



**FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**ANÁLISIS COMPARATIVO DEL EFECTO DEL
PARCHE TRANSDÉRMICO DE CAPSAICINA
COMO ADYUVANTE EN PROTOCOLOS
ANALGÉSICOS HABITUALES FRENTE AL
EFECTO DE LA ANALGESIA HABITUAL PARA
EL DOLOR NEUROPÁTICO REFRACTARIO.**

Alumno: Alfonso Forner Juliá

Tutor: Nuria Padros Flores

Curso: Master universitario en investigación en medicina
clínica 18-19.

RESUMEN

Introducción: El dolor es una sensación subjetiva, muy difícil de medir que afecta, de forma crónica a una parte de la población mundial. El dolor neuropático viene derivado de una lesión en el sistema nervioso somatosensorial, es un tipo de dolor que no posee un tratamiento específico y que se trata con una combinación de fármacos orales que en ocasiones no son útiles.

La capsaicina es la molécula que produce la sensación picante y que es capaz de estimular los receptores TRPV de las células nerviosas haciendo que estas no transmitan el impulso doloroso y produciendo una analgesia. Se pretende estudiar el efecto analgésico de una terapia a la que se añadirá el tratamiento tópico de parches de capsaicina.

Objetivo: Determinar si los parches de capsaicina como tratamiento adyuvante de la terapia analgésica habitual reduce el dolor neuropático periférico aumentando la calidad de vida del paciente comparándolo con pacientes sin la adición de este tratamiento.

Diseño: Se pretende un estudio piloto prospectivo, unicéntrico, abierto, aleatorizado. Evaluar la capacidad analgésica de la capsaicina y su seguridad de aplicación.

Sujetos: Pacientes traumatológicos diagnosticados de dolor neuropático refractario en la unidad de traumatología del Hospital Intermutual de Levante. Sobre una muestra por intención de tratar a 102 sujetos.

Metodología: El ensayo se llevará a cabo en 52 semanas en las que la aplicación de los parches será como máximo cada 12 semanas. El análisis estadístico se realizará con el paquete estadístico SPSS versión 25. En todo momento se garantizará la fiabilidad y rigurosidad del análisis. Se incluirán todos aquellos pacientes que cumplan los requisitos de inclusión y ninguno de exclusión.

Palabras clave: dolor neuropático, capsaicina, analgesia, manejo del dolor.

ABSTRACT

Introduction: Pain is a subjective sensation, very difficult to measure that affects a part of the world population chronically. Neuropathic pain comes from a lesion in the somatosensory nervous system, it is a type of pain that does not have a specific treatment and is treated with a combination of oral drugs that are sometimes not useful. Capsaicin is the molecule that produces the spicy sensation and that is able to stimulate the TRPV receptors of the nerve cells, causing them not to transmit the painful impulse and producing analgesia. The aim is to study the analgesic effect of a therapy to which the topical treatment of capsaicin patches will be added.

Objective: To determine if capsaicin patches as adjuvant treatment of habitual analgesic therapy reduces peripheral neuropathic pain by increasing the quality of life of the patient compared with patients without the addition of this treatment.

Design: Prospective, unicentric, open, randomized pilot trial. To evaluate the analgesic capacity of capsaicin and its application safety.

Subjects: Traumatological patients diagnosed with refractory neuropathic pain in the traumatology unit of the Intermutual Hospital of Levante.

Methodology: The trial will be carried out in 52 weeks in which the application of the patches will be at most every 12 weeks. The statistical analysis will be carried out with the statistical package SPSS version 25. The reliability and rigor of the analysis will be guaranteed at all times. All patients who meet the inclusion requirements and none of exclusion will be included.

Key words: neuropathic pain, capsaicin, analgesia, pain management.

ÍNDICE

RESUMEN	2
ABSTRACT.....	3
1.- Introducción.....	6
1.1 Dolor neuropático	6
1.2 Capsaicina	7
1.2.1 Propiedades farmacológicas	7
1.2.2 Propiedades farmacodinámicas:	8
1.2.3 Propiedades farmacocinéticas	9
1.3 Usos de la capsaicina en dolor neuropático.....	9
2.-Hipótesis	10
3.- Objetivos.....	11
4.- Metodología.....	12
4.1Diseño del estudio.....	12
4.2 Lugar y tiempo de ejecución	12
4.3 Sujetos.....	12
4.4 Variables	13
4.6 Análisis de datos	15
4.7 Dificultades y limitaciones	15
5.- Aspectos éticos	15
6.- Plan de trabajo	16
6.1 Etapas de desarrollo del proyecto.....	16
6.2 Distribución de tareas.....	19
7.- Aplicabilidad y utilidad de los resultados	21
8.- Recursos disponibles.....	21
9.- Presupuesto.....	22
BIBLIOGRAFÍA	23
ANEXOS	25

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

IASP: International Association for the Study of Pain

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humano

TRPV1: canal receptor de potencial transitorio vaniloide de subtipo 1 ζ

UE: Unión Europea

EVA: Escala Visual Analógica

CBD: Cuestionario Breve del Dolor



1.- Introducción

1.1 Dolor neuropático

La definición de dolor neuropático ha sufrido muchas variaciones a lo largo de la historia, en 1994 fue definido por la IASP (*International Association for the study of Pain*) “dolor causado por una lesión o disfunción primaria en el sistema nervioso”¹, pero los términos disfunción y sistema nervioso fueron criticados por su inexactitud. En 2008, NeuPSIG, un grupo que se centraba en el estudio del dolor neuropático reformuló esta definición, siendo esta respaldada en 2011 por la IASP. Definía el dolor neuropático como “dolor causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial”².

El diagnóstico de este tipo de dolor se realiza en función de la presencia de algunos síntomas en los pacientes como alodinia, disestesia y signos de lesión nerviosa³.

La gran dificultad en el tratamiento del dolor neuropático radica en la gran variabilidad de síntomas, causas o mecanismos subyacentes que generan este dolor.

Los tratamientos habituales son tratamientos orales de diferentes sustancias, pero estas tienen unas limitaciones debido a su inicio de acción, que es lento, las interacciones entre diferentes sustancias, los efectos secundarios sistémicos, la necesidad de ajuste de dosis, la posible dependencia o adicción a la sustancia que deriva en una sobreutilización de los medicamentos o síntomas de abstinencia y las múltiples dosis diarias, que dificultan la adherencia al tratamiento y su correcta administración. Los tratamientos tópicos, principalmente cremas de lidocaína al 5% o de capsaicina, requieren de una aplicación frecuente de hasta cuatro veces al día, lo que dificulta el seguimiento y la regularidad de las aplicaciones^{4,5}.

