

**Madrid, Diciembre 2017**

## **TRABAJO FIN DE MASTER**

### **MASTER EN ANTICONCEPCION Y SALUD SEXUAL Y REPRODUCTIVA**

**Universidad de Alcalá de Henares**

**TITULO:** Aplicación de nuevos criterios ecográficos para el diagnóstico del ovario poliquístico (SOP)

Autor Investigador : Dra. Mariella Lilue Bajares. Ginecología y Obstetricia. Instituto Palacios, Madrid

Tutor docente e Investigador Principal : Profesor: Dr. Nicolás Mendoza. Profesor del Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina. Universidad de Granada

## **INTRODUCCION**

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es la endocrinopatía más frecuente en la edad reproductiva. Es una condición endocrina compleja, debido a su heterogenicidad y lo poco conocido de su etiología. Fue descrito por primera vez por Stein y Leventhal y en la descripción original describían mujeres con: obesidad, hirsutismo, acné y amenorrea, asociada a ovarios aumentados de tamaño de característica poliquística.(1)

En 1990, el US National Institute of Health (NIH) recomendó los criterios diagnósticos del SOP: anovulación y evidencia de hiperandrogenemia (bioquímica o clínica) o ambas, sin hacer ninguna referencia a la morfología ovárica. Posteriormente el ESHRE/ASRM se reunió en Rotterdam, Países Bajos en el 2003 y propuso el diagnóstico de PCOS como la presencia de dos de tres criterios : Anovulación crónica, Hiperandrogenismo y la presencia de ovarios de características poliquísticas. (lo que definió como más de 12 folículos , entre 2 y 9mm, en al menos un ovario , en fase folicular temprana del ciclo , en pacientes que no estén tomando anovulatorios). (2-3)

Su prevalencia varía de 4-9% en la población general si tomamos en cuenta los criterios de NIH de 1990, pero asciende a 12-21% utilizando los criterios diagnósticos de Rotterdam que son los que utilizamos comúnmente en la actualidad. Son muchas las correlaciones clínicas del SOP; entre las que destacan la resistencia a la insulina, la diabetes, la obesidad o el síndrome metabólico. Durante la vida reproductiva es una de las principales causas de infertilidad (afecta a un 15% de las parejas en edad reproductiva en todo el mundo) debido a la anovulación crónica, diabetes gestacional, obesidad y complicaciones propias de esta enfermedad. (4-6)

Por todas estas razones se ha intentado identificar a la mujer que tiene SOP y por ende en alto riesgo para padecer estas patologías. Desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico se han ensayado diferentes opciones para mejorar su detección y los pronósticos reproductivos y metabólicos. Ha existido mucha controversia en el uso de los criterios de Rotterdam para el diagnóstico, en específico el criterio de morfología ovárica, y ya en el año 2014, la Sociedad de exceso de andrógenos y PCOS recomendó el uso del punto de corte para el número de folículos ováricos en 25, y el volumen ovárico > 10. (7-8) Esto se debe a que la morfología de ovarios poliquísticos (PCOM) puede ser identificada hasta en un 30% de las mujeres en edad reproductiva, la mayoría normoovulatorias y sin riesgo de padecer enfermedades metabólicas. Algunos estudios ya han intentado demostrar diferencias en la resistencia a la insulina en pacientes PCOM y las que no lo tienen, mientras que otros alegan que es la morfología ovárica (disposición de los folículos o hipertrofia del estroma) o el volumen ovárico y no el número de folículos el que se mostraría relacionado con la hiperinsulinemia en las pacientes con SOP. (9-10)

#### HIPOTESIS:

El cambio de los criterios ecográficos para el diagnóstico del SOP, en concreto el recuento de folículos superior a 25, sin tener en cuenta el aumento de volumen ovárico, conllevará a una reducción del sobre diagnóstico de la patología, sin que ello repercuta en su pronóstico endocrinológico y metabólico.

