



ORDEN PRE/1905/2017, de 3 de noviembre, por la que se dispone la publicación del convenio de colaboración entre el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud y la Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Aragón, para la realización del proyecto AWHS-2: Antorcha.

Inscrito en el Registro General de Convenios con el núm. 2017/7/0143 el convenio de colaboración suscrito, con fecha 21 de septiembre de 2017, por la Directora-Gerente del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud y el Director Ejecutivo de la Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Aragón, y de conformidad con lo dispuesto en los artículos 32 de la Ley 1/2011, de 10 de febrero, de Convenios de la Comunidad Autónoma de Aragón y 13 del Decreto 57/2012, de 7 de marzo, del Gobierno de Aragón, por el que se regula el Registro General de Convenios de la Comunidad Autónoma de Aragón, he resuelto:

Ordenar la publicación del citado convenio que figura como anexo de esta orden, en el "Boletín Oficial de Aragón".

Zaragoza, 3 de noviembre de 2017.

**El Consejero de Presidencia,
VICENTE GUILLÉN IZQUIERDO**

**ANEXO
CONVENIO DE COLABORACIÓN ENTRE EL INSTITUTO ARAGONÉS DE CIENCIAS DE
LA SALUD Y LA FUNDACIÓN INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA ARAGÓN
PARA LA REALIZACIÓN DEL PROYECTO AWHS-2: ANTORCHA**

REUNIDOS

En Zaragoza, a 21 de septiembre de 2017.

Por el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Dña. Sandra García Armesto en su calidad de Directora Gerente del mismo, en virtud de las facultades conferidas en el artículo 70 de la Ley 6/2002, de 15 de abril, de Salud de Aragón, y autorizada para su suscripción por acuerdo del Gobierno de Aragón de fecha 19 de septiembre de 2017.

Por la Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Aragón, D. Óscar Paúl Sainz en su calidad de Director Ejecutivo del mismo, en virtud de las facultades conferidas por su Patronato en reunión de fecha 27 de octubre de 2014.

El Gobierno ha autorizado la celebración de este convenio según Acuerdo de su Consejo celebrado el día 19 de septiembre de 2017,

EXPONEN

Primero.— Que el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, en adelante IACS, se crea como entidad de Derecho Público adscrita al Departamento responsable de Salud y dotada de personalidad jurídica y patrimonio propio, y plena capacidad para el cumplimiento de los fines de colaboración en el desarrollo de los servicios del Sistema de Salud de Aragón, mediante la formación de los recursos humanos, el fomento de la investigación, la asesoría y cooperación y el aumento del conocimiento sobre la salud de la población y sus determinantes (artículo 64 de la Ley de la Ley 6/2002, de 15 de abril, de Salud de Aragón).

La misión del IACS es potenciar la gestión del conocimiento, entendida como la gestión del capital intelectual (tácito o explícito) del Servicio Aragonés de Salud (en adelante SALUD) para identificar, crear, almacenar, transmitir y utilizar de forma eficiente el conocimiento individual y colectivo de los profesionales y otros trabajadores para resolver problemas, mejorar la atención e innovar servicios. Con fecha 14 de noviembre de 2003 el IACS y el SALUD firmaron un convenio Marco de Colaboración que regula sus relaciones.

Segundo.— Con fecha 27 de octubre de 2014 fue firmado Acuerdo fundacional entre el Departamento de Sanidad, Bienestar Social y Familia del Gobierno de Aragón, el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, el Servicio Aragonés de Salud y la Universidad de Zaragoza para la creación de la Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón).

Que con fecha 6 de mayo de 2015 el IIS Aragón obtiene la acreditación como Instituto de Investigación Sanitaria conforme a lo establecido en el Real Decreto 339/2004, de 27 de fe-



brero, del Ministerio de Sanidad y Consumo, con objeto de desarrollar e integrar armónicamente la investigación básica y aplicada, clínica y de salud pública, potenciando la investigación traslacional en el contexto del Complejo Hospitalario constituido por el Hospital Universitario Miguel Servet y el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa así como en el ámbito de los centros de atención primaria del SALUD y Centros de la UNIZAR y el IACS, a efectos de Innovación, Desarrollo e Investigación Biomédica.

Tercero.— Que el Departamento de Salud y Consumo del Gobierno de Aragón y la Fundación Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC) firmaron convenio de colaboración el 1 de octubre de 2008 con el fin de desarrollar el Estudio de Salud de los Trabajadores de Aragón. Dicho convenio fue extinguido el 19 de diciembre de 2012.

Que el 1 de enero de 2013 la Fundación CNIC y el Departamento firmaron un Segundo convenio de colaboración con el fin de desarrollar el Estudio de Salud de los Trabajadores de Aragón (en adelante, estudio “AWHS”) cuya vigencia se extendía hasta el 31 de diciembre de 2015.

Que con fecha 24 de abril de 2015 se firmó Acuerdo para la finalización del segundo convenio de colaboración entre el Departamento de Sanidad, Bienestar Social y Familia del Gobierno de Aragón y la Fundación Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III.

Cuarto.— Que recientemente el proyecto AWHS-2: Antorcha (From the Aragon Workers’ Health Study to the Quest for Promoters of Cardiovascular Healthy Aging) ha recibido financiación por parte del Instituto de Salud Carlos III (expediente PIE16/00022) dentro del Programa de Proyectos de Investigación de Excelencia para el periodo 2017-2019, siendo la entidad beneficiaria la Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Aragón.

