.12760
- Zhao, T., Zhanf, H., & Spoelstra, J. (2019). A Computer Vision Application for Assessing Facial Acne Severity from Selfie Images. *Microsoft Corporation*.
- Zouboulis, C. (2014). Acne as a chronic systemic disease. *Clinics in Dermatology*, 389-396.

Table 1. Searching strategy according to PICO model.

Population	Humans
Intervention	Segmentation of face images of acne vulgaris patients
Comparison	Manual segmentation
Outcome	Diverse results

Table 2. Existing segmentation methods for acne vulgaris images that are based on classical image processing techniques.

Study	Image modality	Images database	Proposed method	Ground truth	Samples for the validation	Relevant limitations	Outcomes
Budi et al., 2017	Conventional photography	Not indicated	Region growing	Not indicated	Not indicated	The user must place the seed manually. Each lesion needs a different threshold value.	Authors only report that results are satisfactory, without providing any data.
Maroni et al., 2017	Conventional photography	DermNet, DermQuest and database from [36]	Heat map + thresholding	Not indicated	Not indicated	The difficulty of thresholding makes the manual selection of threshold value necessary in some of the images.	No details of segmentation results are provided.
Kittigul and Uyyanonvara, 2016	Conventional photography	Own images	Adaptive thresholding	Method has not been validated yet	Method has not been validated yet	No limitations indicated yet.	Results not evaluated yet.
Chantharaphaichit et al., 2015	Conventional photography	Not indicated	Enhancement of ROI (normalized gray image – V component from HSV space) + thresholding	Manual lesion counting	Ten images were used in the validation	High probability of obtaining false positives because of similarity with the	Precision = 80% Sensitivity = 86.37% Accuracy = 70%

						characteristics of acne lesions.	
Malik et al., 2014	Conventional photography	Own images	Increase of dynamic range + mapping of each pixel to a band of the visible spectrum	Severity of acne estimated by experts	Number of images not indicated	The authors do not indicate any limitations.	Evaluation of the method's ability to grade acne: Specificity > 80% Sensitivity > 60%

Study	Image modality	Images database	Proposed method	Ground truth	Samples for the validation	Relevant limitations	Outcomes
Liu and Zerubia, 2013	Conventional photography	DermNet NZ	Color-based segmentation using an iterative method based on energy minimization	Human visual inspection	50 images were used in the validation	No limitations indicated.	Quantitative analysis of results has not been performed yet
Min et al., 2013	Conventional photography	Own images	Processing techniques vary depending on acne lesion type	Manual lesion counting and lesion type classification	Number of images not indicated	No limitations indicated.	Correlation between manual and automatic counting, for each lesion type: Pearson correlation coefficient > 0.93 (0.54 for open comedos) Detection of each lesion type: Sensitivity > 66% Specificity > 74% except for open comedos (21%)
Chen et al., 2012	Conventional photography	Own images	Thresholding	Skin inspection by experts	99 images were used in the validation	No limitations indicated.	Distinction between acne and healthy skin: Accuracy = 82.82%

Humayun et al., 2012	Conventional photography	Kuala Lumpur hospital database	Template matching	Not indicated	Ten images were used in the validation	Optimization of filtering is needed in order to decrease the errors caused by illumination changes and texture of images.	Results are good, but they cannot be considered, since the described method is still under development: it is not robust, there are considerable variations in sensitivity and precision among the images.
----------------------	--------------------------	--------------------------------	-------------------	---------------	--	---	--

Study	Image modality	Images database	Proposed method	Ground truth	Samples for the validation	Relevant limitations	Outcomes
Khongsuwan et al., 2012	Fluorescence images	Own images	Histogram equalization + extended maxima transform	Manual lesion counting	Ten images were used in the validation	No limitations indicated.	Automatic counting: Accuracy = 83.75% Sensitivity = 98.22% Precision = 85.04%
Ramli et al., 2011	Conventional photography	Own images	Thresholding by Otsu's method	Segmentation by experts	185 images were used in the validation	No limitations indicated.	Sensitivity > 80% Specificity > 80%
Son et al., 2008	Fluorescence images	Own images	Thresholding + color-based segmentation	Not indicated for the calibrated system	29 images were used in the validation	Readjustment of parameters of the color-based segmentation is needed.	Results for the calibrated system are not quantitatively evaluated.
Abu Zaki et al., 2019	LED microscopy color images	Own Images	Thresholding by color + morphological operators segmentation	Manual counting	15 images	No limitations indicated	Do not provide good results.
Wu et al., 2021	Fluorescence images	Own Images	Thresholding by color and contour detection	Manual counting	3595 images	No limitations indicated	Accuracy 71% Sensitivity 72% Precision 88%