## OBJETIVO DEL ESTUDIO

El objetivo principal del estudio es analizar si el uso de un nuevo criterio ecográfico para definir al SOP nos delimita mejor a las pacientes con problemas endocrinos o metabólicos.

Objetivo secundario: evaluar si la hipertrofia del estroma ovárico está mejor relacionada con los eventos endocrinológicos y metabólicos en las pacientes con SOP.

## METODOLOGIA DE SELECCION DE PARTICIPANTES

### Criterio de Inclusión

Mujeres en edad reproductiva entre 18 y 39 años con diagnóstico de SOP según criterios de Rotterdam e índice de masa corporal (IMC) inferior a 30

### Criterios de Exclusión

Embarazadas

Patología endocrina, hepática u oncológica

Tratamiento farmacológico que repercuta sobre el ciclo ovárico (anticonceptivos, estrógenos, agonistas GnRH) en los últimos tres meses.

Obesidad ( IMC >30)

Metodología : estudio prospectivo , transversal, realizado entre junio 2017 y noviembre 2017, en el cual las participantes que cumplan los criterios de inclusión y no tengan criterios de exclusión, previa explicación del protocolo y firma del consentimiento informado (anexo 1) y en función de los hallazgos clínicos se dividirán en dos grupos:

1-mujeres con el diagnóstico de SOP con los criterios actuales

2-mujeres con diagnóstico de SOP siguiendo un nuevo criterio ecográfico (más de 25 folículos en cualquier estadio de desarrollo)

Así mismo se recogió un grupo control de mujeres sin alteración del ciclo que acudieron a nuestra consulta para revisión ginecológica y que tampoco presentaran los parámetros incluidos en los criterios de exclusión.

**Metodología de la evaluación de muestras y resultados:** El estudio fue presentado por la Universidad de Granada y aprobado por el Comité de Ética de Andalucía, con posterior aprobación por parte del investigador principal al Instituto Palacios como centro participante y hecho de su conocimiento al Comité de Ética del Hospital la Princesa . A todas las pacientes que acudieron al Instituto Palacios, Madrid, España, entre junio y noviembre 2017, que aceptaron ser voluntarias en participar en el estudio y previa firma del consentimiento informado, se les realizó una historia clínica completa, un exámen ginecológico, test de hiperandrogenismo clínico (test de Ferriman Gallwey) y una ecografía pélvica o transvaginal. Se les pidió un análisis de sangre para medir testosterona total, insulina y glicemia. De la ecuación de los niveles de insulina y glicemia se calculó el índice de resistencia a la insulina (Homeostasis medical assesment – HOMA ). (11)

En el caso de detectar pacientes con SOP que requieran otro tipos de pruebas diagnósticas o algún tratamiento, se instauraron siguiendo los protocolos/ guías de práctica clínica establecidos

La homologación y fiabilidad de los productos o técnicas a utilizar: Para el examen ecográfico se emplearon los ecógrafos Volusson de GE que se encuentran en el Instituto Palacios. La ecografía pélvica se realizó con una sonda de 3,5 MHz, mientras que la ecografía transvaginal fue realizada con sonda de 6,5 MHz. Han sido realizados por la Investigadora de este centro, previamente aprobados por el Investigador principal.

Las extracciones sanguíneas fueron realizadas dentro de las instalaciones del centro, por el equipo de enfermería, que están cualificadas para esta tarea. Las muestras obtenidas fueron analizadas por el laboratorio LABCO.

Dentro del proyecto no se ofreció compensación ni seguro adicional para las participantes. Todas y cada una de las técnicas propuestas ( exámen clínico y análisis de sangre ) se realizaron como parte habitual del diagnóstico de SOP.

Consentimiento informado: Tanto la recolección de datos como el material de estudio siguen las normas de la Declaración de Helsinki en 2000. A todos los pacientes se les informó en detalle el estudio y se les pidió firmaran un consentimiento informado. Cada paciente contó con información detallada del proyecto, de sus objetivos, de los procedimiento de recopilación de datos y muestras, los riesgos y beneficios, así como también la posibilidad de negarse a participar o retraerse en cualquier momento que lo deseen, sin que esto suponga ningún perjuicio para ellos.

