



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Diseño de ensayo clínico aleatorizado: Tetratiomolibdato de amonio en monoterapia frente a trientina en el tratamiento de la enfermedad de Wilson de debut con presentación neurológica.

Alumno: EDUARDO SÁNCHEZ VELASCO (firma)



Eduardo Sánchez Velasco

Tutor: ENRIQUE DE MADARIA (firma)



Curso: 2017-2018.

RESUMEN

La enfermedad de Wilson con presentación neurológica en su debut suele tratarse con trientina y/o sales de Zinc, dado que otras alternativas como la D- Penicilamina puede producir empeoramiento de la clínica neurológica. En estudios experimentales se ha planteado que el tetratiomolibdato de amonio (TTMo) podría ser más eficaz en el tratamiento inicial que las terapias actualmente aprobadas, produciendo un mayor descenso de Cu libre. Sin embargo, se trata de un compuesto no comercializado y que al contener Molibdeno también puede producir toxicidad.

El objetivo de este proyecto es demostrar que el TTMo es más efectivo que la trientina para conseguir la disminución del Cu sérico libre como tratamiento inicial en esta forma de presentación.

Se presenta un proyecto de ensayo clínico aleatorizado multicéntrico triple ciego entre los pacientes que sean diagnosticados de enfermedad de Wilson con presentación neurológica que no hayan recibido ningún tipo de fármaco, y que se aleatorizará entre las dos opciones de tratamiento (TTMo Vs Trientina) durante 12 semanas.

A los pacientes se les somete antes de comenzar el tratamiento a una exploración neurológica evaluando scores predefinidos, y a analítica basal que incluya, en todos los casos: hemograma (Hb, plaquetas, leucocitos), bioquímica hepática (Bilirrubina total, GOT, GPT; GGT y FA), medición de Cu sérico total y ceruloplasmina. Tras concluir el tratamiento se someterá a una exploración neurológica reevaluando dichos scores, y a analítica con los mismos parámetros descritos anteriormente. Además, se someterá a los pacientes a un cuestionario para evaluar su calidad de vida.

Posteriormente se realizará un análisis estadístico para tratar de esclarecer si existe mejoría estadísticamente significativa en cuanto a la clínica neurológica o a los parámetros analíticos estudiados con alguna de las ramas de tratamiento, comparando también la seguridad de ambos fármacos, sus posibles efectos tóxicos, y la repercusión en la calidad de vida en función de los resultados del cuestionario de calidad de vida.

Palabras clave: Wilson, tetratiomolibdato, trientina

ABSTRACT

The debut of neurological presentation of Wilson's disease is usually treated with trientine and / or zinc salts. Other alternatives such as D-Penicillamine could cause worsening of the neurological symptoms. In experimental studies it has been suggested that ammonium tetrathiomolybdate (TTMo) could be more effective in the initial treatment than currently approved therapies, producing a more intense decrease in free Cu. However, it is a non-commercialized drug and, because it contains Molybdenum, it can also be toxic.

A multicentre triple-blind randomized clinical trial project is presented including patients diagnosed of neurological presentation of Wilson's disease who have not taken any type of drug, and who will be randomized into two treatment groups (TTMo Vs Trientina) during 12 weeks.

Before starting the treatment all patients undergo a neurological examination by evaluating predefined scores, and blood tests that includes, in all cases: haemogram (Hb, platelets, leukocytes), liver enzymes (total bilirubin, GOT, GPT, GGT and FA) and free serum Cu (to perform the calculation requires total serum Cu and ceruloplasmin). After completing the treatment, the patient will undergo a neurological examination reevaluating these scores, and another blood test including the same parameters described previously. In addition, patients will be submitted to a questionnaire to assess their quality of life.

Subsequently, a statistical analysis will be carried out to try to clarify if there is statistically significant improvement in terms of the neurological symptoms or the analytical parameters studied with any of the treatment options, and the impact on quality of life based on the results of the questionnaire.

Keywords: Wilson, Ammonium tetrathiomolybdate, trientine.

ÍNDICE

Aspectos preliminares:

- Resumen / palabras clave
- Abstract / key words

Cuerpo del TFM:

- Introducción
- Hipótesis
- Objetivo del estudio
- Material y métodos
 - Ámbito
 - Sujetos
 - Diseño del estudio
 - Variables a estudio
 - Recogida de variables
 - Análisis de datos
 - Dificultades y limitaciones
- Aspectos éticos
- Plan de trabajo
- Marco estratégico
- Viabilidad del proyecto
- Presupuesto

Bibliografía

INTRODUCCIÓN.

1. Justificación del interés científico y estado actual del tema elegido objeto del trabajo.

La enfermedad de Wilson es una enfermedad rara pero importante debido a que puede afectar a pacientes desde edad temprana. Se trata de una patología congénita, hereditaria, de herencia autonómica recesiva, consistente en un trastorno en el metabolismo del Cu. En ella se produce una disminución de la incorporación del mismo a la ceruloplasmina a nivel hepático, así como un descenso de su excreción por la bilis que conlleva una acumulación tóxica de Cu, sobre todo a nivel cerebral, hepático, renal y corneal (1,2)

El gen defectuoso responsable de esta enfermedad está localizado en el cromosoma 13 y codifica la proteína ATP7B (3). Los pacientes en su evolución clínica pueden desarrollar una hepatitis, que en ocasiones puede ser aguda e incluso fulminante, en la que podría estar indicado un trasplante de hígado urgente (4), o una hepatopatía crónica que podría llegar al desarrollo de una cirrosis hepática. Además, los pacientes también pueden presentar clínica neurológica con síntomas como ataxia, distonía (5), etc, o alteraciones psiquiátricas variadas.

El tratamiento de esta patología ofrece varias posibilidades:

- D-Penicilamina: es un fármaco que actúa como quelante aumentando la excreción renal de Cu. Según una revisión sistemática realizada en 2009, en los pacientes con presentación hepática de la enfermedad de Wilson el tratamiento más efectivo parece ser la D-Penicilamina, por lo que suele utilizarse de primera línea en pacientes sintomáticos, sobre todo en las formas de presentación hepáticas (6). En pacientes con clínica neurológica puede producirse un empeoramiento de la clínica al comienzo del tratamiento, por lo que no suele utilizarse.
- Trientina: es otro tratamiento quelante de Cu eficaz en esta patología. Puede ser una buena opción para la terapia inicial, ya que los pacientes sintomáticos con enfermedad de Wilson requieren terapia de quelación, incluso en pacientes con hepatopatía descompensada (7,8). Se ha descrito empeoramiento neurológico tras iniciar el tratamiento con trientina, pero es menos frecuente que con D-Penicilamina.
- Sales de Zn: actúan impidiendo la absorción intestinal de Cu. El tratamiento de pacientes presintomáticos incluso desde el comienzo y en aquellos con enfermedad neurológica en terapia de mantenimiento (en los que no parece producir deterioro) puede llevarse a cabo con Zn o con agente quelantes. Las sales de Zn pueden tener un papel en el tratamiento de la paciente embarazada, debido a su completa eficacia y falta de toxicidad, y a que la tolerancia al Zn es buena (6,9)
- Tetratiomolibdato de amonio (TTMo): es un fármaco experimental en la enfermedad de Wilson que actúa como un agente eliminador de Cu. Interfiere con la absorción intestinal de este metal cuando es tomado con la comida o se une al cobre plasmático si es tomado antes del alimento (10). Se trata de un fármaco muy potente y de acción rápida que puede resultar muy útil como tratamiento inicial (11). Existen publicaciones en los que se plantea la utilización de este fármaco como nueva opción de tratamiento desde 1989 (12).

Desde los estudios iniciales en los que se empleaba tetratiomolibdato de amonio (13–15) parece ser una opción excelente en pacientes con enfermedad de Wilson con afectación neurológica, ya que provoca menor deterioro neurológico que los otros fármacos, especialmente comparando con D-Penicilamina con la que a veces es irreversible (14), por lo que puede estar indicado en el tratamiento inicial de esta forma de presentación (16,17). Como posibles efectos adversos encontramos una elevación moderada de transaminasas (18) y toxicidad medular pudiendo producir pancitopenia.

El tetratiomolibdato mostró un control muy fuerte de los niveles de cobre libre durante las 8 semanas de tratamiento en un estudio abierto de 55 pacientes diseñado para evaluar la frecuencia de empeoramiento neurológico (16), reduciéndolo a un valor medio de aproximadamente un cuarto, o menos, del valor inicial.

Los resultados de ensayos clínicos de Fase III han confirmado que el tetratiomolibdato por sí mismo no empeora las funciones neurológicas, por lo que es particularmente aplicable a pacientes con Enfermedad de Wilson con afectación neurológica (17,19). En el estudio doble ciego que comparaba tetratiomolibdato y trientina, el tetratiomolibdato nuevamente mostró un buen control de los niveles de cobre libre durante 8 semanas de tratamiento, que es significativamente mejor que la trientina. En el brazo de trientina, los niveles promedio de cobre libre aumentaron durante la terapia con ese fármaco. Los 5 pacientes que empeoraron neurológicamente con el tratamiento con trientina a lo largo de 8 semanas de tratamiento mostraron picos significativos en los niveles séricos de cobre libre asociados con el empeoramiento neurológico. Los pacientes que no empeoraron neurológicamente en general no mostraron picos significativos en cobre libre (17). El TTMO produjo un peor control el cobre en el estudio de régimen de dosis (20) que en los 2 estudios previos del tratamiento con TTMO, probablemente debido a un cambio en la forma en que se administró el tetratiomolibdato "alejado de los alimentos".

Hay que tener en cuenta que el Molibdeno es un elemento tóxico, dado que puede producir entre otras hepatotoxicidad y pancitopenia, por lo que el TTMO no debería utilizarse como tratamiento de mantenimiento en la enfermedad de Wilson (21), sino como una terapia quelante inicial.

En los últimos años, diversas publicaciones mencionan la posible aplicación del tetratiomolibdato en el tratamiento de otras enfermedades autoinmunes, fibróticas o inflamatorias, dado que muchas de las citoquinas dependen del Cu (22), e incluso con actividad antiangiogénica en estudios preclínicos (23).

Una vez realizada la búsqueda de información en las bases de datos elegidas y habiendo analizado los principales estudios y revisiones podemos concluir que no hay estudios que puedan confirmar la superioridad del tratamiento con tetratiomolibdato más allá de 8 semanas, dado que los escasos artículos que hay publicados evalúan este periodo de tratamiento, en un régimen en el que la toma de tetratiomolibdato además va acompañado de sales de Zn, comparando con la toma de trientina junto a sales de Zn, por lo que no existe suficiente evidencia sobre los efectos de los distintos tratamientos en la enfermedad de Wilson, y son necesarios ensayos clínicos aleatorizados controlados multicéntricos.

2. Identificación del problema o de la hipótesis de partida.

En la enfermedad de Wilson de debut con presentación neurológica el tratamiento actualmente aceptado en la fase inicial es la toma de trientina acompañado o no de sales de Zn, aunque existen algunas publicaciones que defienden la utilidad del Tetratiomolibdato de amonio como tratamiento en las primeras semanas de tratamiento. Sin embargo, no existen estudios comparativos entre ambos tratamientos en monoterapia ni más allá de 8 semanas. Es por ello que planteamos la necesidad de realizar este ensayo clínico para comparar ambas opciones de tratamiento y esclarecer cual es más efectivo en el descenso del Cu libre, los posibles efectos secundarios derivados (fundamentalmente a nivel de hígado y médula ósea), y sus efectos en cuanto a la clínica neurológica.

HIPÓTESIS

El tetratiomolibdato de amonio es un fármaco que resulta más efectivo en monoterapia que la trientina tras 12 semanas de tratamiento para conseguir un descenso en los niveles de Cu libre en pacientes con enfermedad de Wilson de debut que presenten afectación neurológica.

OBJETIVOS

Objetivo principal: determinar si el tratamiento con Tetratiomolibdato de amonio puede ser más efectivo que la trientina en el descenso del Cu libre en el tratamiento inicial de pacientes con diagnóstico reciente de enfermedad de Wilson con afectación neurológica.

Objetivos secundarios:

- determinar si el tratamiento con Tetratiomolibdato de amonio puede producir una mejoría de la sintomatología neurológica más frecuentemente que con trientina.
- determinar si el tratamiento con Tetratiomolibdato de amonio puede condicionar una alteración de los niveles de enzimas hepáticas (Bilirrubina, GOT, GPT, GGT y FA)
- determinar si el tratamiento con Tetratiomolibdato de amonio puede producir toxicidad medular y condicionar anemia, leucopenia o trombocitopenia.
- determinar si el tratamiento con Tetratiomolibdato de amonio puede producir una mejora en las escalas de calidad vida mayor que con el tratamiento con trientina.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Ámbito

El estudio se va a realizar en las Unidades de Hepatología de los hospitales que decidan participar (se va a proponer en aproximadamente 50 centros en toda España).

2. Sujetos (criterios de inclusión, criterios de exclusión, número y muestreo)

Criterios de inclusión

- pacientes mayores de 18 años diagnosticados recientemente (menos de 1 mes) de enfermedad de Wilson con afectación neurológica que aún no hayan recibido ningún tipo de tratamiento.
- Aceptación y firma de la inclusión en el ensayo clínico.

