

Protocolo genérico de buenas prácticas para la realización de ensayos clínicos basados en sistemas termográficos infrarrojos (PINRELL)

Contenido

Protocolo genérico de buenas prácticas para la realización de ensayos clínicos basados en sistemas termográficos infrarrojos (PINRELL).....	1
I. Introducción	2
II. Sistemas Termográficos Infrarrojos.....	2
III. Calibración de sistemas termográficos infrarrojos.....	3
III.a. Corrección de no uniformidad.....	4
III.b. Calibración térmica	4
IV. Definición de protocolo de calibración de sistemas termográficos infrarrojos.....	5
IV.a. Corrección de no uniformidad	5
IV.b. Calibración térmica.....	6
V. Definición de requerimientos del sistema	6
VI. Definición del protocolo de medida en sistemas de termografía médica.....	7
VI.a. Sala de medidas.....	7
VI.b. Sistema térmico de medida – PINRELL.....	7
VI.c. Protocolo para pacientes	7
VII. Definición de almacenamiento de datos y Ley Orgánica de Protección de Datos (LOPD)	8
VIII. Protocolo de ensayos clínicos aplicados a las innovaciones TIC (REF:informeULPGC)	9
VIII.a. Comité de Ética Independiente (CEI)	9
VIII.b. Investigador.....	11
VIII.c. Promotor	13
IX. Transferencia de resultados: Marcado CE	15
IX.a. Marcado CE	15
X. Bibliografía	17
ANEXO I: Documento de consentimiento informado para la adquisición y uso de imágenes termográficas en pie diabético	19
ANEXO II: Informe clínico de los sujetos de prueba	20
ANEXO III: Marco normativo.....	21
Normativa Europea	21
Normativa Nacional	21

I. Introducción

Este documento define la guía de buenas prácticas para la realización de ensayos clínicos englobados dentro del proyecto de *Termografía infrarroja para evaluación de neuropatías del pie diabético*, desarrollado por el IAC (IACTEC) en colaboración con la Universidad de las Palmas de Gran Canaria (ULPGC).

La finalidad de este proyecto es desarrollar una aplicación médica para la adquisición y análisis de imágenes infrarrojas para aplicaciones clínicas donde las infecciones y úlceras subcutáneas son frecuentes y difíciles de detectar. Como primer caso práctico de aplicación de esta tecnología se está desarrollando un prototipo orientado a análisis y detección de úlceras de pie diabético, denominado PINRELL (Prototype for INfraRED analysis of Lower Limbs). La verificación del funcionamiento del prototipo desarrollado requerirá la realización de ensayos clínicos en múltiples centros, por lo tanto, es de vital importancia la creación de un protocolo común que evite la obtención de resultados heterogéneos o sesgados.

Este documento recoge la metodología empleada para la realización de ensayos clínicos del proyecto teniendo en cuenta:

- Aspectos técnicos:
 - Protocolo de calibración del sistema termográfico, necesario para asegurar la precisión y repetitividad de las medidas
 - Protocolo de medida, necesario para asegurar que las medidas realizadas no incluyan errores evitables
- Aspectos legales:
 - Protocolo de almacenamiento, necesario para cumplir la legislación vigente en relación a la protección de datos personales

Como etapa previa a la definición de los procedimientos mencionados, se incluye en este documento una breve introducción a la tecnología de termografía infrarroja, así como de las técnicas de calibración y protocolos de medida que aplican a la termografía médica.

II. Sistemas Termográficos Infrarrojos

Los sistemas termográficos infrarrojos se basan en cámara sensibles a la radiación electromagnética dentro del espectro infrarrojo, cuyas longitudes de ondas están comprendidas en el rango entre 1-1000 μ m aproximadamente, como puede observarse en la *Figura 1*.

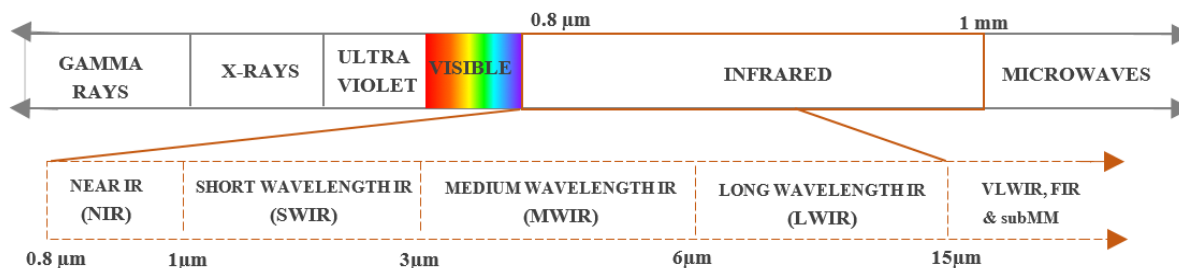


Figura 1: Rango de radiación infrarroja del espectro electromagnético

En el caso de objetos a temperaturas cercanas a temperatura ambiente, la radiación electromagnética emitida por estos objetos corresponde a radiación de cuerpo negro centrada en el rango de infrarrojo lejano (LWIR, 7-14 μ m) [1,2]. Este tipo de radiación puede ser medida con distintos sensores entre los que destacan los microbolómetros. Debido a su buena relación calidad-precio y al hecho de que no requieren sistemas de refrigeración criogénica, los microbolómetros

han experimentado un gran desarrollo durante las últimas décadas [3,4]. Por este motivo, este tipo de sensor ha sido seleccionado para el prototipo inicial PINRELL.

Los microbolómetros se fabrican en matrices en dos dimensiones (2D), llamadas Arrays de Plano Focal (*Focal Plane Array* o FPA) [5] como se muestra en la *Figura 2*. Cada elemento de la matriz (pixel) es sensible a la irradiancia (I), o potencia de radiación electromagnética incidente por unidad de superficie, que a su vez depende de la emitida por el objeto que se observa.

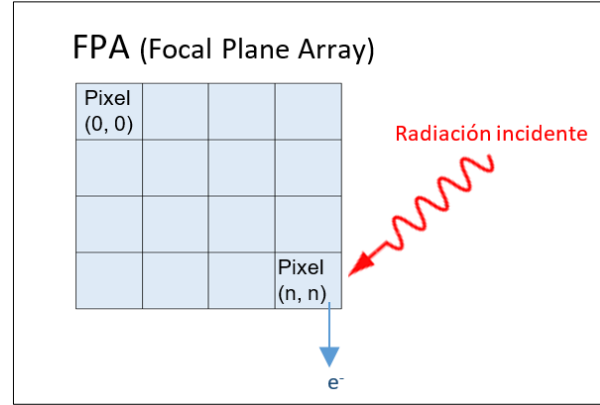


Figura 2: Respuesta del Focal Plane Array (FPA)

La respuesta de cada píxel ($R_{i,j}$) al flujo radiante emitido por el objeto se puede aproximar como una respuesta lineal :

$$R_{i,j}(T) = G_{i,j} M(\lambda, T) + B_{i,j} + \varepsilon \quad (1)$$

donde $M(\lambda, T)$ es el flujo radiante por unidad de área emitido por un objeto con temperatura T , $G_{i,j}$ es un factor de ganancia, $B_{i,j}$ un offset y ε es el ruido del sistema. Los valores de ganancia y offset pueden variar de un píxel a otro, generando lo que se conoce como no uniformidad (NU) o ruido de patrón fijo (*Fixed Pattern Noise* o FPN). Este ruido puede mejorarse significativamente con una buena calibración de sistema termográfico [6-9]. Asimismo, los valores de ganancia pueden variar a lo largo del tiempo o debido a factores ambientales. Un factor conocido que influye en estos valores es la temperatura del píxel [10]. En los sensores de alta gama, el FPA se encuentra refrigerado para asegurar una temperatura conocida y homogénea de los píxeles [11]. En los sensores de coste reducido, como los utilizados en este proyecto, no se incluyen sistemas de refrigeración del FPA, sin embargo, es común que las cámaras incluyan un sensor de temperatura que proporciona una medida de la temperatura del plano focal [12].