Que dicho proyecto propone la continuación del estudio AWHS en su vertiente cardiometabólica, siendo el Departamento de Sanidad del Gobierno de Aragón y el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) los titulares de las muestras y los datos recogidos durante el estudio hasta el 31 de diciembre de 2014 y el Departamento de Sanidad del Gobierno de Aragón a partir de dicha fecha en adelante.

Para el desarrollo de dicho proyecto, en fecha 18 de enero de 2017 su investigador principal, D. Fernando Civeira Murillo, realizó solicitud al IACS para que, en el marco de una serie de premisas, éste realice las gestiones para que el proyecto AWHS-2: Antorcha disponga de aquellos datos necesarios procedentes del proyecto AWHS para la consecución de sus objetivos sin coste para el Departamento ni para el IACS.

Quinto.— Que las partes, tienen necesidad de concretar las relaciones que han de regir la ejecución de dicho proyecto.

Por ello proceden a la firma del presente convenio específico, en base a los siguientes,

ACUERDOS

Primero.— *Objeto.*

El presente convenio Específico de Colaboración tiene por objeto regular las condiciones de la colaboración entre ambas partes suscribientes para la ejecución del proyecto AWHS-2: Antorcha por la Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Aragón.

Segundo.— *Compromisos de las partes.*

La Fundación IIS Aragón asumirá las siguientes obligaciones:

1. El IIS Aragón a través de los investigadores del proyecto AWHS-2: Antorcha se compromete a incluir en la aplicación ARASIS, de la que el IACS es propietario, los datos generados durante el proyecto, de acuerdo con la redacción adjunta en anexo 1. La titularidad de dichos datos corresponde al IIS Aragón.

2. Las muestras y los datos asociados a esas muestras identificados en el anexo 2, se emplearán en régimen de biobanco, para lo cual el Investigador Principal del proyecto solicitará la incorporación de la colección al Biobanco del Sistema de Salud de Aragón (BSSA), del que el IACS es titular, firmándose el correspondiente acuerdo. El procesamiento y almacenamiento de las muestras se someterá a los protocolos y normas que se incluyen como anexo 2 al convenio.

3. Que los costes de desarrollo del aplicativo ARASIS para implementar las funcionalidades necesarias para el desarrollo del proyecto serán con cargo al presupuesto del mismo, sin coste alguno para el IACS, incluyendo el emparejamiento “muestra-datos asociados”.



4. Le corresponderá al Investigador Principal del proyecto asegurarse que las modificaciones propuestas en la aplicación ARASIS sean autorizadas por el IACS, que deberá responder en un plazo menor a 5 días. Todos los desarrollos que se realicen en ARASIS pasarán a integrarse en el software original, sin que ello origine coste para el IACS.

5. Que en las publicaciones derivadas del proyecto de investigación AWHs-2: Antorcha, el IACS y el Biobanco del Sistema de Salud de Aragón (BSSA) figurarán en los agradecimientos.

6. Los datos que se introduzcan en la aplicación ARASIS durante el desarrollo del proyecto AWHs 2: Antorcha, así como el uso, tratamiento y almacenamiento de los mismos por el grupo investigador, deberán cumplir con la normativa vigente y la Fundación IIS Aragón mantendrá al IACS libre de todo tipo de responsabilidad derivada de tales circunstancias.

El IACS asumirá las siguientes obligaciones:

1. Realizar las gestiones para que el proyecto AWHs-2: Antorcha disponga de aquellos datos necesarios procedentes del proyecto AWHs, para la consecución de sus objetivos sin coste para el Departamento ni para el IACS.

2. Otorgar una licencia de uso del software propietario "ARASIS", para el proyecto AWHs2: Antorcha, durante la duración del mismo, gratuita, no sublicenciable, y condicionada al cumplimiento de las condiciones establecidas en el presente convenio. Dicha licencia será para uso únicamente del investigador principal, o quien designe, dentro del marco de dicho proyecto.

3. Asumir los costes de alojamiento, copias de seguridad y dominio propio. A esto se le añadirá el coste de las tareas de mantenimiento mínimo del aplicativo ARASIS, siendo el importe máximo de dicho mantenimiento de 1.000 €/año.

Tercero.— *Cláusula de encargado de tratamiento.*

De conformidad con lo dispuesto en el artículo 12 de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos (LOPD) y con el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, de Desarrollo Reglamentario de la LOPD, ambas partes manifiestan que cumplen con la citada normativa y con las medidas de seguridad dispuestas en el artículo 9 de la LOPD.

Concretamente y en la medida en que durante la relación existente entre las partes traten datos personales alojados en ficheros responsabilidad de la otra parte, se comprometen a cumplir con las obligaciones expresamente dispuestas en el artículo 12.2 de la LOPD, concretamente a que únicamente tratarán los datos conforme a las instrucciones del responsable del fichero, que no los aplicará o utilizará con fin distinto al que figure en el contrato o convenio firmado entre las partes, ni los comunicará, ni siquiera para su conservación, a otras personas.