Tienen claro el anonimato, la confidencialidad y el almacenamiento de datos, también serán informados de la posible manipulación de las muestras, de la protección de datos y como se utilizan estos. Cada participante dispone de la información necesaria para contactar con el investigador responsable en caso que surjan cualquier tipo de dudas. Se adjunta en anexo número 1.

### **Análisis estadístico.**

Para el análisis estadístico descriptivo de la muestra se emplearon los métodos descriptivos básicos, de modo que, para las variables cualitativas, se obtuvo el número de casos presentes en cada categoría y el porcentaje correspondiente; y para las variables cuantitativas, los valores mínimo, máximo, media y desviación típica. Para la comparación entre dos grupos se empleó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney y la prueba de Kruskal-Wallis en el caso de tres grupos, una vez comprobado el supuesto de normalidad con el test de Shapiro-Wilk. En los casos en los que la prueba resultó significativa, se realizaron las comparaciones dos a dos mediante la prueba U de Mann-Whitney.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 23.0 para Windows. Las diferencias consideradas estadísticamente significativas son aquellas cuya  $P < 0.05$ .

## **RESULTADOS**

La muestra final del estudio se ha constituido con 40 pacientes con edades comprendidas entre los 18 y 34 años con un promedio de 25,1 años (DT = 4,5). En la Figura 1 se muestra la distribución de las pacientes según el grupo de pertenencia en la que se observa, 14 se incluyeron en el grupo de mujeres con criterios clásico de SOP, 12 en el grupo con más de 25 folículos y 14 participantes integraron el grupo control.

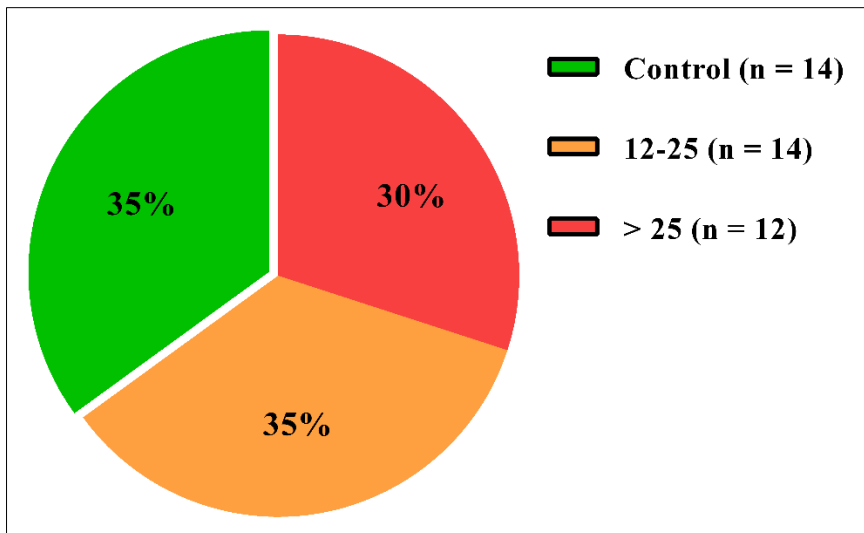


Figura 1. Distribución de pacientes según grupo.

En la Tabla 1 se muestran los valores mínimo, máximo, mediana y rango intercuartílico de las variables de estudio según el grupo, así como el resultado de las pruebas de Kruskal Wallis realizadas para comparar los niveles de las variables estudiadas entre los grupos.

Tabla 1. Descriptivo y comparación entre grupos de las variables de estudio.