III. Calibración de sistemas termográficos infrarrojos

La calibración de un sistema termográfico infrarrojo es el procedimiento llevado a cabo para permitir obtener los valores de temperatura precisos del objeto observado a partir de los valores eléctricos generados por el detector infrarrojo. Para ello es necesario tener un sistema de referencia que genere una radiación conocida. Estos sistemas, controlables en temperatura, se denominan Cuerpos Negros de laboratorio y generan una radiación que depende de la temperatura del propio cuerpo negro, según describe la ley de Planck de radiación de cuerpo negro [1,2].

En el caso de sistemas tipo FPA, la calibración deberá realizarse para cada uno de los píxeles de la cámara. Para simplificar el procedimiento, este suele dividirse en dos etapas:

1. **Corrección de no uniformidad** (*Non Uniformity Correction* o NUC), que proporciona valores iguales a todos los píxeles del FPA cuando todos observan el mismo objeto a la misma temperatura.

2. **Calibración térmica**, que convierte el valor generado por los píxeles, ya corregidos de NUC, en valor de temperatura.

III.a. Corrección de no uniformidad

Debido al ruido de patrón fijo, los sistemas termográficos infrarrojos no ofrecen directamente valores iguales en todos los píxeles del FPA cuando todos ellos observan el mismo objeto a la misma temperatura. Para obtener esta respuesta uniforme ante radiación uniforme es necesario realizar previamente una corrección de no uniformidad o NUC.

El procedimiento de corrección NUC se basa en obtener previamente una serie de parámetros (matrices de ganancia y offset) que permiten aplicar la mejor corrección posible para el sistema [8]. Para obtener estos parámetros es necesario colocar el sistema termográfico haciendo imagen en todos los píxeles de un objeto de temperatura homogénea (idealmente un cuerpo negro de temperatura homogénea). Existen diversos algoritmos para obtener las matrices que permiten realizar la corrección. Estos métodos suelen depender del número de valores de temperatura a los que se fija el cuerpo negro a lo largo de la prueba:

- **1 punto:** permite corregir únicamente la no uniformidad generada por la diferencia de offset entre píxeles [9, 13]
- **2 puntos:** permite corregir la no uniformidad generada por la diferencia de offset y ganancia entre píxeles. [9, 13]
- **múltiples puntos:** permite corregir la no uniformidad generada por la diferencia de offset y ganancia entre píxeles siendo esta corrección más precisa en un rango mayor de temperaturas. [12]

Realizar las pruebas necesarias para obtener las matrices que corrigen la NU es un procedimiento costoso en tiempo y recursos. Por ello suele ser común realizar una corrección de calidad en laboratorio con múltiples puntos una única vez (o periódicamente, con periodos de tiempo largos). Sin embargo, la corrección de no uniformidad se degrada con el tiempo y puede estar influida por factores ambientales como la temperatura del FPA [10]. Por ello es común realizar una corrección a un punto durante la toma de medidas, ya sea incorporando un diafragma automático a la cámara o tapando el objetivo con una tapa de temperatura aproximadamente homogénea y usando un promedio de imágenes como corrección a 1 punto antes de cada sesión de trabajo. Además, es recomendable arrancar la cámara unos minutos antes de proceder a tomar las imágenes de esta corrección para permitir que la temperatura de FPA se estabilice y homogenice.

Existen métodos NUC adaptativos, que permiten correcciones NUC con una actualización continua de los parámetros y sin necesidad de usar un diafragma. Sin embargo, estos métodos no se han considerado para este proyecto ya que pueden generar errores de precisión en la medida difíciles de detectar durante las pruebas.

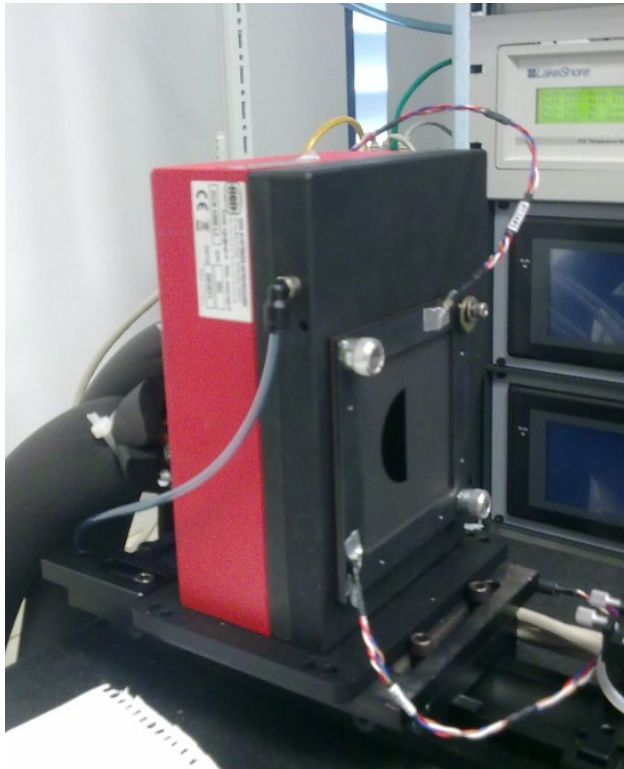
III.b. Calibración térmica

Para realizar la calibración térmica es necesario tener un modelo de la respuesta del sistema termográfico, que relacione la temperatura de objeto observado con el valor eléctrico proporcionado por el sistema y viceversa. El modelo más sencillo posible corresponde a un sistema lineal como se ha definido en la ecuación (1). Este modelo lineal no es exacto, pero ofrece una aproximación aceptable cuando se usan rangos de temperatura pequeños [14], como es el caso de las temperaturas que se esperan medir (15-45°C).

La calibración térmica se realiza utilizando un objeto cuya temperatura y emisividad sea conocida, como es el caso de un cuerpo negro de laboratorio [12, 15]. Asimismo, debe realizarse tras la etapa de corrección de no uniformidad de forma que el valor de píxel para la misma temperatura sea equivalente en todo el plano focal. Si se realizan correcciones NUC a un punto posteriores, debe controlarse que estas no generen un offset promedio que afecte a la calibración en temperatura.

La calibración del sistema de adquisición de PINRELL, se realizó en los laboratorios del Instituto de Astrofísica de Canarias (IAC) que disponen de equipamiento especializado:

- **Cuerpo Negro** con refrigerador: DCN1000-L3 de HGH Systemes Infrarouges
- **Cámara Climática:** Dycometal WALK-IN MOD: CCM20/8000



(a)



(b)



(c)

Figura 3: Equipamiento especializado usado durante la calibración: (a) Cuerpo negro, (b) exterior de la cámara climática, (c) interior de la cámara climática)

IV. Definición de protocolo de calibración de sistemas termográficos infrarrojos

El procedimiento de calibración en el laboratorio incluye los siguientes pasos:

1. Realización del montaje óptico dentro de la cámara climática de forma que la superficie del cuerpo negro cubra todo el detector infrarrojo.
2. Establecer la temperatura de la cámara climática a la temperatura a la que se realizarán las pruebas.
3. Selección del rango de temperaturas del cuerpo negro, normalmente en el rango de 10°C a 50°C, haciendo un barrido de 5°C.
4. Adquisición de datos.
5. Procesado posterior de datos
6. Extracción de la matriz a aplicar para la corrección NUC

IV.a. Corrección de no uniformidad

Se requiere establecer la cámara climática a una temperatura de 25°C, que se considera la temperatura ambiente. Si se va a realizar la toma de datos a pacientes en un ambiente controlado, y a una temperatura ambiente diferente a la seleccionada anteriormente, es necesario extraer la NUC a la temperatura seleccionada.

Se adquirirán una serie de 16 imágenes para cada temperatura de cuerpo negro seleccionada haciendo un barrido desde 10°C hasta 50°C en pasos de 5°C. Cada vez que se modifica la temperatura del cuerpo negro debe pasar por una temperatura de “shutter” de 22°C [12].