Del mismo modo, y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 12.3, ambas partes se comprometen a que una vez finalizada la relación, los datos de carácter personal deberán ser destruidos de forma segura o devueltos a la otra parte, al igual que cualquier soporte o documentos en que conste algún dato de carácter personal objeto del tratamiento.

Cuarto.— *Comisión de seguimiento.*

En el marco del presente convenio se creará una comisión de seguimiento, constituida por dos representantes de cada entidad, designados por las partes firmantes del convenio. Esta comisión tendrá como función velar por el buen desarrollo del mismo y resolver las dudas y controversias que puedan surgir en aplicación e interpretación del mismo.

Quinto.— *Vigencia.*

El presente convenio extenderá su vigencia hasta la finalización del proyecto AWHs-2: Antorcha (30 de junio 2020). No obstante, y con carácter previo a la finalización de dicho periodo, las partes firmantes podrán acordar de mutuo acuerdo su prórroga por un periodo de hasta cuatro años adicionales o su extinción, detallando los objetivos específicos y las aportaciones de cualquier tipo que correspondan, conforme al artículo 49 de la Ley 40/2015, de 1 de octubre, de Régimen Jurídico del Sector Público.

Sexto.— *Resolución.*

El presente convenio podrá quedar resuelto por las siguientes causas:

- 1.º Incumplimiento de los compromisos recogidos en el presente convenio.
- 2.º Cambio de destino del objeto del convenio sin el consentimiento expreso y por escrito del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.
- 3.º Cambio de destino del objeto del convenio sin el consentimiento expreso y por escrito de la Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Aragón.



Séptimo.— *Marco jurídico.*

El presente convenio tiene naturaleza administrativa, regulándose por las estipulaciones recogidas en el mismo, así como, en todo aquello que le resulte de aplicación, por lo previsto en el texto refundido de la Administración de la Comunidad Autónoma de Aragón, aprobado por Decreto Legislativo 2/2000, de 3 de julio, del Gobierno de Aragón, en la Ley 1/2011, de 10 de febrero, de Convenios de la Comunidad Autónoma de Aragón, y en la Ley 40/2015, de 1 de octubre, de Régimen Jurídico del Sector Público.

Octavo.— *Jurisdicción.*

Las dudas y controversias que puedan surgir con motivo de la interpretación y aplicación del presente convenio, y que no puedan ser resueltas de mutuo acuerdo por las partes, se resolverán por el Consejero del Departamento responsable de Salud, y en su caso de conformidad con las normas aplicables en Derecho, y ante los órganos de la Jurisdicción Contencioso-administrativa con sede en Zaragoza.

Y para que conste a los efectos oportunos, en prueba de conformidad, las partes arriba indicadas firman el presente convenio de colaboración.



Anexo 1

Proyecto 2ª Fase del Aragon Workers' Health Study (AWHS-2): ANTORCHA

Introducción

Antecedentes.

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la primera causa de muerte en todo el mundo, pero hay diferencias sustanciales en prevalencia y mortalidad entre países (1-3). España, un país mediterráneo con menor prevalencia de la enfermedad coronaria (CHD) en comparación con otros países occidentales (4-7), tiene una alta prevalencia paradójicamente de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, incluyendo dislipidemia, hipertensión y tabaquismo (5,6,8-11).

Además, España está experimentando una grave epidemia de sobrepeso/obesidad (12,13) lo que probablemente influirá en la tasa de ECV y otras patologías relacionadas con la obesidad. Las razones de la discrepancia entre el perfil de factores de riesgo y la incidencia de la ECV en España no están claras y precisan de estudios adicionales para su esclarecimiento (14). Es clave entender cómo un aumento en toda la población en adiposidad afecta a la aterosclerosis y a la ECV en general en un país occidental con relativamente baja ECV ya que las estrategias de diagnóstico y prevención pueden ser substancialmente diferentes a otros países con mecanismos de enfermedad y factores de riesgo diferentes. Los avances recientes en la genómica, bioquímica y técnicas de imagen proporcionan una oportunidad única de entender la relación entre los factores de riesgo y la ECV clínica y subclínica a nivel de población.

Los factores genéticos y ambientales asociados a la presencia y la progresión de la aterosclerosis subclínica en poblaciones mediterráneas con alta prevalencia de factores de riesgo todavía están muy poco explorados, especialmente en poblaciones de mediana edad que pueden haber desarrollado enfermedad subclínica.

Con el objetivo general de conocer los factores genéticos y ambientales que contribuyen al inicio y progresión de los factores de riesgo cardiovascular y a la arteriosclerosis subclínica se diseñó en 2008 e inició en febrero de 2009 el estudio denominado "Aragon Workers' Health Study" (AWHS). Se trata de estudio longitudinal de cohorte para analizar la evolución de los factores de riesgo y la arteriosclerosis en varones de mediana edad en España.

El estudio incluyó la evaluación basal de los factores de riesgo cardiovascular, conservación de sangre, DNA y orina, estudio ecográfico de carótidas, aorta, iliacas y femorales, y detección de calcio coronario en una cohorte de casi 6000 personas,

trabajadores de la factoría General Motors España de Figueruelas en Zaragoza, España. Junto a la evaluación basal, se realizó una evaluación clínica anual, y recogida de muestras clínicas de forma bianual (14). Todos los procedimientos del estudio fueron estandarizados, validados de forma externa, y siguieron un protocolo previamente aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA). Todos los participantes dieron su consentimiento por escrito al protocolo antes de cualquier procedimiento del estudio.

Situación actual del AWHS:

Disponemos de la información clínica, muestras biológicas y metadatos asociados de la cohorte de voluntarios de 5679 trabajadores de General Motors, obtenidos de forma longitudinal, con periodicidad variable, desde el 26 de febrero de 2009 hasta el 31 de diciembre de 2015. La titularidad de dichas muestras y datos recogidos durante el estudio AWHS hasta el 31 de diciembre de 2014, corresponde al Departamento de Sanidad del Gobierno de Aragón y el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) de forma conjunta. Y al Departamento de Sanidad del Gobierno de Aragón le corresponde la titularidad de las muestras y datos recogidos a partir de dicha fecha en adelante. El Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS) es el depositario y gestor de las muestras y datos correspondientes al Gobierno de Aragón, así como el propietario de la aplicación informática ARASIS, que permite su gestión por parte del IACS, siendo el encargado del almacenamiento y exportación de dichos datos.

Los datos y muestras son los siguientes:

- Muestras biológicas almacenadas en régimen de custodia en el nodo del Hospital Universitario Miguel Servet del Biobanco del Sistema de Salud de Aragón (BSSA): DNA, sangre total, suero, plasma, orina.

- Datos asociados almacenados y gestionados a través del programa informático ARASIS:

- Antecedentes patológicos, consumo de fármacos, datos de los reconocimientos anuales de medicina laboral preventiva (Biometría): peso, talla, índice de masa corporal, perímetro de cintura, presión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardiaca.
- Resultados de los análisis de hematología, bioquímica general, orina y otros especiales.
- Sub-cohorte de imagen: 2667 trabajadores, de 40 a 59 años de edad, estudiados en la unidad de seguimiento del AWHS en el HUMS, en su primera revisión (V1) durante los años 2011 a 2014, en una única visita que ofrecía: Datos de los



cuestionarios de estilo de vida; tabaquismo, actividad física y sedentarismo, cantidad y calidad de sueño, estrés laboral y factores psicosociales, alimentación, electrocardiograma, índice tobillo/brazo (ITB, únicamente de los primeros 1000 trabajadores visitados), acelerometría 3D de 7 días consecutivos (únicamente de 600 trabajadores visitados), ecografía vascular 2D-3D-HD: carótidas, ilíacas, femorales, TACMD coronario (n=2200), score cálcico coronario.

El estudio AWHs-2: ANTORCHA

El presente proyecto de investigación (AWHS-2: ANTORCHA) es la continuación del proyecto AWHs que ha tenido un periodo de 1 año de ralentización por motivos económicos durante el año 2016. AWHs-2: ANTORCHA está centrado en la prevención cardiovascular y sus factores de riesgo y ha recibido recientemente financiación por parte del Instituto de Salud Carlos III.

Investigadores Principales

- Fernando Civeira Murillo, investigador principal y coordinador del comité científico y de publicaciones
- José Antonio Casasnovas Lenguas, investigador principal y coordinador del comité ejecutivo

Investigadores jefes de grupo colaboradores

- Victor Alcalde Lapiedra
- José Miguel Arbonés Mainar
- Eladio Domínguez
- Angel Luis García Otín
- Ignacio Giménez López
- Estíbaliz Jarauta Simón
- Montserrat León Latre
- José María Marín Trigo
- Rocío Mateo Gallego
- Miguel Pocoví Mieras
- Luis Moreno Aznar
- Jesús de la Osada
- José Puzo Foncillas
- María José Rabanaque Hernández

Comité Científico

- Fernando Civeira Murillo, coordinador
- José Antonio Casasnovas Lenguas
- Eladio Domínguez Murillo
- Montserrat León Latre
- Miguel Pocoví Mieras
- María José Rabanaque Hernández

Comité ejecutivo

- José Antonio Casasnovas Lenguas, coordinador
- Victor Alcalde Lapiedra
- Fernando Civeira Murillo
- Eladio Domínguez Murillo
- Rocío Mateo Gallego
- Miguel Pocoví Mieras
- José Puzo Foncillas
- María José Rabanaque Hernández

Objetivos

1. Definir los estilos de vida, otros factores ambientales, y marcadores bioquímicos asociados al desarrollo de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y dislipemia.
2. Definir situaciones metabólicas vinculadas a un riesgo aumentado de arteriosclerosis clínica y/o clínica.
3. Establecer la variación genética que predispone al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2
4. Establecer el valor de las placas femorales en la predicción de ECV.
5. Establecer los factores basales asociados con la progresión o estabilización de la enfermedad subclínica, y los asociados con la pared arterial normal durante el seguimiento.
6. Definir la relación entre calcio coronario y el calcio aórtico, carotídeo y femoral.
7. Conocer la frecuencia de fármaco-prevención de enfermedad cardiovascular (ECV); la adherencia al tratamiento y los factores asociados a dicha adherencia; comparar los resultados obtenidos con lo observado en población general y analizar su efectividad sobre el control de los factores de riesgo cardiovascular y sobre resultados finales (eventos cardiovasculares y muertes por ECV).



8. Conocer la morbimortalidad de la cohorte AWHs, tanto en trabajadores activos como jubilados, desde el comienzo del estudio.

Investigadores

Responsables de objetivos

Montserrat León: objetivo 1

José A Casanovas: objetivo 2

Miguel Pocoví: objetivo 3

Fernando Civeira: objetivos 4, 5 y 6

María José Rabanaque: objetivos: 7 y 8

Material y métodos

Objetivos 1 y 2:

Conocer y valorar la evolución del riesgo cardiometabólico teórico en base al seguimiento del: estado ponderal, metabolismo lipídico, resistencia a la insulina, incidencia de diabetes, metabolismo del hierro, metabolismo tiroideo, y metabolismo paratiroideo.

Base de datos basales de todos los sujetos del AWHs con los datos asociados a la ecografía vascular basal y calcio coronario: historia médica personal y familiar, lípidos, bioquímica, biometría, metabolismo hidrocarbonado, factores de riesgo clásicos.

Recogida de esos mismos datos de forma prospectiva tras solicitar la firma de la adenda al consentimiento informado, extracción de muestra sanguínea para nuevos análisis clínicos y alicuotado:

- Cohorte AWHs completa: en el Servicio de Prevención de GM y en su laboratorio de análisis clínicos concertado.
- Subcohorte de imagen: en la unidad de seguimiento AWHs, en el HUMS y en su laboratorio central.
- Jubilados: en la unidad de seguimiento AWHs, en el HUMS y en su laboratorio central.

Objetivo 3

Se seleccionarán 100 sujetos entre 40-59 años sanos desde el punto de vista cardiovascular y sus factores de riesgo y que permanecen sanos durante el seguimiento.

Se seleccionarán 100 sujetos entre 40-59 años sanos desde el punto de vista cardiovascular y sus factores de riesgo, y que durante el seguimiento hayan desarrollado diabetes.

Utilizando Next Generation Sequencing (NGS) se realizará un análisis del exoma a todos los sujetos seleccionados con una cobertura útil de las regiones diana de 20X. Se llevará a cabo un análisis bioinformático de los resultados de la secuenciación, anotando las variantes detectadas, identificación y priorización de genes candidatos responsables de la patología diabética comparando los resultados de individuos que permanecieron sanos y los que desarrollaron diabetes durante este periodo de seguimiento. Las variantes que resulten significativas serán validadas en otras muestras independientes de la misma cohorte mediante secuenciación por Sanger.

Objetivos 4 y 5

Base de datos basales de todos los sujetos del subestudio de imagen con los datos asociados a la ecografía vascular basal y calcio coronario.

Los datos basales asociados incluirán: historia médica personal y familiar, lípidos, metabolismo hidrocarbonado, factores de riesgo clásicos.

Eventos mayores: Coronarios, cerebro-vasculares, aorta y EEII desde la eco hasta 31 diciembre 2016

Definición de evento cardiovascular: el compuesto por cardiopatía coronaria (muerte coronaria, síndrome coronario agudo que requirió hospitalización y revascularización coronaria por angina); accidente cerebrovascular (ictus mortal y no mortal, accidente isquémico transitorio y revascularización carotídea); arteriopatía periférica (revascularización arterial de extremidades inferiores); aneurisma aórtico: reparación quirúrgica o endovascular.

Cálculo tamaño muestral. Las mediciones de línea de base se registraron en casi 3000 hombres de la edad media de la AWHS durante 2011-13, por lo que tendremos más de 15.000 hombres / años de seguimiento, con suficiente potencia (esperamos 1% de eventos CVD por año de seguimiento) que nos permitirá claramente lograr los objetivos incluidos en apartado 1.

Ecografía de seguimiento

Se realizará en aquellos sujetos con datos basales de imagen. Calculamos unos 2520 sujetos a lo largo de tres años: 840 al año, durante 2017, 18 y 19. Calculamos una pérdida de sujetos en torno al 10% con respecto a la ecografía basal.

La ecografía vascular se realizará con los territorios carotídeo y femoral, y seguirá el mismo protocolo de realización, lectura y almacenaje que la ecografía basal (15).

La realización de la segunda ecografía se realizará por el mismo personal, mismo ecógrafo y misma técnica que la ecografía basal (16).



La lectura de la ecografía se realizará con el mismo protocolo y los investigadores responsables de la lectura serán ciegos con respecto a los resultados de la lectura de la ecografía basal.

Los datos de las mediciones se expresarán como media \pm desviación estándar para las variables numéricas con una distribución normal y se analizarán con la prueba t de Student, mientras que aquellas sin distribución normal se expresarán como mediana y rango intercuartílico analizándose con el test U de Mann-Whitney. Las variables cualitativas se expresarán en porcentaje y se analizarán mediante el test χ^2 . Para la comparación de variables categóricas no dicotómicas se utilizará los test de ANOVA y Kruskal-Wallis.

Objetivo 6

Se seleccionarán aleatoriamente 200 sujetos con estudio basal de calcio coronario con y sin calcio en arterias coronarias y se repetirá a lo largo de 2017 la presencia de calcio coronario por TAC así como su asociación con calcio en carótidas y femorales por TAC.

Objetivos 7 y 8

Se estudiará la frecuencia de fármaco-prevención de enfermedad cardiovascular (ECV), la adherencia al tratamiento y los factores asociados a dicha adherencia, y comparar los resultados obtenidos con lo observado en población general. En primer lugar, se realizará un estudio descriptivo sobre consumo de fármacos preventivos de la ECV y se analizará la prevalencia e incidencia del consumo, para el total de fármacos y para cada uno de los subgrupos farmacológicos y principios activos. También se evaluará la adherencia y la persistencia al tratamiento preventivo para la ECV. Se compararán los resultados con los datos obtenidos en población general y en otros estudios. Los datos de consumo de fármacos se obtendrán de la base de datos de recetas del sistema público (Farmasalud) gestionada por el SALUD.

Por otra parte, se pretende analizar la efectividad del fármaco-prevención sobre el control de los factores de riesgo cardiovascular y explorar la efectividad en resultados finales (eventos cardiovasculares y muertes por ECV). Para ello, se considera fundamental disponer de información sobre resultados finales, es decir eventos CV y muertes por esta causa, para: conocer su frecuencia; estudiar su asociación con factores de riesgo; identificar factores pronósticos y estudiar la efectividad del tratamiento, no sólo en el control de factores de riesgo, sino en los términos que interesan al paciente y a la sociedad. Esto requiere un seguimiento a medio y largo plazo de la cohorte para lo que resulta imprescindible, por una parte, la incorporación en el seguimiento de las bases de

datos clínicos informatizadas para identificar eventos (fundamentalmente CMBD, OMI y bases de datos de urgencias) y por otra, disponer de la información sobre fallecimientos y sus causas. Esta información debería recopilarse desde el primer año en el que se inició el estudio, 2009, y en el futuro disponer de la información anualmente. Los datos de mortalidad serían suministrados por la Dirección General de Salud Pública y los de CMBD, OMI y urgencias por el Departamento de Sanidad del Gobierno de Aragón.

Logística

Se proponen siete áreas de trabajo, que llamaremos “secciones”, en el nuevo AWHS-2: ANTORCHA que, aunque totalmente interrelacionadas entre sí, tienen personalidad y funcionamientos independientes.

- Sección 1: Datos clínicos GM España

Objeto: Cohorte AWHS en activo (n=4000)

Tarea: Seguimiento clínico, analítico, consumo de medicamentos, vigilancia de la morbi-mortalidad. Prospectivo.

Medios: Consulta Servicio Médico GM España

Responsable: Víctor Alcalde

- Sección 2: Datos clínicos Jubilados

Objeto: Cohorte AWHS no en activo (n=1800)

Tarea: Seguimiento clínico, analítico, consumo de medicamentos, vigilancia de la morbi-mortalidad. Prospectivo.

Medios: Consulta AWHS en Hospital Universitario Miguel Servet

Responsable: José Antonio Casasnovas

La metodología de la recogida de los datos clínicos se detalla en las referencias 14 y 16

- Sección 3. Datos bioquímicos cohorte

Objeto: Cohorte AWHS (n=5800).

Tarea: Seguimiento de parámetros metabolismo lipídico, hidrocarbonado, Fe, función renal y hepática de toda la cohorte cada dos años (17). Periodos: años 17-18; y 18-19

Medios: Laboratorio concertado por GM España (trabajadores en activo) y en Hospital Universitario Miguel Servet (trabajadores no en activo).

Responsable: José Puzo

- Sección 4. Biobanco

Objeto: Cohorte AWHS (n=5800).

Tarea: Recogida a lo largo de los próximos 3 años de DNA, suero y plasma durante el periodo: años 17-19



Medios: Las muestras procederán del Laboratorio concertado por GM España (trabajadores en activo) y en Hospital Universitario Miguel Servet (trabajadores no en activo). Las muestras se prepararán y conservarán en el nodo del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) del Biobanco del Sistema de Salud de Aragón (BSSA),

Responsable: Miguel Pocoví

-Sección 5. Imagen vascular.

Objeto: Cohorte AWHS con imagen basal (n=2800).

Tarea: Realización de ecografía carótida y femoral durante el periodo: años 17-19

Medios: Laboratorio de imagen del AWHS en el Hospital Universitario Miguel Servet. Ecógrafo Philips.

Responsable: Fernando Civeira

-Sección 6. Consumo de fármacos y eventos cardiovasculares durante seguimiento

Objeto: Cohorte AWHS (n=5800).

Tarea: Recopilar información sobre consumo de fármacos, utilización de recursos sanitarios y morbimortalidad cardiovascular.

Medios: Servicio Médico GM España, Unidad de Medicina Preventiva Universidad de Zaragoza, Dirección General de Salud Pública y Departamento de Sanidad del Gobierno de Aragón

Responsable: María José Rabanaque

-Sección 7. Base de datos

Objeto: Cohorte AWHS (n=5800).

Tarea: Almacenado de toda la información clínica, bioquímica, genética, de muestras, eventos e imagen.

Medios: Programa informático ARASIS propiedad del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud y diseñado para el proyecto AWHS. La gestión de datos y muestras de la cohorte AWHS se ha realizado hasta la actualidad con aplicaciones vía WEB 2.0 mediante el sistema ARASIS por la empresa Infozara. Objetivos

1. Una única base de datos alimentada con los datos de las distintas "secciones" del proyecto AWHS-2: ANTORCHA y verificada por los comités científico y ejecutivo. Los datos de dicha base de datos se almacenarán en un servidor.

2. Autonomía de funcionamiento en la entrada de datos sin requerimientos externos imprescindibles

3. Inclusión de datos centralizada mediante ARASIS

Responsable: Eladio Domínguez Murillo

-Sección 8. Almacén de datos

Objeto: Cohorte AWHS (n=5800).

Tarea: Exportación de datos (mínimo de forma anual) desde la base de datos en ARASIS, corrección de errores, remisión de los datos “limpios” a la base de datos en ARASIS. Medios: Archivo Excel con los datos procedentes de ARASIS a final de cada año. Ese archivo contendrá únicamente los datos que sean necesarios para los objetivos de los proyectos de investigación en marcha. Objetivos

1. Un único almacén de datos anual.
2. Corrección de errores anual
3. Controlado por los comités científico y ejecutivo
4. Dando servicio a los investigadores responsables de proyectos

Responsable: Rocío Mateo Gallego

Cronograma

1. Definir objetivos y grupos participantes: diciembre 2016
2. Conformación definitiva de comités y aceptación de cargos y objetivos: enero 2017
3. Reunión comité ejecutivo: segunda semana de enero
4. Presentación proyecto a CEICA, solicitando nombre de los participantes: enero 2017
5. Comité científico y de publicaciones: reuniones mensuales. Aprobación de política de publicaciones en la reunión de enero 2017
6. Contratación de personal. Convocatoria Enero 2017. Contratación Febrero 2017
7. Comienzo de visitas clínicas Marzo 2017

Confidencialidad

Para asegurar la confidencialidad de cada individuo se utilizarán códigos especiales de identificación en las bases de datos. A los nombres y apellidos tendrán acceso únicamente los investigadores del estudio cuando sea imprescindible para llevar a cabo los procedimientos de seguimiento. Las personas con acceso a dicha información estarán limitadas a las personas encargadas del seguimiento. Se utilizan contraseñas personales para poder acceder a las bases de datos. Los registros de papel se mantienen en un lugar cerrado y protegido y con acceso limitado al personal del estudio. En la información del estudio, comunicaciones o artículos científicos nunca podrá aparecer información que pueda ser relacionada con individuos concretos.

Conflicto de interés

Ninguno de los investigadores participantes en el estudio declara conflicto de interés alguno para la realización del presente proyecto de investigación.



El proyecto AWHs-2: ANTORCHA cuenta con financiación estable desde 2017 hasta diciembre 2019 con Proyecto PIE16/00022 de la Convocatoria de Proyectos de Excelencia del Instituto de Salud Carlos III dentro del programa Acción Estratégica en Salud 2016.

Bibliografía

1. Institute of Medicine (US) Committee on Preventing the Global Epidemic of Cardiovascular Disease: Meeting the Challenges in Developing Countries, Fuster V, Kelly BB, editors. Promoting Cardiovascular Health in the Developing World: A Critical Challenge to Achieve Global Health. In. 2010/10/15 ed. Washington, DC: National Academies Press (US); 2010.
2. Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000;355(9205):675-87.
3. Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M, et al. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000;355(9205):688-700.
4. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24(11):987-1003.
5. Villar Alvarez F, Banegas Banegas JR, Donado Campos JM, Rodríguez Artalejo F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España. Informe SEA 2003. Madrid: Sociedad Española de Arteriosclerosis; 2003.
6. Villar Alvarez F, Banegas Banegas JR, Donado Campos JM, Rodríguez Artalejo F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España. Informe SEA 2007. Madrid: Sociedad Española de Arteriosclerosis; 2007.
7. Marrugat J, Elosua R, Martí H. [Epidemiology of ischaemic heart disease in Spain: estimation of the number of cases and trends from 1997 to 2005]. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(4):337-46.
8. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. [Cardiovascular risk factors in Spanish population: metaanalysis of cross-sectional studies]. *Med Clin (Barc)* 2005;124(16):606-12.
9. Gabriel R, Alonso M, Segura A, et al. Prevalence, geographic distribution and geographic variability of major cardiovascular risk factors in Spain. Pooled analysis of data from population-based epidemiological studies: the ERICE Study. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:1030-40.
10. Grau M, Elosua R, Cabrera de Leon A, et al. [Cardiovascular risk factors in Spain in the first decade of the 21st Century, a pooled analysis with individual data from 11 population-based studies: the DARIOS study]. *Rev Esp Cardiol* 2011;64(4):295-304.
11. Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillon P, Villar Alvarez F, Banegas JR. [Critical review and proposals for improvement of the health information systems on cardiovascular diseases in Spain]. *Med Clin (Barc)* 2008;131(8):302-11.
12. Camara AD, Spijker JJ. Super size Spain? A cross-sectional and quasi-cohort trend analysis of adult overweight and obesity in an accelerated transition country. *J Biosoc Sci* 2010;42(3):377-93.
13. Schroder H, Elosua R, Vila J, Martí H, Covas MI, Marrugat J. Secular trends of obesity and cardiovascular risk factors in a Mediterranean population. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15(3):557-62.
14. Casasnovas JA, Alcaide V, Civeira F, Guallar E, Ibañez B, Borreguero JJ, Laclaustra M, León M, Peñalvo JL, Ordovás JM, Pocovi M, Sanz G, Fuster V. Aragon workers' health study--design and cohort description. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012;19:12:45.

15. Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, Ibañez B, López-Melgar B, Laclaustra M, Oliva B, Mocoroa A, Mendiguren J, Martínez de Vega V, García L, Molina J, Sánchez-González J, Guzmán G, Alonso-Farto JC, Guallar E, Civeira F, Sillesen H, Pocock S, Ordovás JM, Sanz G, Jiménez-Borreguero LJ, Fuster V. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation*. 2015;131(24):2104-13.
16. Laclaustra M, Casasnovas JA, Fernández-Ortiz A, Fuster V, León-Latre M, Jiménez-Borreguero LJ, Pocovi M, Hurtado-Roca Y, Ordovas JM, Jarauta E, Guallar E, Ibañez B, Civeira F. Femoral and Carotid Subclinical Atherosclerosis Association With Risk Factors and Coronary Calcium: The AWHS Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(11):1263-74.
17. Saravia G, Civeira F, Hurtado-Roca Y, Andres E, Leon M, Pocovi M, Ordovas J, Guallar E, Fernandez-Ortiz A, Casasnovas JA, Laclaustra M. Glycated Hemoglobin, Fasting Insulin and the Metabolic Syndrome in Males. Cross-Sectional Analyses of the Aragon Workers' Health Study Baseline. *PLoS One*. 2015;10(8):e0132244.
18. Ledesma M, Hurtado-Roca Y, Leon M, Giraldo P, Pocovi M, Civeira F, Guallar E, Ordovas JM, Casasnovas JA, Laclaustra M. Association of ferritin elevation and metabolic syndrome in males. Results from the Aragon Workers' Health Study (AWHS). *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(5):2081-9.



Anexo 2. Compromisos específicos relativos al procesamiento de las muestras y datos asociados a las mismas.

Cada una de las partes realizará las siguientes aportaciones:

- Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Aragón, a través del proyecto ANTORCHA:
 1. El personal técnico para la recepción, procesamiento, alícuotado y registro en la base de datos ARASIS de las muestras de sangre y sus derivados. Asimismo, realizará la determinación de la concentración del DNA extraído por IACS, almacenamiento a -80°C y registro en la base de datos. También se ocupará de la preparación y envío de muestras para su cesión durante la duración del proyecto. Durante las actividades el personal técnico en ningún caso actuará como un agente o empleado del BSSA o del IACS, ni adquirirán ningún derecho laboral.
 2. Entrega a BSSA de un ejemplar original de los consentimientos informados firmados por cada participante en el estudio.
 3. Material fungible necesario para preparar y almacenar 2 alícuotas de 1 mL de plasma, 2 alícuotas de 1 mL de suero y un tubo de sangre para determinación de metales presentes en sangre.
 4. Los siguientes datos clínicos asociados a cada muestra: Sexo, edad, año de nacimiento, etnia, tabaco, peso, altura, cintura, antecedentes personales de enfermedad cardiovascular, diabetes, HTA, nombre de enfermedades que padecen. Así como la fecha de obtención de la muestra.
 5. Durante la duración del estudio la Fundación IIS Aragón facilitará al Biobanco del Sistema de Salud de Aragón (BSSA) un espacio de laboratorio adicional para el procesamiento de las muestras. Asimismo facilitará un espacio adecuado y con capacidad para instalar el sistema de gestión de alarmas empleado por el BSSA, para instalar los dos ultracongeladores adicionales.

- El Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, a través del BSSA del que es titular:
 1. El personal técnico contratado por la Fundación IIS Aragón para el procesamiento de las muestras tendrá acceso al equipamiento e instalaciones del BSSA, y contará con el asesoramiento técnico de su personal. No obstante, de forma general, el procesamiento de estas muestras se realizará en el espacio adicional facilitado por la Fundación, en el que se instalará la centrífuga y el resto de material necesario procedentes del estudio AWHs-1, suficiente para llevar a cabo todos los procedimientos de recepción, procesamiento, almacén y cesión de las muestras.
 2. Extracción de DNA de todas las muestras de sangre, aportando el personal técnico y los consumibles necesarios.
 3. Gestión del sistema de control de alarmas de los ultracongeladores, mantenimiento de los mismos y disponibilidad de ultracongeladores de back-up y resolución de incidencias. Sondas y módem necesarios.
 4. Reparación de los equipos propiedad de IACS que sean necesarios para el procesamiento y almacenamiento de las muestras.
 5. Cesión sin cargo de costes de una alícuota de 3µg de DNA, previa solicitud de cesión de muestras al BSSA. Las muestras de DNA se irán entregando al

- proyecto Antorcha conforme se vayan extrayendo, previamente a su primera congelación.
6. El BSSA promoverá la cesión de las muestras almacenadas, teniendo en cuenta y no perjudicando los intereses del estudio ANTORCHA y sus investigadores participantes. Las muestras cedidas incluirán un conjunto mínimo de datos, que aparece indicado en el apartado 4 de las aportaciones que realizará la Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Aragón y que estará especificado asimismo en el acuerdo de incorporación de la colección al BSSA.
 7. El BSSA promoverá que los solicitantes de muestras accedan a datos adicionales a través de colaboraciones científicas con los investigadores del estudio ANTORCHA.