Variable	Grupo			Prueba de Kruskal-Wallis	
	Control	12-25	> 25	$\chi^2(2)$	p-valor
<b>Escala Ferriman</b>	Mín.- 3 - 10;	3 - 10;	3 - 9;	8,658	<b>0,013</b>
Máx.; Mediana (RI)	4 (3 - 5)	8 (5 - 8)	7 (5 - 8)		
<b>HOMA</b>	Mín.-Máx.;	0,7 - 4;	0,6 - 2;	7,822	<b>0,020</b>
Mediana (RI)	1,3 (1 - 1,8)	0,9 (0,7 - 1,1)	1,7 (1,2 - 2,1)		
<b>Testosterona</b>	Mín.- 0,1 - 0,9;	0,3 - 0,5;	0,3 - 1,2;		
Máx.; Mediana (RI)	0,3 (0,2 - 0,4)	0,3 (0,3 - 0,4)	0,4 (0,3 - 0,5)		

RI: rango intercuartílico ( $P_{25}$ - $P_{75}$ )

En la escala Ferriman-Gallwey se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, siendo la puntuación en esta escala significativamente inferior en las participantes del grupo control con respecto a las pacientes de 12-25 folículos ( $U = 39,5$ ,  $z = -2,74$ ,  $p = 0,006$ ) como las que presentan más de 25 folículos ( $U = 41,5$ ,  $z = -2,33$ ,  $p = 0,027$ ). Sin embargo, entre las pacientes con SOP que presentaban el criterio clásico de 12-25 folículos y las que tenían más de 25 folículos no se observó diferencia estadísticamente significativa ( $U = 76,0$ ,  $z = -0,42$ ,  $p = 0,705$ ).

Con respecto al HOMA, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, siendo el nivel de HOMA de las pacientes del grupo con 12-25 folículos significativamente inferior con respecto a las pacientes del grupo control ( $U = 55,0$ ,  $z = -1,98$ ,  $p = 0,048$ ) y con respecto a las pacientes con más de 25 folículos ( $U = 33,0$ ,  $z = -2,63$ ,  $p = 0,009$ ). Entre las pacientes del grupo control y las pacientes con más de 25 folículos no se observó diferencia estadísticamente significativa ( $U = 66,5$ ,  $z = -0,90$ ,  $p = 0,368$ ).

En la Figura 2 se muestran las diferencias entre los grupos en la escala de Ferriman-Gallwey y el HOMA.

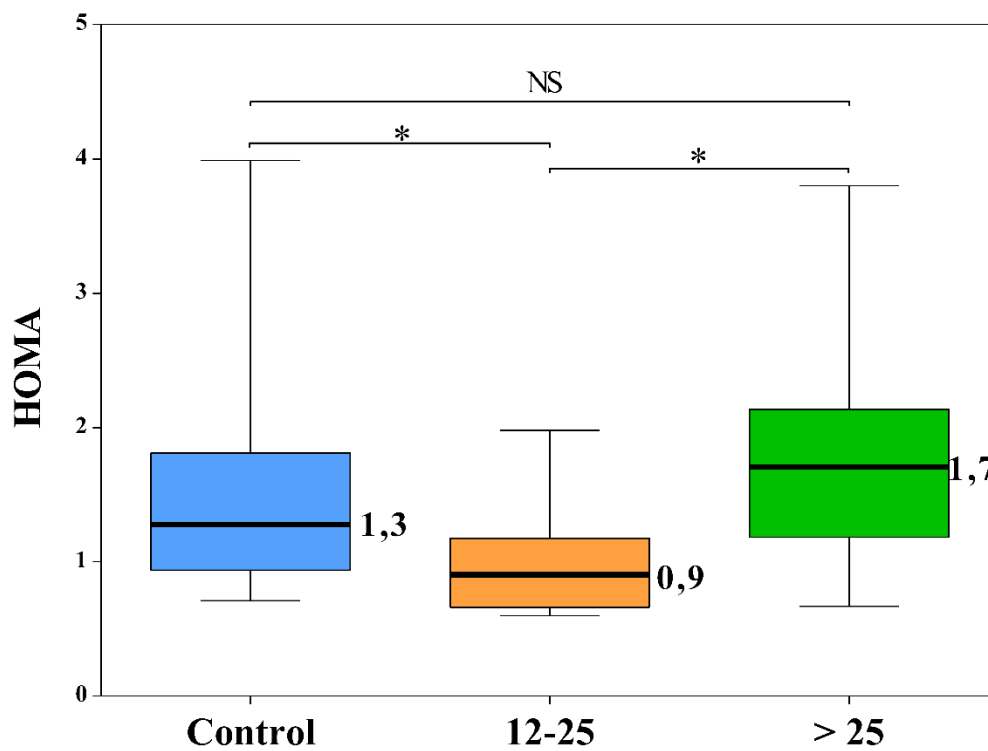
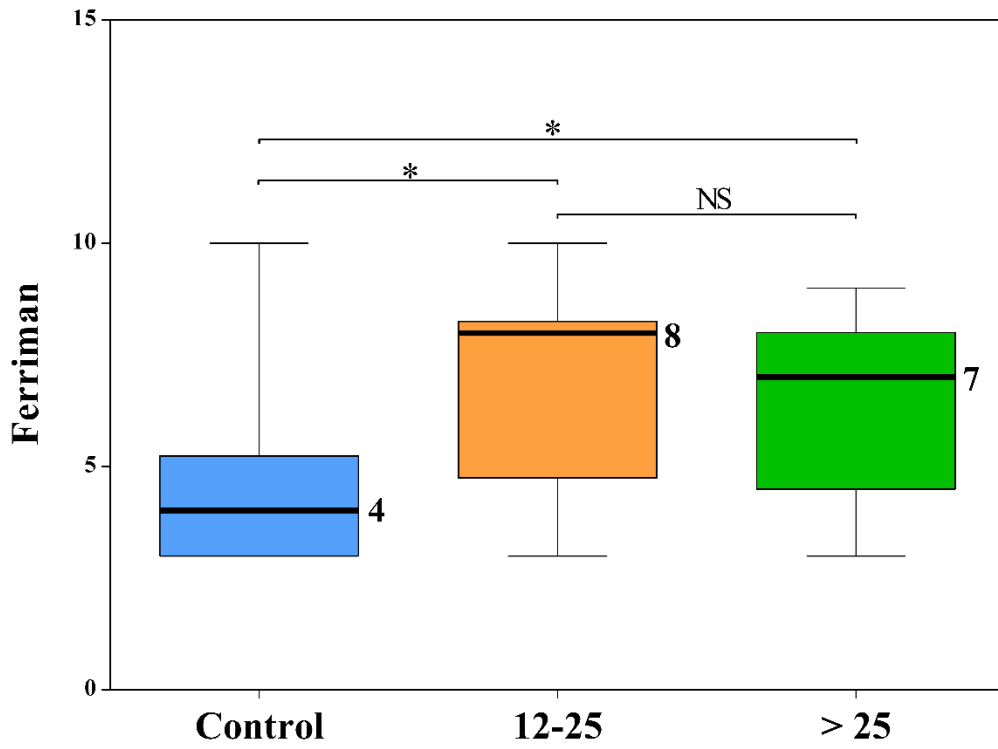


Figura 2. Comparación escala Ferriman y HOMA entre grupos. \*p <0,05. NS: no significativo



En cuanto a la variable Testosterona Total comparada con los diferentes grupos, no se observó una diferencia estadísticamente significativa.

En la Tabla 2 se muestran los valores mínimo, máximo, mediana y rango intercuartílico de las variables de estudio según el grupo, así como el resultado de las pruebas U de Mann-Whitney realizadas para comparar los niveles de las variables estudiadas entre las pacientes sin y con hipertrofia estromal ovárica. Los resultados de las pruebas evidenciaron que no existen diferencias estadísticamente significativas en la puntuación de la escala de Ferriman- Gallwey y en el nivel de HOMA según la ausencia o presencia de hipertrofia.