Posteriormente se procesarán las imágenes de forma que para cada pixel se obtendrá un valor de $G_{i,j}$ y $B_{i,j}$ ajustando la ecuación (1) por el método de mínimos cuadrados. Una vez obtenidas ambas matrices, se calculan los valores medios de ambas, nombrados como ganancia y offset, para proceder a normalizar dichas matrices. De forma que, la imagen corregida se deriva de la siguiente ecuación:

$$X_{i,j} = \left(\frac{R_{i,j}(T_{obj})}{G_{i,j}^{25^{\circ}C}} - B_{i,j}^{25^{\circ}C} \right) \quad (2)$$

Para comprobar la bondad de la matriz de corrección NUC, se verifica la misma a través del cálculo de diferentes parámetros. El primero de ellos es el residuo de la no uniformidad (RNU), calculado a partir del promediado de 100 imágenes adquiridas consecutivamente con el cuerpo negro fijado a una temperatura diferente a la que se estima la NUC (en este caso a 32 °C) y empleando la siguiente ecuación:

$$RNU = \frac{1}{\bar{X}} \sqrt{\frac{1}{M \cdot N} \sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^N (X_{i,j} - \bar{X})^2} \quad (3)$$

Es decir, se estima la raíz cuadrada de la diferencia cuadrática de cada una de las imágenes corregidas respecto a la media calculada, normalizado por el valor medio de las imágenes. Un segundo parámetro de validación es el error de la no uniformidad (expresado en valores de temperatura), obtenido también de las imágenes adquiridas en el paso anterior, en este caso, se calcula como la raíz cuadrada de la diferencia cuadrática de cada imagen respecto a la media:

$$e_{NU} = \sqrt{\frac{1}{M \cdot N} \sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^N (X_{i,j} - \bar{X})^2} \quad (4)$$

Por último, se estima el error pico-valle como la máxima desviación existente entre los pixeles de las imágenes.

IV.b. Calibración térmica

Una vez obtenida la matriz de corrección de las no uniformidades de la cámara, se debe realizar la calibración térmica de la misma. Este proceso se realiza adquiriendo imágenes a temperatura ambiente variables y para distintas temperaturas de cuerpo negro. Posteriormente, se aplican como corrección los parámetros calculados en la NUC, es decir, $G_{i,j}$, $B_{i,j}$, ganancia y offset. Este proceso permite valorar la estabilidad térmica del sensor.

V. Definición de requerimientos del sistema

La caracterización del sensor térmico y el análisis de su usabilidad para aplicaciones médicas, y en particular la detección de anomalías del pie diabético, requiere la definición de unos requerimientos técnicos bien establecidos.

Existen estudios bibliográficos que han analizado la viabilidad de usar imágenes infrarrojas para detectar complicaciones derivadas de la diabetes que se basan principalmente en la medida de la temperatura de la planta del pie [16-19]. Antes de que una úlcera sea visible, una anomalía subcutánea previa podría causar una variación de temperatura local en la superficie del pie, que puede ser detectada por sensores infrarrojos. Existen principalmente varios métodos que podrían emplearse [20]:

- Análisis de temperatura de pie independiente
- Análisis de temperatura simétrico contralateral
- Análisis de distribución de temperatura
- Análisis de estrés externo

Estos métodos requieren un sensor con una resolución espacial media-buena, que proporcione repetitividad y reproducibilidad en las medidas bajo condiciones ambientales variables, así como ruido de patrón (FPN) bajo. Tradicionalmente, los requerimientos técnicos de las aplicaciones termográficas para la detección del riesgo de ulceración, quedan solventados con el uso de cámaras de media-altas prestaciones [21-24].

Por este motivo, hemos realizado un estudio para la caracterización de microbolómetros de bajo coste en términos de no uniformidad (Non-uniformity – NU) y su dependencia con la variación de la temperatura ambiente; ruido equivalente de diferencia de temperatura (noise-equivalente temperatura difference – NEDT) y respuesta del sensor. Asimismo, hemos comparado las capacidades de estos sensores con respecto a una cámara de referencia de altas prestaciones INO IRXCAM-640 [11], que normalmente se utiliza para experimentos de instrumentación astrofísica [15].

Los resultados avalan el uso del sensor TE-Q1 (Thermal Expert) para su uso en PINRELL. Los valores medidos de NETD y RNU, validados a 25°C, son comparables a los de la cámara de altas prestaciones. Sin embargo, la no uniformidad de las imágenes, se degrada para temperaturas de ambiente extremas como podrían ser 15°C y 40°C. Estos problemas quedan solventados con una buena calibración, como se detalló en secciones anteriores.

VI. Definición del protocolo de medida en sistemas de termografía médica

Estudios médicos basados en detectores térmicos de infrarrojo proponen una serie de pautas comunes para establecer un protocolo de medida [16-17, 20, 25], que se detallan a continuación.

VI.a. Sala de medidas

Se requiere un control de temperatura, para asegurar la estabilidad de la temperatura ambiente, así como la humedad y las condiciones de flujo de aire. Además, es necesario que no exista iluminación residual con longitud de onda superior a 1µm, y por lo tanto, tampoco luz solar.

Una sala apropiada, para la adquisición de datos con sensores térmicos, debería contar con las siguientes características:

1. Camilla o silla donde posicionar al sujeto de forma cómoda
2. Disponer de espacio suficiente para posicionar la cámara a aproximadamente 1m de distancia del pie del paciente (o a la distancia especificada por el personal técnico)
3. Sistema de bloqueo que permita bloquear la luz solar que proviene del exterior (por ejemplo, ventanas con persianas o cortinas gruesas)
4. Sistema de control de temperatura, humedad y flujo de aire

VI.b. Sistema térmico de medida – PINRELL

Se recomienda encender el equipo al menos 20 minutos antes de comenzar la adquisición de datos para asegurar que la temperatura de la electrónica de la cámara está en equilibrio termodinámico con la temperatura ambiente de la habitación en la que se realizan las pruebas. Por último, es recomendable monitorizar el valor de temperatura ambiente durante las medidas con PINRELL.

VI.c. Protocolo para pacientes

En general, se pueden adoptar dos protocolos. En el primero se recomienda permitir al paciente alcanzar el equilibrio térmico con la habitación en la que se realizan las medidas, dejándole reposar durante aproximadamente 10 minutos. Por lo tanto, la parte del cuerpo bajo investigación, en este caso particular la planta del pie, no debería estar en contacto con superficies o tejidos durante este

periodo. Además, la zona debería estar libre de cosméticos, desodorantes o cremas hidratantes. Específicamente, se recomienda no tomar el sol en la zona a inspeccionar, no hacer ejercicio, fumar o consumir drogas antes de la adquisición de datos.

El segundo consistiría en realizar la medida de termografía de los pies del paciente sin dejarlos reposar, para poder detectar posibles daños o patrones derivados del calzado o de la pisada del mismo.