Criterios de exclusión

- Contraindicación alguna para la toma de tetratiomolibdato de amonio o trientina.
- Que en la analítica previa a su inclusión en el estudio el paciente presente cifras de Hb <10 g/dl, de leucocitos < 3000 o de neutrófilos < 1500/mm³.
- Que en la analítica previa a su inclusión presente cifras de GOT o GPT elevadas por encima de 2,5 veces el límite superior de la normalidad.

Número de pacientes

Tras realizar un cálculo de tamaño muestral con la herramienta Epidat, utilizando una comparación de proporciones, y teniendo en cuenta estudios piloto previos (17) en las que se describe el % de mejoría y empeoramiento de la clínica neurológica en el tratamiento con trientina y con Tetratiomolibdato de amonio, obtenemos un tamaño muestral recomendado de 82 pacientes (41 en cada rama de tratamiento).

Tipo de muestreo

Consecutivo.

3. Diseño del estudio

Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico triple ciego utilizando pacientes con diagnóstico reciente (menos de 1 mes) de Enfermedad de Wilson con presentación neurológica. Es un ensayo fase III, dado que ya se ha valorado en estudios previos la farmacocinética, farmacodinámica y tolerabilidad, y queremos demostrar la eficacia y seguridad de un fármaco aún no comercializado frente a las alternativas disponibles en una muestra más amplia de pacientes.

Se trata de un ensayo paralelo, dado que hay dos grupos asignados a distintos tratamientos y seguidos a lo largo de un tiempo, y en el que tratamos de demostrar superioridad de una de las alternativas de tratamiento. La razón de asignación será 1:1.

Se aleatorizará en un brazo pacientes que reciban el tratamiento estándar con trientina (dosis de 500 mg cada 12 h), frente al tratamiento alternativo con tetratiomolibdato de amonio (6 dosis diarias de 20 mg: una toma cada 8 h con las comidas y otros 20 mg cada 8 h entre comidas) durante un tiempo predeterminado de 12 semanas, aunque entre ambos grupos se igualará el número de tomas y el número de cápsulas, que serán de semejante color y forma.

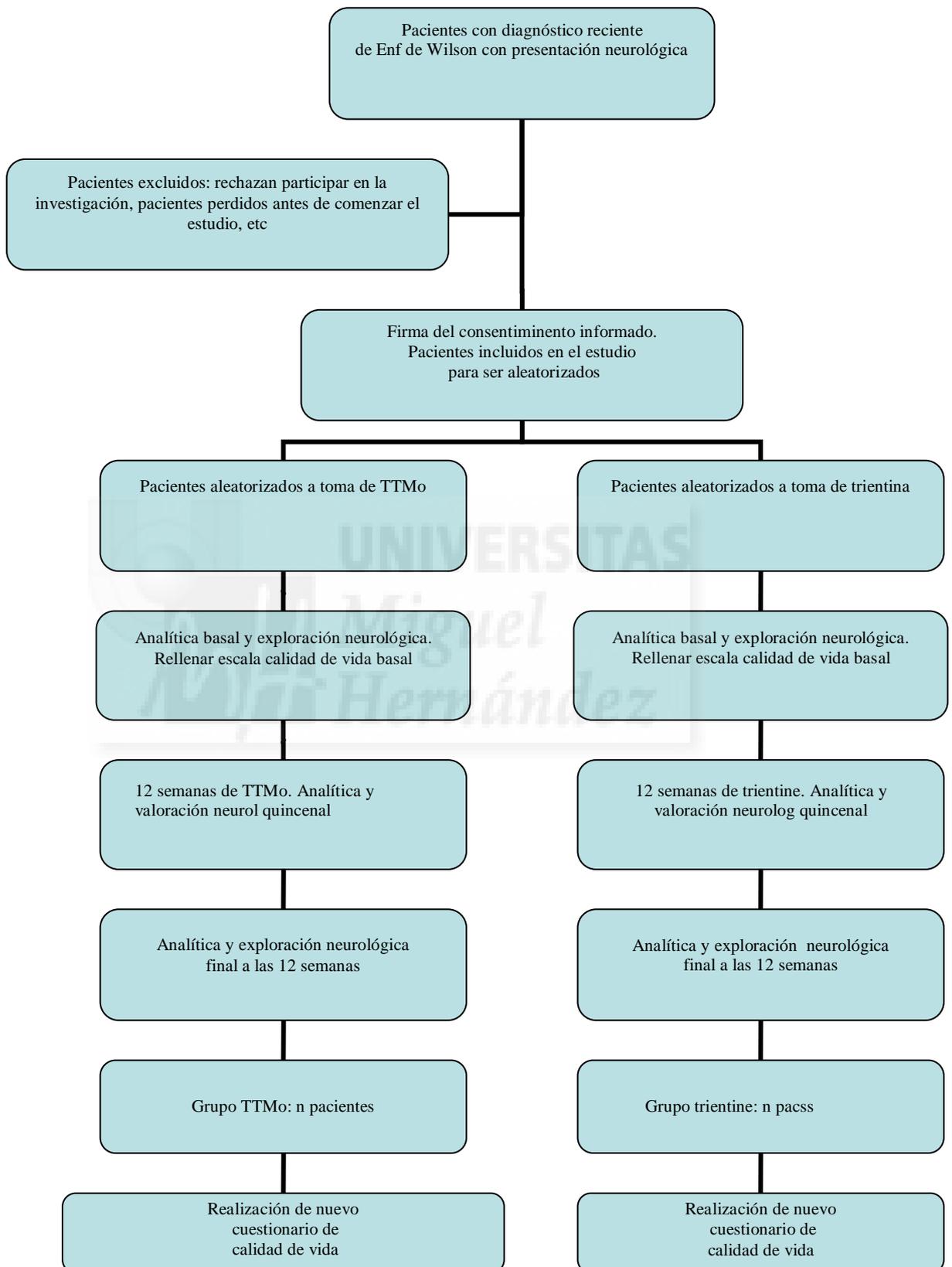
Antes de comenzar con el tratamiento se realizará analítica con hemograma, bioquímica con bioquímica hepática (bilirrubina total, GOT; GPT, GGT y FA) y medición de Cu libre (requiere para su cálculo ceruloplasmina sérica y Cu sérico total), y deberán repetirse estas determinaciones mediante analítica cada 2 semanas hasta completar las 12 semanas del estudio.

Además, se realizará una evaluación neurológica antes de comenzar el tratamiento y posteriormente también con periodicidad quincenal de todos los pacientes hasta completar las 12 semanas de tratamiento para comprobar si hay aparición de síntomas nuevos, y valorar la evolución de la clínica neurológica respecto a la previa.