Tabla 2. Descriptivo y comparación de las variables de estudio según hipertrofia estromal ovárica.

Variable	Hipertrofia estromal ovárica		Prueba U de Mann-Whitney		
	No	Sí	U	z	P-valor
<b>Escala Ferriman</b>	<i>Mín.-</i> 0,6 - 3,99;	0,64 - 3,8;	114	-1,594	0,115
<i>Máx.; Mediana (RI)</i>	1 (0,8 - 1,6)	1,6 (1,1 - 1,8)			
<b>HOMA</b>	<i>Mín.-Máx.;</i>	0,25 - 1,16;	101	-1,397	0,17
<i>Mediana (RI)</i>	0,3 (0,3 - 0,4)	0,4 (0,3 - 0,5)			

RI: rango intercuartílico (P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)

## DISCUSION

A lo largo de los años desde los criterios de Rotterdam en el año 2003, son muchos los investigadores y grupos clínicos que han querido estudiar si el punto de corte del número de folículos ováricos, su distribución o el volumen propuesto en ese consenso es realmente el que más se ajusta a las paciente con SOP y las patologías subyacentes. De nuestro estudio se puede extraer que las pacientes con SOP que no buscan embarazo, modificar el criterio ecográfico del número de folículos no modifica el valor de otros parámetros metabólicos (resistencia a la insulina) ni androgénicos (nivel de testosterona total). Por una parte, el hiperandrogenismo clínico, medido como el valor del test Ferriman-Gallwey, sigue dando diferencias respecto al grupo control

cuando se utiliza el criterio clásico de los 12 folículos y también cuando se compara con el grupo de más de 25 folículos, respaldando los criterios adoptados por Rotterdam (3). Sin embargo entre los dos grupos de SOP no hubo diferencias significativas, lo cual no apoya nuestra hipótesis. Habría que hacer un estudio epidemiológico más extenso, con más población y analizando el valor predictivo del nuevo criterio, para recomendar su modificación. Lo que sí está claro con estos resultados arrojados en el estudio, es que al poder evidenciar que una de las variables con significancia estadística relacionada fue la escala de Ferriman- Gallwey con la cantidad de folículos ováricos, nos hace reafirmar que uno de los criterios más claros del SOP es el hiperandrogenismo, como ya nos lo definió la Sociedad de exceso de andrógenos ( PCOS ) en el año 2006, para quienes el hiperandrogenismo y la presencia de acné/hirsutismo y/o exceso plasmático de andrógenos es un requisito fundamental para el diagnóstico de la patología.(8)

Por otro lado, en cuanto a la resistencia a la insulina medida mediante el índice HOMA, podemos observar en nuestros resultados que existe una tendencia a encontrarnos un mayor índice en pacientes con más de 25 folículos ováricos comparado con el grupo control y el grupo de más de 12 folículos, y estos resultados van en concordancia con algunos estudios que han encontrado relación entre morfología ovárica e índice HOMA. ( 9,10,12 )

Con respecto al objetivo secundario de estudiar si la correlación ecográfica de patología metabólica e hiperandrogenismo estaba más relacionada con la hipertrofia estromal ovárica , sin bien es cierto que en nuestro estudio no se encuentra significancia estadística, ya en Mayo 2017, Alviggi C et al (10) estudiaron las variables de morfología ovárica e hiperandrogenismo o índice HOMA, encontrando que un tipo de distribución ovárica ( la clásica distribución periférica de los folículos con hipertrofia estromal: *poliquistosis ovárica* ) podría estar más relacionada con hiperandrogenismo pero no con el índice HOMA. Ibraim H et al. (12) intentó establecer esta correlación entre la morfología ovárica y los parámetros androgénicos y de homeostasis, estableciendo que probablemente la cantidad y distribución de los folículos y la hipertrofia del estroma sean los que más tienen relación y no el volumen ovárico. Por su parte Pittenger et al (9), recientemente, no encontró relación del número de folículos ováricos con los parámetros metabólicos más si encontró relacionado el volumen ovárico con marcadores de resistencia a la insulina. Como podemos observar somos muchos los investigadores intentando establecer una relación más estrecha entre la morfología ovárica y los parámetros metabólicos, de esta forma podríamos predecir su aparición mucho antes y así prevenirla. Incluso, Hyun-JumKim

M.D et al intentó establecer si además el número de folículos y el volumen ovárico deberían ajustarse según la edad de la paciente para el diagnóstico correcto de SOP. (13)

Es posible que la morfología ovárica y cantidad de folículos ováricos puedan tener más valor en pacientes con deseos genésicos o incluso que puedan existir otros criterios no ecográficos (por ejemplo el nivel de hormona antimulleriana) (14-15) en el pronóstico de fertilidad en pacientes con SOP.

## CONCLUSION

Se necesitan estudios más amplios con análisis de valor predictivo de los nuevos criterios diagnósticos del SOP para definir si en las mujeres que no buscan embarazo, esta modificación reduciría el sobre diagnóstico de este proceso. Indudablemente las investigaciones en el SOP ayudarán a definir mejor este cuadro heterogéneo, en aras de ofrecer un mejor pronóstico reproductivo o metabólico según el fenotipo o deseo particular de cada paciente que lo padezca.

## BIBLIOGRAFIA

- 1-Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rationale approach. In Polycystic Ovary Syndrome, pp377-384 Eds A duanif, JR Givens , FP Haseltine and GR Merriam, Boston: Blackwell Scientific Publications, 1992
- 2-ESHRE/ASRM Revised 2003 Consensus on diagnostic criteria and long-term health risk related to polycystic ovary síndrome . Fertil Steril 2004; 81: 19-25
- 3-The Rotterdam ESHRE/ASRM –sponsored PCOS Consensus Workshop Group: Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risk related to polycystic ovary síndrome (PCOS ) Hum Reprod 2004; 19: 41-47
- 4-Mendoza N. Polycystic ovary syndrome and insulin resistance. J Diabetes Metab 2012. S2:005 doi: 10.4172/2155-6156-S2-005 ISSN: 2155-6156
- 5-N Mendoza. Resistencia a la insulina y síndrome de ovario poliquístico. Actualidad y controversias en Ginecología n 4. Ed Glosa SL, Barcelona.

6-Mendoza N, Cancelo MJ. Diabetes Mellitus and polycystic ovary syndrome: implications for diet and nutrition, The handbook of Diet and Nutrition in the Menstrual cycle, conception and Fertility. Collins- Maritns C, van den Akker O, Martin C, Preedy VR. London King College .

7-Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline. J Clin Endoc Metab 2006; 91, 4237-4245

8-Conway G et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. Eur Jour Endocrin (2014) 171, P1-P29

9-Pittenger S, Kao C, Pash L, Shinki K, Cedars M, Huddleston H. Ovarian Morphology is associated with insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome : a cross sectional study. Fert Research Prac (2017) 3:8

10-Alviggi C et al. The distribution of stroma and antral follicles differs between insulin-resistance and hyperandrogenism related Polycystic Ovarian Syndrome. Frontiers in Endocrinology. 2017. (8) 117, 1-7

11-Stern SE, Williams K, Ferrannini E, Defronzo RA, Bogardus C, Stern MP. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. Diabetes.2005;54(2):333-9

12-Ibrahim H, et al. Ultrasound assessment of polycystic ovaries: Ovarian volumen and morphology ; which is more accurate in making the diagnosis? Egyp Jour Rad Nuc Med, (2016) 47, 347-350

13-Hyun-JumKim M.D et al. Polycystic ovary morphology: age-based ultrasound criteria. Fer Ster (2017) 108:3: 548-553

14-Didier Dewailly MD. Diagnostic criteria for PCOS: Is there a need of rethink? -Best Practice rese Clini Obs and Gyn. (2016) 37: 5-11

15-Majid Bani Mohammad, Abbs Majdi Seghinsara. Polycystic Ovary Syndrome(PCOS), diagnostic criteria and AMH. Asian Pac J Cancer Prev, (2017) 18: (1), 17-21

## NOTA INFORMATIVA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Voluntario D(a):

DNI:

Dirección:

Teléfono:

### Título del proyecto:

#### **“Aplicación de nuevos criterios ecográficos para el diagnóstico del síndrome del ovario poliquístico”**

Los investigadores de la Universidad de Granada me han propuesto participar en este estudio destinado a la evaluación del síndrome del ovario poliquístico (SOP) con un nuevo criterio ecográfico

Los investigadores me han comunicado que soy libre de aceptar o no, por lo que mi participación es totalmente voluntaria.

He escuchado y comprendido la siguiente información:

La infertilidad afecta al 15% de las parejas en edad reproductiva en todo el mundo, y es un problema con importantes implicaciones médicas, psicológicas y sociales. Se produce por causas tanto masculinas como femeninas, y en un 10% de los casos obedece a razones desconocidas. Su incidencia está aumentando continuamente debido a la tendencia general a retrasar la edad de la maternidad y ha sido reconocida como el principal factor médico que contribuye al empeoramiento demográfico en Europa.

Una de las principales causas de esterilidad en la mujer es la anovulación crónica, mayoritariamente causada por el SOP, la endocrinopatía más prevalente en la mujer en edad reproductiva, que además, suele acompañarse o complicarse con otros procesos metabólicos (resistencia a la insulina, diabetes, obesidad) y obstétricos (diabetes gestacional, distocias, etc). Desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico, se han ensayado diferentes opciones para mejorar su detección y los pronósticos reproductivo y metabólico.

El objetivo de este proyecto será evaluar si un cambio en los criterios diagnósticos del SOP conlleva una reducción de su sobre-diagnóstico

De acuerdo a la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se le requieren son los necesarios para cubrir los objetivos del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del mismo, pero sólo en caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada y procesada por medios informáticos en condiciones de seguridad.

El acceso a dicha información quedará restringido al personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información. Los resultados del estudio

podrán ser comunicados a las autoridades sanitarias y, eventualmente, a la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones.

Los datos serán utilizados para los fines específicos de este estudio y en todo caso si fuese necesario podrán ser también utilizados con otros fines de tipo docente científico. De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales. Asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al investigador principal de este estudio.

En cualquier momento puede negarse a participar y a retirarse del estudio y puede, siempre que lo desee, solicitar cualquier información complementaria.

La intervención se realizará de acuerdo a lo estipulado por la ley, y los protocolos se ajustan a la legislación vigente descrita en el Real Decreto 223/2004 de fecha 6 de febrero.

Para más información puede contactar directamente con el investigador principal:

**Nicolás Mendoza**

[nicomendoza@ugr.es](mailto:nicomendoza@ugr.es)

Profesor del Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina  
Universidad de Granada

**ACEPTO PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN  
CON LAS CONDICIONES QUE AQUÍ SE PRECISAN**

Mi aceptación no exime a los organizadores de la investigación de sus responsabilidades y conservo todos los derechos que me garantiza la ley.

Acepto cumplir con el protocolo del estudio y proporcionar las muestras acordadas en las fechas que me indiquen.

Soy libre en todo momento de suspender mi participación en el estudio, en cuyo caso informaré inmediatamente a los responsables del mismo.

La información concerniente a mi historial médico es estrictamente confidencial y solo las personas que colaboran en la investigación podrán consultar dicho historial.

Siempre y en todo momento podré solicitar información de cualquier aspecto del estudio al equipo investigador en los teléfonos 958242867 y 958242873.

Lugar, fecha y firma del  
voluntario

Lugar, fecha y firma del  
investigador principal