En ambos casos, se recomienda el seguimiento del siguiente protocolo por parte del paciente para asegurar una adquisición de datos homogénea entre pacientes:

1. No realizar deporte el día de la prueba
2. No someter a estrés térmico los pies el día de la prueba, como podría ser inmersión en agua fría o caliente
3. No aplicar ninguna sustancia a los pies antes de la prueba, como por ejemplo productos cosméticos (pomadas, cremas hidratantes, etc...)
4. Evitar el consumo de sustancias vasoactivas (por ejemplo, café) en el periodo de 4h previo a la prueba. En caso de haberse consumido bastará con comunicarlo en la prueba y ser incluido en los datos de la prueba
5. Si el sujeto consume medicamentos vasoconstrictores/vasodilatadores deberá comunicarlo e incluirse como dato adicional en el informe del paciente

Durante la adquisición, se seguirá el siguiente protocolo:

1. Posicionar al paciente en la camilla sin zapatos ni calcetines y con los pies en posición correcta, enfrentados a la cámara y sin contacto con ninguna superficie
2. Ajustar la orientación relativa del sistema PINRELL respecto al paciente
3. Posicionar sistema seleccionado para evitar el fondo y la aparición de la cara del sujeto en las imágenes
4. En caso de utilizar el primer protocolo de medida, esperar el tiempo necesario para la estabilización en temperatura del pie del sujeto. Se sugiere un periodo mínimo de 10 min, aunque es recomendable 15 min. En cualquier caso, quedará a supeditado al tiempo disponible por parte del personal médico y en base a la finalidad médica del estudio.
 - *Se asume que este tiempo será suficiente para la estabilización de las cámaras que constituyen el prototipo PINRELL*
 - *Verificar que la temperatura que ofrece la cámara es estable comprobando los datos de temperatura del sensor*
5. Rellenar el consentimiento para la utilización de los datos adquiridos y firma por parte del paciente (Anexo I)
6. Rellenar el formulario del paciente con los datos médicos relevantes (Anexo II)
7. Cubrir el objetivo de la cámara térmica para adquirir 100 imágenes que permitan realizar la corrección NUC a 1 punto (post-procesado)
 - *Se recomienda calcular este offset para cada paciente*
8. Adquisición de imágenes

VII. Definición de almacenamiento de datos y Ley Orgánica de Protección de Datos (LOPD)

La **Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre**, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales establece la protección de las personas físicas, en relación con el tratamiento de datos personales, como un derecho fundamental protegido por el artículo 18.4 de la Constitución española. Asimismo, el **Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y 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 (Reglamento general de protección de datos).

Tratamiento de datos personales con fines de archivo en interés público, fines de investigación científica o histórica o fines estadísticos

Acorde a la normativa vigente, cabe destacar los siguientes puntos:

- Deber de confidencialidad: Los responsables y encargados del tratamiento de datos, así como todas las personas que intervengan en cualquier fase de este, estarán sujetas al deber de confidencialidad al que se refiere el artículo 5.1.f) del Reglamento (UE) 2016/679.
- Debe estar supeditado a unas garantías adecuadas para los derechos y libertades del interesado de conformidad con el presente Reglamento, asegurando que se aplican medidas técnicas y organizativas para que se observe, en particular, el principio de minimización de los datos.
- Ha de efectuarse de forma que no permita identificar a los interesados, o que ya no lo permita, siempre que existan las garantías adecuadas (como, por ejemplo, la seudonimización de datos).
- Los Estados miembros deben establecer garantías adecuadas para el tratamiento de datos personales con estos fines estableciendo, bajo condiciones específicas y a reserva de garantías adecuadas para los interesados, especificaciones y excepciones con respecto a los requisitos de información y los derechos de rectificación, de supresión, al olvido, de limitación del tratamiento, a la portabilidad de los datos y de oposición, cuando se traten datos personales
- Las condiciones y garantías en cuestión pueden conllevar procedimientos específicos para que los interesados ejerzan dichos derechos si resulta adecuado a la luz de los fines perseguidos por el tratamiento específico, junto con las medidas técnicas y organizativas destinadas a minimizar el tratamiento de datos personales atendiendo a los principios de proporcionalidad y necesidad. El tratamiento de datos personales con fines científicos también debe observar otras normas pertinentes, como las relativas a los ensayos clínicos.
- Combinando información procedente de registros, los investigadores pueden obtener nuevos conocimientos de gran valor sobre condiciones médicas extendidas, como las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y la depresión. Partiendo de registros, los resultados de las investigaciones pueden ser más sólidos, ya que se basan en una población mayor. Dentro de las ciencias sociales, la investigación basada en registros permite que los investigadores obtengan conocimientos esenciales acerca de la correlación a largo plazo, con otras condiciones de vida, de diversas condiciones sociales, como el desempleo y la educación. Los resultados de investigaciones obtenidos de registros proporcionan conocimientos sólidos y de alta calidad que pueden servir de base para la concepción y ejecución de políticas basadas en el conocimiento, mejorar la calidad de vida de numerosas personas y mejorar la eficiencia de los servicios sociales. Para facilitar la investigación científica, los datos personales pueden tratarse con fines científicos, a reserva de condiciones y garantías adecuadas establecidas en el Derecho de la Unión o de los Estados miembros.

VIII. Protocolo de ensayos clínicos aplicados a las innovaciones TIC

[26]

VIII.a. Comité de Ética Independiente (CEI)

El Comité de Ética Independiente es el organismo que garantiza que todos los sujetos relacionados con el ensayo, cumplan sus funciones y tengan salvaguardados sus derechos. Y la aprobación por parte del Comité de Ética Independiente (CEI) correspondiente, es un requisito indispensable para llevar a cabo cualquier tipo de ensayo.

Los requisitos que deben cumplir estos comités son varios, y están recogidos en el **Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre**, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y, el Registro Español de Estudios Clínicos.

Composición de los Comités de Ética de la Investigación

En primer lugar, el Comité de Ética Independiente deberá estar constituido¹ por un mínimo de diez miembros, con la finalidad de asegurar la independencia de sus decisiones y garantizar su competencia y experiencia en relación con los aspectos relativos a la metodología, la ética y la legalidad de la investigación.

Funciones de los Comités de Ética de la Investigación

Los objetivos principales que deben cumplir estos comités en relación con la evaluación de estudios clínicos con productos sanitarios son:

- Evaluar los aspectos metodológicos, éticos y legales, así como emitir el dictamen correspondiente.
- Evaluar las modificaciones sustanciales de los estudios clínicos autorizados, así como emitir el dictamen correspondiente.
- Realizar un seguimiento del estudio clínico, desde su inicio hasta la presentación de informe final.

Normas generales de funcionamiento de los Comités de Ética de la Investigación

Hay una serie de disposiciones de acuerdo a la legislación vigente que regulan el funcionamiento de los CEI. Esta normativa establece claramente que ni el CEI en su conjunto, ni ninguno de los miembros que lo conforman, podrá recibir directa ni indirectamente ningún tipo de remuneración por parte del promotor o promotores del estudio. Además, el CEI deberá cumplir unos procedimientos normalizados de trabajo mínimos relativos a:

- El cumplimiento de los requisitos necesarios relativos a su composición.
- La realización de las reuniones presenciales y no presenciales que aseguren el cumplimiento de los plazos de evaluación del ensayo.
- El procedimiento para convocar a sus miembros debe ser el correcto.
- El cumplimiento de los aspectos relativos al funcionamiento administrativo.
- La evaluación inicial de los protocolos y sistema de seguimiento de los estudios.
- Los mecanismos de toma de decisiones ordinarias y extraordinarias.
- La preparación y aprobación de las actas de las reuniones.

Asimismo, cuando el CEI no reúna los conocimientos o la experiencia necesarios para llevar a cabo la evaluación de un determinado estudio clínico, solicitará el asesoramiento de al menos una persona experta no perteneciente al comité, la cual deberá respetar el principio de confidencialidad.

Responsabilidades

La responsabilidad principal de un CEI será la de salvaguardar los derechos, la seguridad y el bienestar de todos los sujetos del ensayo. Deberá prestarse especial atención a los ensayos que puedan incluir sujetos vulnerables. Por lo tanto, para el desarrollo de sus funciones, deberán aportarse los siguientes documentos:

- El protocolo del ensayo y sus modificaciones.
- El documento del consentimiento informado, así como las actualizaciones del mismo propuestas por el investigador.
- Los procedimientos de reclutamiento de sujetos (por ejemplo, anuncios publicitarios).
- La hoja de información para el sujeto.

¹ De acuerdo con el Artículo 15 del Real Decreto 1090/2015 del 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.

- El Manual del Investigador.
- La información disponible sobre seguridad.
- La información referente a la remuneración e indemnizaciones previstas para los sujetos.
- El currículum vitae actualizado del investigador y/u otra documentación que demuestre la cualificación del investigador.
- Cualquier otro documento que el CEI pueda necesitar para cumplir con sus responsabilidades.

El CEI deberá evaluar la documentación que acompaña la solicitud de un ensayo clínico en un tiempo razonable y documentar por escrito sus criterios de evaluación, identificando claramente el ensayo, los documentos revisados, así como las fechas de los siguientes documentos:

- Dictamen favorable.
- Modificaciones solicitadas antes del dictamen favorable.
- Dictamen desfavorable.
- Retirada o suspensión de cualquier dictamen favorable previo.

El Comité deberá archivar todos los documentos relevantes durante un periodo de al menos 3 años después de la finalización del ensayo y tenerlos a disposición de las autoridades competentes. Asimismo, los investigadores, los promotores o las autoridades competentes pueden solicitar al CEI sus procedimientos de trabajo por escrito y la lista de sus miembros.

VIII.b. Investigador

El investigador es una parte fundamental del ensayo clínico, que junto al promotor, se encargarán de garantizar que el ensayo clínico se realiza conforme al protocolo establecido y con los principios de la Buena Práctica Clínica, así como el cumplimiento de la normativa vigente.

Funciones y responsabilidades del Investigador

Entre sus principales responsabilidades se encuentran:

- Firmar el protocolo que se llevará a cabo durante el ensayo, junto con el promotor.
- Estar debidamente cualificado por su titulación, experiencia o formación para responsabilizarse de la correcta realización del ensayo clínico.
- Cumplir todos los requisitos especificados por la legislación vigente² y justificar dicha cualificación mediante la presentación de un currículum vitae actualizado, así como la documentación que se requiera y que solicite el promotor, el Comité, o las autoridades pertinentes.

Debe remarcarse que el personal contratado para el ensayo clínico deberá ser autorizado por la dirección del centro sanitario, especificando si tiene o no acceso a la historia clínica y los datos de carácter personal de los sujetos que participen en el ensayo.

Recursos necesarios para llevar a cabo el ensayo

Para que el investigador sea capaz de llevar a cabo correctamente su trabajo, será indispensable:

- Antes de iniciar un ensayo, el investigador deberá obtener el dictamen favorable, por escrito y fechado, para el protocolo del ensayo, la hoja de información para el sujeto del consentimiento informado, las actualizaciones de este documento, los procedimientos de reclutamiento y cualquier otra información escrita que les sea entregada a los sujetos.

² De acuerdo con el Artículo 41, Apartado 2, del Real Decreto 1090/2015 del 4 de diciembre, Solamente podrá actuar como investigador un médico o una persona que ejerza una profesión reconocida en España para llevar a cabo las investigaciones en razón de su formación científica y de su experiencia en la atención sanitaria requerida.

- Como parte de la solicitud escrita al CEI, el investigador/institución³ deberá proporcionarle una copia actualizada del Manual del Investigador. En caso de que el Manual del Investigador se modificara durante el ensayo, el investigador deberá entregar una copia revisada del Manual del Investigador al Comité.
- Demostrar su capacidad para reclutar el número de sujetos adecuados que el ensayo clínico requiere, dentro del periodo de reclutamiento.
- La disposición de personal cualificado y de unas instalaciones adecuadas al tipo de ensayo que se pretenda llevar a cabo y a las necesidades que este requiera.
- Asegurar, previo al inicio del ensayo, que todos los sujetos que participen estén debidamente informados de que sus derechos y su seguridad está salvaguardada. Es estrictamente necesario que durante y después de su participación en el ensayo se les proporcione una asistencia médica adecuada ante cualquier acontecimiento adverso.
- Garantizar que todos los profesionales que participen en el desarrollo del ensayo estén al tanto del protocolo y de las normas a seguir para llevarlo a cabo, de que conozcan el producto en investigación, y tenga claras sus tareas y obligaciones.
- Debe intentar averiguar las razones que puedan llevar al sujeto de prueba a retirarse del ensayo, siempre y cuando se respeten sus derechos.

Responsabilidades del Investigador respecto a los Productos en Investigación

Se requiere un registro de la entrega de los productos al sitio donde se va a llevar a cabo el ensayo, tener controlado el inventario de los mismos en todo momento y el uso que hace de ellos cada sujeto. El almacenamiento de estos productos deberá hacerse en función de lo que especifique el promotor y conforme a la legislación vigente⁴.

Será también responsabilidad del investigador explicar el uso correcto de los productos y comprobar periódicamente, dependiendo de cada ensayo, que los sujetos sigan correctamente las instrucciones.

Consentimiento Informado de los Sujetos del Ensayo

En la obtención y documentación del consentimiento informado, el investigador debe cumplir la legislación pertinente, las normas de BPC y los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki. Antes del inicio del ensayo, el investigador deberá tener el dictamen favorable por escrito del CEI del documento de consentimiento informado y de cualquier otra información escrita que se entregue a los sujetos.⁵

La modificación de cualquier documento de consentimiento informado e información escrita deberá recibir el dictamen favorable del CEI antes de su utilización. Se deberá informar al sujeto o al representante legal del sujeto de manera oportuna si se dispone de nueva información que pueda modificar la decisión del sujeto de seguir participando en el ensayo. La comunicación de esta información deberá estar documentada.

Antes de obtener el consentimiento informado, el investigador o la persona designada por él, deberá dar al sujeto o a su representante legal oportunidad y tiempo suficiente para preguntar acerca de los detalles del ensayo y para decidir si quiere participar o no en el ensayo. Asimismo, antes de la participación del sujeto en el ensayo, deberá firmarse y fecharse el documento del consentimiento informado por el sujeto o su representante legal y por la persona que les informó.

³ De acuerdo con el Artículo 39, Apartado 1, del Real Decreto 1090/2015 del 4 de diciembre, el promotor es quien tiene que solicitar el dictamen del CEI acompañada de la oportuna documentación.

⁴ Anexo 13 de las NCF.

⁵ De acuerdo a el Real Decreto 1276/2011, de 16 de septiembre, de adaptación normativa a la Convención Internacional sobre los derechos de las personas con discapacidad, el CEIC deberá considerar la idoneidad de la información escrita para los sujetos del estudio y el procedimiento de obtención del consentimiento informado, y la justificación de la investigación en personas incapaces que no pueden dar su consentimiento informado.

Registros e Informes a presentar por el Investigador

El investigador o la institución tienen la responsabilidad de mantener una serie de documentos fuente y registros de prueba adecuados y precisos que incluyan todas las observaciones pertinentes sobre cada uno de los sujetos de prueba del sitio. Los datos de origen deben ser atribuibles, legibles, contemporáneos, originales, precisos y completos. Los cambios que se originen en los datos de origen deben ser rastreables, no deben ocultar la entrada original y deben explicarse si es necesario (por ejemplo, a través de un seguimiento de auditoría).

- **Informes de Seguimiento.** El investigador presentará al CEI un resumen escrito de la situación del ensayo, anualmente, o con mayor frecuencia si así se le requiere.
- **Informe de Seguridad.** Se deberá informar inmediatamente al promotor de todos los acontecimientos adversos graves con excepción de aquellos que el protocolo indique expresamente que no necesitan una notificación inmediata. El investigador deberá ajustarse también a la normativa legal referente a notificación de las reacciones adversas graves e inesperadas, a las autoridades pertinentes y al CEI⁶. Cuando el investigador notifique un fallecimiento, deberá facilitar al promotor y al CEI toda la información complementaria que le soliciten (por ejemplo el informe de la autopsia y los últimos informes médicos)⁷.
- **Informe Final del Investigador.** Al finalizar el ensayo, el investigador, cuando corresponda, debe informar a la institución; el investigador/institución debe proporcionar al CEI un resumen del resultado del ensayo, y la(s) autoridad(es) reguladora(s) con cualquier informe requerido⁸.

VIII.c. Promotor

En el marco de un ensayo clínico, el promotor es una entidad que se encarga de iniciar los ensayos clínicos y de presentar los resultados tras la finalización de este a las autoridades de registro. En este punto se detallarán los aspectos a tener en cuenta relacionados con la figura del promotor.

Gestión de Calidad del Ensayo

El patrocinador debe asegurarse de que todos los aspectos de la prueba sean operacionalmente factibles y debe evitar la complejidad, los procedimientos y la recopilación de datos innecesarios. Los protocolos, formularios de informes de casos y otros documentos operativos deben ser claros, concisos y consistentes.

- Proceso crítico e identificación de datos para garantizar la protección del sujeto y la confiabilidad de los resultados del ensayo.
- Identificación de riesgos los procesos de prueba críticos y los datos, considerados tanto a nivel del sistema como a nivel de ensayo clínico.
- Evaluación de riesgos:
 - (a) La probabilidad de que ocurran errores.
 - (b) La medida en que tales errores serían detectables.
 - (c) El impacto de tales errores en la protección del sujeto y la confiabilidad de los resultados del ensayo.
- Control de riesgos
- Comunicación de riesgos
- Revisión de riesgos
- Informe de riesgos

Funciones y responsabilidades del Promotor

⁶ De acuerdo con el artículo 49 del Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre.

⁷ De acuerdo con el artículo 49 del Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre.

⁸ De acuerdo con el artículo 30 del Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre.

La responsabilidad última sobre la calidad e integridad del ensayo clínico siempre recaerá en el promotor, que deberá utilizar personal cualificado según corresponda, en todas las etapas del proceso del ensayo⁹.

En algunos casos, el promotor puede establecer un Comité Independiente de Monitorización de Datos (CIMD) a fin de evaluar el desarrollo de un ensayo clínico, incluyendo el análisis periódico de los datos de seguridad y las variables críticas de eficacia con el objeto de recomendar al promotor la conveniencia de continuar, modificar o detener un ensayo. Dicho comité deberá tener procedimientos normalizados de trabajo por escrito y conservar las actas de todas sus reuniones.

El promotor deberá utilizar un código de identificación de los sujetos que no sea ambiguo que permita la identificación de todos los datos registrados para cada sujeto. A su vez, deberá conservar todos los documentos esenciales específicos de acuerdo con la normativa pertinente de los países donde el producto esté aprobado y/o donde el promotor pretenda solicitar su aprobación. Cualquier transferencia de la propiedad de los datos deberá ser comunicada a la autoridad reguladora¹⁰.

Monitorización

- Propósito: Verificar que los derechos y el bienestar de los sujetos están protegidos y, que los datos de prueba informados son precisos, completos y verificables a partir de los documentos fuente.
- Selección y Cualificación de los Monitores: Deben estar adecuadamente capacitados y tener el conocimiento científico y/o clínico necesario para monitorear el ensayo adecuadamente. Además, los monitores deben estar completamente familiarizados con los productos en investigación, el protocolo, el formulario de consentimiento informado por escrito y cualquier otra información escrita.
- Alcance y Naturaleza de la Monitorización: El patrocinador debe determinar el alcance y la naturaleza apropiados del monitoreo en base al objetivo, el propósito, el diseño, la complejidad, el cegamiento, el tamaño y los puntos finales del ensayo.
- Responsabilidades del Monitor: Asegurar que el ensayo se realice y documente adecuadamente llevando a cabo las siguientes actividades cuando sea relevante y necesario:
 - Verificar que el investigador tenga las calificaciones y los recursos adecuados y que siga siendo adecuado durante todo el período de prueba, que las instalaciones, incluidos los laboratorios, el equipo y el personal, sean adecuadas para llevar a cabo la prueba de manera segura y adecuada. adecuado durante todo el período de prueba.
 - Verificar para el producto en investigación que el tiempo y las condiciones de almacenamiento son aceptables y que los suministros son suficientes durante el ensayo, que el(los) producto(s) en investigación se suministran solo a sujetos que son elegibles para recibirlo y con la(s) dosis(s) especificada(s) en el protocolo, que los sujetos reciban las instrucciones necesarias sobre el uso, manejo, almacenamiento y devolución adecuados de los productos en investigación y, que el recibo, el uso y la devolución de los productos en investigación en los sitios de prueba están controlados y documentados adecuadamente.
 - Verificar que el investigador siga el protocolo aprobado y todas las enmiendas aprobadas, si las hubiera.
 - Verificar que se obtuvo el consentimiento informado por escrito antes de la participación de cada sujeto en el juicio.
 - Verificar que el investigador está inscribiendo solo sujetos elegibles.

⁹ Para obtener más orientación: Protocolo de ensayo clínico y enmiendas de protocolo (ver 6.), la Guía de ICH para la estructura y el contenido de los informes de estudios clínicos, y otra guía apropiada de ICH sobre diseño, protocolo y conducta del ensayo.

¹⁰ De acuerdo con el artículo 49 del Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre.

- Determinar si todos los eventos adversos (EA) se informan adecuadamente dentro de los períodos de tiempo requeridos por el protocolo, el CEI, el patrocinador y los requisitos reglamentarios aplicables.
- Determinar si el investigador mantiene los documentos esenciales.
- Informe de Monitoreo
- Plan de Monitoreo

Ensayos Multicéntricos

En caso de que se realicen ensayos multicéntricos, el promotor deberá garantizar que:

- Todos los investigadores realicen el ensayo con estricto cumplimiento del protocolo acordado con el promotor y las autoridades reguladoras, y después de emitido el dictamen favorable del CEI.
- Los Cuadernos de Recogida de Datos (CRD) se han diseñado para recoger los datos requeridos en todos los centros en que se realiza el ensayo multicéntrico.
- Las responsabilidades de los investigadores coordinadores y de los otros investigadores participantes se documentarán antes del inicio del ensayo.

Todos los investigadores recibirán instrucciones, sobre cómo seguir el protocolo, y cómo cumplir con un conjunto uniforme de normas para la evaluación de hallazgos clínicos y analíticos, y sobre cómo completar los CRD.

IX. Transferencia de resultados: Marcado CE

Además de establecer una metodología para la realización de ensayos clínicos que garanticen los derechos y la integridad de los pacientes, esta guía pretende informar sobre los pasos a seguir para que el desarrollo de innovaciones tecnológicas obtenga el marcado CE.

IX.a. Marcado CE

La normativa Europea no permite comercializar productos sanitarios, sin el correspondiente marcado CE, desde el año 1998. Este requerimiento, que sigue vigente desde entonces, promueve garantizar la seguridad, calidad y eficacia de estos productos o medicamentos.

La mayor ventaja derivada de la obtención de este marcado es la apertura a la transferencia de las innovaciones implementadas por las empresas tecnológicas, así como, la posible comercialización de productos o servicios sanitarios.

La actual normativa vigente relativa a la obtención del marcado CE se encuentra recogida en el **Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo del 5 de abril de 2017** (Anexo III), por la cual se derogan las anteriores Directivas 90/385/CEE y 93/42/CE. El primer paso requiere la **clasificación del producto** dentro de los diferentes ámbitos que se contemplan en la normativa. Estos se dividen en:

- **Clase I:** Productos sanitarios de bajo riesgo, como los termómetros no electrónicos.
- **Clase IIa:** Productos sanitarios de riesgo moderado, como los productos invasivos de corto plazo que no tengan efecto significativo sobre el organismo y, que se introduzcan en el cuerpo humano por un orificio corporal o por medios quirúrgicos a través de la piel, pero cuya finalidad no sea permanecer en el. También se incluyen productos que suministren energía o sustancias, o que modifiquen procesos fisiológicos siempre y cuando no se efectúe de forma potencialmente peligrosa. Algunos ejemplos de productos que se clasifican dentro de este apartado son los bisturís de un solo uso, las agujas, las lentes de contacto o, las sondas.
- **Clase IIb:** Productos sanitarios de riesgo severo. Estos productos están considerados como productos invasivos a largo plazo que tengan un efecto significativo sobre el organismo e, influyeran los procesos fisiológicos o administren sustancias o energía de forma

potencialmente peligrosa, así como aquellos productos que se destinen al diagnóstico de funciones vitales. También se incluyen los anticonceptivos o los productos sanitarios destinados a la prevención de ETS y, los productos para el cuidado de lentes de contacto. Algunos ejemplos pueden ser las lentes intraoculares, las bolsas de sangre, los láseres quirúrgicos o, las plumas de insulina.

- **Clase III:** Productos sanitarios de alto riesgo, los cuales se consideran productos invasivos que pueden comprometer la vida del paciente. Se trata productos destinados a entrar en contacto con el sistema nervioso central o, productos que contengan sustancias medicinales, productos que se absorban totalmente por el organismo o, productos que contengan derivados animales. Algunos ejemplos son las válvulas cardíacas, las prótesis, los apósitos de colágeno o las suturas absorbibles. Los productos pertenecientes a este apartado son los que requieren una mayor supervisión y estudio, así como garantías de su seguridad y fiabilidad, para poder obtener el marcado CE.

Posteriormente, deberá procederse a la elección del procedimiento de evaluación pertinente, que depende de la clase a la que pertenezca el producto, se establecen diferentes procedimientos para llevar a cabo la **evaluación de conformidad**¹¹. Los documentos a presentar y las pruebas requeridas por cada categoría son las siguientes:

- **Clase I:** Certificado de conformidad CE, de la garantía de calidad de la producción, la garantía de calidad del producto y de la verificación CE.
- **Clase IIa:** Certificado de conformidad CE, la garantía de calidad de la producción, la garantía de calidad del producto, la verificación CE y, el sistema completo de garantía de calidad.
- **Clase IIb:** Examen CE de tipo, obtener una garantía de calidad de la producción, la garantía de calidad del producto, la verificación CE y, el sistema completo de garantía de calidad.
- **Clase III:** Examen CE de tipo, obtener la garantía de calidad de la producción, la garantía de calidad del producto, la verificación CE, el sistema completo de garantía de calidad y, por último, pasar un examen de diseño.

En resumen, se especifica a continuación toda la documentación que debe presentarse para obtención del marcado CE, cuya normativa se encuentra recopilada en el Anexo III:

- La descripción y especificaciones del producto.
- La información relativa al etiquetado del producto.
- La información sobre el diseño y la fabricación.
- Los requisitos generales de seguridad y funcionamiento.
- El análisis de beneficios y riesgos, así como la gestión que se hará de estos riesgos.
- La verificación y validación de los productos.

El **procedimiento de evaluación** de la solicitud requiere una validación administrativa con el fin de verificar si las tasas, los formularios y los documentos requeridos se adjuntan correctamente. Una vez se comprueba que todo está en regla, se acepta la solicitud a trámite para, posteriormente, proceder a la evaluación de la documentación técnica. Una vez se lleve esto a cabo, se realizará una auditoría en la que se verificará que las instalaciones del fabricante y/o empresas subcontratadas cumplen la normativa vigente. Tras esta auditoría será expedido el certificado CE que permitirá la comercialización y la utilización de estos productos dentro de la Unión Europea y, servirá a su vez, como garantía de calidad a nivel internacional.

Es importante remarcar que, ante una modificación o cambio realizado en el producto certificado, o del sistema de calidad, de las instalaciones o, de las subcontrataciones, deberá comunicarlo y solicitar la aprobación de dicho cambio a los organismos pertinentes.

¹¹ Capítulo V dedicado a la Clasificación y Evaluación de la Conformidad del Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo del 5 de abril de 2017.

X. Bibliografía

1. Hardy, J.D.; Muschenheim, C. The radiation of heat from the human body. IV. The emission, reflection, and transmission of infrared radiation by the human skin. *J. Clin. Investig.* **1934**, *13*, 817–831
2. Sanchez-Marin, F.J.; Calixto-Carrera, S.; Villaseñor-Mora, C. Novel approach to assess the emissivity of the human skin. *J. Biomed. Opt.* **2009**, *14*, 024006.
3. Rogalski, A. History of Infrared Detectors. *Opto-Electron. Rev.* **2012**, *20*, 279–308
4. Niklaus, F.; Vieider, C.; Jakobsen, H. MEMS-Based Uncooled Infrared Bolometer Arrays: A Review. In *Proceedings of the MEMS/MOEMS Technologies and Applications III*, Beijing, China, 12–14 November 2007
5. Rogalski, A. Progress in focal plane array technologies. *Quantum electronics* **2012**, *36*, 342–473
6. Mooney, J.M.; Shepherd, F.D. Characterizing IR FPA Nonuniformity and IR Camera Spatial Noise. *Infrared Phys. Technol.* **1996**, *37*, 595–606
7. Schulz, M.; Caldwell, L. Nonuniformity Correction and Correctability of Infrared Focal Plane Arrays. *Infrared Phys. Technol.* **1995**, *36*, 763–777
8. Milton, A.F.; Barone, F.R.; Kruer, M.R. Influence of Nonuniformity on Infrared Focal Plane Array Performance. *Opt. Eng.* **1985**, *24*, 855–862
9. Perry, D.L.; Dereniak, E.L. Linear Theory of Nonuniformity Correction in Infrared Staring Sensors. *Opt. Eng.* **1993**, *32*, 1854–1860
10. Lin, D.; Maas, H.-G.; Westfeld, P.; Budzier, H.; Gerlach, G. An Advanced Radiometric Calibration Approach for Uncooled Thermal Cameras. *Photogramm. Rec.* **2018**, *33*, 30–48
11. Bergeron, A.; Le Noc, L.; Tremblay, B.; Lagacé, F.; Mercier, L.; Duchesne, F.; Marchese, L.; Lambert, J.; Jacob, M.; Morissette, M.; et al. Flexible Pixel Infrared Camera Module for Fast Prototyping. In *Proceedings of the SPIE Electro-Optical and Infrared Systems: Technology and Applications VI*, Berlin, Germany, 23 September **2009**.
12. Villa, E.; Arteaga-Marrero, N.; Ruiz-Alzola, J. Performance assessment of low-cost thermal Cameras in Medical Applications. *Sensors* **2020**, *20*, 1321
13. Soriano, J.F.; Del Peral, L.; Morales De Los Ríos, J.A.; Prieto, H.; Sáez-Cano, G.; Joven, E.; Reyes, M.; Martín, Y.; Licandro, J.; Merino, A.; et al. Performance of the Spanish Infrared Camera Onboard the EUSO-Balloon (CNES) Flight on August 25, 2014. Available online: [http://inspirehep.net/record/1483897/files/PoS\(ICRC2015\)687.pdf](http://inspirehep.net/record/1483897/files/PoS(ICRC2015)687.pdf) (accessed on 28 February 2020)
14. Rogalski, A. *Infrared Detectors*, 2nd ed.; CRC Press Taylor & Francis Group: Boca Raton, FL, USA, 2010
15. Martín, Y.; Joven, E.; Reyes, M.; Licandro, J.; Maroto, O.; Díez-Merino, L.; Tomàs, A.; Carbonell, J.; Morales De Los Ríos, J.A.; Del Peral, L.; et al. Microbolometer Characterization with the Electronics Prototype of the IRCAM for the JEM-EUSO Mission. In *Proceedings of the SPIE—The International Society for Optical Engineering*, Montréal, QC, Canada, 28 August 2014
16. Van Netten, J.J.; Van Baal, J.G.; Liu, C.; Van Der Heijden, F.; Bus, S.A. Infrared Thermal Imaging for Automated Detection of Diabetic Foot Complications. *J. Diabetes Sci. Technol.* **2013**, *7*, 1122–1129
17. Lavery, L.A.; Higgins, K.R.; Lancot, D.R.; Constantinides, G.P.; Zamorano, R.G.; Athanasiou, K.A.; Armstrong, D.G.; Agrawal, C.M. Preventing Diabetic Foot Ulcer Recurrence in High-Risk Patients: Use of Temperature Monitoring as a Self-Assessment Tool. *Diabetes Care* **2007**, *30*, 14–20
18. Peregrina-Barreto, H.; Morales-Hernandez, L.A.; Rangel-Magdaleno, J.J.; Avina-Cervantes, J.G.; Ramirez-Cortes, J.M.; Morales-Caporal, R. Quantitative Estimation of Temperature Variations in Plantar Angiosomes: A Study Case for Diabetic Foot. *Comput. Math. Meth. Med.* **2014**, *2014*, 585306
19. Bagavathiappan, S.; Philip, J.; Jayakumar, T.; Raj, B.; Rao, P.N.S.; Varalakshmi, M.; Mohan, V. Correlation between Plantar Foot Temperature and Diabetic

- Neuropathy: A Case Study by Using an Infrared Thermal Imaging Technique. *J. Diabetes Sci. Technol.* **2010**, 4, 1386–1392
20. Hernandez-Contreras, D.; Peregrina-Barreto, H.; Rangel-Magdaleno, J.; Gonzalez-Bernal, J. Narrative Review: Diabetic Foot and Infrared Thermography. *Infrared Phys. Technol.* **2016**, 78, 105–117
 21. Anzegruber, F.; Altaibi, F.; Kaufmann, L.S.; Ghosh, A.; Oswald, M.R.; Maul, J.T.; Meier, B.; French, L.E.; Bonmarin, M.; Navarini, A.A. Thermography: High sensitivity and specificity diagnostic contact dermatitis in patch testing. *Allergology Int.* **2019**, 68, 254–258
 22. Wozniak, K.; Szyszka-Sommerfeld, L.; Trybek, G.; Piatkowska, D. Assessment of the Sensitivity, Specificity, and Accuracy of Thermography in Identifying Patients with TMD. *Med. Sci. Monit.* **2015**, 21, 1485–1493
 23. Omranipour, R.; Kazemian, A.; Alipour, S.; Najafi, M.; Alidoosti, M.; Navid, M.; Alikhassi, A.; Ahmadinejad, N.; Bagheri, K.; Izadi, S. Comparison of the Accuracy of Thermography and Mammography in the Detection of Breast Cancer. *Breast Care* **2016**, 11, 260–264
 24. Balbinot, L.; Canani, L.; Robinson, C. Plantar Thermography Is Useful in the Early Diagnosis of Diabetic Neuropathy. *Clinics* **2012**, 67, 1419–1425
 25. Armstrong, D.G.; Holtz-Neiderer, K.; Wendel, C.; Mohler, M.J.; Kimbriel, H.R.; Lavery, L.A. Skin Temperature Monitoring Reduces the Risk for Diabetic Foot Ulceration in High-risk Patients. *Am. J. Med.* **2007**, 120, 1042–1046
 26. Guía de buenas prácticas en ensayos clínicos 2018. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

ANEXO I: Documento de consentimiento informado para la adquisición y uso de imágenes termográficas en pie diabético

NOMBRE.....

APELLIDOS.....

EDAD.....

DOMICILIO.....

D.N.I.....

PACIENTE N°.....

DECLARO

Que he sido informado sobre el estudio de imágenes termográficas de pie diabético que se desarrolla en colaboración entre la Catedra de Tecnologías Médicas de la ULPGC (Prof. Manuel Maynar), de la cual Hospiten es miembro, y el Instituto de Astrofísica de Canarias (IAC) para desarrollar un sistema de monitorización del patrón temperaturas en el pie diabético. Más concretamente, el sistema que se desarrollará incluirá un sensor térmico infrarrojo, mediante el cual la persona diabética pueda evaluar la temperatura de sus pies y detectar cambios de temperatura que indiquen sospecha sobre una posible lesión no visible.

Las imágenes térmicas y en rango visible que se obtengan durante el procedimiento de pruebas se almacenarán en las instalaciones del IAC y serán utilizadas para el desarrollo de la aplicación aquí descrita. Asimismo, los autores del estudio podrán emplear dichas imágenes para la realización de artículos científicos. En cualquier caso, las imágenes obtenidas durante las pruebas serán anonimizadas, eliminando el rostro y otros elementos que pudieran permitir la identificación del sujeto de la prueba en las imágenes.

Del mismo modo, se me ha informado de que no existe contraindicación alguna para éste tipo de prueba ya que el procedimiento de obtención de imágenes térmicas es pasivo, es decir, se basa en la detección de la radiación emitida de forma natural por el cuerpo debido a su temperatura.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho/a con la información recibida, y que comprendo el procedimiento de pruebas a realizar. Y en tales condiciones, asumo que he comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y que el personal que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones oportunas, aclarándome todas las dudas que he planteado.

En este sentido, manifiesto mi

CONSENTIMIENTO

para participar en el estudio aquí descrito y para que las imágenes de mi caso sean usadas con el objetivo desarrollar la aplicación de termografía en pie diabético descrita y con fines científicos.

En.....a.....

Fdo.: El /la paciente

REVOCO

participar en el estudio indicado.

En.....a.....

Fdo.: El/la paciente

ANEXO II: Informe clínico de los sujetos de prueba

Código Archivo	Código Proyecto	Fecha	Autor/es

INFORMACIÓN GENERAL DEL SUJETO

ID	
Sexo	
Edad	

HISTORIA CLÍNICA

Diabetes	
Neuropatía	
Lesiones visibles en pie	
Cambio de temperatura	

ANEXO III: Marco normativo

A continuación, se presenta una recopilación de las principales normativas europeas y nacionales que se han considerado relevantes para la realización de esta guía. Estos documentos están dedicados a la regularización de diferentes aspectos relativos al desarrollo de ensayos clínicos o la obtención de un marcado CE, así como la normativa existente respecto a la exportación de productos clínicos. Asimismo, se recomienda tener presente el Código de Conducta para la investigación responsable publicado por la Organización Mundial de la Salud¹².

Normativa Europea

1. **Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017,** sobre los productos sanitarios y los requerimientos para la obtención del marcado CE, por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE, el Reglamento (CE) n° 178/2002 y el Reglamento (CE) n° 1223/2009 y por el que se derogan las Directivas 90/385/CEE y 93/42/CEE del Consejo (DOL 117, de 5.5.2017, p. 1).
2. **Reglamento de ejecución (UE) 2017/2185 de la Comisión de 23 de noviembre de 2017** relativo a lista de los códigos y los correspondientes tipos de productos para especificar el alcance de la designación de los organismos notificados en el ámbito de los productos sanitarios, con arreglo al Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo, y de los productos sanitarios para diagnóstico in vitro, con arreglo al Reglamento (UE) 2017/746 del Parlamento Europeo y del Consejo (DOL 309, de 24.11.2017, p. 7).
3. **Documento de preguntas y respuestas, sobre disposiciones transitorias del Reglamento (UE) 2017/745** del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017, sobre los productos sanitarios, por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE, el Reglamento (CE) N° 178/2002 y el Reglamento (CE) N° 1223/2009 y por el que se derogan las Directivas 90/385/CEE y 93/42/CEE del Consejo. *Corrección de errores de julio 2018.
4. **Ficha informativa de la Comisión Europea para fabricantes de productos sanitarios.**
5. **Guía de la Comisión Europea para la aplicación del Reglamento sobre los productos sanitarios por los fabricantes.**
6. **Ficha informativa de la Comisión Europea para las autoridades de países no pertenecientes a la UE o al EEE sobre productos sanitarios y productos sanitarios para diagnóstico in vitro.**
7. **Ficha informativa de la Comisión Europea para profesionales de la salud y centros sanitarios.**
8. **Ficha informativa de la Comisión Europea sobre el sistema UDI (identificador único de producto). Preguntas y respuestas frecuentes.**

Normativa Nacional

1. **Real Decreto 437/2002, del 10 de mayo,** por el que se establecen los criterios para la concesión de licencias de funcionamiento a los fabricantes de productos sanitarios a medida.
2. **Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre** por el que se regulan los productos sanitarios (En vigor a partir del 21 de marzo de 2010)

¹² <https://www.who.int/about/ethics/code-of-conduct-responsible-research.pdf>

3. **Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre**, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos
4. **Orden SCO/3603/2003, de 18 de diciembre**, por la que se crean los registros nacionales de implantes.