Table 3. Existing segmentation methods for acne vulgaris images that are based on machine learning algorithms.

Study	Image modality	Images database	Proposed method	Ground truth	Samples for the validation	Relevant limitations	Outcomes
Alamdari et al., 2016	Conventional photography	Own images	Nested k-means	Not indicated	35 images were used in the validation	It is necessary to develop a new concept of relative color, in order to prevent differences in segmentation results due to the differences among individuals' skin tone.	Accuracy = 70%
Khan et al., 2015	Conventional photography	Own images	Fuzzy c-means	Not indicated	50 images were used in the validation	No limitations indicated.	With Q component: Sensitivity = 89.67% Specificity = 93.19% Accuracy = 92.63% With I3 component: Sensitivity = 89.54% Specificity = 91.62% Accuracy = 91.05%
(Malik, Ramli, & AFM, Digital assesment of facial acne vulgaris, 2014)	Conventional photography	Own images	K-means + SVM	Segmentation by experts	50 images were used in the validation	No limitations indicated.	After postprocessing: Sensitivity = 90% Specificity = 97.2% Accuracy = 93.6%
Chang and Liao, 2013	Conventional photography	Own images + database from [37]	Thresholding in YCbCr space + SVM	Not indicated	97 images were used in the validation	No limitations indicated.	Accuracy = 99.40% Sensitivity = 80.91% Specificity = 99.42%

Arifin et al., 2012	Conventional photography	Own images	Color gradient + thresholding + k-means	Not indicated	405 samples were used in the validation	No limitations indicated.	In acne detection: Accuracy = 96.66%
Madan et al., 2011	Polarised light photography	Own images	Classifier based on logistic regression	Not indicated	39 images were used in the validation	Big precision needed in images registration.	89.2% of regions correctly classified

Study	Image modality	Images database	Proposed method	Ground truth	Samples for the validation	Relevant limitations	Outcomes
(Ramli, AS, & AFM, Identification of acne lesions, scars and normal skin for acne vulgaris cases., 2011)	Conventional photography	Own images	K-means	Segmentation by experts	Not indicated	No limitations indicated.	Sensitivity > 81%, specificity > 81%
Fuji et al., 2008	Multispectral imaging	Own images	Linear discriminant function	Not indicated	Not indicated	Authors manifest the need of a more complex classifier. Finding spectral features that don not depend on image conditions is also needed.	Results are diverse and details are not reported.
Zhao et al., 2019	Conventional selfie images	Own images	Convolutional Neural Networks	230 images selected by dermatologist	4000 images	No limitations indicated	Good results distinguishing acne and health skin
Junayed et al., 2019	Color Images	Own images	Deep Residual Neural Networks	Auto trained validation model	1800 images	No limitations indicated	94% accuracy classifying 5 acne classes
Lim et al., 2020	Conventional Photographs	Own images	Convolutional Neural Networks	Classification by experts	472 images	No limitations indicated	Three acne groups with a Pearson correlation accuracy 67%
Yadav et al., 2022	Conventional Photographs	Own images	K-means + HSV segmentation + Texture Analysis + CNN classification	Experts Labelling	120 images	No limitations indicated	K-means + CNN allow detect 70% lesions

Hasanah et al., 2022	Conventional Photographs	Own images	K-means segmentation + ELMA classification	N/A	100 images	No limitations indicated	80% effectivity classifying acne lesions in three categories.
-------------------------	-----------------------------	------------	---	-----	------------	--------------------------------	--