El estado neurológico de los pacientes se evaluará mediante exámenes cuantitativos neurológicos ampliamente validados y estandarizados en Enfermedad de Wilson, utilizados en varios estudios relacionados con el tratamiento de esta enfermedad por Brewer (16, 17), aunque previamente ya habían sido descritos en otras publicaciones acerca de otras patologías neurológicas como la enfermedad de Huntington como "*Criteria for scoring the motor examination*" por Young (24). Estos exámenes neurológicos cuantifican el temblor, la corea, la disartria, la marcha, la expresión facial, la coordinación motora fina, la distonía en reposo y la rigidez. Cada examen neurológico tiene una escala de 0 (normal) a 38 (grave). Para evitar que fluctuaciones poco significativas resulten determinantes, se estableció un aumento en la puntuación de 5 como indicador de un deterioro significativo. El examen del habla cuantifica la severidad de la disartria, teniendo cada examen de patología del habla una escala de 0 (normal) a 7 (anartria). Debido a fluctuaciones en las puntuaciones se estableció un aumento en la puntuación de 2 como indicador de un deterioro significativo (ver ANEXO 2).

Además, antes de comenzar el tratamiento, y de nuevo al finalizar las 12 semanas del mismo todos los pacientes incluidos en el estudio realizarán un cuestionario de calidad de vida EORTC QLQ - C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of Life Questionnaire Core 30) (25), que aunque inicialmente ha sido validado en patología oncológica, está cada vez más extendido en diversas áreas médicas.

Diagrama de flujo



4. Variables a estudio

Dentro del ensayo clínico se van a estudiar las siguientes variables:

- Variable cuantitativa: niveles de Cu libre
- Variables cuantitativas (hemograma) Hb, plaquetas y leucocitos.
- Variables cuantitativas (bioquímica hepática): Bilirrubina total, GOT; GPT; GGT y FA.
- Variable cuantitativa: valoración neurológica según la escala validada en Enfermedad de Wilson.
- Variable cuantitativa: evaluación mediante una escala de calidad de vida EORTC QLQ - C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of Life Questionnaire Core 30) (25).

5. Recogida de variables

Se incluirán pacientes diagnosticados de enfermedad de Wilson recientemente que aún no hayan empezado tratamiento en unidades de hepatología de los hospitales que acepten participar en el estudio. En dichas unidades se les explicará el estudio y se les ofertará participar previa firma del consentimiento informado.

Los datos serán recogidos por médicos colaboradores del hospital en el que esté en seguimiento el paciente que han participado en el estudio, y que desconocerán la rama del tratamiento en el que está incluido. Una vez completada la recogida tanto de los datos analíticos (iniciales y finales) y de la exploración neurológica realizada por un especialista en neurología comparando con la clínica inicial siguiendo los exámenes neurológicos validados previamente descritos, los datos serán trasladados al centro de referencia organizador del ensayo, donde investigadores colaboradores encargados registrará los datos y los incorporará a la base general desconociendo a qué rama del tratamiento pertenece cada paciente.

Además, antes de comenzar el tratamiento y a la conclusión de las 12 semanas del mismo, todos los participantes de ambos brazos de tratamiento realizarán una encuesta de calidad de vida EORTC QLQ-30 (25).

6. Criterios para la exclusión de pacientes

Una vez comenzado con el tratamiento, y debido a la toxicidad potencial de los fármacos, en el caso de que alguno de los pacientes presente en los controles quincenales que se va a realizar alguna de las siguientes alteraciones, se procederá con la toma del fármaco en dicho paciente de la siguiente forma:

- Caída en las cifras de Hemoglobina por debajo de 10 g/dl. En este caso se suspenderá temporalmente la toma del fármaco, realizando controles a las 2 semanas y a las 4 semanas: en caso de haber normalización en alguno de los dos hemogramas, se reintroducirá en ese momento al brazo de tratamiento previo tomando la mitad de dosis, y en caso de no haberlo hecho se suspenderá de forma definitiva. En caso de haberlo reintroducido y volver a presentar deterioro en controles posteriores también se suspenderá de forma definitiva.
- Caída en las cifras de leucocitos totales por debajo de 3.000 /mm³ o caída de la cifra de neutrófilos por debajo de 1500/mm³ . En este caso se suspenderá temporalmente la toma del

fármaco, realizando controles a las 2 semanas y a las 4 semanas: en caso de haber normalización en alguno de los dos hemogramas, se reintroducirá en ese momento al brazo de tratamiento previo tomando la mitad de dosis, y en caso de no haberlo hecho se suspenderá de forma definitiva. En caso de haberlo reintroducido y volver a presentar deterioro en controles posteriores también se suspenderá de forma definitiva.

- Elevación de GOT o GPT por encima de 4 veces el límite superior de la normalidad, en cuyo caso se suspenderá definitivamente la toma del fármaco.

7. Criterios de finalización o interrupción del ensayo clínico

El ensayo clínico puede que tenga que ser suspendido de forma prematura en los siguientes casos:

- Si no es posible reclutar a los sujetos previstos u obtener el número de eventos necesario: si habiendo transcurrido 12 meses no se han reclutado al menos el 25 % del mínimo esperable al concluir el ensayo (82 pacientes) se suspenderá.
- Demostración prematura de daño: en el caso de que en alguno de los grupos se detecte una tasa inaceptable de efectos adversos o de muerte. En caso de que surjan estos acontecimientos, un colaborador externo a los organizadores del ensayo realizará un análisis intermedio con los datos de analítica y exploración todos los pacientes a las 6 semanas de haber comenzado el tratamiento, y si se confirma que alguno de las ramas está expuesta a un riesgo significativamente mayor se suspenderá el ensayo.

Si el ensayo se interrumpe prematuramente, se informará de la decisión a los investigadores, al centro organizador y resto de centros participantes, además de informar al Comité de Ética y a las autoridades reguladoras, así como de las razones por las que se ha suspendido.

8. Aleatorización

Aleatorización: se realizará una aleatorización simple a partir de una secuencia de números generada de forma aleatoria por un ordenador. Este proceso se realizará de forma centralizada desde el Hospital organizador del ensayo clínico por un miembro externo a la organización del ensayo.

Mecanismo de ocultación de la secuencia de aleatorización: este proceso va a ser llevado a cabo por un miembro externo al ensayo perteneciente al servicio de farmacia, de forma que el médico e investigador no sepa en qué rama se va a incluir a cada paciente.

Enmascaramiento: los fármacos serán re-embalados en cápsulas iguales de semejante color. El objetivo es que el paciente y los investigadores (tanto el médico que lo atiende como el que va a valorar los eventos) desconozcan el tratamiento que a cada paciente se le asignará de tal forma que nos encontremos ante un ensayo triple ciego.

Los pacientes serán aleatorizados en las dos ramas del estudio: en una rama tetratiomolibdato de amonio 20 mg cada 8 h con las comidas + 20 mg cada 8 h entre comidas; en la otra rama trientina 500 mg cada 12 h. Dadas estas diferencias en la posología, de cara al enmascaramiento será conveniente administrar varias dosis de placebo en la rama de trientina, de cara a que el número de tomas sea similar, tratando de que la forma, tamaño y color de los comprimidos sea igual entre ambas ramas tras el re-embalado de los fármacos.

9. Análisis de datos

Este ensayo clínico ha sido diseñado para la realización de un análisis por intención de tratar, de tal forma que cualquier paciente que haya sido incluido en el estudio en una de las dos ramas será valorado al finalizar el estudio como el resto de los participantes del mismo, aunque hayan existido problemas en el cumplimiento del protocolo del ensayo (falta de adherencia a un tratamiento, no acudir a alguna cita o analítica, etc).

Una vez trasladados los datos al centro de referencia organizados del ensayo serán incorporados a la base de datos global y posteriormente serán analizados.

La normalidad de los datos continuos se evaluará mediante la prueba de Shapiro-Wilk y estos datos se resumirán utilizando la media y la desviación estándar, o la mediana y el rango intercuartílico según la distribución de la variable.

Las diferencias entre los dos grupos con datos continuos se evaluarán usando la prueba de la t de Student en el caso en el que se confirmara una distribución normal, o con la prueba de U de Mann-Whitney para las distribuciones no normales. Los datos cualitativos serán descritos usando porcentajes y se compararán mediante la χ^2 de Pearson, usando la prueba de Fisher cuando fuese necesario. Un valor de p de menos de 0.05 se considerará estadísticamente significativo.

Todos los cálculos estadísticos serán realizados con SPSS 20.0 (Armonk, NY, EE. UU.) por el servicio de estadística del centro organizador del estudio.

10. Dificultades y limitaciones.

- Diferencias en métodos analíticos: dado que en el proyecto van a incluirse decenas de hospitales, es posible que existan diferencias en cuanto al método que utilicen para el cálculo de algunos parámetros, fundamentalmente la ceruloplasmina, que es necesaria para el cálculo del Cu libre sérico.
- Dado que la enfermedad de Wilson es una enfermedad rara, es necesario que sean incluidos muchos hospitales participando en el ensayo y que este se deba prolongar durante mucho tiempo para poder alcanzar un número de pacientes que nos permita extraer conclusiones significativas.
- Riesgo de sesgo por pérdida de seguimiento de algunos pacientes, que no se realizan todas las analíticas, tienen mala adherencia al tratamiento o no acuden a alguna de las consultas.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio respetará la Declaración de Helsinki (2013), y está realizado conforme a las normas de buenas prácticas clínicas.

El ensayo clínico deberá ser aprobado en el Comité de Ética y Comité de Ensayos clínicos del hospital organizador; además, en cada centro participante deberá ser aprobado en el Comité de Ensayos Clínicos, y si no existiese, en el comité de Ética de cada centro.

El documento de Consentimiento Informado se explicará y entregará a cada paciente en la consulta. Para poder ser incluidos en el estudio cada paciente deberá leer, aceptar, firmar y entregar dicho consentimiento informado.

Se respetará la legislación vigente respecto a la protección de datos, que se anonimizarán para proteger la identidad e intimidad de los pacientes.

Los datos analíticos y de exploración física a los que van a ser sometidos los pacientes son similares a los que se suelen realizar en pacientes con Enfermedad de Wilson y no suponen un riesgo adicional.

Respecto a los tratamientos, uno de los brazos del estudio incluye trientina, que es un tratamiento ampliamente aceptado en la presentación neurológica de esta patología.

En cuanto al tetratiomolibdato, existen varias publicaciones en las que se ha utilizado como tratamiento en la presentación neurológica de esta enfermedad encontrando una gran efectividad sin observarse mayores efectos secundarios (10,11).

Este ensayo clínico requiere la contratación de un Seguro de cara posibles efectos adversos en los pacientes o complicaciones que se pudieran presentar. Este seguro se ha tasado en unos 5135 €.

PLAN DE TRABAJO

1. Cronograma de las actividades

Se propone el siguiente periodo de ejecución:

1. Mes 1 a 6: diseño del estudio. Autorización de Comités de Ensayos Clínicos. Proposición a centros participantes y confirmación por parte de los mismos.
2. Mes 6 a 30: ensayo clínico iniciado. Inclusión de los pacientes conforme sean diagnosticados: realización de analítica y exploración inicial, aleatorización en cada uno de los brazos, realización de encuesta de calidad de vida basal, entrega de los tratamientos en la farmacia hospitalaria, analítica y exploración quincenal y tras 12 semanas final. Realización de nueva escala de calidad de vida una vez concluido el tratamiento. Registro de datos.
3. Mes 30 a 36: recopilación de datos y envío de los mismos al centro organizador. Realización de análisis estadístico. Extracción de conclusiones. Redacción y publicación de datos.

2. Distribución y tareas del equipo investigador

Investigador principal: Eduardo Sánchez Velasco

Investigadores secundarios: Elena Iglesias Jorquera, miembros del servicio de Informática del Hospital Virgen de la Arrixaca.

En cada centro participante habrá un médico especialista en Aparato Digestivo de la sección de Hígado encargado de coordinar la investigación en su centro.

3. Experiencia del equipo investigador

La sección de hígado del servicio de aparato digestivo del Hospital Virgen de la Arrixaca cuenta con experiencia en la investigación en enfermedad de Wilson, dado que en el año 2008 publicó un trabajo original que tenía por objetivo analizar las características clínicas, el tratamiento y la evolución de los pacientes diagnosticados de Enfermedad de Wilson en la Región de Murcia. En él se realizó un análisis descriptivo retrospectivo de 29 pacientes diagnosticados de Enfermedad de Wilson entre los años 1990 y 2006.

MARCO ESTRATÉGICO

Entre las posibles aportaciones a la clínica de este estudio destacan la oportunidad de demostrar tanto la utilidad como la seguridad del Tetratiomolibdato de amonio a la práctica clínica habitual, aumentando las opciones terapéuticas en la presentación neurológica de la enfermedad de Wilson, pudiendo convertirse incluso en la primera opción de tratamiento en esta forma de presentación si demuestra superioridad respecto al resto de alternativas en el tratamiento sin aumento de los efectos secundarios.

VIABILIDAD DEL PROYECTO

Tanto en el centro organizador como en el resto de los centros participantes se dispone de los medios, tanto en cuanto a personal médico, medios de laboratorio para la realización de las analíticas programadas y personal de farmacia para la dispensación de los fármacos. En el centro organizador además hay medios en los servicios de informática que participan en el proyecto y llevarán a cabo los análisis estadísticos pertinentes.

PRESUPUESTO

Seguro: como se ha comentado anteriormente se requiere la contratación de un seguro que está tasado en 5135 €.

Gasto en fármacos: el gasto esperable para el pago de la medicación de todos los pacientes que participarán en el estudio asciende a unos 1800 €.

Gastos de Personal: no es necesario contratación de personal ni en el centro organizador ni en los centros participantes, dado que habrá un médico de la unidad de Hígado en cada centro participante encargado de coordinar el ensayo en dicho centro, y el resto del personal necesario entre los que se incluyen el personal de laboratorio, el neurólogo encargado de la exploración física y el farmacéutico encargado de la dispensación de los tratamientos formarán parte de la plantilla habitual de dicho centro. El médico especialista en hígado coordinador en cada centro recopilará todos los datos a estudio de cada paciente una vez finalizadas las pruebas y los transferirá al centro de referencia.

El servicio de Informática del HUVA llevará a cabo el análisis de los datos con el programa SPSS Estadistics.

Gastos de Ejecución: no es necesario adquisición de bienes ni contratación de servicios adicionales a los disponibles en los hospitales.

Presupuesto total: 6935 €.

BIBLIOGRAFÍA

1. Scheinberg IH, Sternlieb I. Wilson's disease. In: Smith Jr LH, editor. Major problems in internal medicine, vol. 23. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1984. p. 25–35.
2. Gitlin JD. Wilson Disease. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1868–77.
3. Tao TY, Gitlin JD. Hepatic copper metabolism: insights from genetic disease. *Hepatology*. 2003 Jun;37(6):1241–7.
4. Eisenbach C, Sieg O, Stremmel W, Encke J, Merle U. Diagnostic criteria for acute liver failure due to Wilson disease. *World J Gastroenterol*. 2007 Mar 21;13(11):1711–4.
5. Brewer GJ. Neurologically presenting Wilson's disease: epidemiology, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs*. 2005;19(3):185–92.
6. Wiggelinkhuizen M, Tilanus MEC, Bollen CW, Houwen RHJ. Systematic review: clinical efficacy of chelator agents and zinc in the initial treatment of Wilson disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 May 1;29(9):947–58.
7. Saito H, Watanabe K, Sahara M, Mochizuki R, Edo K, Ohyama Y. Triethylene-tetramine (trien) therapy for Wilson's disease. *Tohoku J Exp Med*. 1991 May;164(1):29–35.
8. Schilsky ML. Treatment of Wilson's disease: what are the relative roles of penicillamine, trientine, and zinc supplementation? *Curr Gastroenterol Rep*. 2001 Feb;3(1):54–9.
9. Brewer GJ. Practical recommendations and new therapies for Wilson's disease. *Drugs*. 1995 Aug;50(2):240–9.
10. Li W-J, Chen C, You Z-F, Yang R-M, Wang X-P. Current Drug Managements of Wilson's Disease: From West to East. *Curr Neuropharmacol*. 2016;14(4):322–5.
11. Brewer GJ. Copper control as an antiangiogenic anticancer therapy: lessons from treating Wilson's disease. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2001 Jul;226(7):665–73.
12. Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V. Wilson's disease: an update, with emphasis on new approaches to treatment. *Dig Dis*. 1989;7(4):178–93.
13. Brewer GJ, Dick RD, Yuzbasiyan-Gurkin V, Tankanow R, Young AB, Kluin KJ. Initial therapy of patients with Wilson's disease with tetrathiomolybdate. *Arch Neurol*. 1991 Jan;48(1):42–7.
14. Brewer GJ, Dick RD, Johnson V, Wang Y, Yuzbasiyan-Gurkan V, Kluin K, et al. Treatment of Wilson's disease with ammonium tetrathiomolybdate. I. Initial therapy in 17 neurologically affected patients. *Arch Neurol*. 1994 Jun;51(6):545–54.
15. Brewer GJ, Johnson V, Dick RD, Kluin KJ, Fink JK, Brunberg JA. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate. II. Initial therapy in 33 neurologically affected patients and follow-up with zinc therapy. *Arch Neurol*. 1996 Oct;53(10):1017–25.
16. Brewer GJ, Hedera P, Kluin KJ, Carlson M, Askari F, Dick RB, et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: III. Initial therapy in a total of 55 neurologically affected patients and follow-up with zinc therapy. *Arch Neurol*. 2003 Mar;60(3):379–85.
17. Brewer GJ, Askari F, Lorincz MT, Carlson M, Schilsky M, Kluin KJ, et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease.

Arch Neurol. 2006 Apr;63(4):521–7.

18. Medici V, Trevisan C Pietro, Bigotto MA, D'Inca R, Martines D, Dal Pont E, et al. Adverse reaction after tetrathiomolybdate treatment for Wilson's disease: a case report. *Mov Disord*. 2006 Nov;21(11):2030–2.
19. Medici V, Rossaro L, Sturniolo GC. Wilson disease-A practical approach to diagnosis, treatment and follow-up. *Dig Liver Dis*. 2007;39(7):601–9.
20. Brewer GJ, Askari F, Dick RB, Sitterly J, Fink JK, Carlson M, et al. Treatment of Wilson's disease with tetrathiomolybdate: V. Control of free copper by tetrathiomolybdate and a comparison with trientine. *Transl Res*. 2009 Aug;154(2):70–7.
21. Brewer GJ. Tetrathiomolybdate anticopper therapy for Wilson's disease inhibits angiogenesis, fibrosis and inflammation. *J Cell Mol Med*. 7(1):11–20.
22. Brewer GJ. Zinc and tetrathiomolybdate for the treatment of Wilson's disease and the potential efficacy of anticopper therapy in a wide variety of diseases. *Metallomics*. 2009;1(3):199–206.
23. Khan G, Merajver S. Copper chelation in cancer therapy using tetrathiomolybdate: an evolving paradigm. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009 Apr;18(4):541–8.
24. Young AB, Shoulson I, Penney JB, Starosta-Rubinstein S, Gomez F, Travers H, et al. Huntington's disease in Venezuela: neurologic features and functional decline. *Neurology*. 1986 Feb;36(2):244–9.
25. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993 Mar 3;85(5):365–76.

ANEXO 1. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: ENSAYO CLÍNICO COMPARATIVO ENTRE TETRATIOMOLIBDATO DE AMONIO EN MONOTERAPIA FRENTE A TRIENTINA EN LA ENFERMEDAD DE WILSON DE DEBUT CON PRESENTACIÓN NEUROLÓGICA.

Nombre del Investigador Principal: Eduardo Sánchez Velasco

Lugar donde se realizará el estudio: Hospital Virgen de la Arrixaca.

Hospital Colaborador:

Información respecto al estudio y su participación:

Se le está pidiendo que participe en un ensayo clínico sobre la enfermedad de Wilson de debut con presentación neurológica. Dado que a usted se le ha diagnosticado recientemente de esta enfermedad con este tipo de presentación clínica, es candidato a participar en este estudio.

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación con medicamentos correspondiente y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Mediante esta carta pretendemos que usted reciba la información adecuada para que pueda juzgar si desea o no participar en este ensayo clínico. Su participación es completamente voluntaria; si no desea hacerlo su médico continuará con su atención habitual y su negativa no le traerá ningún inconveniente.

Lea toda la información que se le ofrece en este documento y haga todas las preguntas que necesite al investigador que se lo está explicando, antes de tomar una decisión.

El Dr. Sánchez será el director del estudio. Ni él ni el resto del equipo investigador ni los médicos colaboradores de su hospital, ni el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca que organiza y centraliza los datos del ensayo recibirán pago alguno por realizarlo.

1. ¿Por qué se realiza este estudio?

Los pacientes con enfermedad de Wilson con presentación neurológica de debut actualmente suelen recibir tratamiento en su fase inicial con trientina, acompañada o no de Sales De Zn. Sin embargo, la trientina en ocasiones puede producir empeoramiento de la clínica neurológica. Existe otra alternativa, el tetratiomolibdato de amonio, que ha sido valorada en diversos estudios piloto en los que parece ser más efectiva que la trientina en la consecución de un mayor descenso del Cu en sangre y una mejoría más marcada en la clínica neurológica. Este ensayo clínico se realiza para tratar de demostrar que este tratamiento alternativo es más efectivo que el previamente establecido, sin desencadenar mayores efectos secundarios.

2. Si acepto participar ¿qué debo hacer?

Si acepta participar en el ensayo clínico se le someterá a analítica y exploración física quincenal para descartar que se produzcan posibles efectos adversos al tratamiento, similares a los que suelen realizarse los pacientes diagnosticados de Enfermedad de Wilson, tan solo que llevando un seguimiento más estrecho. Además, se utilizarán ciertos datos de su historia clínica y de las pruebas diagnósticas que se le realicen: datos personales (edad, sexo), datos analíticos (hemograma, bioquímica hepática, Cu sérico, ceruloplasmina, Cu orina), datos de la exploración física neurológica y del resultado de haber rellenado unas escalas de calidad de vida. Toda esta información se utilizará de forma confidencial.

3. ¿Tendré beneficios por participar en el ensayo clínico?

No recibirá ningún pago por participar en el ensayo clínico, pero su participación no le supondrá ningún gasto, e incluso le serán reintegrados los gastos extraordinarios que le suponga, como dietas o desplazamiento, etc. Además, usted no tendrá que pagar por los medicamentos que le suministren en el estudio. El promotor del ensayo clínico es el responsable de gestionar la financiación del mismo.

Es posible que usted no se beneficie de los resultados de este estudio, pero que sí pueda ser útil para establecer futuras recomendaciones a pacientes que sean diagnosticados de esta patología.

4. ¿Tendré riesgos por participar?

Al aceptar participar en el ensayo clínico a usted se le administrará un tratamiento que bien puede ser el que está actualmente establecido para su patología con esta forma de presentación (trientina), con lo cual estaría expuesta a un riesgo similar a los pacientes con el mismo cuadro clínico que no participen en el ensayo; o bien puede recibir al tratamiento alternativo que se está evaluando (tetratiomolibdato de amonio), que en los estudios piloto previos no ha mostrado una incidencia significativamente mayor de efectos adversos comparado con el tratamiento actualmente aceptado. No obstante, existen distintos efectos secundarios descritos en este tratamiento alternativo (posibilidad de afectación de médula ósea o toxicidad hepática) que son poco frecuentes y que serán estrechamente vigilados mediante la realización de analíticas quincenales, suspendiéndose su continuidad en el estudio en el caso de que se produzcan las alteraciones previamente señaladas.

5. Tratamientos alternativos

Actualmente existen diversas alternativas terapéuticas en el tratamiento de la enfermedad de Wilson de debut con presentación neurológica. Generalmente en la fase inicial tras el diagnóstico los pacientes suelen recibir tratamiento con un quelante de Cu, la trientina, que puede ir acompañada o no de sales de Zn. Este tratamiento se ha visto que resulta eficaz, aunque en ocasiones puede producir empeoramiento de la clínica neurológica, y sería el tratamiento inicial que previsiblemente reciba en el caso de no entrar en el ensayo clínico. En el caso de querer participar en el ensayo, hay un 50 % de posibilidades de que caiga en la rama de tratamiento que recibe trientina.

6. Seguro.

De acuerdo a la legislación vigente en materia de investigación, el promotor del estudio dispone de una póliza de seguros (Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos), que le proporcionará la compensación e indemnización correspondientes en caso de deterioro de su salud o de lesiones relacionadas con su participación en el ensayo clínico. La póliza está contratada con la compañía X con nº de póliza 0000000000001.

En caso que se necesiten cuidados médicos, los gastos serán atendidos por el Promotor del ensayo clínico.

Debe tener en cuenta que su participación en este ensayo clínico puede alterar las coberturas de sus pólizas de seguros previamente contratadas. Es conveniente que contacte con su compañía de seguros y le informe de su participación en este ensayo clínico para conocer si esto podría afectar su póliza de seguro actual o alguna otra póliza nueva que pueda contratar.

7. Número de urgencia por si existiesen problemas con el ensayo clínico

Si necesita formular preguntas acerca del ensayo clínico, o acerca de daños relacionados con el mismo, puede contactar con el médico del estudio: Dr. Sánchez en el número de teléfono 555-0000.

8. ¿Cómo mantendrán la confidencialidad de mis datos personales para que mi identidad no sea conocida?

Al realizar el registro de los datos a nivel informático los datos serán disociados. El responsable del registro será un miembro del servicio de informática.

El manejo y la cesión de los datos personales de los participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. Usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Por ello, su identidad no será revelada a nadie salvo excepciones puntuales, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

9. ¿Quiénes tendrán acceso a mis datos personales?

Su información personal será de acceso restringido al médico del estudio, médicos colaboradores y personal colaborador, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, manteniendo la confidencialidad según la legislación vigente. El acceso a su historia clínica se hará sólo en lo relativo al estudio.

El responsable del registro de datos ante la Agencia Española de Protección de Datos será el Dr. Sánchez.

10. ¿Puedo dejar de participar en cualquier momento, aún después de haber aceptado? ¿pueden excluirme?

Usted es libre de retirar su consentimiento para participar en la investigación en cualquier momento sin que esto lo perjudique en su atención médica posterior. Simplemente deberá notificar al investigador su decisión de dejar de participar por escrito.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este ensayo clínico, no se añadirá ningún dato nuevo a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente obtenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

Además, usted puede ser excluido del ensayo clínico si el promotor o los investigadores lo consideran oportuno, bien por motivos de seguridad, por algún evento adverso secundario a la mediación, o porque consideren que usted no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, se le explicará de manera adecuada el motivo por el que se ha decidido su exclusión del ensayo clínico.

11. Otros aspectos.

Cualquier nueva información referente a los fármacos utilizados en el estudio que se descubra durante su participación y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si acepta participar en el estudio, usted cederá el uso de las muestras de sangre extraídas y procesadas al Hospital Virgen de la Arrixaca para su adecuada custodia. Se conservarán a adecuada temperatura en neveras habilitadas para ello, en las dependencias del laboratorio de análisis clínico del Hospital Virgen de la Arrixaca durante 5 años.

12. ESTUDIOS CLÍNICOS EN MENORES DE EDAD:

En el caso de que el paciente candidato a entrar en el ensayo clínico sea su hijo de más de 12 años de edad, se le entregará a él una hoja de información y consentimiento informado, adaptados a su capacidad de entendimiento, que deberá firmar si quiere participar en el estudio.

He leído la información descrita en el Consentimiento Informado, he recibido una explicación satisfactoria sobre los procedimientos del ensayo clínico y su finalidad. He quedado satisfecho con la información recibida, la he comprendido y se han respondido todas mis dudas. Comprendo que mi decisión de participar es voluntaria. Me comprometo a cumplir con los procedimientos del ensayo clínico.

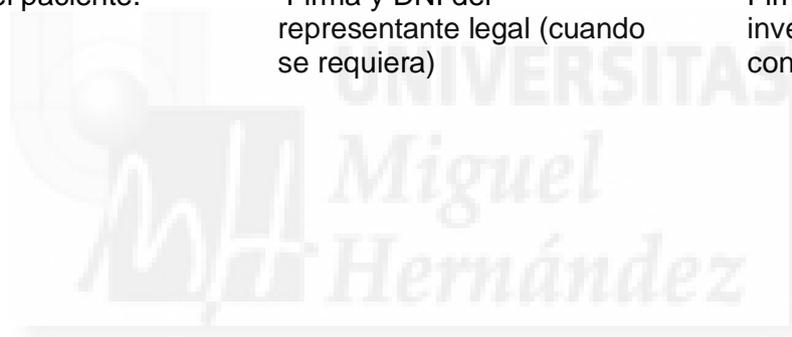
Presto mi consentimiento para participar en el ensayo clínico propuesto y conozco mi derecho a retirarlo cuando lo desee, con la única obligación de informar de mi decisión a los responsables del estudio.

En, a ... de de 20.. .

Firma y DNI del paciente.

Firma y DNI del
representante legal (cuando
se requiera)

Firma y N° colegiado del
investigador que explica el
consentimiento



Anexo 2. Criterios para valoración del SCORE neurológico

(Otras clasificaciones clínicas también se registraron pero no se analizaron específicamente: respuestas optocinéticas, fijación, seguimiento suave, rango de movimientos oculares, impersistencia motora, fuerza, dedo a nariz, postura, recuperación postural y marcha).

Corea	Los pacientes fueron clasificados en reposo y bajo estrés; para este análisis, se utilizó la puntuación general máxima para el paciente bajo estrés	0 No corea 1 Ligero y presente con poca frecuencia 2 Moderado en amplitud pero intermitente 3 Moderado y frecuente, o continuo 4 Amplitud marcada y continua
Movimientos oculares sacádicos	La latencia, la precisión, la velocidad y la presencia de parpadeo y movimiento de la cabeza se calificaron como puntuación del grado general de deterioro en las cinco test	0 Sin deterioro 1 Deterioro leve 2 Deterioro moderado 3 Deterioro marcado
Disdiadococinesia	Tocando el dedo índice con el pulgar y alternando pronación y supinación de la mano se calcula la puntuación media.	0 > 3 - 4 / seg y suave 1 3-4 / seg y arrítmica 2 <2 / seg 3 No se puede realizar
Bradiquinesia / rigidez	La velocidad general de movimiento y la resistencia al movimiento pasivo se califican y promedian	0 Ausente 1 Leve 2 Moderada 3 Severa
Distonía	La postura distónica axial y de miembros se califica como puntuación general	0 Ausente 1 Ligero e intermitente 2 Moderado y frecuente 3 Marcado y continuo
Habla	Evaluación de velocidad, ritmo y claridad del habla, y la capacidad del paciente para decir ta, pa y ka. Se utiliza la puntuación general	0 Normal 1 ligeramente anormal 2 Deteriorado pero inteligible 3 Moderadamente anormal, el paciente debe repetir 4 palabra inteligible ocasional 5 Anartria
Reflejos	Puntuación compuesta de los reflejos de las extremidades superiores e inferiores	0 Normal 1 Hipoactivo 2 Hiperactivo 3 Hiperactivo con clonus
Reflejos plantares	Estimulación de la planta de cada pie por separado	0 Normal 1 Anormal

Anexo 3. Cuestionario de calidad de vida EORTC QLQ-C30 (versión 3).

	Nada	Un poco	Bastante	Mucho
1 ¿Tiene dificultades para hacer actividades que requieran un esfuerzo importante, como llevar la bolsa de la compra o una maleta?				
2 ¿Tiene dificultades para dar un paseo largo?				
3 ¿Tiene dificultades para dar un paseo corto fuera de casa?				
4 ¿Tiene que quedarse en cama o sentado la mayor parte del día?				
5 ¿Necesita ayuda para comer, vestirse, asearse o ir al baño?				

La semana pasada

	Nada	Un poco	Bastante	Mucho
6 ¿Tiene problemas para hacer su trabajo o las tareas de casa?				
7 ¿Es totalmente incapaz de hacer su trabajo o las tareas de casa?				
8 ¿Ha tenido asfixia?				
9 ¿Ha tenido dolor?				
10 ¿Ha necesitado parar para descansar?				
11 ¿Ha tenido problemas para dormir?				
12 ¿Se ha sentido débil?				
13 ¿Le ha faltado apetito?				
14 ¿Ha tenido náuseas?				
15 ¿Ha vomitado?				
16 ¿Ha estado estreñado/a?				
17 ¿Ha tenido diarrea?				
18 ¿Ha estado cansado/a?				
19 ¿Le molestó el dolor para hacer sus actividades diarias?				
20 ¿Ha tenido problemas para concentrarse en leer el periódico o ver la TV?				
21 ¿Se sintió nervioso/a?				
22 ¿Se sintió preocupado/a?				
23 ¿Se sintió irritable?				
24 ¿Se sintió deprimido/a?				
25 ¿Ha tenido dificultad para recordar cosas?				
26 ¿Ha influido su estado físico o el tratamiento en su vida familiar?				
27 ¿Ha influido su estado físico o el tratamiento en su vida social?				
28 ¿Ha tenido problemas económicos por su estado físico o el tratamiento?				

Por favor, rodee con un círculo el número del 1 al 7 lo que mejor se aplique a Vd.

Pésima

Excelente

29 ¿Cómo valoraría su condición física general durante la semana pasada?	1	2	3	4	5	6	7
30 ¿Cómo valoraría su calidad de vida general durante la semana pasada?	1	2	3	4	5	6	7