Los fármacos orales más utilizados en el tratamiento del dolor neuropático son una mezcla de AINEs, opiáceos débiles y opiáceos potentes en ese orden si el escalón analgésico anterior no ha surtido efecto. Estos fármacos son acompañados por otros no analgésicos que poseen actividad más centrada en el tejido que está produciendo este dolor, como antidepresivos (amitriptilina o duloxetina) o antiepilépticos (gabapentina o preglabina)⁵.

Una alternativa para el tratamiento del dolor neuropático que requiere de una sola administración cada 3 meses y que se limita a la aplicación de un parche transdérmico durante entre 30 y 60 minutos es el parche de capsaicina al 8%. Éste parche facilita al paciente la analgesia durante un tiempo prolongado y reduce la necesidad de adicionar tratamientos analgésicos orales; esto deriva en una reducción de las interacciones medicamentosas por la disminución de tratamientos orales, evita la sobreutilización y no necesita un ajuste de dosis.

1.2 Capsaicina

La capsaicina es una sustancia que se encuentra en los chiles picantes, y es la molécula responsable de su poder irritante y de ejercer la sensación picante o quemazón.

La estructura de esta molécula es un anillo bencénico con unas largas ramas carbonatadas e hidrofóbicas y fue determinado en 1923 y sintetizado en 1930.

Esta molécula ha demostrado tener una gran variedad de efectos en biológicos, lo que está haciendo que sea estudiada en gran variedad de áreas desde su identificación. Se han estudiado sus efectos en diferentes sistemas corporales como el ocular, el hepático, cardiovascular o el respiratorio. También se estudian sus efectos frente a determinadas situaciones patológicas como la obesidad, los desórdenes del sistema urinario, el fallo renal, el síndrome de vestibulitis vulvar, algunos tipos de cáncer y el tema en el que nos centramos en este estudio, el dolor neuropático. En algunos de ellos como en el dolor neuropático se encuentra en fase III^{6,7}.

También se ha estudiado la hipótesis de que esta molécula tenga poder mutagénico y siendo confirmada mediante el test Ames y micronuclearmente por Nagabushan y Bhide. Otros estudios se encuentran investigando acerca de si esta molécula puede ser factor de riesgo para enfermedades como cáncer duodenal, estomacal, hepático, o de la vesícula biliar^{7,8}.

Debido a su poder picante, esta molécula se encuentra limitada para su uso habitual tanto en la comida como en la medicina⁶.

1.2.1 Propiedades farmacológicas

Cómo previamente se ha explicado, la capsaicina posee potencial como tratamiento de algunas patologías de diferentes sistemas.

Siendo el tema de interés en este estudio el dolor neuropático, la capsaicina ha demostrado tener efectos positivos en su mitigación. Es una parte habitual del tratamiento de la neuropatía diabética periférica y la neuropatía no diabética (como en el caso de la infección por VIH o la neuralgia post herpética). En la Unión Europea se ha aceptado como tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos⁷.

1.2.2 Propiedades farmacodinámicas:

La capsaicina es un agonista altamente selectivo del canal receptor de potencial transitorio vaniloide de subtipo 1 (TRPV1), un canal catiónico no selectivo operado mediante ligandos o receptores expresado en las neuronas sensitivas de diámetro pequeño (fibras C y fibras A δ)^{9,10}. Además, los antagonistas de este canal deben ser funcionales durante la fase perioperativa, ya que son los encargados de mantener la normotermia y la mitigación del dolor con la consecuente reducción de analgésicos¹¹.

Los receptores que expresan TRPV1 son activados por la capsaicina, lo que inicialmente produce una sensación de quemazón y prurito, hiperalgesia y alodinia. En la piel se produce un eritema que proviene de la liberación de neuropéptidos vasoactivos de los nociceptores. A estos efectos le sigue una desfuncionalización reversible de los de los axones sensoriales nociceptivos, lo que desemboca en una eliminación de la transmisión del impulso doloroso y por tanto la desaparición del dolor⁸. Esto se consigue gracias a la aplicación repetidas veces de capsaicina a bajas concentraciones o tras una aplicación de capsaicina de alta concentración^{7,9,10}.

Estudios inmunohistoquímicos muestran que este compuesto produce una elevada pérdida de fibras nerviosas epidérmicas tras una aplicación de capsaicina tópica de alta concentración (8%), que recuperan su densidad casi completa a las 24 semanas. Esta reducción de fibras nerviosas se relaciona con la reducción del dolor térmico y del dolor mecánico agudo^{7,12}.

La capsaicina que se administra al organismo mediante la dieta se metaboliza en el primer paso hepático, gracias al conjunto de enzimas P-450, por lo que produce una interacción con los sistemas de metabolismo de los diferentes medicamentos. Además, una dosis de capsaicina oral de 50 mg/kg en ratas ha generado un daño hepático^{6,7}.

1.2.3 Propiedades farmacocinéticas

La absorción sistémica de capsaicina cuando esta es administrada de forma cutánea es muy escasa, de alrededor del 1% en las aplicaciones de capsaicina de alta concentración^{7,13}.

La capsaicina presenta un índice de metabolización en la piel escaso y el que es sistémicamente absorbido es rápidamente metabolizado por las enzimas del P-450 hepático⁷.

1.3 Usos de la capsaicina en dolor neuropático

Actualmente la capsaicina es parte del tratamiento del dolor neuropático asociado a la neuralgia post-herpética, la infección por VIH y en la UE como parte del tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos solo o en combinación con otros medicamentos¹⁴.



2.-Hipótesis

El tratamiento con parches de capsaicina como adyuvante a terapias analgésicas habituales produce una reducción del dolor neuropático refractario sin que esto repercuta en un aumento de efectos adversos.



3.- Objetivos.

OBJETIVO GENERAL

Determinar si los parches de capsaicina como tratamiento adyuvante de la terapia analgésica habitual reduce el dolor neuropático periférico aumentando la calidad de vida del paciente comparándolo con pacientes sin la adición de este tratamiento.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.- Cuantificar la disminución del dolor en los pacientes con dolor neuropático refractario que se les pautó este tratamiento frente a aquellos sin pauta de tratamiento con capsaicina mediante una escala analógica visual (EVA), un cuestionario breve del dolor (CBD).
- 2.- Registrar y notificar de forma adecuada los efectos adversos producidos por la aplicación de los parches de capsaicina.



