

Universidad San Jorge
Facultad de Ciencias de la Salud
Grado en Fisioterapia

Proyecto Final
Trabajo de Fin de Grado

Título del proyecto:

“Efectividad del lavado nasal con suero hipertónico (2,2%) para combatir la disfunción olfativa en pacientes con COVID-19: protocolo de ensayo clínico aleatorizado.”

Autor del proyecto: Ernesto José Gardeta Torrodellas

Director del proyecto: Dra. Beatriz Herrero Cortina

Zaragoza, 17 de mayo de 2021



Este trabajo constituye parte de mi candidatura para la obtención del título de Grado en Fisioterapia de la Universidad San Jorge y no ha sido entregado previamente (o simultáneamente) para la obtención de ningún otro título.

Este documento es el resultado de mi propio trabajo, excepto donde de otra manera esté indicado y referido.

Doy mi consentimiento para que se archive este trabajo en la biblioteca universitaria de la Universidad San Jorge, donde se puede facilitar su consulta.

Zaragoza, a 17 de mayo de 2021.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'E. Gardeta', written over a horizontal line.

Fdo: Ernesto José Gardeta Torrodellas

Le dedico este trabajo a mi padre, José María, a quién esta pandemia se llevó de nuestro lado (pero no de nuestro corazón); por ayudarme tanto a lo largo de toda mi vida y porque sin él este proyecto no habría sido posible. A mi madre, María Pilar, y a Isabel; por cuidar siempre de mí desde allá arriba. Y a mi familia, a Virginia y a mis amigos; por estar junto a mí y apoyarme tan bien.

Un especial agradecimiento a la Dra. Beatriz Herrero Cortina, tutora de este proyecto; por llegar siempre en el momento oportuno y con la ayuda precisa. Y a D. Santiago Lamas Díaz, por su generoso apoyo en el planteamiento estadístico de este trabajo.

Índice

1. Título del proyecto.....	1
2. Abstract	1
3. Introducción.....	2
3.1. Hipótesis de trabajo.....	3
3.2. Objetivos del proyecto.....	4
4. Material y métodos.....	4
4.1. Sujetos.....	4
4.2. Tipo de estudio.....	6
4.3. Intervención.....	8
4.4. Variables dependientes.....	10
4.5. Análisis estadístico.....	12
5. Discusión.....	13
6. Limitaciones, fortalezas y debilidades.....	14
7. Conclusiones	15
8. Bibliografía.....	16
9. Anexos	18

Nombre estudiante: Ernesto José Gardeta Torrodellas

Titulación: Grado de Fisioterapia

Curso académico: 2020-2021

1. **TÍTULO DEL PROYECTO**

“Efectividad del lavado nasal con suero hipertónico (2,2%) para combatir la disfunción olfativa en pacientes con COVID-19: protocolo de ensayo clínico aleatorizado.”

2. **ABSTRACT**

Antecedentes: Hasta un 98% de pacientes con COVID-19 pueden presentar disminución del sentido del olfato y merma en la calidad de vida. **Objetivos:** Explorar si la irrigación precoz de fosas nasales mediante suero hipertónico (2,2%) afecta la evolución de la severidad de la alteración del olfato (anosmia/hiposmia) y la evolución de la calidad de vida en pacientes diagnosticados de COVID-19 a lo largo de un período de seguimiento de 6 meses. **Material y métodos:** Diseño: Ensayo clínico aleatorizado. Emplazamiento: Universidad San Jorge, 3 Centros de Salud Zaragozaños y los domicilios de los sujetos. Participantes: 66 sujetos zaragoños recientemente diagnosticados de COVID-19 con anosmia/hiposmia. Intervención: 18 días de tratamiento de irrigación de fosas nasales mediante suero hipertónico (2,2%) o intervención simulada. Seguimiento: 180 días. Variable principal: puntuación de evaluación olfatoria (CCRC) y secundaria: puntuación de calidad de vida (SF-36). Cegamiento: de la persona responsable de las valoraciones y de las personas encargadas del análisis de los datos. Planteamiento estadístico: incluyendo análisis intention-to-treat. Efectos adversos: ningún efecto adverso anticipado. **Conclusiones (esperadas):** la irrigación temprana mediante suero hipertónico (2,2%) de las fosas nasales de pacientes diagnosticados de COVID-19 acelera de manera significativa la disminución de la severidad de la anosmia/hiposmia producida en el marco de dicha patología, a la vez que incrementa su calidad de vida, en los 6 meses siguientes a su aparición. **Registro del estudio:** ClinicalTrial.gov. **Palabras clave:** anosmia, hiposmia, olfato, CCRC, hipertónico, COVID-19, SARS-CoV-2, calidad de vida, SF-36.

Background: Up to 98% of patients with COVID-19 can present olfactory dysfunction and impaired quality of life. **Aims:** To explore if early nasal irrigation with hypertonic serum (2,2%) affects the evolution of olfactory dysfunction (anosmia/hyposmia) and quality of life in patients with COVID-19 through a follow-up period of 6 months.

Methods: Study Design: Randomised controlled trial. Settings: San Jorge University, 3 public Healthcare Centers in Zaragoza (Spain) and participant residences. Participants: 66 subjects from Zaragoza recently diagnosed with COVID-19, presenting anosmia/hyposmia. Intervention: 18 days treatment of nasal irrigation with hypertonic serum (2,2%) or simulated intervention. Follow-up period: 180 days. Main outcome: Olfactory Test Score (CCCRC) and secondary: quality of life score (SF-36). Blinding: evaluations responsible and data managers were blinded respect of the randomisation list. Statistical analysis: including intention-to-treat analysis. Adverse effects: no adverse effects anticipated. **Conclusions (expected):** Early nasal irrigation with hypertonic serum (2,2%) significantly speeds the recovery of anosmia/hyposmia and, thus, increases quality of life in patients with COVID-19 over a period of 6 months from onset. **Trial registry:** ClinicalTrial.gov. **Keywords:** anosmia, hyposmia, olfaction, CCCRC, hypertonic, COVID-19, SARS-CoV-2, quality of life, SF-36.

3. **INTRODUCCIÓN**

La pandemia por COVID-19 ha afectado ya a más de 159 millones de personas en todo el mundo desde que se reportaron sus primeros casos a la Organización Mundial de la Salud a finales de diciembre de 2019 por parte de las autoridades sanitarias chinas. Desde entonces, esta enfermedad se ha cobrado ya la vida de más de 3 millones de personas en todo el planeta.(1)

Además de la tragedia que esto supone para tantísimas familias, esta enfermedad transmisible del sistema respiratorio no está exenta de problemas menores. Uno de ellos es la afectación del sentido del olfato. Múltiples estudios revelan que entre un 5,1% y un 98% de los pacientes afectados por esta enfermedad presentan una alteración de dicho sentido: anosmia o la incapacidad para identificar distintos olores y/o detectar su presencia; o hiposmia, dificultad para identificar distintos olores y/o detectar su presencia. Esta alteración suele desarrollarse en las fases más tempranas de la enfermedad y, generalmente, se resuelve al vencer al virus, como sucede con otras infecciones virales de las vías aéreas superiores.(2–5) Sin embargo, existe también un porcentaje de entre un 7 y un 8% de pacientes que presentan anosmia o hiposmia severa una vez transcurridos varios meses después de la enfermedad.(6,7)

El sentido del olfato es primordial en nuestra relación con el entorno. No solamente nos advierte de peligros cercanos e inminentes como un incendio, un escape de gas o una intoxicación por alimentos en mal estado de conservación (o incluso por agentes químicos peligrosos para nuestra salud), sino que la pérdida de olfato afecta de manera significativa a nuestra calidad de vida, afectando a varias de nuestras actividades de la vida diaria como; el cocinar, la alimentación y el

aseo. Además, la alteración del olfato puede afectar nuestras relaciones interpersonales y llegar a generar depresión. (8,9)

No es de extrañar, pues, que haga ya meses que se investiga este fenómeno en relación con el COVID-19, sus causas y maneras de combatirlo. Hay dos enfoques principales en la literatura acerca del mecanismo patológico por el cual el SARS-CoV-2 afecta al sentido del olfato. Uno de ellos es la afectación del Sistema Nervioso Central mediante la agresión del bulbo olfatorio y, el otro, que es por el que se decantan la mayoría de los artículos consultados, es la afectación directa al epitelio olfatorio.(6–8,10)

Consecuentemente, se han realizado ya varios estudios destinados a comprobar la eficacia de distintas estrategias terapéuticas, centradas en las vías aéreas superiores, con el objetivo de combatir dicho fenómeno y otros síntomas del COVID-19, como la tos, la congestión nasal, el dolor de cabeza, y la fatiga. El uso de irrigaciones del epitelio nasal mediante corticoides, así como con sueros de distintas concentraciones salinas; el uso de gárgaras, también con distintos tipos de sueros, y el reentrenamiento del sentido del olfato son los tratamientos identificados y sugeridos en la literatura reciente.(4,6,11–15) Sin embargo, todavía no existe un consenso claro acerca del procedimiento terapéutico de referencia a aplicar en el caso de la pérdida de olfato asociada a la infección por SARS-CoV-2, especialmente en el caso de alteración olfatoria de larga duración.

3.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La hipótesis de trabajo de este ensayo clínico aleatorizado se fundamenta en dos pilares. El primero; es el mecanismo fisiopatológico más recurrente en la literatura consultada, mencionado anteriormente, por el cual el SARS-CoV-2 afectaría al sentido del olfato mediante agresión directa al epitelio olfatorio. El segundo; es el descubrimiento de distintos mecanismos mediante los cuales diferentes concentraciones de suero salino ayudan a combatir a dicho patógeno. Uno de estos mecanismos se centra en el refuerzo de defensas primarias innatas de nuestro organismo, concretamente mediante la potenciación de la aclaración mucociliar de nuestras vías aéreas y el aumento de la producción de ácido hipocloroso (HOCl).(12) El otro, es la contención de infectividad del SARS-CoV-2 mediante la inhibición de su replicación por NaCl; llegando a ser del 100% con una concentración salina del 1,5% en experimentos in vitro.(12) Cabe destacar que el máximo potencial de estos efectos protectores y terapéuticos del suero salino sobre las mucosas de la vía aérea fluctúan entre unos valores de concentración de NaCl de entre 0,9% y 3%.(12)

Actualmente, la mayoría de los sueros salinos que hemos encontrado disponibles en el mercado, mediante búsqueda en internet y consulta en farmacias locales, poseen una concentración de NaCl del 0,9% o del 2,2%. Y como éste estudio tiene vocación de aplicación clínica práctica, hemos decidido decantarnos por estudiar una concentración salina del 2,2% ya que esta concentración se encuentra fácilmente accesible al público general y, según la literatura consultada, presentaría mayor potencial terapéutico que el suero isotónico (0,9%)(12)

Por lo que la pregunta de investigación que rige este estudio es: "¿Es más eficaz la irrigación de fosas nasales con suero hipertónico (2,2%) en pacientes recientemente diagnosticados de COVID-19, en comparación con una intervención simulada, para combatir la alteración olfatoria como síntoma asociado?"

Derivada de esta pregunta de investigación, nos planteamos la siguiente hipótesis alternativa: "La irrigación precoz de suero hipertónico (2,2%) en las fosas nasales afecta la evolución de la severidad de la alteración del olfato (anosmia/hiposmia) asociada al contagio de COVID-19."

3.2. OBJETIVOS DEL PROYECTO

- **El objetivo principal de ensayo clínico aleatorizado es:** Explorar si la irrigación precoz de fosas nasales mediante suero hipertónico (2,2%) afecta la evolución de la severidad de la alteración del olfato (anosmia/hiposmia) en pacientes diagnosticados de COVID-19 a lo largo de un período de seguimiento de 6 meses.
- **el objetivo secundario de este ensayo clínico aleatorizado es:** Explorar si la irrigación precoz de fosas nasales mediante suero hipertónico (2,2%) afecta la evolución de la calidad de vida en pacientes diagnosticados de COVID-19 a lo largo de un período de seguimiento de 6 meses.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Sujetos

La población diana de este ensayo clínico aleatorizado es la población adulta zaragozana recientemente diagnosticada de COVID-19 que presente anosmia o hiposmia como uno de sus síntomas. Por lo que, para seleccionar nuestra muestra, estableceremos los siguientes criterios:

- Criterios de inclusión
 - Personas mayores de 18 años que pertenezcan a centros de Salud de Zaragoza capital (ver reclutamiento, más abajo) recientemente diagnosticadas de COVID-19 (diagnostico mediante prueba rRT PCR positiva(16) en las 72h anteriores a su inclusión en el estudio).
 - Alteración del sentido del olfato mediante el Connecticut Olfactory Test (CCCRC). El test olfatorio CCCRC es una prueba que está validada por varios estudios, tiene buena fiabilidad y es capaz de detectar cambios clínicos en cuanto a la evaluación del sentido del olfato.(17–19) No obstante, sería necesario validar dicho test al español antes de llevar a cabo este ensayo clínico de manera a evitar posibles sesgos de detección de selección y detección de información.

- Criterios de exclusión
 - Tener pruebas anteriores positivas PCR (reinfección) Consulta a personal de Centro de Salud adscrito
 - Pacientes no colaboradores (resultado Mini Mental State Evaluation inferior a 24)(20)
 - Pacientes hospitalizados
 - Pacientes que cursen con otras patologías asociadas a las mucosas nasales que imposibiliten o dificulten un correcto lavado nasal (ej: papilomas u otras tumoraciones, fracturas de nariz, procesos que requieran un taponado nasal, pacientes que requieran aerosolizaciones u oxigenoterapia constantes, etc.). Consulta a personal de Centro de Salud adscrito.
 - Pacientes con diagnóstico médico previo de algún trastorno del sentido del olfato. Consulta a personal de Centro de Salud adscrito.

- Criterios de abandono
 - Que el paciente requiera hospitalización
 - Advenimiento de cualesquiera de los motivos de exclusión mencionados en el apartado anterior que imposibiliten un correcto lavado nasal.
 - Decisión del propio paciente

Para el reclutamiento se pretende solicitar la colaboración del servicio Salud de Aragón, concretamente de los centros de salud C.S. Universitas, C.S. Picarral y C.S. San José Sur Canal Imperial, con el objetivo de cumplir con el criterio de representabilidad de la muestra. La idea es que el personal encargado de realizar pruebas PCR informen en el momento de realización de la

prueba a cada paciente, de la existencia de este estudio, presentando el consentimiento informado de manera a que, en caso de querer participar, lo rellenen [ver Anexo 1]. El responsable de reclutamiento pasaría periódicamente por los centros de salud para recopilar los consentimientos informados.

El reclutamiento se realizará de forma telemática desde las instalaciones de la Universidad San Jorge y será tan largo en el tiempo como se precise de cara a incorporar al estudio un número de participantes igual al tamaño muestral determinado (ver análisis estadístico).

El presente protocolo pretende solicitar la aprobación del Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA).

4.2. Tipo de estudio

El diseño de este estudio se estructura como Ensayo Clínico Aleatorizado compuesto por un grupo de intervención y un grupo control. En el grupo intervención, se pretende administrar lavados nasales con suero hipertónico con una concentración del 2,2% y al grupo control, usar una intervención simulada consistente en la inhalación mediante pieza nasal de cartucho presurizado sin medicamento. A ambos grupos se realizará, a domicilio, una valoración de base incluyendo una comprobación de los criterios de inclusión, una valoración del sentido del olfato, una valoración de la calidad de vida y una valoración de las características basales de cada paciente (ver tabla 1). Esta valoración se realizará siguiendo los protocolos de atención sanitaria domiciliar a pacientes afectados de COVID-19 establecidos por el Ministerio de Sanidad.(21) Posteriormente se realizarán 6 valoraciones adicionales del sentido del olfato y de la calidad de vida de estos pacientes al cabo de cada uno de los 6 meses siguientes a la valoración inicial.

El proceso de aleatorización se realizará mediante la versión española del software gratuito OxMaR (Oxford Minimisation and Randomisation).(22) La lista de aleatorización se realizará por bloques heterogéneos y se aplicará una estratificación entre:

- fumadores y no fumadores
- pacientes mayores de 50 años y menores de 50 años
- pacientes con y sin otras afectaciones del sistema respiratorio

ya que estas características pueden afectar de manera significativa al sentido del olfato.(23–28)

En cuanto al proceso de cegamiento; el responsable de las valoraciones y las personas encargadas del manejo de datos y su análisis desconocerán la asignación de pacientes a los grupos.

A continuación, se detallan las variables principal y secundaria de este protocolo, así como las características basales (tabla 1):

Tabla 1: Variables dependientes (principal y secundaria) y características basales			
<u>Variables dependientes</u>			
	variable	Herramienta de medición	Momento de la valoración
Principal	olfato	Test olfatorio Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC)(2,29)	Valoración a domicilio inicial (no más de 4 días naturales después de la inclusión del paciente en el estudio), +30, 60, 90, 120, 150 y 180 días después de la valoración inicial. Realizadas por el responsable de valoración, entrenado en la aplicación del test olfatorio CCCRC.
Secundaria	calidad de vida	Cuestionario SF-36(30,31)	Valoración inicial (no más de 4 días naturales después de la inclusión del paciente en el estudio), +30, 60, 90, 120, 150 y 180 días después de la valoración inicial. Cuestionario SF-36 cumplimentado por el paciente.
<u>Características basales</u>			
	variable	Herramienta de medición	Momento de la valoración
	edad	Consentimiento informado	Al recibir el consentimiento informado por parte del paciente.
	sexo	Consentimiento informado	Al recibir el consentimiento informado por parte del paciente.
	fumador	Pregunta directa (sí/no)	Valoración inicial (no más de 4 días naturales después de la inclusión del paciente en el estudio).
	Otras patologías sistema respiratorio	Pregunta directa (sí/no) + "En caso afirmativo, por favor, diga cual(es)"	
Otros síntomas asociados COVID-19	Dolor de cabeza	Escala NRS	
	Congestión nasal	Pregunta directa (sí/no)	
	Fatiga en AVDs	Escala de Borg modificada	

	Disnea en AVDs	Escala de Borg modificada	
	Dolor musculoesquelético	Escala NRS	
	Síntomas gastrointestinales	Pregunta directa (sí/no)	

La duración total que el paciente permanece en el estudio es de 6 meses.

Se pretende registrar este estudio en ClinicalTrials.gov y su protocolo está planteado según la guía CONSORT.(32) En caso de producirse modificaciones en este protocolo se comunicarán dichos cambios a ClinicalTrials.gov.

4.3. Intervención

En el momento de recibir el consentimiento informado firmado, el responsable de reclutamiento se pondrá en contacto con el paciente para concertar una primera cita en el domicilio de éste a la que acudirá el responsable de valoración. Durante la cita, pasará en primer lugar el responsable de valoración para realizar la primera valoración olfativa. En caso de que el paciente presente Normosmia, no podrá ser incluido en el estudio (ver criterios de inclusión) y ahí terminará la valoración en domicilio. En caso de presentar alteración olfatoria, se realizará un cuestionario Mini Mental State. En caso de obtener menos de 24 puntos, no podrá ser incluido en el estudio y terminará la valoración a domicilio. En caso de obtener una puntuación de 24 o superior, se registrarán las características basales (ver tabla 1) y se pasará cuestionario de calidad de vida SF-36. Después de lo cual, el responsable de las valoraciones abandonará el domicilio, confirmando al responsable de reclutamiento que el paciente ha podido ser incluido en el estudio o no. Acto seguido, en caso afirmativo, el responsable de reclutamiento registra el paciente en el programa de aleatorización OxMaR y concerta nueva cita a domicilio para la implementación de la intervención. El responsable de intervención es informado de la cita de intervención y, mediante correo electrónico automático generado por el programa OxMaR, es informado del tipo de intervención a aplicar al paciente.(22) En función de eso, el responsable de las intervenciones acude a domicilio del paciente y procede de una de las siguientes maneras (experimental o control):

- **Intervención irrigación fosas nasales suero hipertónico (experimental):**
 - El responsable de intervención facilitará al paciente unidades suficientes de spray nasal hipertónico (2,2%) para la totalidad de la intervención
 - Se explicará el procedimiento y la pauta del tratamiento de las irrigaciones mediante vídeo en tablet, a saber:
 - Una irrigación a través de una narina mediante pulverización con spray hipertónico de 2 segundos mientras inspira por dicha narina con la narina contralateral taponada con un dedo. Después de la pulverización y la aspiración, la excreción del suero será preferentemente por la narina contralateral. Si esto no es posible, se intentará excretar el suero por vía oral, intentando evitar la deglución del mismo. Repetir procedimiento con narina contralateral.
 - Realizar procedimiento una vez por la mañana durante el aseo y una vez por la noche antes de acostarse (existen recomendaciones de uso de suero salino entre una y tres veces al día)(12)
 - tratamiento durante 18 días (duración media del virus en vías aéreas)(10)
 - Se facilitará al paciente un diario que deberá cumplimentar cada vez que realice el lavado de fosas nasales para poder evaluar posteriormente la adherencia del tratamiento.

- **Intervención simulada mediante uso de cartucho presurizado sin medicamento con pieza nasal (control):**
 - El responsable de intervención facilita al paciente un cartucho presurizado sin medicamento (de uso formativo) junto con un adaptador nasal.
 - le explicará el procedimiento y la pauta del tratamiento del uso del cartucho y la pieza nasal mediante vídeo en tablet, a saber:
 - “Agitar durante 3 segundos el cartucho presurizado con la pieza nasal acoplada, quitar la tapa del cartucho, adaptar la pieza nasal a la nariz, cerrar la boca, realizar una pulsación del cartucho, retirar el dispositivo de la nariz y respirar con normalidad. Desacople la pieza nasal, tape el cartucho y lave con agua y jabón la pieza nasal.” Nótese que estas instrucciones están destinadas a evitar inspiraciones profundas innecesarias con el objetivo de minimizar la posible aspiración del patógeno a vías aéreas inferiores. Por lo que, con el objetivo de no confundir al paciente con instrucciones sanitarias de uso de cartuchos presurizados que haya podido interiorizar, es importante darle la

siguiente consigna: "Estas indicaciones son específicas para este tratamiento concreto y se aplican para que el efecto de este se realice solamente a nivel de la nariz."

- Realizar el procedimiento una vez por la mañana, durante el aseo personal.
- Tratamiento durante 18 días
- Se facilitará al paciente un diario que deberá cumplimentar cada vez que realice el uso del cartucho presurizado para poder evaluar posteriormente la adherencia de la intervención simulada.

En ambos casos, el responsable de las intervenciones facilitará al paciente un nº de teléfono y un correo electrónico para que le pueda contactar de manera a solucionar cualquier duda relacionada con las intervenciones. También le indicará al paciente que es muy importante no indicar, ni preguntar nada relacionado con la intervención al responsable de las valoraciones que acudirá a valorarle en las 6 ocasiones posteriores, para el correcto desarrollo del estudio.

A los 30, 60, 90, 120, 150 y 180 días el responsable de las valoraciones acudirá a realizar las valoraciones a domicilio del sentido del olfato y de calidad de vida a domicilio de los pacientes.

Las hojas de información recogidas por el responsable de valoración serán depositadas en un buzón al que sólo tenga acceso él y las 2 personas encargadas de realizar el análisis estadístico. Cuando se haya completado la valoración de todos los pacientes, el responsable de las valoraciones avisará por correo electrónico a los responsables del análisis estadístico que ya disponen de toda la información para proceder al tratamiento estadístico de datos. Una de las personas responsables del análisis se encargará de introducir los datos en el sistema y la otra realizará una comprobación sobre los datos introducidos para verificar que sean correctos.

4.4. Variables dependientes

Como se observa en la tabla 1, la variable principal a estudiar en este ensayo clínico es el sentido del olfato. Se pretende estudiar la evolución del umbral olfatorio en los pacientes recientemente diagnosticados de COVID-19 que presentan anosmia o hiposmia, a lo largo de 6 meses pasados la primera evaluación. Esta variable se medirá mediante el test olfatorio del Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC) que, como hemos visto con anterioridad, posee buenas propiedades psicométricas y ha sido utilizado en artículos previamente publicados como

herramienta objetiva de valoración del sentido del olfato en pacientes COVID-19.(2,29) Esta herramienta evalúa el umbral olfatorio mediante una puntuación del 0 al 100 y categoriza a los pacientes en 5 clasificaciones según su capacidad olfativa, a saber:

- 90-100=Normosmia (sentido del olfato dentro de la normalidad) (criterio de exclusión)
- 70-80 =Hiposmia leve (leve afectación para identificar presencia de olores y/o discriminar entre ellos)
- 50-60 =Hiposmia moderada (moderada afectación para identificar presencia de olores y/o discriminar entre ellos)
- 20-40 =Hiposmia severa (severa afectación para identificar presencia de olores y/o discriminar entre ellos)
- 0-10 =Anosmia (sin capacidad para identificar presencia de olores y/o discriminar entre ellos)

La variable secundaria a analizar es la calidad de vida. Esta variable se medirá mediante el cuestionario SF-36, validado al español y utilizado con anterioridad en para evaluar la calidad de vida en pacientes afectados por COVID-19.(30,31,33) "Este cuestionario está compuesto por 36 preguntas que valoran los estados tanto positivos como negativos de la salud. (...) El cuestionario cubre 8 escalas, que representan los conceptos de salud empleados con más frecuencia en los principales cuestionarios de salud, así como los aspectos más relacionados con la enfermedad y el tratamiento. (...) Los conceptos evaluados incluyen Función física, Rol físico, Dolor corporal, Salud general, Vitalidad, Función social, Rol emocional y Salud mental. (...) Este cuestionario otorga una puntuación final entre 0 y 100, siendo 0 el nivel más bajo de salud y 100 el más alto."(30)

Ambas variables se medirán a lo largo de 7 sesiones de valoración; la primera siendo la valoración inicial y las 6 siguientes coincidentes con los días 30, 60, 90, 120, 150, y 180 después de dicha valoración inicial. La valoración inicial tendrá lugar en el plazo de tiempo más breve posible desde la comunicación del resultado positivo de la prueba PCR que originó la inclusión del participante en el estudio (no más de 4 días naturales).

Por otro lado, de cara a realizar la estratificación de la muestra anteriormente mencionada y a comparar a posteriori la similitud de los grupos en cuanto a las características basales, en la primera sesión de evaluación, se medirán también las características basales observadas en la tabla 1.

4.5. Análisis estadístico

El software a utilizar para este estudio es el IBM SPSS Statistics, versión 21. Los cálculos estadísticos se han harán de la siguiente manera:

1. Comprobar la normalidad de las variables mediante el test de Shapiro-Wilk ($n=33$, ver cálculo del tamaño muestral, más abajo)
2. Comprobar la comparabilidad del grupo intervención y el grupo control en la valoración inicial (características basales, y variables dependientes del estudio):
 - a. Para las variables cuantitativas
 - i. De distribución normal: prueba T de muestras independientes
 - ii. De distribución no normal: prueba de Mann-Whitney
 - b. Para las variables cualitativas: Prueba Chi-cuadrado
3. Comparar la evolución de las variables principal y secundaria (puntuación olfato CCCRC, por un lado y puntuación calidad de vida SF-36, por el otro) entre las dos ramas del estudio en los 6 meses siguientes a la valoración inicial: realizar un ANOVA mixto con un factor de medidas repetidas (7 valoraciones temporales; análisis intragrupo) y un factor de muestras independientes (grupo experimental vs. grupo control; análisis intergrupo). Aplicando posteriormente un análisis Bonferroni para averiguar en qué momento o momentos de la evaluación se producen (si se producen) las diferencias intragrupo más relevantes.

En caso de distribución normal de las variables, los valores de estas pruebas se expresarán mediante media y desviación típica más el intervalo de confianza en torno a la media. En caso de distribución no normal, los resultados se expresarán mediante mediana y rango intercuartílico.

El nivel de significación estadística se establece en 0,05 y se aplicará un análisis "intention-to-treat".

Al no conseguir identificar en la literatura datos de dispersión y de Diferencia Mínima Clínicamente Importante (DMCI) con respecto al test CCCRC, no podemos calcular el tamaño muestral. Por lo que recurrimos a un tamaño muestral similar al de artículos publicados con similar población y misma herramienta utilizada para valorar la variable principal (4,6), estableciendo nuestra muestra en 66 sujetos. Para evitar un error de precisión relacionado con el cálculo del tamaño

muestral, analizaremos el tamaño del efecto con respecto a la variable principal y a la variable secundaria.

5. DISCUSION

Características basales

Esperamos encontrar similitud en ambos grupos con respecto a las características basales (y con respecto a las variables dependientes), en la valoración inicial.

Sentido del olfato

Los resultados que esperamos tener con respecto a la variable principal indicarían que, efectivamente exista diferencia significativa en la evolución de la severidad de la anosmia/hiposmia de los pacientes recientemente diagnosticados de COVID-19; entre aquellos que realizan irrigaciones nasales con suero hipertónico (2.2%) y los que realizan una intervención simulada. Esto siendo la traducción de observar, en el análisis estadístico de la puntuación del olfato, diferencias significativas intergrupo (de las diferencias de puntuación intragrupo de las mediciones iniciales con respecto a los distintos momentos temporales); en uno o varios de los momentos de evaluación posteriores a la evaluación inicial, en favor de una mayor puntuación del grupo experimental, junto con un resultado de tamaño de efecto moderado-grande. Especialmente interesante será observar en qué momentos temporales se produce mayor diferencia, si la hay, entre el grupo control y el grupo experimental; ya que, si la diferencia es mayor en las mediciones próximas a la intervención, podríamos deducir que la intervención tendría efectos inmediatos. Mientras que, si la diferencia es más notable en las mediciones más alejadas en el tiempo, podríamos concluir que la intervención es más adecuada para la prevención de la aparición de casos de alteración del olfato de larga duración.

En relación con estos resultados esperados, hemos podido observar en la literatura disponible lo siguiente:

- La reducción de la duración de síntomas asociados a COVID-19 (dolor de cabeza y congestión nasal) mediante irrigaciones nasales con suero hipertónico, junto con la consideración de dicho tratamiento como “una intervención ampliamente disponible y barata para reducir la pesadez de la enfermedad entre los afectados.”(11)
- Una reducción de la duración y severidad de los síntomas de distintas infecciones de vías aéreas superiores mediante lavados nasales y gárgaras con sueros hipertónicos.(12–14,34) Estos artículos recomiendan, además, la investigación de las mencionadas técnicas para uso preventivo y terapéutico en COVID-19.

- Sugerencias de realización de lavados nasales y orofaríngeos con distintos tipos de sueros salinos, para prevenir la transmisión, reducir la infectividad y ayudar a combatir al SARS-Cov-2 presente en vías aéreas.(12)
- Una revisión sistemática realizada en junio de 2020 dirigida a estudiar el uso de sprays nasales y enjuagues bucales con distintos principios activos, incluido el suero hipertónico. No es concluyente por encontrarse los resultados de los 14 RCTs identificados pendientes de resultados. Esta revisión muestra la preocupación de sus autores por que pocos de dichos RCTs explícitamente indicaron que fueran a evaluar cambios en el sentido del olfato.(15)

Calidad de vida

Los resultados que esperamos obtener en cuanto a calidad de vida, en nuestra opinión, irán de la mano de aquellos obtenidos por la alteración en el sentido del olfato. Esperando encontrar una diferencia significativa en cuanto a la calidad de vida entre los pacientes diagnosticados de COVID-19 que hayan realizado irrigaciones nasales con suero hipertónico (2,2%) y aquellos que no, en favor de los primeros. Concretamente, en aquellos momentos temporales en los que la puntuación olfatoria sea significativamente superior en el grupo experimental.

No hemos encontrado otros estudios que analicen la calidad de vida en pacientes diagnosticados de COVID-19 u otras enfermedades asociadas a infección de vías aéreas superiores con alteración del sentido del olfato y que hayan sido tratados con irrigaciones nasales hipertónicas o similares.

Efectos adversos

No se espera encontrar reacciones adversas en ninguna de las ramas de este ensayo clínico. No obstante, los datos de contacto de la persona encargada de las intervenciones estarán a disposición de los pacientes para que puedan comunicar cualquier eventualidad con relación a las intervenciones.

6. LIMITACIONES/FORTALEZAS-DEBILIDADES

La principal limitación a este estudio ha sido la imposibilidad de calcular un tamaño muestral propio por no haber podido identificar datos de dispersión y de DMCI de la herramienta seleccionada para la medición de nuestra variable principal, teniendo que utilizar un tamaño muestral similar a ensayos clínicos aleatorizados ya realizados con pacientes afectados por COVID-19 y que hayan sido evaluados por el test olfativo CCCRC. Como ya mencionado en el

análisis estadístico, planteamos recurrir al tamaño del efecto para minimizar las consecuencias de un error de precisión de cálculo de tamaño muestral. Para la puesta en práctica de este ensayo clínico recomendamos realizar un estudio preliminar de la DMCI y la dispersión del test olfatorio CCCRC para poder calcular el tamaño muestral exacto necesario. Para dicho cálculo recomendamos utilizar la misma significación que en este protocolo (5%), una potencia del 90% y una tasa de abandono del 14%.(4)

La validación al español previa del test olfatorio CCCRC será necesaria para poder llevar a cabo este estudio con la mayor validez interna posible.

Entendemos que los resultados de este estudio se podrían extrapolar a la población general adulta.

Para futuras investigaciones sería interesante estudiar la relación entre los lavados con suero hipertónico de distintas concentraciones y la carga viral de SARS-CoV-2 de las vías aéreas superiores, así como su relación con la severidad de otros síntomas producidos por dicho patógeno. Otra línea de investigación interesante sería, a nuestro juicio, estudiar el tamaño del efecto de dicha terapéutica en comparación con las gárgaras con suero hipertónico de distintas concentraciones y en comparación con una combinación de ambas terapéuticas. Finalmente, si los resultados siguen siendo positivos en este sentido, también sería interesante estudiar el efecto de la nebulización de suero hipertónico de distintas concentraciones para estudiar sus posibles efectos beneficiosos sobre las vías aéreas inferiores en pacientes diagnosticados por COVID-19 de manera a seguir escrutando el posible abanico terapéutico para hacer frente a esta persistente pandemia.

7. CONCLUSION

Como conclusión, esperamos poder ofrecer que; la irrigación temprana mediante suero hipertónico (2,2%) de las fosas nasales de pacientes diagnosticados de COVID-19 acelera de manera significativa la disminución de la severidad de la anosmia/hiposmia producida en el marco de dicha patología en los 6 meses siguientes a su aparición. Paralelamente, esperamos poder concluir una consiguiente mejoría en la calidad de vida de dichos pacientes. A nivel clínico nos parecería una buena noticia, ya que el suero hipertónico (2,2%) se comercializa en farmacias bajo distintos formatos a unos costes económicos representando una alternativa terapéutica asequible para una respuesta temprana a la alteración del sentido del olfato y la calidad de vida en pacientes diagnosticados de COVID-19.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organisation. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. 2021 [cited 2021 May 13]. Available from: <https://covid19.who.int/>.
2. Yıldız E, Balcı A, Selendili O, Kuzu S. Olfactory Cleft Opacification in COVID-19 Related Smell Loss: CT Findings and Correlation With Objective Testing. *Ear, nose, & throat journal* [Internet]. 2021 Apr 21;1455613211011285. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33881955>.
3. Pallanti S. Importance of SARs-Cov-2 anosmia: From phenomenology to neurobiology. Vol. 100, *Comprehensive Psychiatry*. W.B. Saunders; 2020. Jul;100:152184.
4. Abdelalim AA, Mohamady AA, Elsayed RA, Elawady MA, Ghallab AF. Corticosteroid nasal spray for recovery of smell sensation in COVID-19 patients: A randomized controlled trial. *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery*. 2021 Mar 1;42(2).
5. Romero-Gameros CA, Waizel-Haiat S, Mendoza-Zubieta V, Anaya-Dyck A, López-Moreno MA, Colín-Martínez T, et al. Evaluation of predictive value of olfactory dysfunction, as a screening tool for COVID -19 . *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. 2020 Dec;5(6):983–91.
6. Vaira LA, Hopkins C, Petrocelli M, Lechien JR, Cutrupi S, Salzano G, et al. Efficacy of corticosteroid therapy in the treatment of long-lasting olfactory disorders in covid-19 patients. *Rhinology*. 2021;59(1):20–5.
7. Soler ZM, Patel ZM, Turner JH, Holbrook EH, Soler Z. A primer on viral-associated olfactory loss in the era of COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020 Jul;10(7):814-820.
8. Izquierdo-Dominguez A, Rojas-Lechuga MJ, Mullol J, Alobid I. Olfactory dysfunction in the covid-19 outbreak. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2020;30(5):317–26.
9. Boesveldt S, Postma EM, Boak D, Welge-Luessen A, Schöpf V, Mainland JD, et al. Anosmia-A clinical review. Vol. 42, *Chemical Senses*. Oxford University Press; 2017. p. 513–23.
10. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ*. 2020 Apr 21;369:m1443.
11. Kimura KS, Freeman MH, Wessinger BC, Gupta V, Sheng Q, Huang LC, Von Wahlde K, Das SR, Chowdhury NI, Turner JH. Interim analysis of an open-label randomized controlled trial evaluating nasal irrigations in non-hospitalized patients with coronavirus disease 2019. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020 Dec;10(12):1325-1328.
12. Huijghebaert, S., Hoste, L. & Vanham, G. Essentials in saline pharmacology for nasal or respiratory hygiene in times of COVID-19. *European Journal of Clinical Pharmacology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021.
13. Ramalingam S, Graham C, Dove J, Morrice L, Sheikh A. Hypertonic saline nasal irrigation and gargling should be considered as a treatment option for COVID-19. *Journal of Global Health*. 2020;10(1).
14. Panta P, Chatti K, Andhavarapu A. Do saline water gargling and nasal irrigation confer protection against COVID-19? *Explore*. 2021 Mar 1;17(2):127–9.
15. Burton MJ, Clarkson JE, Goulao B, Glenny AM, McBain AJ, Schilder AG, et al. Antimicrobial mouthwashes (gargling) and nasal sprays administered to patients with suspected or confirmed COVID-19 infection to improve patient outcomes and to protect healthcare workers treating them. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2020 Sep 16;9:CD013627.
16. Chau CH, Strobe JD, Figg WD. COVID-19 Clinical Diagnostics and Testing Technology. *Pharmacotherapy*. 2020 Aug 1;40(8):857–68.
17. Cain WS, Gent JF, Goodspeed RB, Leonard G. Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center. *Laryngoscope*. 1988;98:83–8.
18. Veyseller B, Ozucer B, Karaaltın AB, Yildirim Y, Degirmenci N, Aksoy F, et al. Connecticut (CCCRC) Olfactory Test: Normative Values in 426 Healthy Volunteers. *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. 2014 Jan 1;66(1):31–4.
19. Fenólio GHM, Anselmo-Lima WT, Tomazini GC, Compagnoni IM, Amaral MSA do, Fantucci MZ, et al. Validation of the Connecticut olfactory test (CCCRC) adapted to Brazil. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2020 Nov 6;S1808-8694(20)30189-0.
20. Arévalo SP, Kress J, Rodríguez FS. Validity of Cognitive Assessment Tools for Older Adult Hispanics: A Systematic Review. Vol. 68, *Journal of the American Geriatrics Society*. Blackwell Publishing Inc.; 2020. p. 882–8.
21. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad. Documento técnico "Manejo en atención primaria y domiciliaria del COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2021 May 15]. p. 11–2. Available from: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Manejo_primaria.pdf.

22. Guillaumes S, O'Callaghan CA. Spanish adaptation of the free OxMaR software for minimization and randomization of clinical studies. *Gaceta Sanitaria*. 2019 Jul 1;33(4):395–7.
23. Ajmani GS, Suh HH, Wroblewski KE, Pinto JM. Smoking and olfactory dysfunction: A systematic literature review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2017 Aug 1;127(8):1753–61.
24. Scangas GA, Bleier BS. Anosmia: Differential diagnosis, evaluation, and management. In: *American Journal of Rhinology and Allergy*. OceanSide Publications Inc.; 2017. p. e3–7.
25. Rhyou H-I, Bae WY, Nam Y-H. Association Between Olfactory Function and Asthma in Adults. *Journal of Asthma and Allergy*. 2021 Mar;Volume 14:309–16.
26. Gellrich J, Dabow ML, Vogelberg C, Reschke F, Näge A, von der Hagen M, et al. Influence of chronic diseases on the olfactory function in children. *European Journal of Pediatrics*. 2019 Aug 1;178(8):1185–93.
27. Belqaid K, Tishelman C, Orrevall Y, Månsson-Brahme E, Bernhardson BM. Dealing with taste and smell alterations—A qualitative interview study of people treated for lung cancer. *PLoS ONE*. 2018 Jan 1;13(1).
28. di Lullo AM, Iacotucci P, Comegna M, Amato F, Dolce P, Castaldo G, et al. Cystic Fibrosis: The Sense of Smell. *American Journal of Rhinology and Allergy*. 2020 Jan 1;34(1):35–42.
29. Vaira LA, Salzano G, Petrocelli M, Deiana G, Salzano FA, de Riu G. Validation of a self-administered olfactory and gustatory test for the remotely evaluation of COVID-19 patients in home quarantine. In: *Head and Neck*. John Wiley and Sons Inc.; 2020. p. 1570–6.
30. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, et al. El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos por los investigadores de la Red-IRYSS*. Vol. 19, *Gac Sanit*. 2005.
31. Liu K, Zhang W, Yang Y, Zhang J, Li Y, Chen Y. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 2020 May 1;39.
32. Cobos-Carbó A, Augustovski F. Declaración CONSORT 2010: actualización de la lista de comprobación para informar ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos. *Medicina Clínica*. 2011 Jul 23;137(5):213–5.
33. van der Sar - van der Brugge S, Talman S, Boonman - de Winter LJM, de Mol M, Hoefman E, van Etten RW, et al. Pulmonary function and health-related quality of life after COVID-19 pneumonia. *Respiratory Medicine*. 2021 Jan 1;176.
34. Singh S, Sharma N, Singh U, Singh T, Mangal D, Singh V. Nasopharyngeal wash in preventing and treating upper respiratory tract infections: Could it prevent COVID-19? *Lung India*. 2020;37(3):246–51.

9. ANEXOS

Anexo 1:

Consentimiento informado

Documento de información para el participante

Fecha: 17/05/2021

Nombre del proyecto: "Efectividad del lavado nasal con suero hipertónico (2,2%) para combatir la disfunción olfativa en pacientes con COVID-19: protocolo de ensayo clínico aleatorizado."

CONSIDERACIONES GENERALES

Este documento sirve para que usted de su consentimiento para su participación en este proyecto de investigación. Eso significa que nos autoriza a realizar aquellos procedimientos necesarios para llevar a cabo el estudio.

Su participación es voluntaria y usted podrá revocar este consentimiento cuando lo desee. De su rechazo no se derivará ninguna consecuencia adversa respecto a la calidad del resto de la atención recibida. Antes de firmar es importante que lea con detenimiento la información siguiente:

DESCRIPCIÓN Y OBJETIVO:

El presente proyecto de investigación, es un estudio clínico aleatorizado que pretende estudiar la efectividad de 2 tratamientos contra la pérdida de olfato en pacientes con COVID-19.

PRUEBAS REQUERIDAS A LAS QUE SE VA A SOMENTER:

Los participantes del estudio deberán someterse al siguiente procedimiento:

- Recibir a un responsable sanitario en su domicilio, bajo protocolo de atención domiciliaria sanitaria para pacientes COVID-19, para que le realice una evaluación del sentido del olfato mediante el test olfatorio Connecticut Chemosensory Clinical Research Center, de la calidad de vida mediante cuestionario SF-36 y de ciertas características sociosanitarias.
- Someterse a uno de los siguientes tratamientos durante 18 días:
 - Tratamiento A: lavados nasales con suero hipertónico (agua salada) con una concentración del 2,2% de sal
 - Tratamiento B: pulverización de principio activo en fosas nasales mediante cartucho presurizado.
- Posteriormente se le realizarán 6 sesiones de evaluación del sentido del olfato y de la calidad de vida a los 30, 60, 90, 120, 150 y 180 días.

ASPECTOS LEGALES

Los datos recabados en esta investigación serán incorporados a un fichero con titularidad de FUNDACIÓN UNIVERSIDAD SAN JORGE, necesario para la correcta gestión del Proyecto de Investigación y para redactar documentos científicos (artículos de revistas, comunicaciones en congresos...).

La información proporcionada por las pruebas tiene solo valor científico.

Los datos clínicos y personales del paciente serán confidenciales, y se le solicitará de forma expresa en la hoja de consentimiento informado que firme para que los investigadores del proyecto puedan utilizar los mismos para el desarrollo del estudio

Para garantizar el anonimato se utilizará el DNI del sujeto.

De acuerdo con lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, en cualquier momento usted puede ejercitar sus derechos al acceso, rectificación y cancelación de los datos, enviando una solicitud por escrito al correo electrónico más abajo indicados

CRITERIOS DE ABANDONO

La participación en el presente estudio es voluntaria y existe la posibilidad de abandonar el estudio en cualquier momento por voluntad propia

Para cualquier duda que pudiera surgir puede ponerse en contacto con:

Ernesto José Gardeta Torrodellas alu.91614@usj.es teléfono: 646 XX XX XX

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del PROYECTO: "Efectividad del lavado nasal con suero hipertónico (2,2%) para combatir la disfunción olfativa en pacientes con COVID-19: protocolo de ensayo clínico aleatorizado."

Yo, (nombre y apellidos del participante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He podido hablar con el responsable del proyecto Ernesto José Gardeta Torrodellas en caso de duda.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio: sí no (marque lo que proceda)

Acepto que los datos recogidos en este estudio sean incorporados en un fichero titularidad de FUNDACIÓN UNIVERSIDAD SAN JORGE, y puedan ser utilizados en futuras investigaciones y publicaciones científicas, siempre mediante procesos adecuados de disociación de los datos que impidan su identificación y soy consciente de que este consentimiento es revocable.

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del participante:

Fecha:

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado

Firma del Investigador:

Fecha:

COPIA CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del PROYECTO: "Efectividad del lavado nasal con suero hipertónico (2,2%) para combatir la disfunción olfativa en pacientes con COVID-19: protocolo de ensayo clínico aleatorizado."

Yo, (nombre y apellidos del participante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He podido hablar con el responsable del proyecto Ernesto José Gardeta Torrodellas en caso de duda.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio: sí no (marque lo que proceda)

Acepto que los datos recogidos en este estudio sean incorporados en un fichero titularidad de FUNDACIÓN UNIVERSIDAD SAN JORGE, y puedan ser utilizados en futuras investigaciones y publicaciones científicas, siempre mediante procesos adecuados de disociación de los datos que impidan su identificación y soy consciente de que este consentimiento es revocable.

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del participante:

Fecha:

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado

Firma del Investigador:

Fecha: