

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Título: CRIBADO DE POLIMORFISMOS
GENÉTICOS EN PACIENTES EN
TRATAMIENTO CON ESTATINAS,
COORDINADO POR EL COLEGIO OFICIAL
DE FARMACÉUTICOS DE LA REGIÓN DE
MURCIA
(ESTATIGEN)

Alumno: LÓPEZ ABELLÁN, MARÍA DOLORES

Tutor: GARCÍA MORANT, ALEJANDRO

Master Universitario en Gestión Sanitaria



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 2. TFM (Trabajo Fin de Máster)

Elche, a 25/06/2025

Nombre del tutor/a	Alejandro Garcia Morant
Nombre del alumno/a	María Dolores López Abellán
Tipo de actividad	Sin implicaciones ético-legales
Título del 2. TFM (Trabajo Fin de Máster)	Cribado de polimorfismos genéticos en pacientes en tratamiento con estatinas, coordinado por el Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Región de Murcia
Evaluación de riesgos laborales	No solicitado/No procede
Evaluación ética humanos	No solicitado/No procede
Código provisional	250618070638
Código de autorización COIR	TFM.MGS.AGM.MDLA.250618
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Cribado de polimorfismos genéticos en pacientes en tratamiento con estatinas, coordinado por el Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Región de Murcia** ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Jefe de la Oficina de Investigación Responsable
Vicerrectorado de Investigación y Transferencia

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/solicitud-de-evaluacion/tfg-tfm/>



ÍNDICE

1. Introducción y Antecedentes	Página 2
2. Hipótesis y Objetivos generales y específicos del estudio	Página 4
3. Aplicabilidad y utilidad de los resultados	Página 5
4. Diseño y Métodos	Página 6
5. Calendario previsto para el estudio	Página 14
6. Limitaciones y posibles sesgos del estudio	Página 15
7. Problemas éticos	Página 16
8. Presupuesto económico	Página 16
9. Bibliografía	Página 17
10. Información adicional (Anexos)	Página 20



1. Introducción y Antecedentes

Las enfermedades cardiovasculares representan la principal causa de muerte en los países occidentales, incluyendo España, donde causan el 28,3% de las defunciones (1). La dislipidemia (DL), un trastorno del metabolismo de los lípidos que altera las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas, es un factor de riesgo cardiovascular prevalente afectando al 50,3% de los adultos atendidos en atención primaria (2). El control adecuado de la DL es crucial para prevenir la enfermedad cardiovascular arteriosclerótica, ya que reduce significativamente la morbilidad y mortalidad cardiovascular, especialmente en personas con alto riesgo. En este contexto, las estatinas constituyen el tratamiento fundamental de las DL, al disminuir los niveles de colesterol en sangre y ser eficaces tanto en la prevención primaria como secundaria de la aterosclerosis coronaria, disminuyendo la progresión de la enfermedad y promoviendo su regresión (3). Aunque son eficaces, en un pequeño porcentaje de pacientes la adherencia es baja, principalmente debido al desarrollo de efectos secundarios, siendo los más frecuentes problemas relacionados con miopatías y mialgias pudiendo llegar a rabdomiólisis o necrosis muscular; junto con elevados valores de transaminasas y creatininfosfoquinasa (CPK) (4).

El efecto hipolipemiente de las estatinas está basado en la inhibición competitiva de la enzima hepática HMG-CoA reductasa, que desempeña un papel crucial en la síntesis hepática de colesterol. Este bloqueo reduce la síntesis de colesterol hepático y se estimula la expresión de receptores de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), facilitando un mayor aclaramiento del mismo en plasma.

Además, las estatinas consiguen descensos de los triglicéridos y ligeros incrementos del colesterol de lipoproteínas de alta densidad o HDL (5). Desde el desarrollo de la primera estatina, la mevastatina, en la década de 1970, varias estatinas han sido aprobadas: atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina (6). Aunque comparten actividad farmacológica, difieren en términos de farmacocinética y tolerabilidad individual (4). Tras su administración oral, las estatinas son absorbidas en el tracto gastrointestinal y transportadas al hígado a través de proteínas como OATP1B1, codificada por el gen SLCO1B1 (7). A nivel hepático, su metabolismo varía según su solubilidad: las estatinas lipofílicas (como atorvastatina, simvastatina y lovastatina) son metabolizadas principalmente

por la enzima CYP3A4/5 del sistema citocromo P450. En contraste, las estatinas hidrofílicas (como rosuvastatina y pravastatina) no utilizan prácticamente el citocromo P450 para su metabolización (8), eliminándose inalteradas en orina (7,9). Los metabolitos resultantes y una fracción de la estatina no metabolizada son excretados principalmente por la bilis y en menor medida por los riñones.

Esta variabilidad en la respuesta a las estatinas o la aparición de efectos secundarios está altamente correlacionada con la presencia de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) (7,10). Estos SNPs pueden afectar al metabolismo y/o transporte de las estatinas, causando diferencias en cómo los individuos metabolizan y responden a estos medicamentos (7,10). Los polimorfismos en los genes CYP3A5 y CYP3A4 pueden alterar su actividad enzimática, modificando la velocidad de metabolización de las estatinas y, por ende, su ventana terapéutica, aparenciendo problemas de efectividad y seguridad. La variante CYP3A5*3 (c.6986A>G en rs776746), presente aproximadamente en el 20% de la población europea, resulta en una reducción significativa o ausencia de la actividad enzimática de CYP3A5 demostrándose la alteración del metabolismo de atorvastatina, lovastatina y simvastatina (11). En el caso de CYP3A4 se han descrito dos variantes CYP3A4*1B (c.392A>G en rs2740574) y CYP3A4*22 (c.522-191C>T en rs35599367) que reducen su actividad enzimática, siendo CYP3A4*1B más estudiada (12) si bien tanto en el Grupo de Trabajo Neerlandés en Farmacogenética (DPWG) como el Consorcio de Implementación de la Farmacogenética Clínica (CPIC) no hay publicadas recomendaciones clínicas para estos polimorfismos a día de hoy (13). CYP2C9 es otra de las enzimas CYP450 más importantes y abundantes en hígado y que interviene en el metabolismo de las estatinas. Las variantes genéticas CYP2C9*2 (c.430C>T en rs1799853) y CYP2C9*3 (c.1075A>C en rs1057910) reducen su actividad enzimática, siendo CYP2C9*3 la más significativa. Se ha demostrado que los portadores de estas variantes tienen un mayor riesgo de efectos adversos, así se observó en pacientes con variante CYP2C9*3 tratados con rosuvastatina o fluvastatina (14,15) como recoge la guía clínica para estatinas del CPIC que recomienda modificación de las dosis en función de la variante genética del paciente (16).

El gen SLCO1B1, que codifica uno de los principales transportadores hepáticos de estatinas, es crucial en su comportamiento farmacocinético y farmacodinámico, y sus polimorfismos son indicadores importantes de la variabilidad en la respuesta a estos fármacos. La variante SLCO1B1*5 (c.521T>C; rs4149056) reduce la captación hepática de estatinas, aumentando su concentración en plasma y el riesgo de miopatías (17). Esta variante es común en nuestra población, con una frecuencia alélica del 15-20% en poblaciones europeas (18). Por otro lado, el gen ABCB1 codifica la glicoproteína P, crucial en la excreción de estatinas. Aunque este gen tiene varios SNP, entre ellos, el SNP ABCB1 c.3435C>T (rs1045642) es uno de los más estudiados. Este SNP influye en la capacidad de la glicoproteína P para dirigir la absorción de estatinas y aumentar el riesgo de toxicidades, como demostró un metaanálisis en pacientes tratados con atorvastatina (19). La prevalencia del alelo T de este SNP es del 40-60% en poblaciones europeas, y su impacto clínico se ha observado en la eficacia y seguridad del tratamiento con estatinas (18). En la última actualización de las guías clínicas del CPIC se recogen las recomendaciones para prescribir estatinas con recomendaciones para el genotipado del paciente y modificaciones de dosis prescritas del fármaco en función del polimorfismo para SLCO1B1 y ABCG2 (16).

2. Hipótesis y Objetivos generales y específicos del estudio.

La hipótesis del proyecto es que la incorporación a la práctica clínica de la identificación de polimorfismos en genes relacionados con el transporte y metabolismo de estatinas y su incorporación en pacientes tratados con este tipo de medicamentos permitirá individualizar las dosis, reduciendo los efectos adversos y mejorando el control lipídico en la población de la Región de Murcia.

a) Objetivo general

El objetivo general de este proyecto es mejorar la efectividad y seguridad del tratamiento con estatinas en la Región de Murcia mediante una aproximación

personalizada basada en el genotipado de los pacientes. Se busca identificar los polimorfismos genéticos relevantes que influyen en la respuesta individual al tratamiento con estatinas, con el fin de optimizar la terapia farmacológica, promover la adherencia al tratamiento y reducir los costes asociados a las terapias farmacológicas en la población de la Región.

b) Objetivos específicos

- Realizar el genotipado de polimorfismos en genes implicados en metabolismo y transporte de estatinas (SLCO1B1, ABCG2, CYP2C9, CYP3A4 y CYP3A5) y describir su frecuencia en una amplia cohorte de pacientes en tratamiento con este fármaco de la Región de Murcia.
- Investigar la relación entre los distintos genotipos responsables de los fenotipos farmacogenéticos y la respuesta individual al tratamiento con estatinas, incluyendo la aparición de efectos adversos y la efectividad del fármaco en términos analíticos.
- Determinar la variación en el grado de adherencia del paciente al tratamiento y su relación con los distintos genotipos responsables de los fenotipos farmacogenéticos.
- Considerar la importancia de la actuación del farmacéutico en el control de eficacia y seguridad de las estatinas conociendo la farmacogenética del paciente.

3. Aplicabilidad y utilidad de los resultados.

El conocimiento de estos polimorfismos genéticos permite una aproximación personalizada en el uso de estatinas, ajustando la elección y dosificación del medicamento para minimizar el riesgo de toxicidad y maximizar la eficacia. Por tanto, el genotipado de los pacientes en tratamiento y en aquellos que vayan a iniciar el tratamiento con estatinas puede ser una herramienta valiosa en la práctica clínica para alcanzar una terapia individualizada, permitiendo identificar a aquellos con mayor riesgo de efectos secundarios y optimizando la terapia. La farmacia

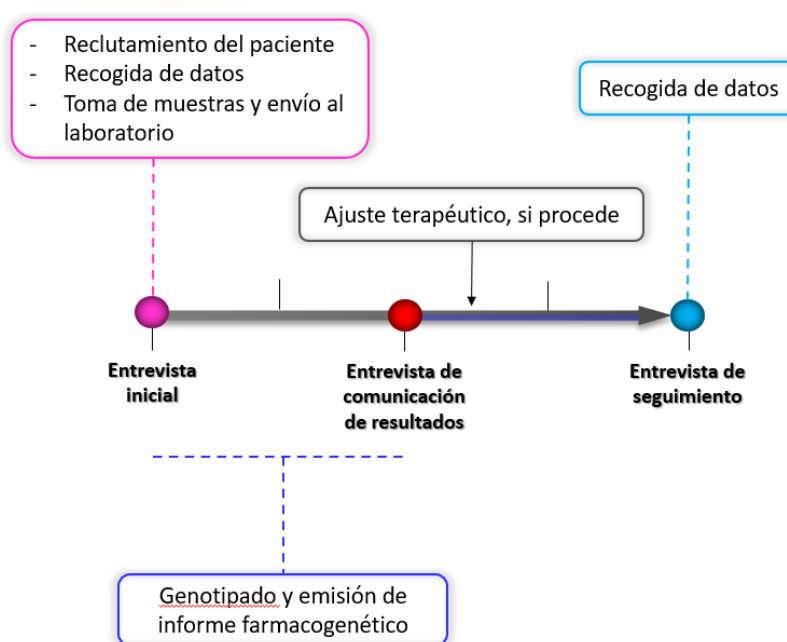
comunitaria se encuentra perfectamente posicionada para poder realizar estos cribados en la población diana por los altos conocimientos farmacológicos del farmacéutico, su fácil accesibilidad a la población y la red de farmacias interconectadas a través de la distribución farmacéutica.

4. Diseño y Métodos

a) Tipo de diseño y estudio

El proyecto ESTATIGEN consistirá en un estudio observacional de cohortes, prospectivo y de seguimiento de pacientes en tratamiento farmacológico. El reclutamiento y recogida de datos y muestras será realizado en distintas Oficinas de Farmacia de la Región de Murcia, bajo la coordinación directa del Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Región de Murcia. El procesamiento y el análisis de las muestras se realizará en el laboratorio de Biología Molecular del Hospital General Universitario Santa Lucía (Cartagena), bajo control facultativo.

Las tareas se realizarán siguiendo el siguiente diagrama, cuyos procedimientos se detallan en el apartado “Descripción de la intervención y seguimiento de los pacientes”.



b) Población de estudio

• Descripción de la muestra

Los pacientes se reclutarán en Oficinas de Farmacia de la Región de Murcia. Se seleccionarán entre 500 y 700 individuos de ambos sexos, mayores de edad, en tratamiento con estatinas.

• Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión serán pacientes en tratamiento con estatinas, mayores de 18 años y que firmen de manera voluntaria el consentimiento informado. Dentro de los criterios de exclusión estarán mujeres embarazadas, pacientes con insuficiencia renal y/o hepática grave o con dificultades de comprensión y/o de comunicación.

• Método de muestreo

Los sujetos serán reclutados en oficinas de Farmacia de la Región de Murcia entre aquellos pacientes que cumplan los criterios de participación en el estudio.

Una vez que el individuo haya firmado el documento de consentimiento informado del estudio y se haya verificado que cumple todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, se considerará que es elegible para ser incluido en el estudio.

Se le asignará a cada paciente un código numérico de manera consecutiva a medida que se incluyan en el estudio.

• Cálculo del tamaño de la muestra

Se utilizó la herramienta OpenEpi para el cálculo del tamaño muestral, que fue de entre 500 y 700 sujetos, en función de las diferentes frecuencias alélicas (MAF) de los polimorfismos en población española o, en su caso, de la población más parecida a esta. Se ha tenido en cuenta una tasa aproximada del 5% de incidencia de reacciones adversas musculares (miopatías/mialgias) en pacientes tratados con estatinas y un 15% de incidencia en portadores de polimorfismos según la guía

CPIC, aunque este último dato se refiere únicamente a polimorfismos en el gen SLCO1B1. Por tanto, en OpenEpi se definieron $p_1=0,05$ y $p_2=0,15$, con $\alpha=0,05$ bilateral ($Z_{1-\alpha/2}=1,96$) y potencia 80 % ($Z_{1-\beta}=0,84$).

En el caso de los polimorfismos que requieren un tamaño muestral demasiado elevado debido a su inferior frecuencia alélica, como los estudiados en el gen CYP3A4, si no se obtuvieran resultados significativos, el estudio se reducirá a una aproximación exploratoria.

c) Método de recogida de datos:

Se realizará la recogida de datos por medio de entrevistas con el paciente y se tomarán muestras de ADN de mucosa bucal para su análisis en el laboratorio. El procedimiento está desarrollado en el apartado “Descripción de la intervención y seguimiento de los pacientes”.

La recogida de datos se hará de forma electrónica a través de dos plataformas creadas para tal fin: una plataforma alojada en la página web del Instituto Murciano de Investigaciones Biosanitarias (IMIB) y otra en Nodofarma.

NodoFarma es una plataforma tecnológica que facilita a la farmacia comunitaria diferentes servicios de gestión, así como información clave para su actividad asistencial de forma que pasen de ser una red de farmacias a ser farmacias asistenciales en red. Ha sido desarrollada por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Gracias a la intervención del COFRM, ha sido posible crear en esta plataforma un formulario específico para el proyecto ESTATIGEN, en el que se registrarán los datos personales del paciente y se asignará un código anónimo de identificación. Los datos que se recogerán en esta plataforma son: nombre, apellidos, DNI, género, fecha de nacimiento, fecha del alta, código anónimo identificador del paciente, resultados bioquímicos de la última analítica a la que tenga acceso el paciente (incluyendo creatinina, CKD-EPI, GPT, GOT, CK, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol y triglicéridos), los fármacos que toma el paciente y sus problemas de salud. Una vez realizado el estudio genético, se

incluirán en esta plataforma los resultados de genotipo y fenotipo farmacogenético y la recomendación farmacoterapéutica.

Gracias a la colaboración del IMIB, se ha creado un formulario específico para el proyecto ESTATIGEN en la web del IMIB, donde se registrará al paciente con el código anónimo correspondiente y se cumplimentarán los datos del formulario de la escala de dolor Escala Visual Analógica (EVA), la escala de valoración de calidad de vida EuroQol-5D y la escala de Morisky-Green (MMAS) para evaluar la adherencia de los pacientes a su tratamiento. Una vez realizado el estudio genético, se incluirá en esta plataforma el informe farmacogenético del paciente.

d) Variables:

A continuación, se describen de forma detallada las variables principales y secundarias del estudio.

- **Variable principal**

- Genotipo y fenotipo farmacogenético

Para la clasificación de los pacientes según su fenotipo farmacogenético, se llevará a cabo el genotipado de los polimorfismos indicados en la tabla 2. Para ello, se realizará la extracción de ADN de mucosa bucal (kit QIAamp DNA Mini de Qiagen), cuantificación por espectrofotometría (NanoDrop 2000) y genotipado de SNPs por el método KASPar (Kompetitive Allele Specific PCR) de Biosearch Technologies, siguiendo el protocolo del fabricante en un termociclador en tiempo real (Applied Biosystems 7500 Fast). El sistema KASPar ha mostrado alta exactitud y reproducibilidad para genotipado de SNPs en estudios de farmacogenética.

Gen	Alelos
CYP2C9	*1, *2 (rs1799853), *3 (rs1057910)
SLCO1B1	*1, *5/*15 (rs4149056)
ABCG2	*1, rs2231142
CYP3A4	*1, *1B (rs2740574), *22 (rs35599367)
CYP3A5	*1, *3 (rs776746)

Tabla 2. Descripción de genes y alelos incluidos en el estudio.

- **Variables secundarias**

- Incidencia de síntomas musculares asociados a estatinas (miopatías/mialgias)

Esta es la medida clave de seguridad sobre la que se contrastará la influencia de los genotipos (portador versus no portador de polimorfismos). Este parámetro se evaluará mediante las escalas del dolor EVA y la escala de calidad de vida EuroQol-5D mediante una entrevista inicial entre el farmacéutico colaborador y el paciente. Se repetirá la evaluación durante la entrevista de seguimiento.

- Parámetros analíticos

Se solicitará al participante que facilite estos datos de forma voluntaria durante la entrevista inicial, tomándolos de la analítica más reciente de la que disponga, y se volverá a solicitar en la entrevista de seguimiento, si estuviera disponible. Se estudiará la asociación entre el fenotipo farmacogenético del paciente y los resultados del perfil lipídico (niveles de LDL-colesterol, colesterol total, HDL-colesterol y triglicéridos (mg/dL)), tanto el valor basal como el cambio absoluto y relativo tras la comunicación de los resultados del genotipado y ajuste terapéutico. El estudio de la asociación entre el fenotipo farmacogenético del paciente y su perfil lipídico permitirá explorar la influencia de polimorfismos genéticos en la eficacia al tratamiento. También se estudiarán los parámetros creatinina, CKD-EPI, GPT, GOT y CK.

- Proporción de pacientes con modificación de tipo o dosis de estatina atribuida al resultado del genotipado (ajuste terapéutico)

Se analizará también la asociación entre el ajuste terapéutico y la persistencia de efectos adversos, en los casos en los que sea posible el seguimiento del paciente.

- Adherencia al tratamiento

Se estudiará la asociación entre la presencia de polimorfismos genéticos en los genes a estudio y la adherencia al tratamiento con estatinas. Este parámetro se evaluará mediante la escala de Morisky-Green (MMAS) para evaluar la adherencia de los pacientes a su tratamiento.

- Otros datos demográficos y de salud del paciente: sexo, edad, tratamientos concomitantes a estatinas y problemas de salud del paciente.

e) Descripción de la intervención y seguimiento de los pacientes

El procedimiento del estudio seguirá los siguientes pasos:

- Reclutamiento de pacientes: entrevista inicial

Los pacientes serán reclutados en distintas Oficinas de Farmacia de la Región de Murcia, coordinados por el Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Región de Murcia. El farmacéutico comunitario colaborador presentará el proyecto al paciente y le ofrecerá la hoja de información al paciente y el consentimiento informado. En el caso de que el paciente quisiera participar, se realizará una entrevista inicial para la recogida de datos y la toma de una muestra de ADN bucal con hisopos de algodón.

- Registro de datos en las plataformas del IMIB y en Nodofarma Asistencial (NDFA)

En primer lugar, en la plataforma Nodofarma se registrarán los datos personales del paciente y se asociarán a un código anonimizador. En la plataforma del IMIB, se registrará al paciente con el código anónimo correspondiente.

- Envío de muestras al laboratorio

Las muestras serán identificadas con el código anónimo y los datos de la Oficina de Farmacia donde se ha recogido la muestra y se enviarán a través de la empresa de distribución HEFAME al laboratorio de Biología Molecular del Hospital General Universitario Santa Lucía, en Cartagena.

- Extracción de ADN y genotipado

Se realizará la extracción de ADN a partir de las muestras de mucosa bucal y se procederá al análisis genético de las muestras.

- Emisión de informe farmacogenético por parte del laboratorio y su registro en la plataforma IMIB

El laboratorio emitirá un informe farmacogenético con validación facultativa. Se registrará el informe en la plataforma del IMIB y se emitirá un aviso al farmacéutico solicitante.

- Registro del resultado del informe farmacogenético en la plataforma Nodofarma y emisión de un informe farmacoterapéutico por parte de los farmacéuticos colaboradores.

El farmacéutico solicitante registrará el resultado de genotipo y fenotipo farmacogenético del paciente en la plataforma Nodofarma. En la misma plataforma, registrará un informe farmacoterapéutico que incluirá recomendaciones de ajuste de

dosis y/o cambio a otro fármaco incluido en la práctica clínica habitual, en los casos en los que el paciente presente efectos adversos, asegure adherencia al tratamiento y sea portador de polimorfismos en los genes a estudio.

- Entrevista con el paciente para entrega de los resultados

El farmacéutico colaborador hará entrega al paciente del informe farmacoterapéutico, junto al informe farmacogenético de laboratorio, y le propondrá que lo entregue a su médico de Atención Primaria para la valoración personalizada del paciente. El farmacéutico colaborador realizará la labor de educación sanitaria pertinente.

- Entrevista de seguimiento con el paciente

El farmacéutico colaborador se pondrá en contacto con el paciente para realizar una entrevista de seguimiento 8 semanas después de la entrega de los resultados y, en aquellos casos en los que el médico de Atención Primaria lo haya considerado adecuado, se registrará la modificación de la terapia y nuevos datos de salud.

g) Estrategia de análisis

El análisis estadístico de los datos se llevará a cabo a través de la herramienta SNPStats (<https://www.snpsstats.net>), que permite analizar asociaciones genotipo-fenotipo de forma sencilla, a partir de los datos de genotipos de cada variante y las características clínicas de los pacientes, y el sistema calcula frecuencias alélicas y genotípicas y evalúa modelos genéticos usando regresión logística. Además, ofrece análisis de haplotipos, análisis multinivel y generación automática de gráficos de barra para visualizar la distribución de genotipos y curvas ROC para valorar la capacidad predictiva.

Para el análisis de asociaciones genotipo-fenotipo de los resultados del estudio ESTATIGEN, se importarán a SNPStats los datos emparejados por sujeto (basal y tras la recomendación farmacoterapéutica) incluyendo el genotipo de cada variante

(codificado según modelo dominante, recesivo o aditivo), la incidencia binaria de efectos adversos musculares y las medidas continuas de adherencia terapéutica y niveles de LDL-colesterol y otros parámetros del perfil lipídico. Tras verificar el equilibrio de Hardy–Weinberg y las frecuencias alélicas en el módulo de control de calidad, se realizarán regresiones logísticas para la variable respuesta principal (incidencia de efectos adversos) y regresiones lineales para las variables secundarias (adherencia y cambio de niveles en el perfil lipídico), ajustando por covariables como edad y sexo. Para evaluar cambios pareados de LDL se calculará la diferencia individual antes y después del seguimiento y se usará como variable continua en el análisis de regresión. SNPStats generará estimaciones de odds ratios, coeficientes β con sus intervalos de confianza al 95% y valores p, además de gráficos de distribución genotípica y boxplots, permitiendo una comprensión integrada de la influencia del genotipo en eficacia y seguridad.

h) Estrategia y descripción de la búsqueda bibliográfica

Para la preparación del proyecto, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en la base de datos Pubmed con las palabras clave “statins”, “screening” y “polimorphisms”. Se consultaron las guías del CPIC mencionadas anteriormente. Además, se realizó una consulta similar en las bases de datos Embase, Cochrane Library, Scopus, Web of Science y Google Scholar.

5. Calendario previsto para el estudio

Dada la disponibilidad de material, recursos humanos y las instalaciones necesarias para el desarrollo del proyecto, consideramos que este podría ser realizado en un plazo de 12 meses, de acuerdo al siguiente plan de trabajo, organizado por meses.

- Meses 1-3:
 - Reclutamiento de pacientes, toma de muestras y registro de datos en plataformas IMIB y Nodofarma.
 - Análisis genético de las muestras.

- Emisión de informe farmacogenético y registro de resultados en la plataforma IMIB.
- Meses 2-4:
 - Entrevistas con los pacientes para entrega de los resultados y envío de resultados al médico de Atención Primaria.
- Meses 3-5:
 - Entrevistas con los pacientes para realizar el seguimiento farmacoterapéutico.
- Meses 6-12:
 - Análisis estadístico de los resultados obtenidos.
 - Escritura y comunicación de resultados.

ACTIVIDADES	MESES											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Reclutamiento de pacientes												
Análisis molecular												
Comunicación de resultados												
Seguimiento del paciente												
Análisis estadístico de los resultados												
Escritura y comunicación de resultados												

6. Limitaciones y posibles sesgos del estudio

El estudio presenta varias limitaciones y fuentes potenciales de sesgo. La dependencia de datos de adherencia basados en autorreporte y dispensación farmacéutica puede sobrestimar el cumplimiento real, introduciendo sesgo de

información. La exclusión de pacientes con genotipado incompleto o elevado porcentaje de datos faltantes podría sesgar la muestra hacia individuos más adherentes o con mejor salud. Asimismo, la evaluación de efectos adversos musculares mediante cuestionarios y registros clínicos sin confirmación de marcadores bioquímicos puede generar clasificación errónea de casos leves, aunque se procurará que el paciente proporcione esta información. Por último, la fuerte correlación entre ciertos polimorfismos (linkage disequilibrium) y la posible presencia de polimorfismos no estudiados podrían confundir las asociaciones observadas, requiriendo análisis de haplotipos y ajuste riguroso por covariables clínico-demográficas.

Para el análisis más exhaustivo de las debilidades, amenazas, fortalezas y oportunidades del proyecto, se incluye en el apartado ANEXOS la matriz DAFO del mismo.

7. Problemas éticos

El estudio se llevará a cabo de conformidad con el presente protocolo y en estricto cumplimiento de la Guía de Buenas Prácticas Clínicas (BPC) del ICH (20) y de la normativa legal española aplicable (21, 22, 23), garantizando en todo momento la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los participantes, así como la integridad y calidad de los datos obtenidos, mediante la previa obtención del consentimiento informado y la supervisión continuada por el comité de ética y las autoridades competentes. Se adjunta en ANEXOS la hoja de información al paciente y el consentimiento informado.

El proyecto está pendiente de valoración por el Comité de Ética de investigación con medicamentos del IMIB.

8. Presupuesto económico

La fuente de financiación del proyecto ESTATIGEN es una ayuda intramural IMIB 2023 en la modalidad de proyectos de Investigación en Atención Primaria. El

presupuesto del proyecto es 25.000 euros, que se distribuirán de la siguiente manera:

Concepto	Justificación	Coste por paciente	Total (700 pacientes)
Material fungible	Hisopos bucales	0,20 euros	140 euros
	Kit de extracción de ADN Qiagen DNA mini	6 euros	4200 euros
	Sondas KASPAR (genotipado)	5 euros	3500 euros
Servicios y plataformas	Compensación económica a farmacéuticos colaboradores, sin intervención	20 euros	12600 euros
	Compensación económica a farmacéuticos colaboradores, con intervención (70 pacientes estimados)	40 euros	2800 euros
	Cuaderno de recogida de datos IMIB	204 euros	204 euros
TOTAL			23444 euros

Para los farmacéuticos participantes está contemplado un pago de 20 euros por paciente en el cribado y 20 euros más por cada paciente al que se le haga seguimiento.

9. Bibliografía

1. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. Año 2018. Nota de prensa publicada 19/12/2019. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np896.pdf>
2. Cinza Sanjurjo S, Llisterri Caro JL, Barquilla García A, Polo García J, Velilla Zancada S, Rodríguez Roca GC, et al., Investigadores del estudio IBERICAN. Descripción de la muestra, diseño y métodos del estudio para la identificación de la

población española de riesgo cardiovascular y renal (IBERICAN). Medicina de Familia SEMERGEN. 2020;46:4–15.

3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al., ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41:111– 88.

4. Arrigoni, E., Del Re, M., Fidilio, L., Fogli, S., Danesi, R., & Di Paolo, A. (2017). Pharmacogenetic Foundations of Therapeutic Efficacy and Adverse Events of Statins. International Journal of Molecular Sciences, 18(1), 104.

5. Istvan, E. S., & Deisenhofer, J. (2001). "Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase." Science, 292(5519), 1160-1164.

6. Kei A.A., Filippatos T.D., Elisaf M.S. The safety of ezetimibe and simvastatin combination for the treatment of hypercholesterolemia. Exp. Opin. Drug Saf. 2016;15:559–569

7. Tornio, A., & Backman, J. T. (2020). "Effect of Pharmacogenetics on the Pharmacokinetics of Statins." Clinical Pharmacokinetics, 59(3), 309-336.

8. Base de datos Pharmgkb. <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA145011112>. Consultada 10/06/2024.

9. Hu, M.; Tomlinson, B. Evaluation of the pharmacokinetics and drug interactions of the two recently developed statins, rosuvastatin and pitavastatin. Exp. Opin. Drug Metab. Toxicol. 2014, 10, 51–65.

10. Mega J.L., Morrow D.A., Brown A., Cannon C.P., Sabatine M.S. Identification of genetic variants associated with response to statin therapy. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2009;29:1310–1315.

11. Kivistö, K.T.; Niemi, M.; Schaeffeler, E.; Pitkälä, K.; Tilvis, R.; Fromm, M.F.; Schwab, M.; Eichelbaum, M.; Strandberg, T. Lipid-lowering response to statins is affected by CYP3A5 polymorphism. Pharmacogenetics 2004, 14, 523–525

12. Kajinami, K.; Brousseau, M.E.; Ordoas, J.M.; Schaefer, E.J. CYP3A4 genotypes and plasma lipoprotein levels before and after treatment with atorvastatin in primary hypercholesterolemia. Am. J. Cardiol. 2004, 93,104–107

13. Zubiaur P, Benedicto MD, Villapalos-García G, Navares-Gómez M, Mejía-Abril G, Román M, Martín-Vílchez S, Ochoa D, Abad-Santos F. SLCO1B1 Phenotype and

CYP3A5 Polymorphism Significantly Affect Atorvastatin Bioavailability. J Pers Med. 2021,11, 204

14. Lin, J.; Zhang, Y.; Zhou, H.; Wang, X.; Wang, W. CYP2C9 genetic polymorphism is a potential predictive marker for the efficacy of rosuvastatin therapy. Clin. Lab. 2015, 61, 1317–1324.

15. Buzková, H.; Pechandová, K.; Danzig, V.; Vareka, T.; Perlik, F.; Zak, A.; Slanar, O. Lipid-lowering effect of fluvastatin in relation to cytochrome P450 2C9 variant alleles frequently distributed in the Czech population. Med. Sci. Monit. 2012, 18, 512–517

16. Base de datos Pharmgkb The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for SLCO1B1, ABCG2, and CYP2C9 and statin-associated musculoskeletal symptoms. Consultada 10/06/2024.

17. Ramsey, L. B., Johnson, S. G., Caudle, K. E., Haidar, C. E., Voora, D., Wilke, R. A., & Klein, T. E. (2014). "The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy: 2014 update." Clinical Pharmacology & Therapeutics, 96(4), 423-428.

18. dbSNP: Database for Single Nucleotide Polymorphisms (NCBI). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>

19. Su, J., Xu, H., Yang, J., Yu, Q., Yang, S., Zhang, J., Yao, Q., Zhu, Y., Luo, Y., Ji, L., Zheng, Y., & Yu, J. (2015). ABCB1 C3435T polymorphism and the lipid-lowering response in hypercholesterolemic patients on statins: a meta-analysis. Lipids in Health and Disease, 14, 122. DOI 10.1186/s12944-015-0114-2.

20. International Council for Harmonisation. ICH Harmonised Guideline: Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2). Geneva: ICH; 2016.

21. Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica. BOE núm. 159, de 4 de julio de 2007.

22. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano. BOE núm. 293, de 5 de diciembre de 2015.

23. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. BOE núm. 294, de 6 de diciembre de 2018.

10. Información adicional (Anexos)

ANEXO - HOJA DE INFORMACIÓN PARA PARTICIPANTES EN ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN CON MUESTRAS

Título del estudio: Cribado de polimorfismos genéticos en pacientes en tratamiento con estatinas en la Región de Murcia

Investigador Principal, servicio/unidad y centro: María Jesús Rodríguez Arcas, Secretaria del Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Región de Murcia.

Promotor/financiador: Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia (FFIS)

Nº de versión y fecha: 1.0 01/06/2025

INTRODUCCIÓN

Considerando la enfermedad o proceso que usted padece, nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio en el que se le invita a participar. Nuestra intención es que reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Antes de decidir si quiere participar o no, le rogamos lea detenidamente este documento que incluye la información sobre este proyecto. Puede formular todas las preguntas que le surjan y solicitar cualquier aclaración sobre cualquier aspecto del mismo. Nosotros le aclararemos las dudas que puedan surgir en cualquier momento. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

El proyecto cuenta con el informe favorable de un Comité de Ética de la Investigación acreditado en España.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

PROPÓSITO Y PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO:

El metabolismo de los fármacos es muy variable entre individuos. La habilidad de los individuos de metabolizar con más rapidez fármacos depende principalmente del perfil genético. Así, pacientes con alteraciones en la expresión de ciertas enzimas pueden presentar una eliminación disminuida o aumentada del fármaco, generando el fracaso terapéutico, riesgo de intoxicaciones y efectos adversos.

Las isoenzimas polimórficas del citocromo P450 (CYP), sobre todo CYP2C9, CYP3A4 y CYP3A5, así como de las proteínas transportadoras codificadas por los genes SLCO1B1 y ABCB1, son las responsables del metabolismo y eliminación de las estatinas. Los pacientes con ciertas variantes o alelos en los genes que codifican estas isoenzimas pueden tener una eficacia reducida o una mayor toxicidad de ciertos medicamentos. Dichas variaciones genéticas conducen a distintos grados en la funcionalidad de las mismas, pudiéndose encontrar en la población:

- **Función lenta:** homocigotos para el alelo mutado. Exhiben un aumento sustancial en la exposición y las reacciones adversas a ciertos medicamentos.

- **Función intermedia:** heterocigotos para el alelo mutado. Exhiben un ligero aumento en la exposición y las reacciones adversas a ciertos medicamentos.
- **Función normal:** ausencia de variaciones en el gen. Genotipo más común entre la población, dado que conserva los dos alelos intactos.
- **Función aumentada:** homocigotos para el alelo mutado. Dichos pacientes suelen tener niveles más bajos de respuesta, debido a un metabolismo aumentado del fármaco.

La detección de los polimorfismos mencionados entre la población tratada con estatinas es muy importante para evitar la intolerancia y la resistencia al tratamiento, lo que podría mejorar los resultados de los pacientes y reducir los costes sanitarios.

Objetivos:

1. Describir la frecuencia alélica de polimorfismos en genes implicados en metabolismo y transporte de estatinas (SLCO1B1, ABCG2, CYP2C9, CYP3A4 y CYP3A5) en una amplia cohorte de pacientes de la Región de Murcia.
2. Relacionar los efectos adversos derivados del tratamiento con estatinas con los distintos genotipos responsables de los fenotipos farmacogenéticos.
3. Relacionar la eficacia del tratamiento con los distintos genotipos responsables de los fenotipos farmacogenéticos, en términos analíticos.
4. Determinar la variación en el grado de adherencia del paciente al tratamiento y su relación con los distintos genotipos responsables de los fenotipos farmacogenéticos.
5. Considerar la importancia de la actuación del farmacéutico en el control de eficacia y seguridad de las estatinas conociendo la farmacogenética del paciente.

Para la realización del estudio, se compararán los efectos adversos, eficacia y adherencia al tratamiento que presentan los pacientes tratados con estatinas, en función de su genotipo. Para ello, será necesario la realización de una entrevista inicial con el paciente con el fin de registrar el tratamiento farmacológico, los problemas de salud que padece, la adherencia al tratamiento, la eficacia del mismo y los parámetros clínicos disponibles. Se llevará a cabo la toma de una muestra yugal para su genotipificación. La duración del estudio es de 12 meses.

PROCEDIMIENTOS DE OBTENCIÓN DE MUESTRAS, MOLESTIAS Y POSIBLES RIESGOS:

Algunas de las muestras se obtienen durante el seguimiento habitual de su enfermedad o proceso; otras son solicitadas porque son necesarias para cumplir con los objetivos de este estudio. A continuación, le explicamos cuáles son y los riesgos asociados a los procedimientos utilizados para su obtención:

Se obtendrán una muestra salival. Para ello, se frotará un hisopo estéril en la mucosa yugal, a la altura del carrillo. Esta prueba no le ocasionará ninguna molestia.

Las muestras y los datos asociados se mantendrán bajo las condiciones de seguridad adecuadas y se garantiza que los sujetos no podrán ser identificados a través de medios considerados razonables por personas distintas a las autorizadas.

Es posible que sea necesario algún dato o muestras adicionales. En ese caso, su farmacéutico se pondrá en contacto con usted para solicitarle de nuevo su colaboración. Se le informará de los motivos y se le solicitará de nuevo su consentimiento (ver opción sí/no al final de la hoja).

BENEFICIOS ESPERADOS:

Se busca identificar los polimorfismos genéticos relevantes que influyen en la respuesta individual al tratamiento con estatinas, con el fin de optimizar la terapia farmacológica, promover la adherencia al tratamiento y reducir los costes asociados a las terapias farmacológicas en la población de la Región.

No percibirá ningún beneficio económico por la donación de las muestras y la cesión de los datos proporcionados, ni tendrá derechos sobre posibles beneficios comerciales de los descubrimientos que puedan conseguirse como resultado de la investigación efectuada.

LUGAR DE ANÁLISIS Y ALMACENAMIENTO DE LAS MUESTRAS:

Durante el desarrollo del estudio sus muestras pueden ser analizadas en diversos laboratorios y se mantendrán almacenadas durante 3 meses, en previsión de que fuera necesario repetir algún análisis adicional relacionado con los objetivos del estudio. Durante este proceso el responsable de las muestras será el investigador/promotor del proyecto. Este periodo podrá extenderse en el caso de que usted consienta expresamente la cesión de sus muestras para otros estudios de interés en investigación biomédica.

INFORMACIÓN SOBRE EL DESTINO DE LAS MUESTRAS Y USO FUTURO

Una vez finalizado el estudio, las muestras sobrantes serán destruidas, a no ser que usted consienta expresamente su cesión para otros estudios de interés en investigación biomédica.

DERECHO DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Si cambiara de opinión en relación con la donación de las muestras biológicas y la cesión de los datos proporcionados, tiene derecho a solicitar su destrucción o anonimización, a través de su farmacéutico/investigador/investigador principal de la colección/ biobanco. No obstante, debe saber que los datos que se hayan obtenido en los análisis realizados hasta ese momento podrán ser utilizados para los fines solicitados y podrán conservarse en cumplimiento de las obligaciones legales correspondientes.

CONFIDENCIALIDAD/PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES:

Sus muestras estarán asociadas a un código alfanumérico (codificadas) favoreciendo la disociación. Se entiende por disociación al dato no asociado a una persona identificada o identificable mediante un código que permite la operación inversa. Sólo personal autorizado, es decir, el investigador principal o investigadores colaboradores del estudio podrá relacionar la información derivada de los análisis realizados con información sobre su identidad.

A este estudio les son plenamente de aplicación la Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre, de Protección de datos de carácter Personal y garantía de los derechos digitales y el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD). Por ello, es importante que conozca la siguiente información:

- Sus datos personales serán tratados con la finalidad indicada en el documento objeto de firma y serán conservados durante los años necesarios para cumplir con la normativa vigente aplicable.
- El Responsable del Tratamiento es el Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Región de Murcia, C/ Jaime I

el Conquistador, 30008 Murcia, correo electrónico colegio@cofrm.com.

- La base jurídica que legitima el tratamiento es su consentimiento.
- Normativa aplicable: *Reglamento (UE) n 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014 , sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE; Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y Garantía de los Derechos Digitales, Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; Ley 44/ Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de ordenación de las profesiones sanitarias, así como la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, de autonomía del paciente, y demás legislación vigente en materia sanitaria.*
- Sus datos no serán cedidos, salvo en los casos obligados por Ley o en casos de urgencia médica. No obstante, en todo momento podrá revocar el consentimiento prestado, así como ejercer sus derechos de **acceso, rectificación, supresión, oposición, limitación del tratamiento y portabilidad**, en la medida que sean aplicables, a través de comunicación escrita al Responsable del Tratamiento de la siguiente manera **concretando su solicitud, junto con su DNI o documento equivalente:**
 - **Investigador Principal del estudio:** María Jesús Rodríguez Arcas.
 - **Domicilio:** Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Región de Murcia, Calle Jaime I el Conquistador. 30008, Murcia.
- Asimismo, le informamos de la posibilidad de presentar una reclamación ante la Agencia Española de Protección de Datos (C/Jorge Juan, 6 Madrid 28001) www.agpd.es

El acceso a su información personal quedará restringido al médico/farmacéutico del estudio/colaboradores, Autoridades Sanitarias en materia de inspección, al Comité Ético de Investigación Clínica, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no se incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica.

A partir de dichos datos se podrán elaborar comunicaciones científicas para ser presentadas a congresos o revistas científicas siempre manteniendo en todo momento la confidencialidad de sus datos de carácter personal.

Se le informa que de conformidad a lo previsto en la Disposición adicional decimoséptima de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y garantía de los derechos digitales, así como del artículo 89 del Reglamento (UE) 2016/679, en el caso que con sus datos se lleve a cabo un tratamiento con fines de investigación en salud pública y, en particular, biomédica se procederá a:

- Realizar una evaluación de impacto que determine los riesgos derivados del tratamiento en los supuestos previstos en el artículo 35 del Reglamento (UE) 2016/679 o en los establecidos por la autoridad de control. Esta evaluación incluirá de modo específico los riesgos de reidentificación vinculados a la anonimización o pseudoanonimización de los datos.
- Someter la investigación científica a las normas de calidad y, en su caso, a las directrices internacionales sobre buena práctica clínica.

- Adoptar, en su caso, medidas dirigidas a garantizar que los investigadores no acceden a datos de identificación de los interesados. En el supuesto de que no pueda garantizarse esta separación entre los datos y el investigador, se le garantiza un compromiso expreso de confidencialidad por parte del investigador, así como de no realizar ninguna actividad de reidentificación. Se adoptarán medidas de seguridad específicas para evitar la reidentificación y el acceso de terceros no autorizados.

IMPLICACIONES DE LA INFORMACIÓN OBTENIDA AL ANALIZAR LAS MUESTRAS

El objetivo del estudio es analizar el impacto de la información genética obtenida en la toma de decisiones clínicas en la Región de Murcia, incluyendo ajustes en el tratamiento farmacológico y seguimiento de la tolerabilidad y efectividad del mismo.

Los resultados farmacogenéticos obtenidos serán emitidos en un informe que le será proporcionado por su farmacéutico responsable de la recogida de su muestra, junto a una recomendación de cambio de tratamiento, en caso de que sea necesario, que deberá llevar a su médico de Atención Primaria. Si este decide hacer un cambio en el tratamiento, su farmacéutico le realizará un seguimiento para comprobar la seguridad y eficacia del mismo.

INVESTIGACIONES FUTURAS

Autorizo la posible reutilización de datos personales con fines de investigación en materia de salud y biomédica para finalidades o áreas de investigación relacionadas con este estudio.



ANEXO - HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: Cribado de polimorfismos genéticos en pacientes en tratamiento con estatinas en la Región de Murcia

Investigador Principal, servicio/unidad y centro: María Jesús Rodríguez Arcas, Secretaría del Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Región de Murcia.

Promotor/financiador: COFRM / IMIB

Datos del participante/paciente Nombre

Investigador o persona que proporciona la información Nombre:

1. He leído, he sido informado y comprendo el contenido de la presente hoja de Información, lo que acredito con mi firma en prueba de mi consentimiento en todo lo que en ella se contiene.
2. Entiendo que mi participación es voluntaria y gratuita y comprendo que puedo solicitar la revocación de este consentimiento en cualquier momento, sin tener que ofrecer explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos presentes y/o futuros.
3. Consiento a ser contactado en el caso de necesitar más información o muestras biológicas adicionales.

SI

NO

4. Consiento ceder el excedente de mis muestras para su utilización en otros estudios de interés en investigación biomédica.

SI

NO

Teléfono de contacto:

e-mail de contacto:

Fecha:

Firma del Participante/paciente

Fecha:

Firma del Investigador o persona que proporciona la información

REVOCACION DEL CONSENTIMIENTO

Yo, D/Dña
revoco el consentimiento prestado en fecha y no deseo continuar participando en el estudio
“Cribado de polimorfismos genéticos en pacientes en tratamiento con estatinas en la
Región de Murcia”

Fecha: Firma del Participante/paciente

Fecha: Firma del Investigador o persona que proporciona la información



ANEXO – Matriz DAFO del proyecto ESTATIGEN

- Debilidades (D):

- ✓ Posible sesgo por autoinforme de adherencia al tratamiento.
- ✓ Falta de confirmación bioquímica en algunos casos de efectos adversos.
- ✓ Dificultades logísticas en el seguimiento y recolección de datos en múltiples farmacias.
- ✓ Genotipado limitado a ciertos SNPs, sin abordar otros posibles influyentes.

- Amenazas (A):

- ✓ Falta de implicación o cooperación por parte de médicos de atención primaria.
- ✓ Baja aceptación de la farmacogenética por parte de pacientes o profesionales.
- ✓ Posibles retrasos en el análisis genético por saturación del laboratorio.
- ✓ Cuestiones éticas o de protección de datos que podrían ralentizar el estudio.

- Fortalezas (F):

- ✓ Coordinación con el Colegio Oficial de Farmacéuticos, garantizando apoyo logístico.
- ✓ Diseño prospectivo y realista, con intervención directa en farmacias comunitarias.
- ✓ Uso de plataformas tecnológicas (Nodofarma e IMIB) que permiten trazabilidad y seguridad de los datos.
- ✓ Aplicación clínica inmediata y potencial para personalizar tratamientos con estatinas.

- Oportunidades (O):

- ✓ Posibilidad de integración futura en protocolos de atención primaria personalizados.
- ✓ Ampliación del modelo a otras regiones o medicamentos con base genética.
- ✓ Promoción de la farmacia comunitaria como agente activo en salud pública.
- ✓ Captación de financiación adicional si se demuestra eficacia clínica y económica.