4.- Metodología

4.1 Diseño del estudio

Se llevará a cabo un ensayo piloto, unicéntrico, abierto, aleatorizado.

Los participantes en este estudio (pacientes con dolor neuropático refractario a tratamientos analgésicos habituales) serán asignados al azar a uno de los dos grupos de intervención: adición del parche de capsaicina de alta concentración (8%) al tratamiento analgésico habitual y tratamiento analgésico habitual sin la adición de este parche transdérmico. Para ello, un investigador independiente al estudio diseñará un sistema de asignación aleatoria simple mediante una tabla de números aleatorios. La ocultación de la asignación será mediante sobres opacos en los que, además de los números se encontrará el resto de documentación del estudio.

El adición al tratamiento de los parches de capsaicina comenzará a criterio del médico de control de cada paciente a partir de unos criterios previamente consensuados por el equipo de atención a estos pacientes. Para el adición de capsaicina, se utilizará un parche en la que esta molécula se encuentra en una concentración elevada (8%), colocándolo directamente sobre la piel en la zona, previamente limpia y seca, donde el dolor es mayor o desde el punto en el que este se irradia hacia otras zonas para dejarlo durante al menos 30 minutos, pudiendo el tiempo aumentarse hasta los 60. Para el grupo control en el que no habrá intervención, el parche utilizado será de una sustancia placebo que no interfiera con los distintos tratamientos de los pacientes.

4.2 Lugar y tiempo de ejecución

Servicios de traumatología del Hospital Intermutual de Levante en Valencia en un periodo de 52 semanas. Inicio previsto para octubre de 2019.

Posible expansión a todo el territorio español añadiendo los centros hospitalarios adheridos a Ibermutua España.

4.3 Sujetos

Población de estudio: pacientes de Ibermutua España con un diagnóstico de dolor neuropático tratados con parches de capsaicina.

Criterios de inclusión: pacientes de entre 16 (adultos emancipados o con autorización de los tutores legales) y 65 años, diagnosticados de dolor neuropático derivado de una neuropatía derivada de un episodio traumatológico en el Hospital Intermutual de Levante.

Criterios de exclusión: Pacientes menores de 16 o mayores de 65. Pacientes con dolor neuropático no derivado del problema por el que se está atendiendo en los centros de Ibermutua España. Pacientes con hipersensibilidad a la capsaicina. Pacientes que se encuentren en tratamiento con otro producto transdérmico analgésico.

Tamaño muestral: Se ha determinado el tamaño muestral con una incidencia de entre el 7 y el 8% de los adultos que presenta dolor crónico. Para un intervalo de confianza del 95%, una precisión del 3% y una proporción del 5%. Se ha determinado que el tamaño muestral debe ser de 203 pacientes y el tamaño ajustado a las pérdidas (5%) es de 213 pacientes.

4.4 Variables

Variables independientes:

- Pauta analgésica habitual: se categoriza según la escala analgésica de la OMS en 1er escalón: no opioides (AINEs + adyuvantes), 2º escalón opioides débiles + no opioides (AINEs + tramadol/petidina/pentacozina + adyuvantes) 3er escalón: opioides potentes clásicos + no opioides (AINEs + morfina/buprenorfina/oxicodona/fentanilo/hidromorfona + adyuvantes)
- Aplicación de tratamiento tópico: se categoriza en tratamiento con capsaicina o tratamiento sin capsaicina.

Variables dependientes:

- Objetivo 1. Dolor referido: se categoriza en función de las escalas (EVA, CBD y escala visual analógica de mejora) proporcionadas a los pacientes para la calificación del dolor en dolor intenso (7-10 en escala EVA), moderado (4-7) y leve (1-4). Se comparará el dolor referido por la puntuación en las distintas escalas de los pacientes al inicio del tratamiento con aquellas tomadas en las consultas previas a cada nueva aplicación. Los cuestionarios del dolor serán realizados por entrevistadores externos una hora antes y después de cada aplicación del parche de capsaicina. Las escalas (EVA y CBD) serán

rellenadas por el paciente, siéndoles proporcionados por los entrevistadores externos antes y después de cada aplicación y teniendo que ser completados en los veinte minutos siguientes a su recepción.

- **Objetivo 2. Seguimiento de eventos adversos durante la administración del parche de capsaicina:** son aquellos incidentes que ocurren tras la aplicación de los parches de capsaicina. Se medirán el número de incidencias totales que se producen durante todos los procesos de aplicación de los parches. Dolor, eritema, flictenas, edema, irritación, hormigueo, hipersensibilidad, hematoma en la zona de aplicación: pueden ser síntomas de quemaduras y requieren atención urgente. Descompensación hemodinámica: bradicardia/taquicardia. Estos eventos serán registrados por la enfermera que se encargue de la aplicación de este parche durante el tiempo que se encuentre con el paciente. El paciente será el que, en una hoja de seguimiento marque los eventos adversos (tarjeta amarilla), la fecha de aparición y su duración. Se comunicará al encargado de la investigación, que lo registrará en los documentos del paciente, que se encontrarán en el servicio bajo llave. El documento también será entregado en cada visita por el paciente al personal de enfermería y archivado junto con su historial de la investigación. De este modo, se poseen dos registros, uno del paciente y otro de uso del personal externo de los efectos adversos en medio plazo que se produzcan fuera del ámbito sanitario.

4.5 Proceso de recogida de datos

Las escalas de valoración del dolor serán recogidas por un profesional externo a la investigación una hora previa a la aplicación del parche y una hora posterior su retirada en cada aplicación del parche de capsaicina. También recogerá la hoja de seguimiento de eventos adversos rellena por el paciente. Todos estos documentos serán guardados bajo llave en el servicio de traumatología del Hospital Intermutual de Levante.

Los datos recogidos durante el tratamiento, serán recogidos por la enfermera encargada de aplicar el parche de capsaicina y serán guardados en el lugar destinado a ello en la planta de traumatología.

Una vez finalizadas las sesiones de aplicación de los parches, se realizará la última valoración por el entrevistador externo y la recogida de la hoja de seguimiento de eventos adversos. Todo el material de los pacientes se encontrará en la planta de

traumatología bajo llave, se añadirán estos documentos y todos los datos serán volcados a una tabla Excel para ser exportada al programa IBM Statistics 25.

4.6 Análisis de datos

La descripción de la muestra y el análisis de datos se realizarán mediante el programa informático IBM SPSS Statistics 25. Todos los análisis se realizarán por intención de tratar. Las posibles asociaciones se determinarán mediante las pruebas de chi-cuadrado, t-student, regresión lineal simple o pruebas no paramétricas según la naturaleza y simetría de las variables. LA OR y los IC 95% se ajustarán mediante regresión logística para detectar factores de confusión o modificación.

4.7 Dificultades y limitaciones

La principal dificultad que encontramos en este ensayo clínico es la dificultad para enmascarar la asignación a los grupos intervención o control por la aparición de sintomatología derivada de la aplicación de estos parches. Esta dificultad se solucionará mediante la aplicación al grupo control de un parche placebo.

Otra dificultad presente en el estudio es que, al ser el cuestionario autocompletado por el paciente, si existen deficiencias visuales o escasa formación académica, el paciente puede presentar dificultades en la cumplimentación de este.

La limitación de la edad a 65 años es debido a que Ibermutua es una mutua de accidentes laborales por lo que no se puede acceder a pacientes por encima de la edad de jubilación.

Para evitar el sesgo de asignación y respetar la decisión del paciente, si éste demanda la intervención contraria se le cambiará la intervención, pero quedará excluido del estudio.

5.- Aspectos éticos

Buena práctica clínica

El estudio se llevará a cabo de acuerdo con la Conferencia Internacional sobre la Armonización en relación con la buena práctica clínica.

El investigador conocerá perfectamente el correcto uso del tratamiento según el protocolo. Los documentos clínicos se conservarán para demostrar la validez del estudio y la integridad de los datos recopilados.

Consideraciones éticas

El ensayo se desarrollará de acuerdo a los requerimientos de la declaración de Helsinki (revisión de Seúl, 2008) y siguiendo las recomendaciones de buena práctica clínica.

Este ensayo será presentado ante el comité ético de la dirección de Ibermutua de forma previa a su desarrollo. De igual forma será presentado ante el comité ético de la UMH (OIR) si a su vez fuera presentado como tesis doctoral.

Protección de los datos obtenidos en el estudio

Toda la información requerida u obtenida en este proyecto, será contenido en los cuadernos de recogida de datos. Todos los documentos serán protegidos de usos por personas ajenas a la investigación y serán considerados confidenciales según lo establecido en la Ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre.

Los datos obtenidos serán accesibles para la autoridad sanitaria si lo demanda de modo explícito y para el comité de ética.

6.- Plan de trabajo

6.1 Etapas de desarrollo del proyecto

1.- Elaboración del proyecto de investigación.

El mes previo al inicio del estudio se revisará y modificará el proyecto en aquello que se considere debe ser modificado.

Previamente se llevará a cabo 1 sesiones informativas acerca del desarrollo del proyecto se llevarán a cabo en este periodo con el personal de los servicios involucrados. Se realizará una sesión sobre un voluntario en el que se indicará la forma de administración de los parches y el modo en el que las escalas deben ser valoradas. Se resolverán las dudas que surjan en los pacientes

La información sobre el estudio deberá ser archivada en el mismo lugar durante todo el proceso del mismo bajo llave que tendrá la persona encargada de la recopilación de datos.

2.-Selección de pacientes y recogida de datos.

En los meses del 1º al 12º (tiempo para conseguir los pacientes necesarios para llevar a cabo el proyecto, que puede verse reducido o aumentado) se realizará la selección de los pacientes y la creación de la base de datos.

El médico responsable del seguimiento del paciente será el que determine si cumple o no con los criterios de inclusión/exclusión del estudio.

Decidida la inclusión de los pacientes al estudio, se le facilitará la información con respecto al estudio y el consentimiento informado (Anexo 1 y 2). Si es aceptado, se archivará en el lugar destinado para ese fin (bajo llave en la planta de traumatología) y se abrirá el sobre opaco del estudio (orden facilitado por el método de asignación aleatoria). En el sobre se proporcionarán los siguientes documentos en papel: información para el profesional sobre el estudio y su proceder (Anexo 2), los documentos de recogida de datos (Anexo 3, 4, 5, 6) y un sobre opaco. Este sobre con documentos se adjuntará a la documentación de los pacientes recogida en el lugar destinado para ello.

La recogida inicial de datos será llevada a cabo por la enfermera que realice la primera atención tras la firma del consentimiento informado y la adición al estudio de los pacientes. Una vez completada se guardará en la zona destinada para ello y la hoja de asignación será destruida.

En la consulta previa a cada aplicación, una hora antes y después, una persona independiente a la investigación proporcionará las escalas, los cuestionarios referidos al dolor y de su percepción del dolor a los pacientes (Anexo 3, 4, 5, 6) en los que apuntará las sensaciones del paciente y los datos serán extrapolados a una tabla Excel mediante un formulario de Google Drive.

La recogida de datos durante la intervención (Anexo 5) se realizará en todas las aplicaciones que el paciente reciba durante el estudio y la recogida de datos durante la intervención será responsabilidad de la enfermera del turno. En ella, de entre las

reacciones adversas y eventos, se marcará aquel que haya ocurrido y se archivará bajo llave en la planta de traumatología en la zona del paciente.

Una vez el paciente es dado de alta o el estudio ha finalizado se introduce el documento resumen de registro de datos durante la intervención (Anexo 5) cumplimentado y el documento de recogida de datos al alta en un sobre opaco sin rellenar, este será rellenado al final del tratamiento o al final del estudio por una persona independiente de la investigación basándose en los datos recogidos en el documento de resumen de registro de datos durante la intervención que se encontrarán bajo llave en la planta de traumatología y los registrará en una hoja Excel a través de un formulario de Google Drive.

Una vez recopilados todos los datos de todos los participantes en el estudio se unificarán las hojas Excel para crear una base de datos de SPSS y su posterior análisis.

3.-Análisis de los datos e interpretación de los resultados.

Durante los meses 13º y 14º se llevará a cabo el análisis de los datos recogidos durante el estudio utilizando el programa informático IBM SPSS Statistics 25. Se dispondrá de apoyo y supervisión por parte del equipo de estadística de SSCC de Ibermutua. Se realizará un informe con los resultados obtenidos en el análisis y su interpretación.

4.-Divulgación de los resultados.

Durante los meses 15º al 18º se preparará un manuscrito para su posterior publicación en una revista de alto impacto y su presentación a un congreso relacionado con el tema de la investigación.

TAREA	INICIO	FIN	DURACIÓN
Redacción del proyecto	Septiembre 2019	Octubre 2019	30
Presentación y petición de permiso	Octubre 2019	Noviembre 2019	30
Plazo respuesta	Noviembre 2019	Enero 2020	90
Captación de pacientes	Enero 2020	Enero 2021	365
Tratamiento	Enero 2020	Enero 2021	365
Análisis de datos	Enero 2021	Marzo 2021	60
Redacción trabajo	Marzo 2021	Mayo 2021	60
Presentación trabajo	Mayo 2021	Julio 2021	90

Criterios de retirada e interrupción del estudio

Retirada:

- Renuncia del enfermo a continuar en el estudio
- Pérdida de seguimiento
- Aparición de cambios locales en la zona de aplicación de carácter moderado o grave.

Interrupción:

- Por motivos de seguridad: el reclutamiento será interrumpido si se registran más de dos reacciones adversas graves relacionadas con el fármaco.
- Si tras la aplicación de dos parches, no existe una mejoría según criterio clínico se retirará al paciente del estudio con el fin de no privarle de otro tratamiento.

6.2 Distribución de tareas

Este apartado puede sufrir cambios en función de las necesidades de los diferentes integrantes del equipo de investigación según el desarrollo del estudio.

Investigador principal.

Creación y desarrollo del proyecto: dos meses antes del inicio de la investigación se realizará una revisión, y si es necesaria, una modificación del proyecto por el

investigador principal (150-200 horas), así como dos o tres reuniones con el equipo de investigación (4 horas cada una).

Supervisión del desarrollo del proyecto durante su transcurso (60 horas).

Colaboración con los equipos de estadística en el análisis de datos e interpretación de los resultados (50 horas).

Preparar el manuscrito, dirigir y coordinar al equipo de investigación en las reuniones que se realicen durante el desarrollo del manuscrito. Habrá, al menos, tres sesiones, una de reparto de tareas, otra de control del trabajo y una para presentar el trabajo (45 horas).

Investigador colaborador.

Revisión del proyecto en las reuniones de trabajo para revisión del proyecto previo a su realización (4 horas).

Participación en la creación de informes con la interpretación de los resultados (30 horas).

Desarrollo del manuscrito en las reuniones (150 horas).

Investigadores clínicos.

El equipo de enfermería deberá llevar a cabo la recogida de datos de las escalas, los cuestionarios, durante la intervención y al finalizar el tratamiento durante el estudio (40 horas).

El equipo médico se encargará de la inclusión/exclusión de pacientes (10-15 horas).

La persona del comité de investigación dirigirá y supervisará al equipo investigador durante el transcurso del proyecto.

El estadístico analizará e interpretará los resultados y creará los informes en los meses destinados para ello.

7.- Aplicabilidad y utilidad de los resultados

Esta investigación aportará datos extrapolables de los efectos de una terapia analgésica con un gran potencial y con escasos efectos secundarios como medida en el tratamiento de un dolor refractario a los tratamientos habituales.

Contribuirá a la línea de investigación del control del dolor neuropático, patología que repercute directamente en la calidad de vida de los pacientes y que no posee un tratamiento efectivo en algunos casos.

Es una terapia novedosa en estos hospitales, por lo que su impacto en los servicios involucrados si los resultados son positivos puede llevar a la modificación de las decisiones clínicas en el tratamiento de este tipo de dolor.

El equipo de investigación tiene considerado y se compromete a la publicación en una revista con un factor de impacto elevado incluido en el Journal Citations Report así como su divulgación a través de congresos.

8.- Recursos disponibles

Recursos humanos.

Se cuenta, para este proyecto, con el personal de los servicios de traumatología del Hospital Intermutual de Levante de Ibermutua tras la aprobación por el comité de ética del estudio.

Los SSCC de Ibermutua ponen a disposición de este proyecto al equipo de estadística.

Recursos materiales e infraestructuras.

El equipo de investigación cuenta con las estructuras físicas y medios facilitados por los SSCC de Ibermutua y de la planta de traumatología del Hospital Intermutual de Levante. Se dispondrá de la biblioteca del centro asistencial, con ordenadores con acceso a Internet y otros recursos adecuados a las exigencias del proyecto. Además, se cede el material para el tratamiento de los pacientes con dolor neuropático.

9.- Presupuesto

Según el diseño del estudio se han presupuestado las siguientes partidas:

-Capítulo personal: El equipo investigador se compone de el investigador principal y de un investigador colaborador contratado los dos primeros meses un día a la semana durante 4 horas.

-Dietas y kilometraje: Se establece el coste por kilómetro de 0.19 céntimos, y una media de kilometraje semanal de 60 km durante la fase del tratamiento un día a la semana. Las reuniones del equipo investigador no supondrán gasto al ser accesibles mediante transporte público.

-Gastos variables: Presentación del trabajo a un congreso internacional 2000€. Publicación en una revista de impacto y presentación a un congreso nacional 3200€.

-Gastos extras: 7% del total presupuestado para imprevistos.

Personal:	€
Colaborador 4h 1 día/semana	400€
Dietas y kilometraje:	
Desplazamiento 60 km/semana 1año	592.8€
Gastos variables:	
Publicación en revista de impacto y congreso nacional	3200€
Presentación congreso internacional	2000€
Subtotal:	6192.8€
Previsión gastos extra (7%)	433.49€
Subtotal	6626.26€
IVA 18%	1192.73€
TOTAL	7818.99€

BIBLIOGRAFÍA

1. Alcántara Montero A, Ibor Vidal PJ. Review of the definition of neuropathic pain: A great challenge. *Semergen* [Internet]. 2019;45(2):73–4.
2. Jose L. Ochoa. Neuropathic Pain: Redefinition and a Grading System for Clinical and Research Purposes. *Neurology*. 2009;72.
3. Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* [Internet]. 2011;152(1):14–27.
4. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpää ML, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: An overview and literature update. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(3 SUPPL.).
5. Ashwini S, Amit D, Ivan N, Alka P. Pregabalin dependence with pregabalin induced intentional self-harm behavior: A case report. *Indian J Psychiatry*. 2015;57(1):110.
6. Patowary P, Pratim M, Zaman K, Raju PS. Biomedicine & Pharmacotherapy Research progress of capsaicin responses to various pharmacological challenges. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2017;(August):0–1.
7. Burness C MP. Capsaicin 8% Dermal Patch: A Review in Peripheral Neuropathic Pain. *Drugs*. 2018;78(14):1489–500.
8. Bley K, Boorman G, Mohammad B, McKenzie D, Babbar S. A comprehensive review of the carcinogenic and anticarcinogenic potential of capsaicin. *Toxicol Pathol*. 2012;40(6):847–73.
9. Serrano-Atero, MS. Caballero, J. Cañas, A. García-Saura, PL. Serrano-Alvarez, C. Prieto J. Valoración del dolor (II). *Rev la Soc Española del Dolor*. 2012;9:109–21.10.
10. Pinto JT, Pereira FC, Loureiro MC, Gama R, Fernandes HL. Efficacy Analysis of Capsaicin 8% Patch in Neuropathic Peripheral Pain Treatment. *Pharmacology*. 2018;101(5–6):290–7.
11. Anand P, Bley K. Topical capsaicin for pain management: Therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8 patch. *Br J Anaesth* [Internet]. 2011;107(4):490–502.

12. Garami A, Ph D, Ibrahim M, Ph D, Gilbraith K, Romanovsky AA, et al. Prevent Anesthesia-induced Hypothermia and Decrease. 2017;(5):813–23.
13. Mou J, Paillard F, Turnbull B, Trudeau J, Stoker M, Katz NP. Qutenza (capsaicin) 8% patch onset and duration of response and effects of multiple treatments in neuropathic pain patients. *Clin J Pain*. 2014;30:286–294. doi: 10.1097/AJP.0b013e31829a4ced.
14. European Medicines Agency [Internet]. Qtenza capsaicin. c2009. [updated 2019 May 8; cited 2019 June 15].
15. Qutenza (capsaicin) 8% patch [Internet]. Vol. 1. 2014. p. 10144.



ANEXOS

Anexo 1

Consentimiento informado por escrito

Ensayo piloto para la comparación de la adición de parches de capsaicina como adyuvantes a la terapia analgésica habitual frente a las terapias farmacológicas orales.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA APLICACIÓN DE PARCHES DE CAPSAICINA 8 % O CON PLACEBO

Nombre de paciente:

Nombre del procedimiento: Tratamiento con parches de Capsaicina 8% por vía tópica

Objetivo del procedimiento: Es un tratamiento específico para conseguir un alivio prolongado del dolor de origen neuropático periférico.

Descripción del procedimiento: La Capsaicina es una sustancia que se encuentra en las guindillas y que hace que piquen. En la piel actúa estimulando los receptores TRPV1 del dolor. Las dosis altas de Capsaicina (8%) que contiene el parche se liberan sobre la piel y sobreestiman estos receptores haciendo que se desensibilicen y no puedan responder a los estímulos que normalmente causan dolor neuropático periférico. Se pueden aplicar hasta un máximo de 4 parches en una sesión para intentar cubrir el máximo del área dolorosa.

Modo de aplicación: Siempre debe realizarse por personal sanitario especializado y en medio hospitalario. Se delimita el área de la piel donde el paciente refiere tener su dolor. Se recorta el parche en la medida del área marcada y se aplica, manteniéndolo durante 1 hora (en planta de pies y palma de la mano se aplicará solo 30 minutos). Pasado ese tiempo se retira con cuidado y se limpia el área con un gel limpiador especial. Si el efecto es positivo para aliviar el dolor se pueden repetir sesiones cada 3 meses.

Riesgos típicos de esta técnica: Durante la aplicación se puede notar sensación de calor, escozor, quemazón, disminución de la sensibilidad, dolor y enrojecimiento en

Capsaicina frente a dolor neuropático refractario. Análisis del efecto del parche transdérmico de Capsaicina como adyuvante en protocolos analgésicos habituales. |

Alfonso Forner Juliá

el lugar donde se coloca el parche. Estas molestias disminuirán al retirar el parche e irán disminuyendo en las siguientes horas. El frío local y/o analgésicos orales pueden ayudar a mejorar estas molestias. Otros efectos infrecuentes pueden consultarse en el prospecto.

Autorización: Me han informado del derecho que tengo de anular este consentimiento. También sé que puedo exponer condiciones particulares o reservas al citado procedimiento

AUTORIZO LA APLICACIÓN DEL PARCHÉ DE CAPSAICINA PARA ALIVIO DEL DOLOR

Firma del paciente

Firma del facultativo



REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO PARA LA APLICACIÓN DE PARCGES DE CAPSAICINA 8% O PLACEBO

D./D^a de años de edad, con domicilio en DNI. n° Revoco el consentimiento prestado en fecha.....que doy con esta fecha por finalizado, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Cualquier duda, pregunta o consideración no dude en ponerse en contacto con la Investigador principal Alfonso Forner Juliá, con DNI:29205476-F y teléfono 692064471

En de de 20...

Firma y DNI del paciente

Firma del médico

Fdo.:

(Nombre y dos apellidos)

Fdo.:

(Nombre y dos apellidos)

Anexo 2

Información ensayo piloto

Información para el paciente

Hoy se le invita a participar en un ensayo piloto después de ofrecerle información completa sobre el estudio que se va a realizar. Usted decide si desea participar o no.

Lea de forma completa este formulario informativo y si está de acuerdo en participar, firme el consentimiento informado que se le ha proporcionado. Tome el tiempo necesario en decidir, hable con su médico de cabecera, sus familiares o amigos para decidir.

¿Qué propone el estudio?

El dolor neuropático es un dolor de etiología múltiple que se da a partir de un daño causado en el sistema nervioso somatosensorial. El tratamiento de este dolor es principalmente oral, una combinación de fármacos (analgésicos, anticonvulsivos, antidepresivos...), por lo que su capacidad de acción es limitada.

La capsaicina es la molécula responsable del picante en los alimentos. Es una alternativa analgésica a los tratamientos orales, ya que su aplicación es tópica y su mecanismo de acción diferente con respecto a éstos.

El propósito de este ensayo piloto es la de comprobar que, comparativamente, el tratamiento oral sumado a la acción de la capsaicina mejora los tratamientos orales, siendo la aplicación de esta molécula, segura y sin generar efectos secundarios o reacciones adversas.

¿Quién organiza el estudio?

El estudio está organizado por Ibermutua y llevado a cabo en sus centros y cuenta con el apoyo de la dirección general de la empresa.

¿Quién puede participar en el estudio?

Pacientes en atención en estos centros con dolor neuropático refractario a tratamientos analgésicos habituales para este tipo de dolor.

¿Cómo se escogerá a los pacientes?

Se reclutarán 215 pacientes que cumplan con los criterios de inclusión: entre 16 y 65 años de edad con dolor neuropático derivado de un episodio traumatológico o con una neuropatía diabética periférica.

¿Qué comporta el estudio?

En el transcurso del estudio, de 52 semanas de duración, se prevén como mínimo cuatro visitas. Una inicial en la que se realizará una anamnesis, se cumplimentarán las diferentes escalas al inicio del tratamiento y se firmará en consentimiento informado.

Las siguientes visitas serán para la aplicación de los parches, que será cada 12 semanas como máximo, pudiendo ser modificada la temporalidad si su médico de control así lo decidiese.

En las visitas posteriores se aplicará un parche de capsaicina al 8% en el foco del dolor, se completarán las diferentes escalas (una hora) y se realizará una entrevista para conocer los diferentes procesos adversos que la aplicación del parche haya podido causar y no hayan sido comunicados al equipo investigador.

¿A qué me comprometo si participo en el estudio?

A someterme al tratamiento con parches de capsaicina de concentración elevada, a cumplimentar las diferentes escalas valorativas del dolor y a contestar a las preguntas relacionadas con el dolor que el equipo investigador quiera conocer. Me comprometo a comunicar a mi médico de control y al equipo investigador cualquier molestia que tras la aplicación del tratamiento puedan surgir, aunque no parezca estar relacionada con éste.

Autorizo a que durante la realización del procedimiento este sea fotografiado o grabado con fines didácticos o científicos, asegurando el anonimato del paciente y sus familiares en cumplimiento de la Ley orgánica 1/1982, de 5 de mayo acerca de la protección civil del derecho al honor, a la intimidad personal y familiar y a la propia imagen.

Autorizo también a la presencia de personal en formación en calidad de observadores.

¿Qué ocurre si yo o mi pareja se queda embarazada durante el estudio?

La capsaicina es una molécula que ha demostrado no tener efecto sobre el embarazo o la lactancia tras su aplicación tópica, ya que su absorción sistémica es muy escasa por lo que no existe incompatibilidad del embarazo con estar en seguimiento en este ensayo.

¿Qué es la capsaicina?

Es una molécula causante del picante de los alimentos, responsable de su poder irritante y de ejercer la sensación picante o de quemazón.

Es una molécula capaz de activar el canal TRPV1, un canal de transmisión del dolor desde las zonas donde se produce hasta el SNC; la capsaicina es capaz de hipeexcitar estos receptores, que tras la retirada del parche dejarán de transmitir el impulso doloroso, haciendo de esta manera desaparecer el dolor.

Este proceso es reversible, haciendo que el nivel de fibras nerviosas se recupere alrededor de 12 semanas después de la aplicación del tratamiento.

¿Cómo se obtiene la capsaicina?

Esta molécula es natural, por lo que se refina su concentración desde los chiles picantes, eliminando las otras moléculas y produciendo una capsaicina con una elevada concentración.

¿Cómo se aplica la capsaicina?

La capsaicina es proporcionada en parches transdérmicos de una concentración conocida. Estos parches se aplican sobre la piel, en la zona del foco del dolor tras ser esta lavada y desinfectada, durante entre 30 y 60 minutos. Posteriormente es retirada y eliminada.

¿Qué riesgos comporta la aplicación de la capsaicina?

La capsaicina puede producir sensación de quemazón y enrojecimiento local de la zona sobre la que se ha aplicado el parche. Puede causar quemaduras de hasta segundo grado si los síntomas no son comunicados al personal responsable.

Al ser una molécula natural, posee escasa reactividad como antígeno sobre el organismo, por lo que las reacciones adversas a esta molécula son muy escasas.

¿Qué cuidados posteriores debo recibir?

El seguimiento de su pauta analgésica habitual y el control de la zona de aplicación del parche para descartar lesiones permanentes o post-aplicación.

¿Qué debo hacer para entrar en el estudio?

Es necesario que firme el consentimiento informado que la persona responsable del estudio le proporcione.

¿A quién puedo dirigirme para resolver mis dudas?

Puede resolver todas sus dudas poniéndose en contacto con la persona responsable del estudio; Alfonso Forner, enfermería de SSCC de Ibermutua Valencia que estará disponible para solucionar todas sus dudas.

¿Cómo puedo salir del estudio si cambio de idea?

Al ser la adhesión al estudio totalmente voluntaria, es usted libre de retirar su participación en cualquier momento de ella y ello no modificará en ningún caso su derecho a ser tratado.

¿Cómo se garantiza la confidencialidad?

Toda la información que le sea requerida durante todo el proceso que dure la investigación será confidencial y según la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal; el RD 1720/2007 así como la Ley 41/2002 del 14 de noviembre en las que se regula la autonomía, derechos y obligaciones de los pacientes en materia de información y documentación clínica.

Los datos de la investigación serán dados a conocer en el ámbito científico, de modo que no se pueda reconocer la participación de una persona singular. Los datos serán accesibles para la Autoridad Sanitaria si esta lo demanda de un modo explícito y para el comité de ética.

¿Cuándo podré divulgar noticias acerca del estudio?

Podrá divulgar noticias únicamente después de que los investigadores hayan presentado los resultados a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios y a la comunidad científica.

Capsaicina frente a dolor neuropático refractario. Análisis del efecto del parche transdérmico de Capsaicina como adyuvante en protocolos analgésicos habituales. |

Alfonso Forner Juliá

¿Cuándo y cómo se divulgarán noticias sobre el estudio?

Se publicará cuando haya sido completado en todas sus fases y sea posible analizar los resultados. Consideramos que eso será posible a partir del 12º mes tras el tratamiento del último paciente.

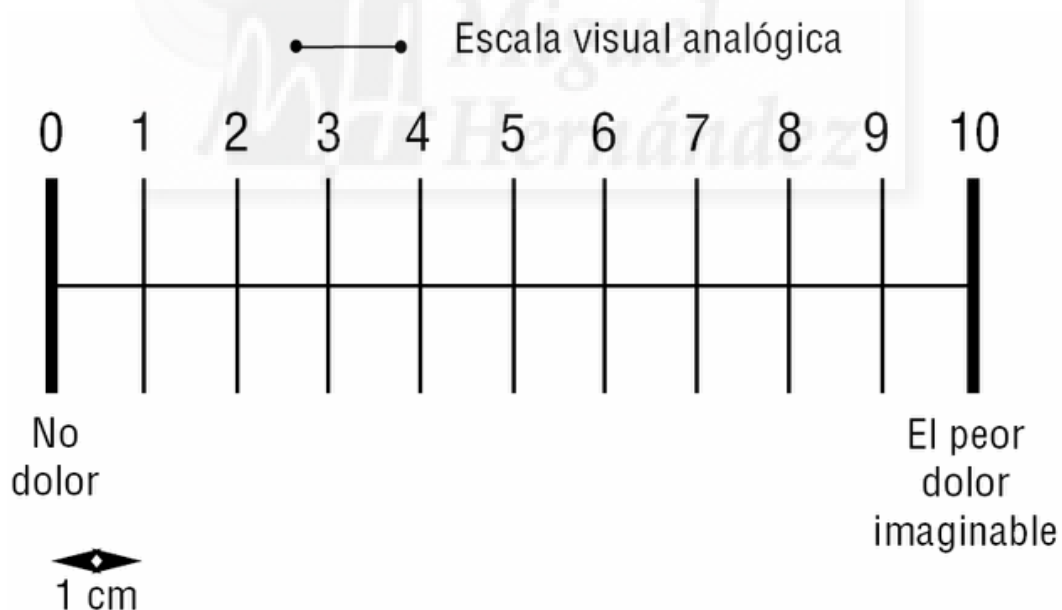
Tómese su tiempo en considerar esta decisión y no dude en realizar las preguntas a su médico de las dudas que le hayan podido surgir. Tiene derecho a guardar una copia de este documento después de firmarlo usted y su médico.



Anexo 3

Escala Visual Analógica (EVA)

La **Escala Visual Analógica (EVA)** permite medir la intensidad del dolor que describe el paciente con la máxima reproducibilidad entre los observadores. Consiste en una línea horizontal de 10 centímetros, en cuyos extremos se encuentran las expresiones extremas de un síntoma. En el izquierdo se ubica la ausencia o menor intensidad y en el derecho la mayor intensidad. Se pide al paciente que marque en la línea el punto que indique la intensidad y se mide con una regla milimetrada. La intensidad se expresa en centímetros o milímetros.



Anexo 4

Cuestionario Breve del Dolor (CBD)

1. Indique en el diagrama las zonas donde siente dolor sombreando la parte afectada. Marque una cruz en la zona que más le duele.

Delante Detrás Derecha Izquierda Derecha

2. Por favor, evalúe su dolor rodeando con un círculo el número que mejor describa la intensidad *máxima* de su dolor en la última semana.

Ningún 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 El peor dolor imaginable

3. Por favor, evalúe su dolor rodeando con un círculo el número que mejor describa la intensidad *mínima* de su dolor en la última semana.

Ningún 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 El peor dolor imaginable

4. Por favor, evalúe su dolor rodeando con un círculo el número que mejor describa la intensidad *media* de su dolor.

Ningún 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 El peor dolor imaginable

5. Por favor, evalúe su dolor rodeando con un círculo el número que mejor describa la intensidad de su dolor *ahora mismo*.

Ningún 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 El peor dolor imaginable

6. ¿Qué tipo de cosas le alivia el dolor (p. ej., caminar, estar de pie, levantar algo)?

7. ¿Qué tipo de cosas empeora el dolor (p. ej., caminar, estar de pie, levantar algo)?

8. ¿Qué tratamiento o medicación está recibiendo para el dolor?

9. En la última semana, ¿hasta qué punto le han aliviado los tratamientos o medicación para el dolor? Por favor, rodee con un círculo el porcentaje que corresponda al grado de alivio que ha sentido.

Ningún 0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100% Alivio total

10. Si toma medicación, ¿cuánto tarda en volver a sentir dolor?

1. La medicación para el dolor no me ayuda nada
2. De 5 a 12h
3. Más de 12h
4. No tomo medicación para el dolor



Anexo 5

Hoja de registro de eventos durante la aplicación de parches de capsaicina

Durante la aplicación el paciente ha manifestado o se han observado algunos de los siguiente signos y síntomas. La persona sanitaria encargada debe marcar los eventos que aparezcan durante la aplicación:

Nombre del paciente:

Tratamiento:

EVENTOS ADVERSOS MÁS FRECUENTES:

Dolor:

Eritema:

Flictenas:

Edema:

Irritación:

Hormigueo:

Hipersensibilidad:

Hematoma:

Quemaduras:

Descompensación hemodinámica:

Otros (especificar tipo, inicio y final):



Anexo 6

Control de eventos adversos por el paciente fuera del ámbito sanitario

CONFIDENCIAL
NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A UN MEDICAMENTO

1. Por favor, notifique todas las reacciones a fármacos recientemente introducidos en el mercado y las reacciones graves o las raras para el resto de fármacos (incluidos vacunas, medicamentos publicitarios, radiofármacos, plantas medicinales, fórmulas magistrales y medicamentos homeopáticos y gases medicinales).

2. Notifique en la primera línea el fármaco que considere más sospechoso de haber producido la reacción, o bien ponga un asterisco junto al nombre de los medicamentos sospechosos, si cree que hay más de uno.

3. Notifique todos los demás fármacos, incluidos los de automedicación, tomados en los tres meses anteriores. Para las malformaciones congénitas, notifique todos los fármacos tomados durante la gestación.

4. No deje de notificar por desconocer una parte de la información que le pedimos.

NOMBRE DEL PACIENTE

Indique al menos las iniciales o el número de H.^a para facilitar el seguimiento y detección de casos duplicados.

Sexo Masculino Femenino

Edad _____

Peso (kg) _____

MEDICAMENTO (S)* (Indique el nombre comercial)	Dosis diaria y vía admón.	Fecha		Motivo de la prescripción
		Comienzo	Final	
(Véase nota 2)	/...../...../...../.....	
	/...../...../...../.....	
	/...../...../...../.....	
	/...../...../...../.....	
	/...../...../...../.....	
	/...../...../...../.....	

* Para las vacunas, indique el número de lote.

REACCIONES	Fecha		Desenlace (Por ej., recuperado secuelas, mortal, etc.)
	Comienzo	Final	
/...../...../...../.....	
/...../...../...../.....	
/...../...../...../.....	

OBSERVACIONES ADICIONALES

Requirió ingreso Sí
NO

(Emplee hojas adicionales si lo requiere)

NOTIFICADOR

Nombre

Profesión

Especialidad

Centro de trabajo

Teléfono de contacto

Por favor, marque con una cruz si necesita más tarjetas

Marque con una cruz si quiere informe

...../...../..... Fecha Firma

Anexo 7

Recogida de datos de los pacientes

-Nombre y apellidos:

-Fecha de nacimiento:

-Edad:

Sexo:

-Patología:

Fecha diagnóstico:

-Dirección:

-Teléfono de contacto:

-Email:

