

MONITORIZACIÓN REMOTA DE SÍNTOMAS REPORTADOS POR EL PACIENTE DURANTE EL TRATAMIENTO ESTÁNDAR DE CÁNCER DE PÁNCREAS: ENSAYO CLÍNICO

REMOTE SYMPTOM MONITORING WITH PATIENT-
REPORTED OUTCOMES DURING ROUTINE
PANCREATIC CANCER TREATMENT: CLINICAL TRIAL

Autor: Borja Gómez Mediavilla
Email: bgm97@alumnos.unican.es

Co-tutor: Francisco José Amo Setién
Profesor de la Facultad de Enfermería. Universidad de Cantabria.

Co-tutor: Fernando Rivera Herrero
Jefe de Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

Máster Universitario en Investigación en Cuidados de la Salud.
2019/2020.



ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	3
1.1.	EL CÁNCER DE PÁNCREAS.....	3
1.1.1.	EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PÁNCREAS.....	3
1.1.2.	ANATOMÍA	7
1.1.3.	SÍNTOMAS	9
1.1.4.	DIAGNÓSTICO	9
1.1.5.	SISTEMA DE ESTADIAJE	10
1.1.5.1.	TAMAÑO DEL TUMOR PRIMARIO (T)	10
1.1.5.2.	AFECTACIÓN DE GANGLIOS LINFÁTICOS (N)	12
1.1.5.3.	METÁSTASIS A DISTANCIA (M)	12
1.1.6.	ESTADIFICACIÓN	13
1.1.7.	RESECABILIDAD.....	14
1.2.	RESULTADOS REPORTADOS POR EL PACIENTE.....	15
1.3.	MONITORIZACIÓN DE SÍNTOMAS	16
1.4.	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	17
1.5.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	18
2.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	19
2.1.	HIPÓTESIS.....	19
2.2.	OBJETIVOS	19
2.2.1.	OBJETIVO PRINCIPAL	19
2.2.2.	OBJETIVOS SECUNDARIOS	19
3.	MATERIAL Y MÉTODOS	20
3.1.	DISEÑO	20
3.2.	PARTICIPANTES.....	20
3.2.1.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	20
3.2.2.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	20
3.3.	TAMAÑO MUESTRAL Y PROCEDENCIA DEL MUESTREO	21
3.4.	VARIABLES A ESTUDIO.....	22
3.4.1.	VARIABLE INDEPENDIENTE	22
3.4.2.	VARIABLES DEPENDIENTES.....	23
3.4.3.	OTRAS VARIABLES	23
3.5.	RECOGIDA Y ANÁLISIS	24
3.5.1.	INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOGIDA	24
3.5.1.1.	HERRAMIENTA DE MONITORIZACIÓN REMOTA DE SÍNTOMAS	24
3.5.1.2.	MEDIDA DE SUPERVIVENCIA GLOBAL	25
3.5.1.3.	CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA (Euro QoL-5D-5L).....	28
3.5.1.4.	MEDIDA DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN LA PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO	29
3.5.1.5.	MEDIDA DEL NÚMERO DE VISITAS A URGENCIAS	30
3.5.1.6.	MEDIDA DEL NÚMERO DE LÍNEAS DE TRATAMIENTO.....	30
3.5.2.	ANÁLISIS DE DATOS	31
3.6.	LIMITACIONES Y FORTALEZAS	32
3.7.	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	33
3.7.1.	SOLICITUD AL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE CANTABRIA.....	33

3.7.2.	CONSENTIMIENTO INFORMADO A LOS PACIENTES	33
3.7.3.	TRATAMIENTO DE LOS DATOS DE CARÁCTER PERSONAL	33
3.7.4.	PRINCIPIOS BIOÉTICOS	34
3.7.5.	CONFLICTOS DE INTERÉS	34
3.8.	RECURSOS Y FINANCIACIÓN	34
4.	PLAN DE TRABAJO	35
5.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
6.	ANEXOS	41
6.1.	ANEXO 1: HERRAMIENTA DE MONITORIZACIÓN DE SÍNTOMAS.....	41
6.2.	ANEXO 2: CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA	43
6.3.	ANEXO 3: CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	46

Introducción: El cáncer de páncreas es un problema de salud grave que cuenta con tasas de mortalidad muy elevadas. La supervivencia a los cinco años de un 5-9%, la más baja entre las diferentes patologías oncológicas. Algunos estudios han mostrado beneficios clínicos de la monitorización remota de síntomas que es capaz de aumentar la supervivencia global y de mejorar la calidad de vida.

Objetivo: Estimar el impacto de la monitorización remota de síntomas en la supervivencia global en los pacientes.

Métodos: Ensayo clínico aleatorizado, abierto y controlado con dos ramas (control e intervención). Se utilizará un muestreo por conveniencia para alcanzar el tamaño muestral estimado ($n = 172$) para alcanzar la representatividad. Los participantes se randomizarán posteriormente en dos grupos de 86 pacientes en cada uno.

La monitorización remota de síntomas se realizará a través de una herramienta diseñada por un grupo de expertos en tumores digestivos reunidos por Celgene®. Se estimará la supervivencia global al año de comenzar el ensayo clínico.

La descripción de los datos se realizará con la media y la desviación estándar en el caso de la calidad de vida y número de visitas a urgencias y líneas de tratamiento, y frecuencias y porcentajes en el caso de la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión en la primera línea de tratamiento. Se utilizará Ji-cuadrado de Pearson para evaluar la relación de la monitorización remota de síntomas tanto con la tasa de supervivencia global como con la tasa supervivencia libre de progresión en la primera línea de tratamiento; para evaluar las diferencias iniciales y finales entre los grupos en la calidad de vida, el número de visitas a urgencias y el número de líneas de tratamiento recibidas se utilizará la prueba t de muestras independientes. Para analizar las diferencias pre-post en la variable de calidad de vida se utilizará la prueba t de medidas repetidas.

Palabras clave: Neoplasias Pancreáticas [DeCS], Medición de Resultados Reportados por el Paciente [DeCS], monitorización remota de síntomas.

Introduction: Pancreatic cancer is a major health problem with high mortality rates. The 5-year survival rate, between 5-9%, is the lowest of all types of oncological diseases. Some studies have suggested a benefit in overall survival and quality of life using the remote symptom monitoring.

Objective: To estimate the impact of remote symptom monitoring use in patients' overall survival.

Methods: Randomised, open-label, controlled two-arm clinical trial (intervention and control). Convenience sampling will be used to reach the representative sample size (n= 172). After that, participants will be randomised in two arms of 86 patients.

Remote symptom monitoring will be conducted with a specific tool designed in a digestive tumour expert consensus gathered by Celgene®. Overall survival rate will be assessed one year after the start of clinical trial.

The data description will be carried out using the mean and standard deviation for quality of life, number of emergency room visits and treatment lines, and using frequencies and proportions to describe overall survival and free-progression survival rate in the first-line treatment. Pearson' chi-square test will be used to evaluate the relation of remote symptom monitoring with overall survival and free-progression survival rate to the first line of treatment; t-test for independent samples will be applied to evaluate the initial and final differences on quality of life, and also the number of emergency room visits and number of treatments lines. Repeated measurements t-test will be used to analyse the pre-post differences in quality of life.

Keywords: Pancreatic Neoplasms [MeSH], Patient Reported Outcomes Measures [MeSH], remote symptom monitoring.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EL CÁNCER DE PÁNCREAS

1.1.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PÁNCREAS

El cáncer de páncreas es un problema de salud grave ya que, a pesar de que se sitúa en duodécimo lugar entre los diferentes tipos de cáncer respecto a su incidencia a nivel mundial, su tasa de mortalidad es muy elevada. De acuerdo a los últimos datos publicados por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) en 2020, el cáncer de páncreas a nivel mundial se sitúa en el séptimo puesto del ranking mundial de mortalidad después de los aumentos que han sufrido los cánceres de hígado, estómago y esófago (figura 1) (1,2). Según estimaciones de *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN), en 2018 se produjeron 458.918 nuevos casos en todo el mundo causando en el mismo año 432.242 muertes (figura 2 y 3) (3–5).

En Europa, según un reciente estudio, se ha convertido en la cuarta patología de origen oncológico que provoca más muertes tras el cáncer de pulmón, colorrectal y de próstata en hombres, y después del cáncer de mama, colorrectal y pulmón en mujeres (6).

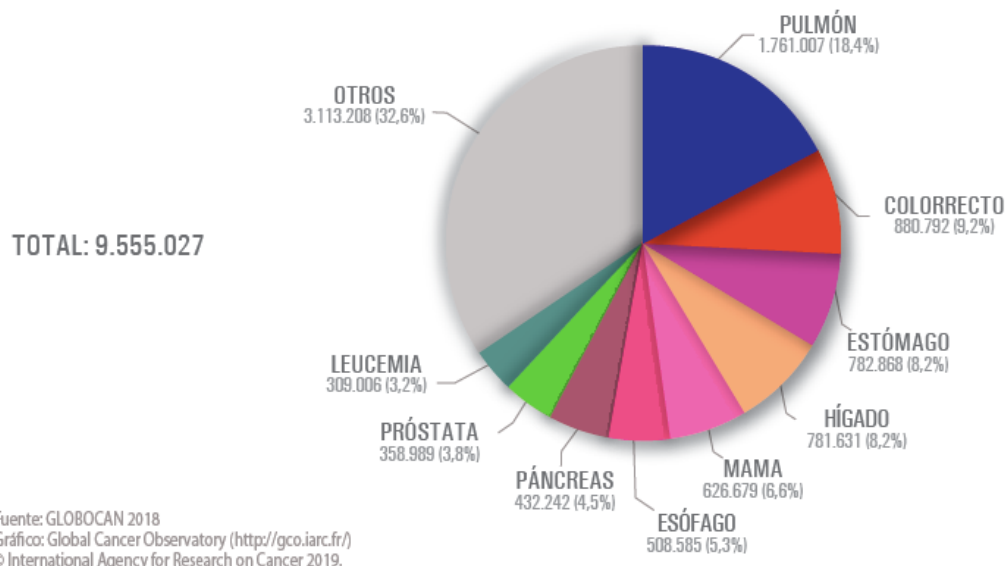


Figura 1. Estimación del número de fallecimientos por tumores en el mundo en 2018, ambos sexos.

Fuente: Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) (7).

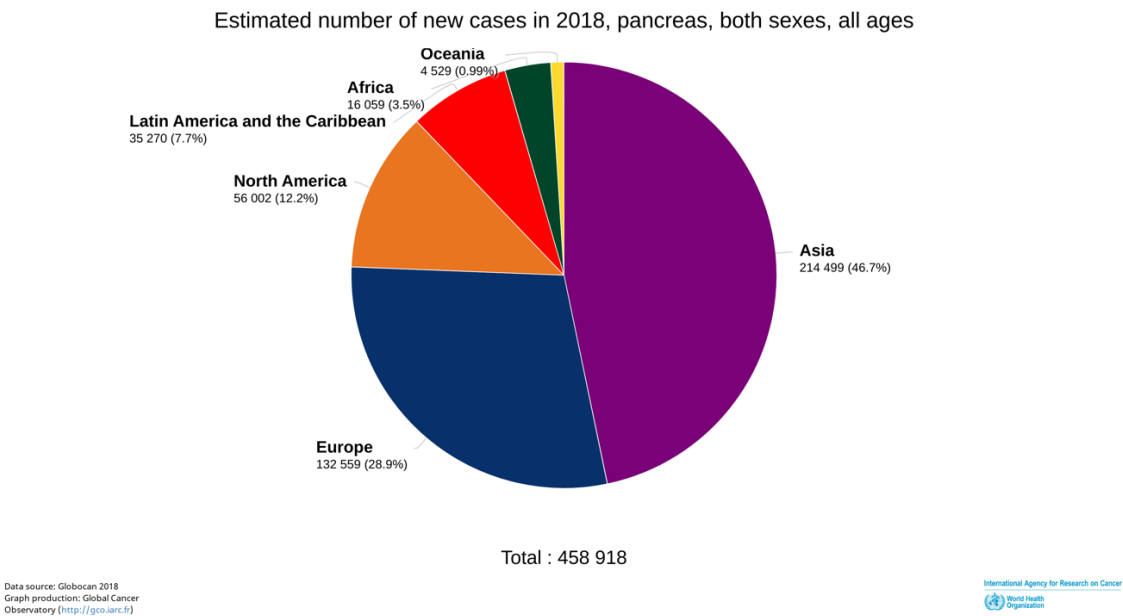


Figura 2: Estimación del número de nuevos casos en 2018 de cáncer de páncreas, en ambos sexos.
Fuente: Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) (4).

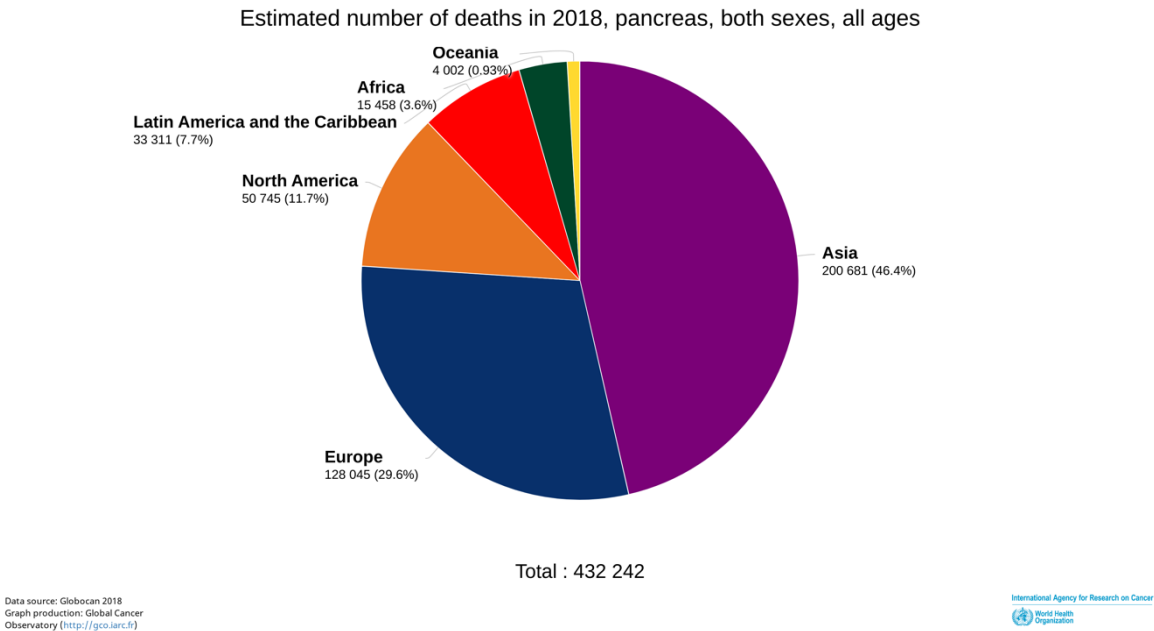


Figura 3: Estimación del número de muertes en 2018 por cáncer de páncreas, en ambos sexos. Fuente: Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) (5).

La tasa de incidencia ajustada por edad varía por regiones: $7,7/10^5$ persona en Europa durante 2018; $7,6/10^5$ en Norteamérica; o $6,4/10^5$ en Oceanía. África fue el continente con menor incidencia de cáncer de páncreas en 2018 ($2,2/10^5$ personas). Las diferencias también se ven reflejadas según el sexo con una incidencia superior en hombres ($5,5/10^5$ personas) que en mujeres ($4,0/10^5$ personas). Estas tasas aumentan con la edad y alcanzan su mayor incidencia en el rango de edad de mayores de 70 años (3).

A su vez, las tasas de mortalidad también sufren variaciones geográficas arrojando datos de $7,6/10^5$ personas fallecidas en Europa occidental, $7,3/10^5$ en el centro y oriente de Europa y $6,5/10^5$ fallecidos en el norte de Europa y Norteamérica. Las muertes por cáncer de páncreas en Europa en 2018 representaron casi un tercio de las muertes mundiales (29,6%, 128.045 fallecidos) (3). Los datos, sumamente emparejados entre la incidencia y la mortalidad, denotan la fatalidad de la patología tratada.

El número de diagnósticos de cáncer de páncreas está aumentando a lo largo del tiempo. Se espera un incremento en la tendencia mundial tanto en incidencia como en mortalidad en el intervalo de 2018 a 2040, previéndose un aumento del 77,7% en la incidencia (356.358 más casos en el mundo) y un 79,9% en la mortalidad (435.181 más muertes en el mundo) aunque los datos se verán afectados de manera particular según las zonas geográficas (figura 4).

En España según los datos publicados por la Sociedad Española de Oncología Médica, en 2018 la incidencia fue de 7765 casos nuevos en España, y se estima que durante 2020 se diagnostiquen más de 8000 nuevos casos. Lejos de retroceder, según estimaciones de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer en 2040 el número de casos de cáncer de páncreas se habrá multiplicado por dos en este país (1,2). Este aumento probablemente se vea influido por un aumento de la población, un envejecimiento de la misma, la exposición a factores de riesgo o el posible desarrollo de sistemas de detección precoz.

A pesar de que la mortalidad por todos los tipos de cáncer en España ha descendido fuertemente en las últimas décadas por la influencia de las actividades preventivas, las campañas de diagnóstico precoz, los avances terapéuticos y la disminución de prevalencia del tabaquismo, la mortalidad del cáncer de páncreas ha aumentado alcanzando el valor de 7120 muertes durante 2018 (2).

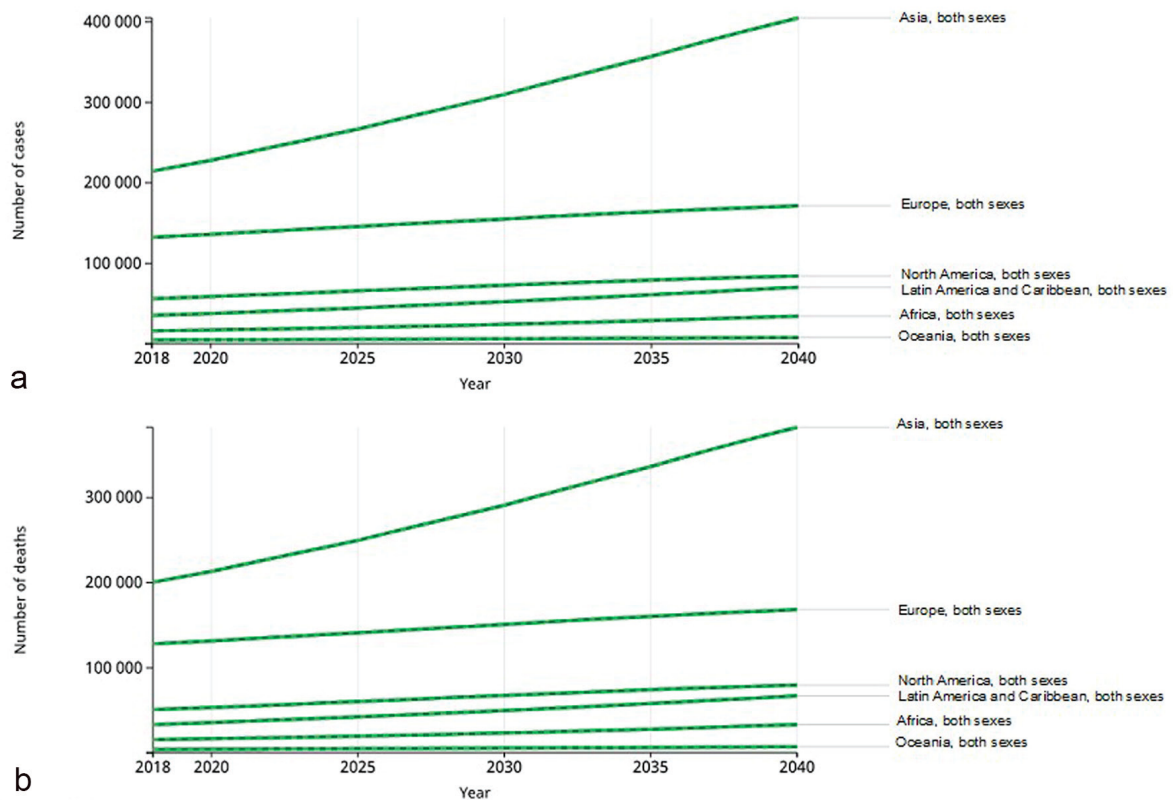


Figura 4. Tendencia de la incidencia (figura a) y mortalidad estimada (figura b) en el período entre 2018 y 2040. Fuente: Global Cancer Observatory (8).

La tasa de supervivencia del cáncer de páncreas es de aproximadamente un 5-9% a los 5 años, tasa que se ve aumentada al 20% de supervivencia a los 5 años en los pacientes cuyo cáncer es resecable, pero esta condición solo se da en alrededor del 15% de todos los diagnósticos (9,10). De esta manera, el cáncer de páncreas se sitúa como la patología oncológica con menor tasa de supervivencia a los 5 años en España, lejos de la media de supervivencia a los 5 años de todas las patologías oncológicas que superan el 50% en ambos sexos (1).

Los datos de alta mortalidad y bajas tasas de supervivencia provocan una baja prevalencia al cáncer de páncreas. Los datos de GLOBOCAN de 2018 posicionan a España en el sexto país europeo con mayor tasa de prevalencia, con una prevalencia al año de 2843, a los 3 años de 4026 y a los 5 años de 4492 personas vivas (figura 5) (11).

Estimated number of prevalent cases (5-year) in 2018, pancreas, both sexes, all ages

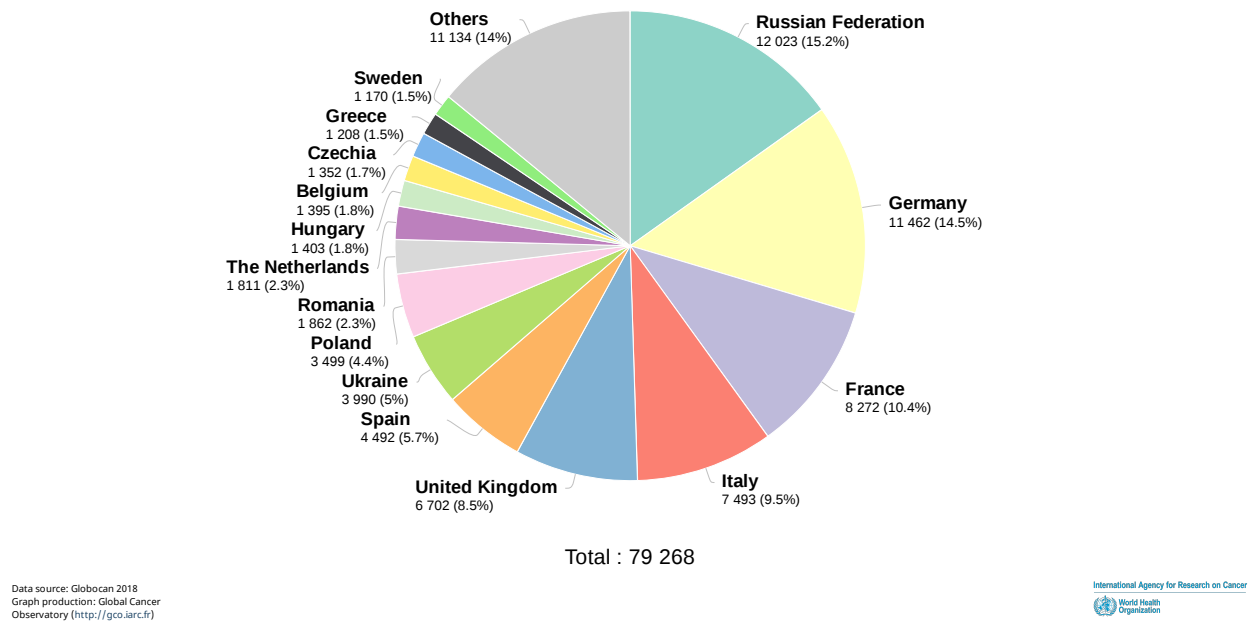


Figura 5. Estimación de la prevalencia a los 5 años del cáncer de páncreas en los diferentes países europeos. Fuente: GLOBOCAN (11).

1.1.2. ANATOMÍA

El páncreas es una glándula que se extiende en sentido casi transversal sobre la pared abdominal posterior, desde el duodeno hasta el bazo, en la parte posterior del estómago. Se divide en tres partes: cabeza, cuello y cola. La cabeza está en el lado derecho del abdomen, detrás de la unión entre el estómago y el duodeno, y próxima al colédoco, que es el conducto que lleva la bilis desde el hígado y la vesícula hasta el duodeno (figura 6). El cuerpo del páncreas se encuentra detrás del estómago y la cola se sitúa a la izquierda del abdomen, cercana al bazo. Debido a su localización, el páncreas entra en contacto con gran cantidad de vasos linfáticos y sanguíneos, así como de estructuras nerviosas, tanto propias como de los órganos que lo rodean (12).

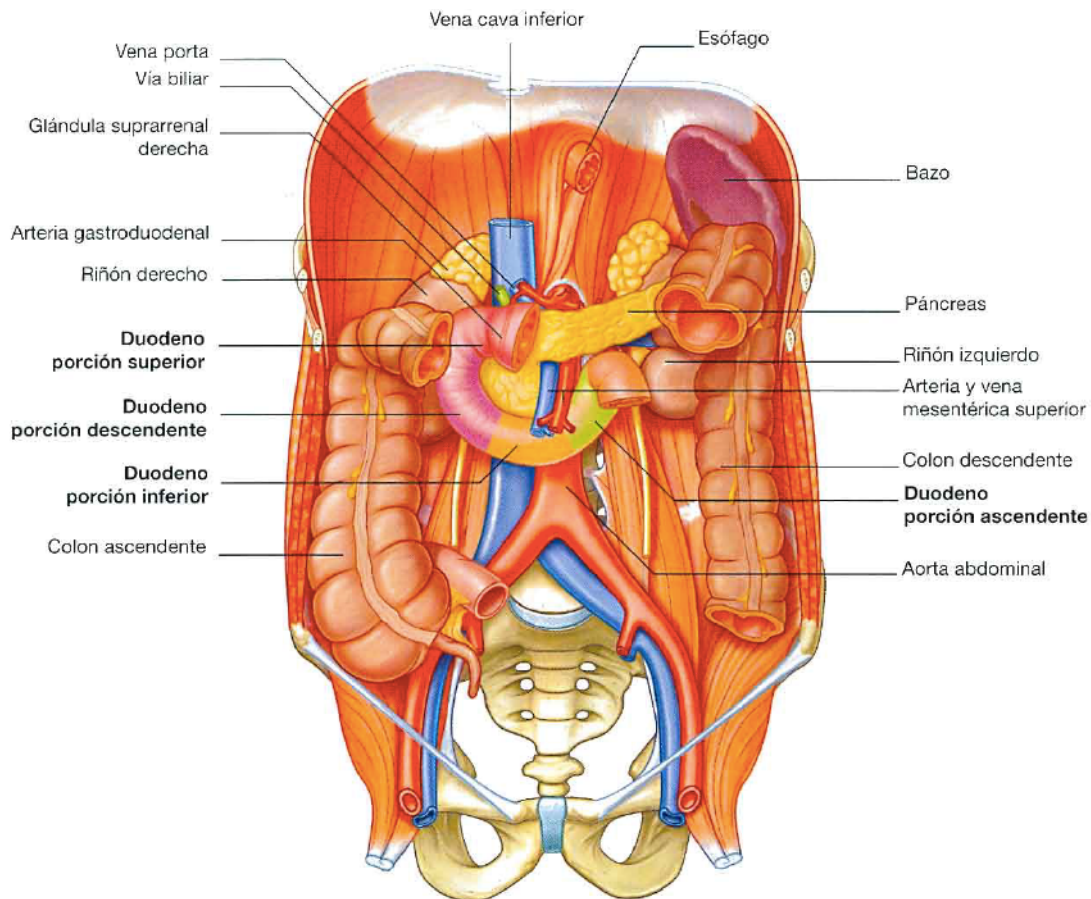


Figura 6. Anatomía de los órganos de la cavidad abdominal. Fuente: Atlas Gray de Anatomía para estudiantes.

El páncreas participa en los procesos digestivos del cuerpo, sintetizando y secretando al tubo digestivo gran cantidad de enzimas y sustancias necesarias para el proceso de digestión y absorción de los alimentos.

Este órgano cuenta, además, con dos tipos diferentes de glándulas: exocrinas y endocrinas. Las primeras son las encargadas de producir el jugo pancreático, rico en bicarbonato, cuya función principal es crear un pH alcalino, que neutralice el ácido del estómago, necesario para que las enzimas pancreáticas actúen y ayuden a digerir los alimentos que comemos. El déficit de estas enzimas causa malabsorción que desencadena estados carenciales tanto a nivel energético, lo que puede provocar pérdida de peso, como de macro y micronutrientes y esteatorrea (heces claras y pastosas con grasas no digeridas). Los tumores que se generan en la porción exocrina se denominan adenocarcinomas (12), siendo el 95% de los tumores originados en el páncreas.

Las células endocrinas, que son en torno a un 2% del total, aparecen dispuestas en agrupaciones llamadas “islotes pancreáticos de Langerhans”, tienen mayor presencia en la cola y están muy vascularizadas. Este tipo de células se encargan de producir dos hormonas fundamentalmente: insulina y glucagón, aunque también producen somatoostatina, péptido inhibidor vasoactivo o polipéptido pancreático. Los tumores que se desarrollan en la porción endocrina se denominan neuroendocrinos (12).

1.1.3. SÍNTOMAS

La aparición de síntomas relacionados con el cáncer de páncreas tiene su explicación en el efecto que produce el propio tumor sobre la anatomía pancreática y sus funciones. Entre un 60-70% de los tumores pancreáticos se sitúan en la cabeza del órgano, un 20-25% en el cuerpo o la cola y en torno a un 10-20% se dispersan de manera difusa a lo largo del órgano.

Los tumores que se localizan en el cuerpo y en la cola del páncreas se diagnostican en un estadio más avanzado que los que se desarrollan en la cabeza, ya que estos últimos pueden desarrollar síntomas provocados por la obstrucción de vías biliares o el conducto pancreático que permiten un diagnóstico más precoz (9).

Los síntomas son parte fundamental del diagnóstico del cáncer de páncreas y hay varios estudios y guías que señalan que los principales y más frecuentes en el momento del diagnóstico son: dolor abdominal, pérdida de peso, ictericia, náuseas, dolor lumbar, distensión abdominal, vómitos, orina oscura, picor, caquexia, trombosis venosa profunda, esteatorrea, diarrea, depresión y diabetes reciente de diagnóstico inesperado (9,10,13).

1.1.4. DIAGNÓSTICO

Ante la sospecha de un posible cáncer de páncreas basada en los signos y síntomas presentados por el paciente, es necesario la realización de un diagnóstico anatomopatológico en tumores irresecables y borderline, y recomendable en aquellos tumores resecables. Este diagnóstico se realizará a través de diferentes técnicas (biopsias o citologías) de forma que nos permita saber a nivel celular la descripción del tipo de neoplasia que se ha producido.

En el diagnóstico final del cáncer de páncreas deberá recogerse el diagnóstico citológico o patológico correspondiente, así como la estadificación, la evaluación basal del paciente,

sus preferencias en torno al abordaje de la enfermedad y la valoración nutricional y psicosocial. Deberán evitarse retrasos innecesarios para poder proporcionar tratamiento lo antes posible al paciente (10).

1.1.5. SISTEMA DE ESTADIAJE

La estadificación o clasificación del estadiaje de un tumor hace referencia al proceso de determinar la presencia y extensión de la afectación del tumor en el paciente y en qué localización se encuentra. Además de esto, se utiliza como un factor pronóstico del desarrollo de la enfermedad y como marco de referencia a la hora de la elección de la estrategia terapéutica (14).

El sistema de clasificación por estadios más utilizado en los adenocarcinomas de páncreas es el TNM (*tumor-node-metastasis*) establecida por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) que clasifica los tumores según el tamaño del tumor primario (T), la presencia o ausencia de afectación de ganglios linfáticos locorregionales (N) y la presencia o ausencia de metástasis a distancia. La versión más actualizada que se utiliza es la versión octava del sistema TNM publicada en 2016 y cuya entrada en vigor se produjo en enero de 2018 (10,14,15).

Sin embargo, los tumores pancreáticos neuroendocrinos utilizan otro sistema de clasificación denominado NET (neuroendocrine tumors) que subdivide los tumores en dos grupos: tumores neuroendocrinos de células bien diferenciadas y tumores neuroendocrinos de células pobremente diferenciadas (16).

1.1.5.1. TAMAÑO DEL TUMOR PRIMARIO (T)

En la medición del tamaño del tumor según la octava edición del sistema TNM de estadificación se encuentran siete posibles (figura 7):

- Tx: no es posible evaluar el tamaño del tumor.
- T0: no existe evidencia de tumor.
- Tis: la afectación se produce por un carcinoma in situ y se define como afectación de las capas superiores de células del conducto del páncreas sin invasión profunda de tejidos (14,15).
- T1: el tamaño del cáncer no supera los dos centímetros y con localización intrapancreática. El tamaño T1 se subdivide en T1a (tumores de tamaño menor o

igual a medio centímetro), T1b (tumores mayores a medio centímetro y menores a un centímetro) y T1c (tumores mayores a un centímetro y menores o iguales a dos centímetros) (14,15).

- T2: el tamaño del tumor se extiende desde más de dos centímetros hasta cuatro centímetros en su mayor dimensión y mantiene la localización intrapancreática (14,15).
- T3: el tumor alcanza medidas superiores a cuatro centímetros en su mayor dimensión, pero sigue confinado en el páncreas (14,15).
- T4: el tumor se extiende de manera extrapancreática afectando al tronco celíaco, la arteria o vena mesentérica superior, la arteria hepática común o la vena porta, independientemente del tamaño que presente (14,15,17).

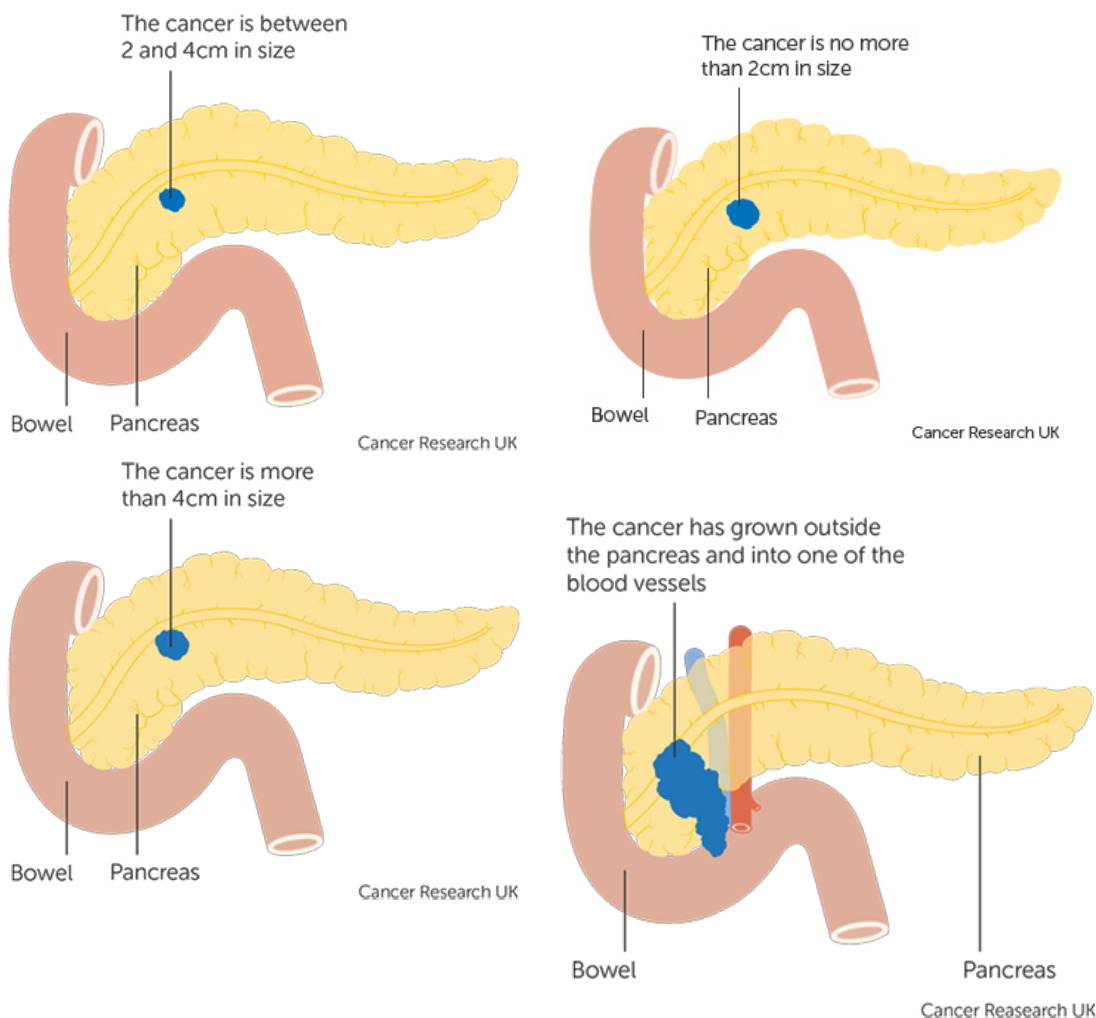


Figura 7. Ordenadas de superior izquierda a inferior derecha: Ejemplos de tamaño de tumor T1, T2, T3 y T4. Fuente: Cancer Research UK (16).

1.1.5.2. AFECTACIÓN DE GANGLIOS LINFÁTICOS (N)

La afectación de los ganglios linfáticos se define como la presencia de células cancerosas del mismo tipo a las que originan el tumor primario en los ganglios linfáticos adyacentes.

La división de la afectación de los ganglios linfáticos a nivel locorregional se dividirá en cuatro grupos atendiendo al número de ganglios afectados (figura 8) (14,15):

- Nx: no se puede determinar la afectación de los ganglios linfáticos.
- N0: no existe afectación en los ganglios linfáticos adyacentes.
- N1: existe afectación en tres o menos ganglios linfáticos adyacentes.
- N2: existe afectación en cuatro o más ganglios linfáticos adyacentes.

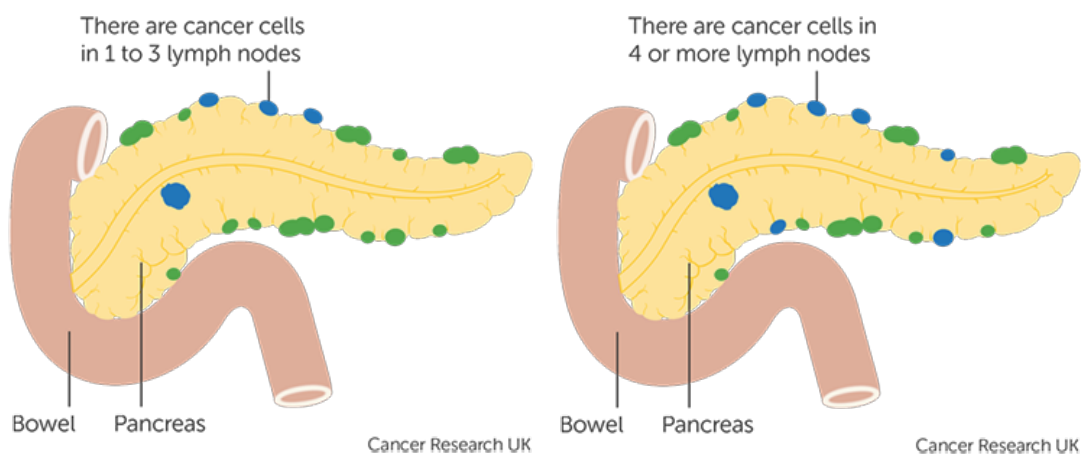


Figura 8. Ejemplo de afectación ganglionar N1 (izquierda) y N2 (derecha). Fuente: Cancer Research UK (16).

1.1.5.3. METÁSTASIS A DISTANCIA (M)

Las metástasis a distancia se definen como la aparición de células cancerígenas del mismo tipo a las que forman el tumor primario pero situadas en un órgano diferente al afectado por el tumor primario (figura 9).

La existencia o no de metástasis a distancia presenta dos escenarios (14,15):

- M0: no existen metástasis a distancia.
- M1: la afectación tumoral se ha propagado a órganos o estructuras distantes.

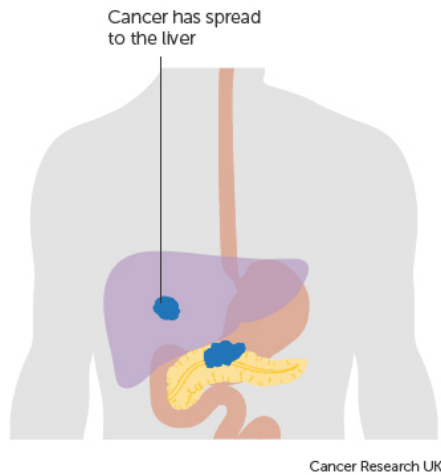


Figura 9. Ejemplo de afectación metastásica M1. Fuente: Cancer Research UK (16).

1.1.6. ESTADIFICACIÓN

La combinación de las diferentes características que posee el tumor en relación al tamaño del mismo, la afectación ganglionar y la presencia de metástasis, proporcionan las categorías resultantes que se asocian con las diferentes etapas del proceso canceroso, estableciéndose así grupos de similar pronóstico.

A medida que los valores del estadio aumentan, indicará un mayor avance en el proceso de la enfermedad y, por tanto, mayor extensión afectada por el cáncer.

Las etapas o estadios en los que se puede dividir el proceso de los adenocarcinomas de páncreas son cuatro (tabla 1) (14):

- Estadio I: comprenden Tis, T1 y T2, pero con valores N0 y M0.
- Estadio II: incluyen los tumores T3, N0, M0 y los tumores desde T1 hasta T3 pero que presenten N1 y M0.
- Estadio III: encuadra los tumores de T1 a T3 con N2, M0 y también los T4 con cualquier N y M0.
- Estadio IV: incluye los tumores con cualquier T, cualquier N y M1.

Tabla 1. Resumen de la octava versión del sistema de estadiaje TNM de la AJCC. Fuente: AJCC.

Pancreas

T1	Tumour 2 cm or less	M category unchanged		
T1a	Tumour 0.5 cm or less			
T1b	Tumour greater than 0.5 cm and less than 1 cm			
T1c	Tumor greater than 1 cm but no more than 2 cm			
T2	Tumour more than 2 cm but no more than 4 cm	Stage Stage IA T1 N0 M0 Stage IB T2 N0 M0 Stage IIA T3 N0 M0 Stage IIB T1, T2, T3 N1 M0 Stage III T1, T2, T3 N2 M0 T4 Any N M0 Stage IV Any T Any N M1		
T3	Tumour more than 4 cm in greatest dimension			
T4	Tumour involves coeliac axis, superior mesenteric artery and/or common hepatic artery			
N1	Metastases in 1 to 3 nodes			
N2	Metastases in 4 or more nodes			

1.1.7. RESECABILIDAD

Uno de los conceptos principales que persigue la estadificación es la resecabilidad que está muy influida por el criterio quirúrgico.

La resección se define como la intervención quirúrgica con el objetivo principal de la extirpación del tumor. Dependiendo de las características del tumor y el resultado de la cirugía se pueden contemplar tres casos (15):

- Cirugía R0: se presume la eliminación completa del tumor. No existen evidencias de tumor a nivel microscópico.
- Cirugía R1: se extirpó el tumor visible, pero pudiera haber quedado alguna zona afectada.
- Cirugía R2: no se pudo extirpar parte del tumor.

A su vez, atendiendo a la posibilidad de realizar o no una intervención quirúrgica de resección, se conocen cuatro grupos de tumores respecto a los criterios de resecabilidad (15,16,18):

- Tumores resecables: tumores sin compromiso vascular. Suelen comprender la mayoría de tumores en estadios IA, IB y IIA.

- Tumores con resecabilidad limítrofe o borderline: tumores con compromiso vascular, compromiso de estructuras locales u otros indicios de que la resección es de alto riesgo (R1).
- Tumores localmente avanzados: tumores con invasión local y compromiso vascular que impiden que sean intervenidos quirúrgicamente en primera instancia. Puede que si el tratamiento de elección reduce el tamaño del tumor se realice la resección con posterioridad. Estos incluirían a ciertos cánceres en estadio III.
- Tumores metastásicos: cáncer con diseminación a otros órganos diferentes a donde se localiza el tumor primario. Si se realiza resección no será completa, solo se realizará con el objetivo de prevención o alivio de síntomas. Se corresponden con los cánceres en estadio IV.

1.2. RESULTADOS REPORTADOS POR EL PACIENTE

Los resultados reportados por el paciente (traducción al español del término “*Patient reported outcomes*” y acronimizado como PROs) engloban las medidas a través de instrumentos estandarizados utilizadas para obtener la perspectiva de los sujetos sobre su estado de salud y así asegurar los cuidados óptimos centrados en las necesidades que presenten (19).

Históricamente mantuvieron un valor limitado dentro de la actividad asistencial e investigadora de la salud. Desde la década de 1970, en la cual por primera vez se mostraron beneficios del uso de los PROs aplicado a los cuidados de la enfermedad, se han ido desarrollando diferentes enfoques y herramientas pensadas para recoger toda la información relevante del proceso en el que se encuentre el paciente.

Con el cambio de siglo el Instituto Nacional de Medicina de los Estados Unidos propuso la participación activa del paciente como una de las seis metas fundamentales para alcanzar la calidad en los cuidados de la salud (20).

Simultáneamente durante estos años la evidencia científica sobre el uso de los reportes de los pacientes iba creciendo y mostrando su valor como apoyo para el pronóstico de la enfermedad, la elección de las terapias y la comunicación entre el usuario y los profesionales sanitarios (19).

Sin embargo, la infraestructura necesaria, la falta de consenso en el uso de los PROs y el carácter retrospectivo del análisis de los datos obtenidos son barreras que dificultan su implementación en las rutinas de tratamiento.

Dos revisiones sistemáticas estudiaron los beneficios del uso de los PROs. Una de ellas mostró que se mejora la comunicación entre los pacientes y los profesionales de la salud, así como una evidencia incierta de que mejorase la calidad de vida de los pacientes (21). La otra revisión basada en el uso de los PROs con retroalimentación concluyó con una evidencia alta de que tanto la relación paciente-profesional como la propia satisfacción del paciente mejoraron, una evidencia moderada de la mejora de la detección de problemas no reconocidos y de la monitorización de la respuesta al tratamiento, así como un nivel bajo de evidencia en cambios positivos producidos en el manejo del paciente y en la mejora de resultados en salud (22).

1.3. MONITORIZACIÓN DE SÍNTOMAS

La toxicidad de los tratamientos a los que son sometidos los pacientes oncológicos se evalúa a través de los criterios de toxicidad recogidos en el *Common Terminology Criteria for Adverse Event* (CTCAE) publicado por el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos. En esta clasificación se incluyen algunos síntomas como el dolor o las náuseas (23).

En la práctica habitual los síntomas, las toxicidades subjetivas y el deterioro funcional son recogidos por los médicos y transcritos a la historia clínica. Este hecho ha supuesto que los efectos adversos relacionados con estos campos hayan sido detectados de manera errónea o irreal, incluso llegando a ser no detectados (19).

Como alternativa para mejorar el control y la evaluación de las toxicidades se desarrolla la monitorización remota de síntomas. Esta forma parte de los resultados reportados por el paciente, dado que es información sin filtro y directa recibida de los propios pacientes, pero que adquiere un concepto más dinámico en la utilización de la información.

Sin embargo, el análisis de los datos obtenidos se realiza en el momento de recibir la información o de manera retrospectiva, pero tomando como punto de referencia la última visita de seguimiento realizada, es decir, los datos que finalmente se analizan son información actual.

El uso de la monitorización remota de síntomas se ha visto incrementado en los últimos años, en los cuales se han desarrollado la inmensa mayoría de los estudios relacionados con este ámbito. Diversos estudios han mostrado beneficios con el uso de la monitorización remota de síntomas en diferentes áreas relativas al tratamiento oncológico.

Una revisión sistemática realizada en 2019 mostró que aspectos como la calidad de vida, los síntomas físicos (impacto positivo en la fatiga, reducción del distrés y de la ansiedad, mejora del estado físico general) o la autoeficacia se favorecieron con el uso de la monitorización remota de síntomas (24).

Como referencia más destacada dentro de los estudios del uso de la monitorización remota de síntomas se encuentra el ensayo clínico realizado por Ethan Basch que alcanzó ser expuesto en la sesión plenaria de la reunión anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (*American Society of Clinical Oncology* – ASCO) 2017, hito que no es nada fácil de conseguir. En las sesiones plenarias de ASCO se presentan solamente los estudios con mayor potencial sobre el cuidado del paciente (en este caso imponiéndose ante más de cinco mil artículos). El ensayo clínico se basó en la utilización de la monitorización remota de síntomas a través de un sistema electrónico centrado en los 12 síntomas comunes del tratamiento quimioterápico para evaluar el impacto en la supervivencia global, la calidad de vida y las visitas a urgencias. Los resultados concluyeron que se produjo un incremento en la supervivencia global de 5.2 meses en el grupo intervención respecto al grupo control, así como que se vio mejorada la calidad de vida y descendió el número de visitas al servicio de urgencias (25).

1.4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Las opciones de tratamiento en pacientes oncológicos aumentan y los resultados obtenidos son mejores que con líneas de tratamiento anteriores. Sin embargo, el cáncer de páncreas sigue contando con altas tasas de mortalidad, con esperanzas de vida menores a otros tipos de cáncer y la evolución en la investigación de nuevas terapias es lenta y poco productiva.

El uso de la monitorización remota de síntomas podría ayudar a que estos pacientes aumenten la supervivencia global y alcancen mejores tasas de calidad de vida global.

Un estudio del uso de monitorización remota de síntomas en pacientes con adenocarcinoma de páncreas es un estudio original y novedoso. Además, dado que prácticamente la totalidad de los estudios realizados con monitorización remota de síntomas en paciente oncológicos se han desarrollado en los últimos cinco años, es un tema actual.

Se espera que en base a los estudios desarrollados hasta la fecha y los que se lleven a cabo en los próximos años se pueda establecer un consenso del uso de la monitorización remota de síntomas y los pacientes puedan beneficiarse de la implantación en la práctica habitual.

1.5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Tiene impacto en la supervivencia global el uso de la monitorización remota de síntomas en pacientes con adenocarcinoma de páncreas?

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS

Hipótesis específica u operativa: el uso de la monitorización remota de síntomas en pacientes con adenocarcinoma de páncreas aumenta la supervivencia global.

2.2. OBJETIVOS

2.2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

- Estimar el impacto de la monitorización remota de síntomas en la supervivencia global en los pacientes.

2.2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Estimar el impacto de la monitorización remota de síntomas sobre la calidad de vida.
- Describir la utilización de la herramienta respecto a la frecuencia de respuesta y síntomas o síntomas con criterios de urgencia reportados por el paciente.
- Describir las intervenciones llevadas a cabo por los profesionales sanitarios en las situaciones clasificadas como urgentes a través de la monitorización remota de síntomas.
- Estimar la correlación entre la monitorización de síntomas y la supervivencia libre de progresión en la primera línea de tratamiento del paciente.
- Estimar la correlación entre la monitorización de síntomas y el número de visitas a urgencias.
- Estimar la correlación entre la monitorización remota de síntomas y el número de líneas de tratamiento recibidas por el paciente.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado con un grupo control y otro de intervención, abierto y controlado para evaluar el impacto del uso de la monitorización remota de síntomas sobre la supervivencia global en paciente con adenocarcinoma de páncreas.

3.2. PARTICIPANTES

Los pacientes elegibles serán aquellos que de manera prospectiva inicien tratamiento oncológico con esquemas de quimioterapia (+/- radioterapia, +/- cirugía). Para formar parte del ensayo clínico han de contar con unas características determinadas recogidas en los criterios de inclusión.

3.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Mayores de 18 años.
- Pacientes que sean atendidos en las Consultas de Oncología Médica del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
- Pacientes con adenocarcinoma de páncreas.
- Pacientes en estadios localmente avanzado, metastásico, borderline o tumores primeramente resecables que han recidivado.
- Pacientes que inicien tratamiento de manera prospectiva con esquemas de quimioterapia (a la que según evolución en el futuro se podría asociar o no radioterapia y/o cirugía).
- Pacientes que sepan leer o en su defecto que tengan un familiar que sepa leer con el que puedan realizar a diario el reporte de síntomas.

3.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Tumores neuroendocrinos de páncreas.
- Tumores resecables.

3.3. TAMAÑO MUESTRAL Y PROCEDENCIA DEL MUESTREO

Se realizará un muestreo por conveniencia. La muestra la compondrán aquellos pacientes que cumplan los criterios de inclusión del estudio y, habiendo firmado el consentimiento informado, se randomizará a las dos ramas posibles: rama intervención y rama control.

Para calcular el tamaño muestral se ha utilizado la calculadora Grandària Mostral (GRANMO) donde se ha llevado a cabo un contraste de hipótesis a través de diferencia de proporciones, ya que la hipótesis del estudio va dirigida a comparar la proporción de supervivencia global al año de ambos grupos.

Tomando como referencias los datos publicados en un estudio epidemiológico sobre cáncer de páncreas, la proporción de supervivientes al año con un tratamiento estándar es de un 27% mientras que se espera que el grupo intervención (26), a través de la monitorización remota de síntomas, alcance un 50% de supervivencia al año. Una vez realizado el contraste de hipótesis a través de diferencia de proporciones, asumiendo una significación del 95%, una potencia estadística del 80% y una tasa de pérdida del 20%, el tamaño muestral resultante es de 172, que se dividirá en dos grupos de 86 pacientes.

La randomización se llevará a cabo a través del programa Microsoft Excel que integra una función que genera una tabla de números aleatorios sin repetición. Cada paciente será codificado con un número con las siguientes características: número de sitio, guión y número de paciente (01-01, 01-02, 01-03, etc.) siguiendo el orden numérico ascendente por inclusión en el estudio. Se generará una tabla de números aleatorios con un número de cifras igual a la mitad del tamaño muestral, de manera que se designará a aquellos pacientes que conformarán el grupo de intervención.

Para alcanzar este tamaño muestral se utilizará una estimación temporal basada en los datos de incidencia de cáncer de páncreas en Cantabria, recogidos por la Asociación Española Contra el Cáncer (27). Según estos datos, la incidencia de cáncer de páncreas en 2019 fue de 110 nuevos casos, restando el porcentaje esperado de pacientes con cáncer de páncreas resecables, contaríamos con 93 nuevos casos de cáncer de páncreas candidatos al proyecto en Cantabria.

Contando con el apoyo de hospitales comarcales como el de Laredo o Sierrallana donde se estima que se pueden diagnosticar 30 de esos 93 posibles candidatos, se ofrecerá la participación en el estudio en dichos hospitales. En caso de que el paciente quiera

participar, ha de remitirse a las consultas de Oncología Médica del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, donde se desarrollará el ensayo clínico.

Dada la experiencia en investigación de la unidad de Oncología Médica y la unidad de Ensayos Clínicos de Oncología Médica y Cuidados Paliativos se calcula poder incluirse al menos 60 pacientes cada año (figura 10) dado que estudios similares en otros hospitales han mostrado tasas altas de participación rondando el 90% (25).

Con estos datos el tiempo de reclutamiento se estima que se pueda extender entre los dos años y medio y los tres años.

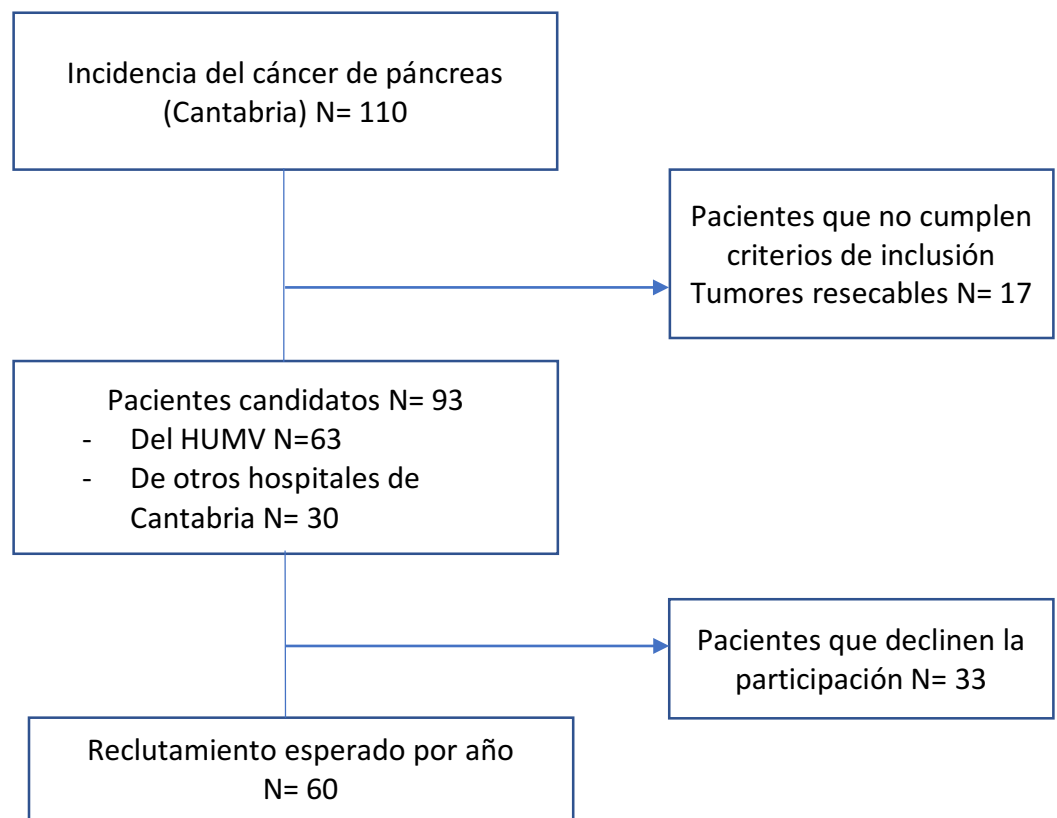


Figura 10. Diagrama de flujo de reclutamiento de pacientes por año.

3.4. VARIABLES A ESTUDIO

3.4.1. VARIABLE INDEPENDIENTE

La variable independiente será el uso de la monitorización remota de síntomas por parte del paciente. El grupo de pacientes que lo utilicen formarán el grupo intervención frente al grupo que no lo utilicen y sigan el esquema estándar de revisiones y evaluaciones presenciales.

Se trata de una variable cualitativa nominal dicotómica. Las respuestas posibles son SI o NO, atendiendo a si se realiza el programa de monitorización remota de síntomas o no.

3.4.2. VARIABLES DEPENDIENTES

- Tasa de supervivencia global: se trata de una variable cualitativa dicotómica referente a la supervivencia al año de haber comenzado el ensayo clínico. Podrá tomar valores de sí o no, dependiendo de si ha sobrevivido durante un año o no.
- Calidad de vida: se trata de una variable de naturaleza cualitativa pero que se transforma en cuantitativa de dos índices (una variable cuantitativa continua y otra variable cuantitativa discreta) a través de los resultados de un cuestionario validado. En esta variable se pretende recoger la evaluación subjetiva sobre el estado funcional y la calidad de vida relacionada con la salud del sujeto.
- Tasa de supervivencia libre de progresión a la primera línea de tratamiento: se trata de una variable cualitativa dicotómica referente a la progresión de la enfermedad durante la primera línea de tratamiento en los seis primeros meses desde el comienzo del ensayo clínico. Puede tomar valores de sí o no dependiendo de si se ha dado el evento o no. Se utilizarán los criterios RECIST 1.1. para valorar la progresión de la enfermedad.
- Número de visitas a urgencias: se trata de una variable cuantitativa discreta que mide la cantidad de veces que los pacientes han acudido al servicio de urgencias dentro del período de ensayo clínico.
- Número de líneas de tratamiento: una línea de tratamiento hace referencia a la elección de un tratamiento determinado para una patología oncológica determinada. Ante un evento como la progresión de la enfermedad o por la aparición de un efecto adverso grave, se decide un cambio de tratamiento y por tanto un cambio de línea. Es por tanto una variable cuantitativa discreta.

3.4.3. OTRAS VARIABLES

- Edad: se calculará mediante la fecha de nacimiento y la fecha de la consulta. Será una variable cuantitativa continua.
- Sexo: hombre o mujer. Se trata de una variable cualitativa nominal dicotómica.
- Estadía inicial: se trata de una variable cualitativa nominal que evalúa la situación patológica inicial respecto al tumor. Se podrán contemplar cuatro

posibilidades: *borderline* o reseabilidad limítrofe, reseable recidivado, localmente avanzado y metastásico. Esta variable se comporta como confusora.

3.5. RECOGIDA Y ANÁLISIS

3.5.1. INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOGIDA

3.5.1.1. HERRAMIENTA DE MONITORIZACIÓN REMOTA DE SÍNTOMAS

La monitorización de síntomas en pacientes oncológicos se ha realizado con diferentes herramientas en otros estudios, pero todas ellas tenían en común un carácter generalista, centrándose así en las toxicidades generales que produce el proceso oncológico y su tratamiento.

En este caso la herramienta utilizada será la propuesta por consenso de un grupo de expertos en tumores digestivos. La creación de esta herramienta se basa en la revisión de la bibliografía disponible acerca de la sintomatología del adenocarcinoma de páncreas, con especial atención en el estudio desarrollado en Europa para conocer los síntomas principales y su frecuencia de aparición en los pacientes con adenocarcinoma de páncreas (13). Posteriormente, Celgene reunió a un grupo de expertos para ampliar el enfoque cuantitativo del estudio anterior con un enfoque cualitativo a través de entrevistas semi-estructuradas con pacientes afectados por la patología a estudiar (28).

La herramienta de monitorización remota de síntomas cuenta con catorce síntomas a evaluar todos ellos reportados por el paciente: fiebre, hemorragia digestiva, dolor, edema, pérdida de peso o apetito, diarrea y estreñimiento, náuseas y vómitos, astenia o fatiga, disnea, bienestar emocional, neuropatía, ascitis, cambio de color y molestias al tragar.

Las preguntas o escalas a través de las que se reporta cada síntoma tienen unos valores preestablecidos denominados “valores de alarma” y son indicativo para la toma de decisiones por parte del personal sanitario. Las decisiones resultantes comprenden cualquier actividad asistencial (seguimiento telefónico, visita y valoración presencial, modificaciones en el tratamiento concomitante, etc.). Si un síntoma es valorado por debajo del umbral que establecen los valores de alarma no se realiza ninguna intervención sanitaria.

A continuación, se detallan los síntomas a valorar junto con las preguntas o escalas a contestar y las respuestas calificadas como valores de alarma (tabla 2).

La herramienta para la monitorización de síntomas se entregará en soporte de papel al paciente (ver ANEXO 1) cada día que acuda de manera presencial a la visita pautada por el oncólogo de referencia. Estas visitas variarán dependiendo del régimen terapéutico que se haya decidido para cada paciente, por lo tanto, se entregarán tantas copias de la herramienta como días vaya a transcurrir hasta la siguiente visita presencial estipulada.

Cada paciente ha de rellenar la herramienta diariamente contactando con el personal de enfermería solamente en caso de que algún síntoma sea evaluado con un valor de alarma. Los valores de alarma serán conocidos por los pacientes además de que se entregarán en soporte de papel para que puedan consultarlo cuando lo requieran.

3.5.1.2. MEDIDA DE SUPERVIVENCIA GLOBAL

La supervivencia global se definirá a través del porcentaje de pacientes que sobrevivan durante al menos un año. Al tratarse de una variable cualitativa nominal dicotómica, podrá tomar dos valores: supervivencia al año sí o supervivencia al año no.

Una vez el paciente haya comenzado el ensayo clínico el seguimiento será de un año. En este tiempo habrán de recogerse todas las variables del estudio para su posterior análisis.

Tabla 2. Tabla adaptada de la figura de los PROs seleccionados para recoger sistemáticamente (28).

Síntomas	Preguntas	Valor de alarma
Fiebre	- ¿Fiebre (>38°C)? Sí/no → Si la respuesta es afirmativa: ¿ha recibido tratamiento de quimioterapia en las últimas semanas? Sí/no	Respuesta afirmativa (fiebre).
Hemorragia digestiva	- ¿Vómitos con sangre roja brillante o aspecto negruzco? Sí/no - ¿Heces negras, pastosas y malolientes? Sí/no	Respuesta afirmativa a cualquiera de las dos.
Dolor	Escala EVA (0-10). 0= Sin dolor; 10= dolor máximo.	>8 puntos o Δ>3 puntos respecto al registro anterior
Edema	¿Hinchazón en alguna parte del cuerpo? Sí/no → Si la respuesta es afirmativa: ¿repentino? Sí/no ¿enrojecimiento o calor? Sí/no ¿asimétrico? Sí/no	Respuesta afirmativa en repentino o enrojecimiento/calor o asimétrico
Pérdida de peso o apetito	A) Registro peso objetivo (voluntario) B) Likert de 5 puntos: 0= Sin pérdida de peso o apetito 1= Perdido algo de peso o apetito 2= Perdido bastante peso o apetito 3= Perdido mucho peso o apetito 4= Perdido muchísimo peso o apetito	Δ≥5% en 3 meses o Δ≥10% en 6 meses (medida objetiva) o “Muchísimo” (medida subjetiva)
Diarrea y estreñimiento	A) Número máximo de deposiciones sueltas o líquidas en la última semana. B) ¿Más de 3 días sin ir al baño? Sí/no	>4 deposiciones líquidas sobre registro anterior o más de 3 días sin ir al baño
Náuseas y vómitos	A) ¿Náuseas? Sí/no → si la respuesta es afirmativa: ¿Han alterado sus hábitos alimentarios? B) ¿3 vómitos o más en 24 horas? Sí/no → si la respuesta es afirmativa: ¿Ha tenido vómitos durante más de 3 días?	Vómitos (3 o más en 24 horas) durante más de 3 días

Astenia o fatiga	- Intensidad del cansancio. Escala EVA (0-10). 0= Sin cansancio; 10= cansancio máximo. → Si puntuación >0: ¿Ha impedido dar paseos largos? Sí/no ¿paseos cortos? Sí/no ¿le ha obligado estar en la cama la mayor parte del día? Sí/no	Fatiga que obliga a estar en la cama la mayor parte del día.
Disnea	- Likert de 4 puntos: 0= Sin cansancio 1= Dificultad para respirar al realizar grandes esfuerzos 2= Dificultad para respirar al realizar pequeños esfuerzos 3= Dificultad para respirar que ha sido incapacitante → Si puntuación >0: ¿de aparición repentina? Sí/no	Puntuación Likert =3 o disnea de aparición repentina.
Bienestar emocional	Depresión, ansiedad o insomnio: Escala EVA (0-10). 0= Sin depresión, insomnio o ansiedad; 10= el máximo posible.	No existen valores de alarma
Neuropatía	- Likert de 5 puntos: 0= Sin pérdida de sensibilidad o fuerza; 1= Pérdida ligera de sensibilidad o fuerza que no interfieren en el día a día; 2= Pérdida de sensibilidad o fuerza que supone la necesidad de realizar un esfuerzo extra para realizar actividades cotidianas; 3= Pérdida de sensibilidad o fuerza que ocasiona que se caigan las cosas de las manos; 4= Pérdida de sensibilidad o fuerza Incapacitante	No existen valores de alarma
Ascitis	¿Aumento progresivo del perímetro abdominal? Sí/no → Si la respuesta es sí: ¿asociado a dolor o sensación de pesadez? Sí/no	Aumento de perímetro asociado a dolor o sensación de pesadez
Cambio de color	A) ¿Cambio color heces u orina superior a 2 días? Sí/no B) ¿Piel u ojos de color amarillo? Sí/no	Cualquier respuesta afirmativa
Molestias al tragar	¿Úlceras en la boca o molestias al tragar? Sí/no	No existen valores de alarma

3.5.1.3. CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA (*Euro Qol-5D-5L*)

El EQ-5D es un instrumento validado y adaptado transculturalmente a la población española cuya finalidad es describir y valorar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) con una perspectiva genérica, dado que no hace referencia a ninguna patología específica (29,30). *EuroQol Group*, el grupo que lo propuso, ha ido desarrollando diferentes versiones para minimizar algunos problemas, como el efecto techo o la concentración en el estado sano, y mejorar su sensibilidad hasta alcanzar la versión actual denominada EQ-5D-5L (ver ANEXO 2) (31).

El cuestionario es auto administrado y consta de dos partes:

- un cuestionario que evalúa las limitaciones auto percibidas de la salud en cinco dimensiones (movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor/ malestar y ansiedad/ depresión). Cada una de estas cinco dimensiones tiene a su vez cinco posibilidades de respuesta: sin problemas, con problemas leves, con problemas moderados, con problemas graves y con imposibilidad total. A cada posibilidad de respuesta se le asigna un número del 1 al 5, siendo estos el peor y el mejor estado de salud, respectivamente, para esa dimensión. La combinación de los diferentes valores da lugar a 3125 estados de salud diferentes.
- Una escala visual analógica (EVA) en la cual el individuo puntúa entre 0 y 100 su estado salud, siendo 0 el peor estado de salud imaginable y 100 el mejor estado de salud imaginable.

El índice final obtenido también es doble:

- por un lado, se obtiene el valor del índice correspondiente a las preguntas del cuestionario cuyo rango de posibles resultados es entre 0 y 1, significando 0 la muerte y 1 el estado de salud perfecto. Este índice se puede obtener a través de dos métodos, pero en este estudio se utilizará el método de equivalencia con el índice del cuestionario EQ-5D-3L. Este método estima la relación entre las respuestas de ambas versiones y convierte las respuestas del EQ-5D-5L al EQ-5D-3L, para así poder comparar estos resultados con los índices existentes para el propio EQ-5D-3L (32).
- Por otro lado, se obtiene el valor resultante de la escala EVA como número entero en un rango del 0 al 100.

El cuestionario de calidad de vida se entregará en formato papel a los participantes de ambas ramas en dos momentos puntuales del estudio en ambas ramas: basal (firma del consentimiento informado tras comprobar que cumple los criterios de inclusión) y a los seis meses del comienzo del estudio (con un período ventana de +/- catorce días). Serán realizados de manera autónoma para evitar influencia del personal sanitario y posteriormente serán recogidos, codificados y archivados por los responsables del estudio.

En los participantes que fallezcan antes de los seis meses no se obtendrá el segundo cuestionario de calidad de vida y en aquellos pacientes que sean dependientes podrán ser ayudados por un familiar o cuidador a la hora de realizar los cuestionarios.

3.5.1.4. MEDIDA DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN LA PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

La supervivencia libre de progresión en la primera línea hace referencia a la existencia o no de una progresión de la enfermedad durante la primera línea de tratamiento en los seis primeros meses. Se calcularán los porcentajes de los pacientes que están vivos y libres de progresión a los seis meses.

La evaluación de la progresión se realiza a través de pruebas de imagen, más específicamente, a través de la Tomografía Axial Computarizada (TAC), dentro del protocolo habitual en el manejo del paciente con cáncer de páncreas. Se trata de un procedimiento que utiliza una computadora conectada a una máquina de rayos X para obtener imágenes seriadas y detalladas del interior del cuerpo. Los diferentes ángulos desde los que se toman imágenes permiten realizar una recreación en tres dimensiones de los diferentes tejidos y órganos. Sus utilidades principales son el diagnóstico de una enfermedad, la planificación de un tratamiento o la determinación de la eficacia de un tratamiento (33).

Las mediciones de las respuestas clínicas serán realizadas por los oncólogos de referencia basadas en los Criterios de Evaluación de Respuesta en los Tumores Sólidos (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – RECIST) en su versión 1.1 (34). En base a estos criterios se dividen las respuestas en cuatro posibles: progresión de la enfermedad, enfermedad estable, respuesta parcial, respuesta completa. Los cambios en el tamaño del tumor en las diferentes posibilidades son:

- Progresión de la enfermedad: aumento del 20% de la suma de los diámetros de las lesiones diana o aparición de nuevas lesiones si está en respuesta completa o progresión de las lesiones no diana.
- Enfermedad estable: no cumple criterios ni de progresión ni de respuesta.
- Respuesta parcial: disminución de al menos un 30% de la suma de los diámetros de las lesiones diana.
- Respuesta completa: desaparición de la enfermedad medible, sin nuevas lesiones, marcadores tumorales normales y ausencia de síntomas durante al menos cuatro semanas.

Los resultados de la evaluación de la respuesta serán obtenidos de la historia clínica y se tendrán en cuenta dos posibles respuestas: sí, cuando exista progresión antes de los seis meses; no, cuando el paciente se mantenga sin progresar recibiendo la primera línea y más de seis meses.

3.5.1.5. MEDIDA DEL NÚMERO DE VISITAS A URGENCIAS

El registro de visitas a urgencias se contabilizará a través del número de veces que los pacientes acudan a urgencias ya sea por su propio criterio o derivados desde el servicio de oncología.

Se trata de una variable cuantitativa discreta. Solamente se contabiliza el acto de ser atendido de urgencia independientemente de si existe ingreso posterior o no.

Los datos de las visitas a urgencias serán recogidos de la historia clínica y corroborados con los pacientes.

3.5.1.6. MEDIDA DEL NÚMERO DE LÍNEAS DE TRATAMIENTO

El registro del número de líneas de tratamiento recibidas se realizará contabilizando la cantidad de tratamientos diferentes recibidos por el paciente durante lo que dura el ensayo clínico, es decir, un año.

Si un paciente recibe un tratamiento determinado que conformaría la primera línea, se modifica a otro tratamiento que actuaría como segunda línea y vuelve al mismo tratamiento inicial, en este caso este tratamiento actuaría como tercera línea a pesar de ser el mismo.

3.5.2. ANÁLISIS DE DATOS

Las variables cuantitativas, como la calidad de vida, el número de visitas a urgencias o de líneas de tratamiento, se describirán a través de la media y la desviación estándar si muestran una distribución normal o utilizando la mediana y el rango intercuartílico en caso de no cumplir los criterios de normalidad. Estos datos se representarán a través de tablas e histogramas.

Las variables cualitativas, como la supervivencia global o la supervivencia libre de progresión en la primera línea de tratamiento, serán resumidas mediante tablas de frecuencias, aportando valores tanto de frecuencias absolutas como relativas y representadas visualmente a través de diagramas de sectores y barras.

La prueba de Kolmogorov-Smirnov determinará una distribución normal de la muestra cuando el resultado sea $p > 0,05$. La prueba de Levene concluirá que una muestra es homocedástica cuando el resultado sea $p > 0,05$.

El supuesto de independencia de las muestras recae en el diseño del estudio, por tanto, no se realiza a través de ninguna prueba sino de antemano según el diseño presentado se conoce si son muestras independientes o no. En este caso existe una aleatorización para determinar la rama correspondiente, por lo que se entienden como muestras independientes.

En la estadística inferencial se adoptará un nivel de confianza del 95% considerando así resultados estadísticamente significativos cuando $p < 0,05$.

El análisis de los datos se realizará a través del software estadístico SPSS en su versión 25.0.

Para evaluar si la monitorización remota de síntomas tiene un impacto sobre la supervivencia global o sobre la supervivencia libre de progresión en la primera línea se utilizará la prueba estadística de Ji-cuadrado de Pearson.

Además, tanto con el número de supervivientes al año como con el número de supervivientes libres de progresión en la primera línea a los seis meses, se obtendrán porcentajes para así tener una representación numérica de estas variables.

Para analizar las diferencias pre-post de la calidad de vida se utilizará la prueba t de medidas repetidas y para analizar las diferencias basales y diferencias post-intervención de la calidad de vida entre los grupos se utilizará la prueba t de muestras independientes.

Será necesario conocer si la distribución de la muestra cumple los criterios de normalidad y homocedasticidad o igualdad de varianzas para determinar qué tipo de pruebas se han de utilizar: prueba t de muestras independientes como prueba paramétrica o U de Mann-Whitney como prueba no paramétrica.

Para conocer tanto la relación existente entre la monitorización remota de síntomas y el número de visitas a urgencias post-intervención como con el número de líneas de tratamiento post-intervención recibidas por el paciente se utilizará la prueba t para muestras independientes. Al tratarse de una prueba paramétrica, ha de comprobarse primero que la muestra tenga una distribución normal y sea homocedástica.

3.6. LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Las limitaciones que se pueden encontrar a la hora de llevar a cabo el proyecto pueden ser:

- Un sesgo de información puede tener lugar debido a la falsedad en el reporte de síntomas con valores de alarma. Los pacientes conocen los valores de alarma, por lo que podrían verse condicionados a evaluar un síntoma de manera que los profesionales sanitarios tuvieran que actuar. Esta limitación se podría corregir operando desde una plataforma virtual (aplicación web o móvil) en la cual el paciente responde al síntoma, desconociendo los valores de alarma, de manera que responde acorde a su estado real sin ningún condicionamiento o intención añadida. En caso de que un síntoma obtuviese un valor de alarma, el aviso llegaría vía correo electrónico al profesional sanitario para su posterior actuación. Aunque se ha desestimado su uso por falta de la propiedad intelectual de la aplicación, se solicitará la cesión de la misma a la empresa propietaria para desarrollar el proyecto.
- Para evitar un sesgo de confusión por los diferentes estadios iniciales, en el análisis se estratificará a la población en función de los distintos grupos diagnósticos.

Entre las fortalezas que se pueden atribuir al diseño del proyecto se encuentran:

- El uso de la monitorización remota de síntomas es inocuo para el paciente, es decir, es complicado que tenga un efecto negativo sobre la supervivencia global o la calidad de vida.
- El uso de la herramienta de monitorización de síntomas requiere un presupuesto que no es elevado, lo cual aumenta la factibilidad económica.
- Si los resultados fuesen positivos, con el bajo coste de implantación se trataría de una intervención costo-efectiva que podría interesar a las gerencias de los diferentes hospitales para el beneficio de los pacientes.

3.7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

3.7.1. SOLICITUD AL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE CANTABRIA

Se realizará una solicitud para la aprobación del proyecto al Comité de Ética de Investigación Clínica de Cantabria (CEIC).

3.7.2. CONSENTIMIENTO INFORMADO A LOS PACIENTES

Toda actuación en el ámbito de la sanidad requiere, con carácter general, el previo consentimiento libre y voluntario de los pacientes. En este caso, al tratarse de un ensayo clínico, el consentimiento informado ha de ser escrito y firmado por el paciente (ver ANEXO 3) (35). Se ha creado dicho consentimiento en base a lo estipulado por las directrices de la Buena Práctica Clínica (36).

3.7.3. TRATAMIENTO DE LOS DATOS DE CARÁCTER PERSONAL

Los datos de carácter personal sólo se podrán recoger para su tratamiento cuando sean adecuados, pertinentes y legítimos para los fines que se hayan obtenido y no podrán usarse para finalidades incompatibles con aquellas para las que los datos hayan sido recogidos, en virtud de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y su actualización a fecha 24 de mayo de 2018 (37). Así mismo las participantes tendrán derecho a la rectificación y/o cancelación de los mismos; serán

cancelados cuando hayan dejado de ser necesarios para la finalidad para la que han sido recabados.

Los datos recogidos deberán ser anonimizados y tratados de manera confidencial de acuerdo a lo dispuesto en dicha ley.

3.7.4. PRINCIPIOS BIOÉTICOS

Siguiendo los Principios Bioéticos (Autonomía, No Maleficencia, Beneficencia y Justicia) se proporcionará a los participantes del estudio toda la información y procedimientos habituales del uso de la monitorización remota de síntomas.

Una vez terminado el ensayo clínico, aquellos pacientes que se hayan visto beneficiados por el uso de la monitorización remota de síntomas podrán continuar con la intervención para su beneficio clínico.

3.7.5. CONFLICTOS DE INTERÉS

No existen conflictos de interés.

3.8. RECURSOS Y FINANCIACIÓN

Los recursos de los que se dispone para la realización de este proyecto son recursos humanos y estructurales. Se cuenta con la colaboración del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, así como con el Grupo de Investigación de Oncología y Cuidados Paliativos perteneciente al Instituto de Investigación De Valdecilla. Este proyecto se realizará en las consultas de oncología del HUMV, lugar de selección de los pacientes candidatos.

Se presentará una solicitud de ayuda para la convocatoria “Next-Val” del Instituto de Investigación Sanitaria de Valdecilla o a convocatorias de financiación de características similares (38).

4. PLAN DE TRABAJO

Este estudio se realizará en el Servicio de Oncología Médica del HUMV e involucrará a los siguientes profesionales:

- Oncólogos de referencia: son aquellos que se dedican, dentro del servicio, a tratar las patologías oncológicas digestivas y que serán los principales identificadores de los pacientes candidatos.
- Enfermeros de ensayos clínicos: serán los responsables de la educación del paciente, de la recogida de las variables y del contacto con los pacientes en caso de síntomas reportados con valores de alarma.
- Equipo de ensayos clínicos: podrán servir de soporte los integrantes del equipo de ensayos clínicos de oncología y cuidados paliativos a la hora de la transcripción y la creación de una base de datos.

CRONOGRAMA DE TRABAJO	2020		2021				2022				2023				2024			
	3 ^{er} TRI	4 ^o TRI	1 ^{er} TRI	2 ^o TRI	3 ^{er} TRI	4 ^o TRI	1 ^{er} TRI	2 ^o TRI	3 ^{er} TRI	4 ^o TRI	1 ^{er} TRI	2 ^o TRI	3 ^{er} TRI	4 ^o TRI	1 ^{er} TRI	2 ^o TRI	3 ^{er} TRI	4 ^o TRI
Solicitud de permisos																		
Captación de participantes																		
Recogida de datos																		
Interpretación de resultados																		
Discusión y conclusiones																		
Difusión de resultados																		

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sociedad Española de Oncología Médica. Cifras del cáncer en España 2020 [Internet]. 2020 [citado 2020 Ene 26]. 36 p. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394–424.
3. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol*. 2019 Feb;10(1):10–27.
4. Global Cancer Observatory. Estimated number of new cases in 2018, pancreas, both sex, all ages [Internet]. 2020 [citado 2019 Dic 12]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home>
5. Global Cancer Observatory. Estimated number of deaths in 2018, pancreas, both sex, all ages [Internet]. 2020 [citado 2019 Dic 12]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home>
6. Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, La Vecchia C, Negir E. European cancer mortality predictions for the year 2018 with focus on colorectal cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2018 Apr;29(4):1016–22.
7. Global Cancer Observatory. Estimated number of deaths in 2018, worldwide, all cancer, both sexes, all ages [Internet]. 2020 [citado 2019 Dic 12]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home>
8. Global Cancer Observatory. Estimated number of incident cases from 2018 to 2040, pancreas, both sex, all ages [Internet]. 2020 [citado 2019 Dic 12]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/home>
9. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goere D, Seufferlein T, Haustermans K, Van Laethem JL, Conroy T, Arnold D. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v56–68.
10. Vera R, Dotor E, Feliu J, González E, Laquente B, Macarulla T, Martínez E, Maurel J, Salgado M, Manzano JL. SEOM Clinical Guideline for the treatment of pancreatic cancer (2016). *Clin Transl Oncol*. 2016 Dec;18(12):1172–8.
11. Global Cancer Observatory. Estimated number of prevalent (5-year) in 2018, pancreas, both sex, all ages. 2020 [citado 2019 Dic 12]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars>
12. Méndez-Sánchez N. Gastroenterología. 3a. Ciudad de México: McGraw-hill interamericana editores; 2018. 865 p.
13. Melisi D, Westphalen B, Mellbring, Carrato A, Taieb J, Prager G, Macarulla T, Esquerres D, Ferreras A, de Jong F. Symptoms reported at initial diagnosis of (metastatic)

pancreatic adenocarcinoma ([m]PAC) in routine clinical practice and variation in frequencies across Europe. *Ann Oncol* [Internet]. 2018;29(suppl_5). Disponible en: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy151.166>

14. Allen PJ, Kuk D, Castillo CF-D, Basturk O, Wolfgang CL, Cameron JL, Lillemoe KD, Ferrone CR, Morales-Oyarvide V, He J, Weiss MJ, Hruban RH, Gönen M, Klimstra DS, Mino-Kenudson M. Multi-institutional Validation Study of the American Joint Commission on Cancer (8th Edition) Changes for T and N Staging in Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2017 Jan;265(1):185–91.

15. Society AC. Etapas del cáncer de páncreas [Internet]. 2019 [citado 2020 Mar 15]. Disponible en: https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pancreas/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/clasificacion-por-etapas.html#escrito_por

16. Cancer Research UK. TNM staging for pancreatic cancer [Internet]. 2017 [citado 2020 Mar 15]. p. 1–7. Disponible en: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/pancreatic-cancer/stages-types-grades/tnm-staging%0Ahttp://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/pancreatic-cancer/stages-types-grades/tnm-staging>

17. Hidalgo M, Alvarez R, Gallego J, Guillen-Ponce C, Laquente B, Macarulla T, et al. Consensus guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with pancreatic cancer in Spain. *Clin Transl Oncol*. 2017 Jun;19(6):667–81.

18. Instituto nacional del cáncer. Tratamiento del cáncer de páncreas en adultos (PDQ®)—Versión para profesionales de salud [Internet]. Valerie Lee. 2020 [citado 2020 Mar 15]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/pancreas/pro/tratamiento-pancreas-pdq>

19. Warsame R, D’Souza A. Patient Reported Outcomes Have Arrived: A Practical Overview for Clinicians in Using Patient Reported Outcomes in Oncology. *Mayo Clin Proc*. 2019 Nov;94(11):2291–301.

20. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century. *Natl Acad Press*. 2001.

21. Kotronoulas G, Kearney N, Maguire R, Harrow A, Di Domenico D, Croy S, MacGillivray S. What is the value of the routine use of patient-reported outcome measures toward improvement of patient outcomes, processes of care, and health service outcomes in cancer care? A systematic review of controlled trials. *J Clin Oncol*. 2014 May;32(14):1480–501.

22. Chen J, Ou L, Hollis SJ. A systematic review of the impact of routine collection of patient reported outcome measures on patients, providers and health organisations in an oncologic setting. *BMC Health Serv Res*. 2013 Jun;13:211.

23. US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Health NI of, Institute NC, editors. 2010. 196 p.

24. Warrington L, Absolom K, Conner M, Kellar I, Clayton B, Ayres M, Velikova G. Electronic Systems for Patients to Report and Manage Side Effects of Cancer Treatment: Systematic Review. *J Med Internet Res*. 2019 Jan;21(1):e10875.

25. Basch E, Deal AM, Kris MG, Scher HI, Hudis CA, Sabbatini P, Rogak L, Bennett AV, Dueck AC, Atkinson TM, Chou JF, Dulko D, Sit L, Barz A, Novotny P, Fruscione M, Sloan JA, Schrag D. Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2016 Feb;34(6):557–65.
26. Raju RS, Coburn N, Liu N, Porter JM, Seung SJ, Cheung MC, Goyert N, Leighl NB, Hoch JS, Trudeau ME, Evans, Dainty KN, Earle CC, Mittmann N. A population-based study of the epidemiology of pancreatic cancer: a brief report. *Curr Oncol*. 2015 Dec;22(6):e478-84.
27. Asociación Española Contra el Cáncer. Nuevos casos por tipo de cáncer [Internet]. 2019 [citado 2020 May 9]. Disponible en: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrljoiNDVmNjdIOTQtOTE5Zi00YmJmLWJhMjgtNTgxMGJkM2FjYTE3IiwidCI6ImJjYTNjYTJILTYyNGMtNDNhYS05MTgxLWY2N2YxYzI3OTAyOSIsImMiOjh9>
28. Rivera F, Antía F, Macarulla T, Manges MA, Muñoz A, Mut A, Comellas M. PCN470 EXPERT CONSENSUS ON PATIENT-REPORTED OUTCOMES FOR THE MANAGEMENT OF PANCREATIC CANCER. *Value Heal* [Internet]. 2019 Nov;22:S528. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301519330402>
29. Badia X, Roset M, Montserrat S, Herdman M, Segura A. [The Spanish version of EuroQol: a description and its applications. European Quality of Life scale]. *Med Clin (Barc)*. 1999;112 Suppl:79–85.
30. Badia X, Schiaffino A, Alonso J, Herdman M. Using the EuroQol 5-D in the Catalan general population: feasibility and construct validity. *Qual Life Res*. 1998 May;7(4):311–22.
31. EuroQol Group. EQ-5D-5L/ABOUT [Internet]. 2017. [citado 2020 May 1]. Disponible en: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/>
32. EuroQol Group. EQ-5D-5L/Valuation/Crosswalk Index Value Calculator [Internet]. 2019 [citado 2020 May 2]. Disponible en: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/valuation-standard-value-sets/crosswalk-index-value-calculator/>
33. Instituto nacional del cáncer. Exploraciones con tomografía computarizada (TC) para el cáncer [Internet]. 2019 [citado 2020 Abr 26]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/hoja-informativa-tomografia-computarizada>
34. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228–47.
35. La Ley 41/2002 de 14 de Noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de los derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica (y II). *Boletín Of del Estado*. 2002;274:40126–32.
36. Ministerio de Sanidad y Consumo- Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. Normas de buena práctica clínica (CPMP/ICH/135/95) [Internet]. 2002 [citado 2020 May 5]. p. 19–21. Disponible en:

https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC_octubre-2008.pdf

37. Ley orgánica 15/1999. Ley de Protección de Datos de Carácter personal. BOE núm. 298. 2011.

38. Instituto de Investigación Sanitaria de Valdecilla. Ayudas IDIVAL [Internet]. 2020 [citado 2020 May 4]. Disponible en: <https://www.idival.org/es/Soporte/Ayudas-IDIVAL>

6. ANEXOS

6.1. ANEXO 1: HERRAMIENTA DE MONITORIZACIÓN DE SÍNTOMAS

Herramienta adaptada a formato papel de la aplicación diseñada por Celgene (28).

Preguntas	Respuesta
¿Ha tenido fiebre (superior a 38°C)?	SI
	NO
→ Si la respuesta es afirmativa: ¿ha recibido tratamiento de quimioterapia en las últimas semanas?	SI
	NO
¿Ha tenido vómitos con sangre roja brillante o aspecto negruzco?	SI
	NO
¿Ha tenido heces negras, pastosas y malolientes?	SI
	NO
Indique en esta escala del 0 al 10 el nivel de dolor que tiene. 0= Sin dolor; 10= dolor máximo.	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
¿Ha sufrido hinchazón en alguna parte del cuerpo?	SI
	NO
→ Si la respuesta es afirmativa: ¿ha aparecido de manera repentina?	SI
	NO
¿Se ha acompañado de enrojecimiento o calor?	SI
	NO
¿Se distribuye de manera asimétrica?	SI
	NO
Registro peso objetivo (voluntario)	PESO (KG):
Para valorar su apetito y peso, señale la opción más adecuada:	0= Sin pérdida de peso o apetito 1= Perdido algo de peso o apetito 2= Perdido bastante peso o apetito 3= Perdido mucho peso o apetito 4= Perdido muchísimo peso o apetito
Indique el número máximo de deposiciones sueltas o líquidas en la última semana.	Número:
¿Lleva más de 3 días sin ir al baño?	SI
	NO
¿Ha tenido náuseas?	SI
	NO
→ si la respuesta es afirmativa: ¿Han alterado sus hábitos alimentarios?	SI
	NO
¿Ha tenido 3 vómitos o más en 24 horas?	SI
	NO
→ si la respuesta es afirmativa: ¿Ha tenido vómitos durante más de 3 días?	SI
	NO

Para valorar la intensidad del cansancio indique del 0 al 10 su situación actual. 0= Sin cansancio; 10= cansancio máximo.	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
→ Si puntuación señalada es superior a 0: ¿le ha impedido dar paseos largos?	SI NO
¿y paseos cortos?	SI NO
¿le ha obligado estar en la cama la mayor parte del día?	SI NO
Señale entre las cuatro opciones la que mejor encaje con su situación respecto a su situación respiratoria:	0= Sin cansancio 1= Dificultad para respirar al realizar grandes esfuerzos 2= Dificultad para respirar al realizar pequeños esfuerzos 3= Dificultad para respirar que ha sido incapacitante
→ Si la puntuación ha sido mayor que 0: ¿el cansancio se ha producido de manera repentina?	SI NO
Señale la situación actual respecto a su estado de depresión, ansiedad o insomnio del 0 al 10. 0= Sin depresión, insomnio o ansiedad; 10= el máximo posible.	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Señale entre las siguientes opciones la más adecuada a su situación actual de fuerza en las extremidades:	0= Sin pérdida de sensibilidad o fuerza; 1= Pérdida ligera de sensibilidad o fuerza que no interfieren en el día a día; 2= Pérdida de sensibilidad o fuerza que supone la necesidad de realizar un esfuerzo extra para realizar actividades cotidianas; 3= Pérdida de sensibilidad o fuerza que ocasiona que se caigan las cosas de las manos; 4= Pérdida de sensibilidad o fuerza Incapacitante
¿Ha sufrido un aumento progresivo del perímetro abdominal?	SI NO
→ Si la respuesta es sí: ¿está asociado a dolor o sensación de pesadez?	SI NO
¿Se ha producido algún cambio en el color heces u orina mantenido durante un tiempo superior a 2 días?	SI NO
¿Se ha modificado la piel u ojos hacia un color amarillo?	SI NO
¿Tiene úlceras en la boca o molestias al tragar?	SI NO

6.2. ANEXO 2: CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA

Cuestionario EQ-5D-5L de *EuroQol Group*.



Cuestionario de Salud.

Versión en español para España

(Spanish version for Spain)

Debajo de cada enunciado, marque UNA casilla, la que mejor describe su salud HOY.

MOVILIDAD

- | | |
|--|--------------------------|
| No tengo problemas para caminar | ☐ |
| Tengo problemas leves para caminar | ☐ |
| Tengo problemas moderados para caminar | ☐ |
| Tengo problemas graves para caminar | ☐ |
| No puedo caminar | ☐ |

AUTO-CUIDADO

- | | |
|---|--------------------------|
| No tengo problemas para lavarme o vestirme | ☐ |
| Tengo problemas leves para lavarme o vestirme | ☐ |
| Tengo problemas moderados para lavarme o vestirme | ☐ |
| Tengo problemas graves para lavarme o vestirme | ☐ |
| No puedo lavarme o vestirme | ☐ |

ACTIVIDADES COTIDIANAS (Ej.: trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, actividades familiares o actividades durante el tiempo libre)

- | | |
|--|--------------------------|
| No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas | ☐ |
| Tengo problemas leves para realizar mis actividades cotidianas | ☐ |
| Tengo problemas moderados para realizar mis actividades cotidianas | ☐ |
| Tengo problemas graves para realizar mis actividades cotidianas | ☐ |
| No puedo realizar mis actividades cotidianas | ☐ |

DOLOR / MALESTAR

- | | |
|---------------------------------|--------------------------|
| No tengo dolor ni malestar | ☐ |
| Tengo dolor o malestar leve | ☐ |
| Tengo dolor o malestar moderado | ☐ |
| Tengo dolor o malestar fuerte | ☐ |
| Tengo dolor o malestar extremo | ☐ |

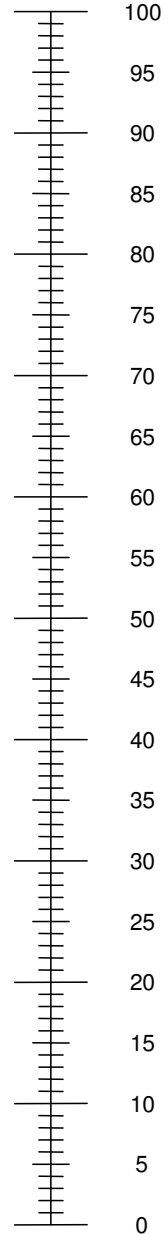
ANSIEDAD / DEPRESIÓN

- | | |
|--|--------------------------|
| No estoy ansioso ni deprimido | ☐ |
| Estoy levemente ansioso o deprimido | ☐ |
| Estoy moderadamente ansioso o deprimido | ☐ |
| Estoy muy ansioso o deprimido | ☐ |
| Estoy extremadamente ansioso o deprimido | ☐ |

- Nos gustaría conocer lo buena o mala que es su salud HOY.
- La escala está numerada del 0 al 100.
- 100 representa la mejor salud que usted se pueda imaginar.
0 representa la peor salud que usted se pueda imaginar.
- Marque con una X en la escala para indicar cuál es su estado de salud HOY.
- Ahora, en la casilla que encontrará a continuación escriba el número que ha marcado en la escala.

SU SALUD HOY =

La mejor salud que
usted se pueda
imaginar



La peor salud que
usted se pueda
imaginar

6.3. ANEXO 3: CONSENTIMIENTO INFORMADO

Hoja de información al paciente y consentimiento informado del estudio Remote Symptom Monitoring (SMR-01).

Código del protocolo:	SMR-01
Título del estudio:	Ensayo clínico aleatorizado, abierto y controlado para evaluar el impacto de la monitorización remota de síntomas sobre la supervivencia global en pacientes con cáncer de páncreas.
Idioma:	Español

Identificación del responsable del estudio

Nombre completo:

Dirección:

Teléfono u otros datos de contacto:

1. Participación

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. Su inclusión en el estudio está sujeta a los procedimientos de selección que se describen a continuación, y a otros criterios de entrada. Antes de que pueda tomar parte en este estudio, es importante que entienda qué implica. Por favor lea detenidamente este documento y haga todas las preguntas que le puedan surgir; además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

2. Objetivo del estudio

El objetivo del estudio es evaluar el impacto que tiene la monitorización remota de síntomas sobre la supervivencia global en pacientes con cáncer de páncreas.

Además, se comprobará si la monitorización remota de síntomas influye sobre la calidad de vida del paciente, la respuesta patológica presentada y el número de visitas al servicio de urgencias.

3. Número aproximado de participantes y duración del desarrollo del estudio

El número de participantes de este ensayo clínico será de (número) divididos en dos grupos del mismo número de personas, los cuales se diferenciarán según se realice o no la monitorización remota de síntomas.

El estudio se llevará a cabo en el tiempo comprendido entre la firma del consentimiento informado y el fallecimiento del paciente, siempre que el paciente no retire su consentimiento con anterioridad.

4. Intervención del estudio

Si usted cumple los criterios de elegibilidad, la intervención que se va a llevar a cabo es la monitorización remota de síntomas, que se basa en un control diario de los síntomas que el paciente percibe, reportándose a través de unas escalas en papel proporcionadas por el personal sanitario. Estos síntomas tendrán unos valores alarma, los cuales indicarán que se ha de contactar con el personal sanitario en caso de que un síntoma se reporte con dicho valor.

En el estudio existen por tanto dos brazos: el brazo intervención, que serán aquellos pacientes que han de someterse a la monitorización remota de síntomas, y el brazo control, que seguirán los protocolos rutinarios del centro.

5. Procedimientos del estudio

Los procedimientos del estudio constan de dos períodos: selección e intervención.

5.1. Selección

En la visita de selección, se le pedirá que lea y firme este consentimiento informado antes de que se realice cualquier procedimiento relacionado con el estudio que no sea habitual. Tiene derecho, como sujeto del estudio, a que éste se le explique plenamente y puede pedir a su médico del estudio que le explique o repase con usted cualquier parte de este consentimiento informado que no entienda. El personal del estudio realizará los siguientes procedimientos para determinar si cumple usted los requisitos establecidos para participar en este estudio:

- Revisión de la historia clínica
- Se le preguntará sobre los síntomas que experimenta como consecuencia de la enfermedad (estado funcional)

5.2. Intervención

Si aleatoriamente se le asigna el brazo de intervención, será educado en el manejo del sistema de monitorización remota de síntomas. Deberá acudir así en las visitas que su régimen terapéutico estipule con las escalas diarias completadas para entregárselas al personal sanitario y así poder recibir de nuevo tantas como días transcurran hasta la nueva visita. En caso de que un síntoma obtenga un reporte con valor de alarma, deberá contactar con el personal sanitario responsable.

6. Responsabilidades del paciente

Si participa en este estudio es espera de usted:

- Que se comprometa al reporte diario de los síntomas requeridos.
- Que complete los cuestionarios de evaluación de calidad de vida.
- Que, en caso de un reporte con valor de alarma, contacte telefónicamente con el personal sanitario.
- Que comunique cualquier visita al servicio de urgencias que haya tenido que realizar.

7. Riesgos de la intervención

La intervención de este estudio no implica ningún riesgo.

8. Beneficios

La rama de intervención podrá verse favorecida a través de un aumento en la supervivencia global, así como una mejora de la calidad de vida o un menor número de visitas al servicio de urgencias.

9. Intervención alternativa

Existen intervenciones alternativas de monitorización remota de síntomas a través de aplicaciones informáticas. Este centro no puede proporcionar dicho servicio por el momento.

10. Pagos previstos

No recibirá compensación económica alguna o pago por participar en este estudio.

11. Participación voluntaria/ finalización de la intervención o retirada de consentimiento

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Usted decide si quiere participar o no. Incluso si decide participar, es libre de dar por terminada de forma parcial o completa su participación en el estudio. Puede dar por terminada de forma completa o

parcial su participación en cualquier momento sin dar ninguna razón. Esto no afectará a su asistencia médica en el futuro de ningún modo.

Por favor, tenga en cuenta que la información recogida antes de su retirada, será conservada y utilizada para completar la investigación.

12. Confidencialidad, recogida, almacenamiento y uso de los datos.

Su médico del estudio recogerá información sobre usted que es relevante y necesaria para este estudio, específicamente, información acerca de su salud.

La recogida y uso de su información se basa en su consentimiento informado y en las leyes y regulaciones aplicables, por ejemplo, de ensayos clínicos y seguridad de los pacientes. La información que le identifica, como su nombre, será reemplazada por un código único, y sólo su médico del estudio podrá relacionar este código con usted y con su historia clínica. Nos referimos a esta información codificada como Datos del Estudio.

Su información se codifica para proteger su privacidad. Su nombre y la información que le identifica permanecerán en el hospital y se mantendrán confidenciales en todo momento.

Sus Datos del Estudio también pueden ser utilizados en publicaciones del estudio sin embargo permanecerán codificados: no se revelará su identidad en ningún informe ni publicación.

El promotor de la investigación guardará sus Datos del Estudio durante al menos 25 años de acuerdo con la regulación de ensayos clínicos. El periodo de retención puede ser mayor si sus Datos del Estudio se incluyen en presentaciones regulatorias para obtener aprobaciones.

Al firmar este consentimiento, usted también permite el acceso directo a archivos que le identifican (incluyendo su historia clínica) por el médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias y el Comité de Ética de la investigación.

Puede retirar su consentimiento en cualquier momento contactando con su médico del estudio. Cuando retire su consentimiento, no podrá seguir participando en este estudio. No se recogerán Datos del Estudio nuevos, sin embargo, los que ya se hubieran recogido se utilizarán y procesarán para preservar la integridad de la investigación. Todos los Datos del Estudio compilados previamente a la fecha en que decide retirar su consentimiento se utilizarán en el estudio.

13. Preguntas/ información

Si usted o su familia tienen alguna pregunta con respecto al estudio, a los derechos del paciente deberá contactar con el médico que realiza el estudio en el número de teléfono que aparece en la primera página de este documento.

Si requiere atención de urgencia, o es hospitalizado, por favor informe al médico que le trata que está participando en un ensayo clínico.

14. Firmas

- He leído y comprendo la información contenida en este documento de consentimiento informado. He tenido la oportunidad de formular preguntas, y he recibido respuesta para todas ellas.
- Recibiré una copia firmada y fechada de este documento de Consentimiento Informado.

Al firmar este consentimiento informado, acepto permitir el acceso a mi historia clínica como se describe en este documento con el propósito de monitorizar la correcta ejecución de este estudio y acepto el uso de mis datos del estudio (codificados) para este estudio.

ACEPTO LIBREMENTE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO

Para ser firmado de forma simultánea por todas las partes:

Nombre y apellidos del	Fecha	Firma
sujeto		

Nombre y apellidos del responsable del estudio que obtiene el consentimiento	Fecha	Firma
--	-------	-------

Distribución: original para el responsable del estudio, copia para el paciente.

Si el sujeto participante (o si procede, el representante legal) no puede leer, se requiere añadir la firma de un testigo imparcial. Un testigo imparcial es una persona independiente del estudio de investigación y sin influencia por parte del equipo del estudio u otra persona involucrada en el estudio. El testigo imparcial debe atender todo el proceso de consentimiento informado y leer la hoja de información al paciente y consentimiento informado, así como cualquier otra información escrita dirigida al sujeto.

La información contenida en esta hoja de información al paciente y consentimiento informado ha sido leída al sujeto participante o su representante legal. Creo que él/ella ha comprendido lo que se le ha leído y explicado y acepta libremente a participar en el estudio. El sujeto o el representante legal ha firmado o ha dejado su marca en la línea de firmas superior.

Nombre y apellidos del testigo imparcial	Fecha	Firma
--	-------	-------