



ORDEN de 14 de noviembre de 2008, del Vicepresidente del Gobierno, por la que se dispone la publicación del Convenio de colaboración, entre el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III y la Comunidad Autónoma de Aragón, para el desarrollo del estudio de la salud de trabajadores de Aragón.

Inscrito en el Registro General de Convenios, con el núm. h2c14n0027 el Convenio de colaboración suscrito, con fecha 1 de octubre, por el Director Gerente de la Fundación y la Consejera de Salud y Consumo del Gobierno de Aragón, y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 8.2 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, he resuelto:

Ordenar la publicación del citado Convenio en el «Boletín Oficial de Aragón».
Zaragoza, 14 de noviembre de 2008.

**El Vicepresidente del Gobierno,
JOSÉ ÁNGEL BIEL RIVERA**

**CONVENIO DE COLABORACIÓN ENTRE EL DEPARTAMENTO DE SALUD Y CONSUMO
DEL GOBIERNO DE ARAGÓN Y LA FUNDACIÓN CENTRO NACIONAL
DE INVESTIGACIONES CARDIOVASCULARES CARLOS III PARA EL DESARROLLO
DEL ESTUDIO DE LA SALUD DE TRABAJADORES DE ARAGÓN**

En la ciudad de Madrid, a 1 de octubre de 2008.

De una parte:

Don Francisco de Paula Rodríguez Perera, Director Gerente de la Fundación Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III, con competencias para el presente acto mediante Poder otorgado por el Patronato de la Fundación en la reunión celebrada el 29 de noviembre de 2004. Elevados a escritura pública ante el Notario de Madrid, don Joaquín Corell Corell, el 13 de diciembre de 2004, número 118. Inscritos en el Registro del Protectorado de Fundaciones por Resolución de 17 de diciembre de 2004. (En adelante, la «Fundación»)

De otra parte:

De otra parte doña Luisa María Noeno Ceamanos, Consejera del Departamento de Salud y Consumo del Gobierno de Aragón, Presidenta del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, y Presidenta del Consejo de Dirección del Servicio Aragonés de Salud, actuando en nombre y representación de la Administración Autonómica y por las facultades conferidas por la Ley 6/2002 de 15 de abril de Salud de Aragón y autorizada expresamente por el Gobierno de Aragón, según Acuerdo de su Consejo de fecha 23 de septiembre de 2008.

Las partes se reconocen capacidad plena para suscribir este Convenio.

Declaran:

Que la Fundación Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III, promovida por el Instituto de Salud Carlos III, Organismo Autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo, es una fundación del sector público estatal que se constituye sin ánimo de lucro, con fines de interés general y cuyo objeto es el fomento de la investigación en relación con las enfermedades cardiovasculares, la prevención de las mismas, y la promoción de los avances científicos y sanitarios en idéntica área, según se recoge en el artículo 5 de sus Estatutos, todo ello a través de la creación y mantenimiento del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares.

Que el Departamento de Salud y Consumo del Gobierno de Aragón, en uso de las facultades que legalmente tiene conferidas, es el encargado en la Comunidad Autónoma de Aragón del 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, las cuales puede desarrollar mediante los organismos públicos a él adscritos.

Que el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud se crea por la ley 6/2002, de 15 de abril, de Salud como entidad de Derecho Público adscrita al Departamento responsable de Salud y dotada de personalidad jurídica y patrimonio propio, que tiene como objetivo 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 en el ámbito de los servicios del Sistema de Salud de Aragón, dando apoyo al desarrollo de una dirección estratégica de la investigación en este ámbito.



Que el Servicio Aragonés de Salud, de acuerdo al art. 63 de la ley 6/2002 de salud de Aragón, debe fomentar las actividades de investigación sanitaria como elemento fundamental para su progreso y mejora de la calidad y para contribuir a la promoción de la salud en la población.

Que tanto la Fundación como el Departamento de Salud y Consumo del Gobierno de Aragón, en adelante el «Departamento», tienen interés en colaborar en el ámbito científico y de la prestación mutua de servicios, reforzando las líneas de investigación de interés común, propiciando el intercambio de conocimientos y experiencias de los profesionales de ambas instituciones, facilitando los medios adecuados para conseguir este intercambio, con el objeto de avanzar en el conocimiento y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, la Fundación y el Departamento convienen estrechar sus relaciones, aunar esfuerzos y establecer la presente colaboración que contribuya al cumplimiento de sus respectivos fines.

A tal fin, formalizan el presente Convenio de colaboración con arreglo a las siguientes cláusulas:

Primera.—Objeto y contenido del Convenio

Este Convenio tiene por objeto el «Estudio de la Salud de Trabajadores de Aragón», en adelante el «Estudio», promovido conjuntamente por el Departamento de Salud y Consumo del Gobierno de Aragón, y por la Fundación Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares. El objetivo general de este estudio es la realización de un estudio longitudinal (cohorte abierta) con la finalidad de identificar los determinantes genéticos y de estilo de vida que condicionan la aparición y la progresión de factores de riesgo cardiovascular: obesidad, hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, tabaquismo y sedentarismo, a enfermedad cardiovascular, así como estudiar la morbi-mortalidad de la cohorte y la presencia de arteriosclerosis subclínica mediante técnicas de imagen, y su relación con los factores antes mencionados, en especial con el sobrepeso-obesidad. Los objetivos específicos quedan reflejados en el anexo I.

Segunda.—Actividades de interés común

La colaboración entre ambas entidades se centrará, con carácter general, en:

—La utilización de una cohorte de sujetos, de un mínimo de tres mil personas, a los que realizar un seguimiento prospectivo en el tiempo, con el fin de recolectar variables de interés y muestras biológicas para la realización de proyectos científicos que desarrollen el objetivo general del Estudio

—El desarrollo de líneas de investigación cardiovascular y creación de infraestructuras de relevancia científica

—El fomento de la relación con investigadores externos, nacionales e internacionales, para promover el estudio de las variables y muestras recogidas y para realizar proyectos de investigación conjuntos.

Tercera.—Funciones de las Partes

El Departamento de Salud y Consumo, a través del Instituto y sus Unidades de Apoyo Transversal a la Investigación, se encargará de las siguientes funciones que quedan más especificadas en el anexo I:

—La gestión y desarrollo de los acuerdos y trabajos necesarios para la conformación de la Cohorte

—Realización del diseño y desarrollo científico-técnico del Estudio

—La coordinación, desarrollo y seguimiento del Estudio

—La extracción de muestras biológicas y cuantificación de ADN

—La creación y mantenimiento de la infraestructura de almacenamiento de datos y dichas muestras

La Fundación colaborará en el desarrollo de las siguientes funciones:

—Apoyo al diseño epidemiológico y análisis estadístico

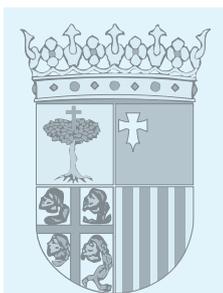
—Estudios de genética

—Almacenamiento del duplicado de muestras biológicas

El uso de los datos provenientes del Estudio, con fines de investigación, requerirá de la presentación de un protocolo de investigación que incluya los objetivos y metodología a desarrollar y que será aprobado por los órganos científicos de que se dote el Estudio y por la Dirección del Instituto y de la Fundación. En cualquier caso cualquier informe o publicación resultante de dichas investigaciones deberá hacer referencia a la procedencia de los datos.

Cuarta.—Protección y titularidad de datos y resultados.

Los datos derivados del Estudio estarán sujetos a la normativa vigente sobre protección de la confidencialidad de datos personales. En todo caso, la identidad de los sujetos que conforman la cohorte estará protegida mediante mecanismos de disociación y encriptamiento.



La titularidad de las bases de datos y muestras biológicas generadas como consecuencia del Estudio pertenecen conjuntamente al Instituto y a la Fundación, sin perjuicio de los acuerdos que éste pueda establecer con terceras partes para su conformación o su explotación.

Las solicitudes de patente u otros derechos de la propiedad industrial que puedan derivarse de la colaboración objeto del presente convenio serán realizadas por el Instituto o por la Fundación, según acuerde la comisión mixta establecida en el Acuerdo y a nombre de ambas. Los gastos y beneficios derivados de la propiedad industrial serán objeto de un acuerdo específico para cada caso teniendo en cuenta las fuentes de financiación de la investigación, la filiación del investigador o investigadores que hayan intervenido, el grado de participación de cada uno de ellos, la titularidad de las instalaciones y equipos y cualesquiera otras circunstancias que concurren.

En caso de que las partes no alcanzaran los acuerdos específicos a los que se refiere el párrafo anterior todos los derechos derivados de la explotación de patentes se distribuirán al 50% entre ambas instituciones, así como también los gastos ocasionados a tal fin.

Quinta.—Financiación.

El presente Convenio es de los previstos en el artículo 4.1.c de la Ley 30/2007 de Contratos del Sector Público, por lo que queda fuera de su ámbito de aplicación, sin perjuicio de los principios que la informan para resolver las dudas que pudieran suscitarse en cuanto a su interpretación o aplicación.

Los presupuestos asociados al desarrollo de las actividades previstas en la cláusula tercera, serán soportados por cada una de las partes en función de cual sea la entidad ejecutora de cada uno de los correspondientes costes e inversiones, sin excluir la posibilidad de que cada parte, por separado o en conjunto, puedan buscar fuentes de financiación de terceros.

La aportación de la Fundación CNIC y del Departamento de Salud y Consumo del Gobierno de Aragón (DSCGA) podrá ser monetaria o en especie y se detalla en el anexo 1 (horas de profesionales, utilización de servicios propios u otros), y será:

	2008	2009	2010	2011	2012
DSCGA	351.270	375.231	366.271	377.573	389.259
Fundación CNIC	364.000	362.980	365.994	376.472	387.286

La aportación del Departamento en el año 2008 (que se actualizará conforme a lo establecido en el Anexo 1), se corresponde con:

—Servicio Aragonés de Salud: dos profesionales: cardiólogo y médico de familia.

—Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud: 217.470 € para la contratación de personal, y de materiales y servicios.

En todo caso, ambas partes estarán sometidas a los procedimientos de autorización y control presupuestario vigentes en cada una de las entidades.

Las personas participantes en el proyecto vinculadas al CNIC mediante relación laboral percibirán o continuarán percibiendo sus retribuciones salariales con cargo al CNIC, mantendrán su dependencia y vinculación laboral respecto del CNIC y conservarán todos los derechos inherentes al personal científico investigador del CNIC.

Las personas participantes en el proyecto vinculadas al Gobierno de Aragón mediante relación laboral, funcionarial o estatutaria percibirán o continuarán percibiendo sus retribuciones salariales con cargo a dicha institución, mantendrán su dependencia y vinculación legal respecto del Gobierno de Aragón y conservarán todos los derechos inherentes a su estatus jurídico.

Ambas instituciones consienten en que los trabajadores de una y otra podrán prestar servicios relativos al contenido de este convenio en locales o centros de trabajo pertenecientes a cada una de ellas o en lugares diferentes a los que hayan de desplazarse por razón de trabajo y se comprometen a coordinar la actividad preventiva con arreglo a las disposiciones de la Ley de Prevención de Riesgos Laborales.

Sexta.—Órganos de organización y control operativos del desarrollo del proyecto: Comité Científico y Comisión de Dirección y Seguimiento del Convenio

Se constituye una Comisión de Dirección y Seguimiento del Convenio como instrumento de coordinación y seguimiento del mismo, la cual se regirá en cuanto a sus reglas de funcionamiento, por lo dispuesto en la Ley 30/1992, de 26 de noviembre de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, en lo previsto respecto a las reglas de funcionamiento de los órganos colegiados.



Esta Comisión de Dirección y Seguimiento estará formada por 3 representantes de cada institución (La Fundación y el Departamento), que serán los siguientes:

Por parte de la Fundación:

- 1) El Presidente de la Comisión Delegada del Patronato o persona en quien delegue
- 2) El Director General del CNIC o en su defecto, el Presidente del Comité Científico Asesor y Evaluador Externo o persona en quien delegue
- 3) El Director Gerente del CNIC o persona en quien delegue

Por parte del Departamento

- 1) La Presidenta del Consejo de Dirección del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud o persona en quien delegue
- 2) El Director-Gerente del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud o persona en quien delegue
- 3) El Director-Gerente del Servicio Aragonés de Salud o persona en quien delegue

Corresponde a la Comisión de Dirección y Seguimiento:

- a) Evaluar el desarrollo del proyecto y acordar las medidas que faciliten la ejecución del Convenio
- b) La aprobación del Programa anual de las Actividades a desarrollar en el marco del Convenio y la Memoria de las actividades desarrolladas en el año anterior. El programa anual de actividades del primer año se contempla en el Anexo I.

c) Resolver las cuestiones que puedan plantearse en la ejecución del Convenio

Dicha Comisión se reunirá como mínimo una vez al año y las decisiones se tomarán por mayoría. A las reuniones de la Comisión podrán ser invitadas aquellas personas que los integrantes de la misma consideren de interés.

También se constituye un Comité Ejecutivo y unos Comités Científicos Interno y Externo como órganos de seguimiento operativo y científico respectivamente del proyecto. Su misión será velar por el correcto desarrollo del proyecto. La frecuencia de sus reuniones será al menos mensual. Su composición figura en el anexo I

Séptima.—Entrada en vigor y duración

El presente Convenio entrará en vigor en el momento de su firma y su vigencia será de cinco años, renovable por periodos iguales por acuerdo de las partes. En caso de renovación, ésta se formalizará antes de la expiración del plazo de vigencia del mismo, mediante anexo o addenda.

Octava.—Modificación y Rescisión

Las partes podrán proponer la modificación del presente documento en cualquier momento, modificación que será de aplicación si es por mutuo acuerdo. Las cláusulas de este Convenio podrán ser modificadas como consecuencia de la imposibilidad de generar la Cohorte o de cambios sustanciales en la misma a lo largo del periodo de vigencia del mismo.

Cualquiera de las partes podrá, a su vez, denunciar el presente Convenio comunicándolo por escrito a la otra parte con seis meses de antelación a la fecha en que vaya a darlo por terminado, en el caso de la que otra parte haya incumplido las obligaciones asumidas en virtud del presente Convenio.

Novena.—Jurisdicción

El presente Convenio se regulará por mutuo acuerdo entre ambas partes. Las dudas y controversias que surjan con motivo de la interpretación y aplicación del presente Convenio que no puedan ser resueltas de forma amigable por las partes, serán competencia del orden jurisdiccional Contencioso – Administrativo.

Y en prueba de conformidad de cuanto antecede, firman por duplicado el presente documento, en el lugar y fecha arriba indicados.

ANEXO I



Descripción general del estudio

Aragon Workers' Health Study



Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud
Programa de Investigación Cardiovascular

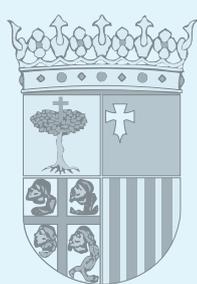


MINISTERIO DE SALUD Y CONSUMO



cnic

Fundación Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III



Índice
Indic.
Resumen.
Antecedentes.
Justificación.
Objetivos.
Metodología.
Diseño.
Sujetos de estudio.
Recogida de datos.
Datos de laboratorio.
Gestión de bases de datos.
Análisis estadísticos
Ventajas y limitaciones del estudio:
Limitaciones.
Plan de trabajo.
Organización y equipo:
Organigrama
Cronograma:
Financiación y presupuesto.
Justificación del presupuesto.
Recursos humanos: (el número corresponde al epígrafe detallado en el presupuesto)
Recursos materiales: (el número corresponde al epígrafe detallado en el presupuesto)
Hitos científicos.
Bibliografía
Anexo A:
Comité Ejecutivo
Comité Científico Interno
Comité Científico Externo:
Anexo B
HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL TRABAJADOR
HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMAD.
Anexo C:
Certificado del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón.

Título: Aragón Workers Health Study
Estudio de la salud de trabajadores de Aragón

Resumen.

Aragón, al igual que otras sociedades occidentales, esta sufriendo una epidemia de sobrepeso y de obesidad, que se traduce en un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, diabetes, síndrome metabólico, cáncer, alteraciones renales, hepáticas, respiratorias y musculoesqueléticas. Sin embargo, el impacto del sobrepeso y la obesidad en el estado de salud es muy variable entre las personas y existe una gran incertidumbre acerca de los factores genéticos, hábitos dietéticos y de actividad física o sedentarismo que determinan que algunas de ellas desarrollen alteraciones metabólicas y otras no para el mismo grado de actividad física y de sobrepeso.

El objetivo marco del AWHS es la creación de una infraestructura de investigación que permita la realización de un estudio longitudinal (cohorte abierta) con la finalidad de identificar los determinantes genéticos y de estilo de vida que condicionan la aparición y la progresión de factores de riesgo cardiovascular: obesidad, hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, tabaquismo y sedentarismo, a enfermedad cardiovascular, así como estudiar la morbi-mortalidad de la cohorte y la presencia de arteriosclerosis subclínica mediante técnicas de imagen, y su relación con los factores antes mencionados, en especial con el sobrepeso-obesidad.

Se propone la realización de un estudio longitudinal para conocer la aparición y la evolución de los factores de riesgo cardiovascular y los determinantes de la enfermedad cardiovascular en los trabajadores de la factoría de General Motors España en Figueruelas (Zaragoza). En este estudio, incluiremos a voluntarios de los 8000 trabajadores de esta factoría para participar en visitas de seguimiento anuales durante un periodo de al menos 5 años sin perjuicio de prórroga, con recogida de datos antropométricos, clínicos, analíticos y metabólicos, utilizando protocolos estandarizados. Como parte del estudio, se creará un banco de muestras biológicas con almacenamiento anual de especímenes. También se estudiarán los hábitos



alimenticios y de actividad física y sedentarismo de los trabajadores y se realizarán estudios genéticos detallados en la cohorte.

El presente trabajo permitirá desarrollar hipótesis innovadoras y promover la investigación traslacional para la prevención y la salud pública. Además el estudio permitirá la identificación de nuevas vías metabólicas y potenciales dianas terapéuticas implicadas en los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares, lo que facilitará mejorar el diagnóstico precoz, el tratamiento y la prevención de este tipo de enfermedades. El proyecto también estará abierto a investigadores de otras áreas de conocimiento de alto impacto en salud pública.

Antecedentes.

La prevalencia de sobrepeso (índice de masa corporal entre 25 y 30 kg/m²) y de obesidad (índice de masa corporal ≥ 30 kg/m²) en España ha adquirido dimensiones epidémicas a cualquier edad, en ambos sexos, y en todos los niveles socioeconómicos¹. Se estima que más del 60% de los españoles adultos padecen sobrepeso / obesidad^{2,3}. La prevalencia de obesidad en otras naciones mediterráneas es también muy alta. Así, entre 10 países europeos que participaron en el estudio EPIC (European Prospective Investigation in to Cancer and Nutrition), España, Italia y Grecia tuvieron las prevalencias de obesidad más elevadas.⁴ La prevalencia de obesidad en España es sólo ligeramente más baja que la de Estados Unidos⁵ y, además, ha aumentado ininterrumpidamente en los últimos 14 años. El estudio DRECE (Dieta y Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares en España) muestra que entre 1992 y 2006 se ha producido un incremento del 34,5% en la prevalencia de obesidad en España.^{6,7}

El sobrepeso / obesidad se deben a un exceso de tejido adiposo causado por un desequilibrio crónico entre una excesiva ingesta calórica y un deficiente gasto energético, influido por la predisposición genética individual y el estilo de vida.⁸⁻¹⁰ El exceso de adiposidad conlleva un riesgo elevado de alteraciones metabólicas¹¹ (diabetes, síndrome metabólico, alteraciones en el perfil lipídico), cardiovasculares¹² (hipertensión, alteraciones cardíacas), y de otras alteraciones estructurales y funcionales, incluyendo enfermedades respiratorias, hepáticas, osteoarticulares e inflamación crónica. Estos cambios incrementan el riesgo de muerte prematura y el de episodios clínicos de enfermedades cardiovasculares, cáncer, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, e insuficiencia respiratoria en las personas con sobrepeso u obesidad.^{13,14}

A pesar de que la asociación entre la obesidad y las alteraciones metabólicas descritas está bien establecida, no está claro por qué algunos sujetos con exceso de adiposidad desarrollan alteraciones metabólicas mientras que otros no. Tampoco se sabe qué alteraciones metabólicas aparecen antes, cuál es el grado de interacción entre la resistencia a la insulina y otras alteraciones metabólicas en el sobrepeso / obesidad, y la influencia del grado de obesidad, del cambio de peso en la edad adulta o de la modificación de otros factores de riesgo cardiovascular en este proceso. De hecho, aunque los pacientes con sobrepeso y obesidad mantienen mayores prevalencias de factores de riesgo cardiovascular que los sujetos con normopeso, durante los últimos 40 años se ha observado en los Estados Unidos una disminución de la prevalencia de determinadas alteraciones como niveles altos de colesterol e hipertensión arterial (aunque no de diabetes) para un mismo nivel de sobrepeso / obesidad,¹⁵ Finalmente, tampoco está claro cómo se relacionan los diferentes patrones de distribución adiposa con la evolución de las alteraciones metabólicas, sobre todo en sus etapas iniciales. En todas estas incógnitas los factores genéticos y hábitos dietéticos y de actividad física tienen un papel importante.¹⁶

Un estudio detallado de estas cuestiones requiere el seguimiento de una cohorte suficientemente grande, con medidas detalladas y frecuentes de componentes antropométricos y de sus alteraciones metabólicas durante un periodo prolongado de tiempo. En este documento proponemos la realización del Aragón Workers' Health Study (AWHS), un estudio de cohorte con medidas repetidas a realizar en los trabajadores de la factoría de General Motors España en Figueruelas (Zaragoza), que permitirá evaluar la asociación entre los niveles de sobrepeso / obesidad y la aparición de alteraciones metabólicas y otros factores de riesgo en esta población y sus mecanismos genéticos y ambientales causales.

Justificación

Desde el punto de vista científico, los estudios de cohorte siguen siendo necesarios para establecer la evolución de los factores de riesgo cardiovascular, minimizando sesgos potenciales y favoreciendo la evaluación de las relaciones causales. No existen en nuestro país estudios similares al que proponemos, con medidas repetidas clínicas y biológicas de calidad contrastada y con un tamaño muestral suficientemente grande. La información que se obtendrá del AWHS no sólo será novedosa en España, sino que proporcionará información importante que permitirá mejorar el conocimiento científico en este campo.



Desde el punto de vista de salud pública, la epidemia de sobrepeso / obesidad es una de las principales amenazas para la salud global en el siglo XXI.¹⁰ Los problemas de salud que se investigan en el AWHs constituyen un campo de interés prioritario en salud pública.

Desde el punto de vista de estrategia de investigación, el presente estudio integra recursos humanos y estructurales del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (I+CS) y del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), con contrastada experiencia en la investigación de los factores de riesgo cardiovascular,^{17 18 19} así como en estudios genéticos y de marcadores de riesgo de la enfermedad cardiovascular.^{20 21 22 23 24 25 26 27} La disponibilidad y proximidad de la cohorte de los trabajadores de la factoría General Motors España (Zaragoza) supone una oportunidad única para el desarrollo del estudio que presentamos en esta memoria.

Finalmente, la creación de esta infraestructura de investigación abierta permitirá a investigadores de otras áreas de conocimiento la explotación de los datos obtenidos y el desarrollo de nuevos proyectos sobre esta cohorte.

En resumen, a pesar de la extensa información sobre el impacto del sobrepeso / obesidad en la aparición y la evolución de alteraciones metabólicas y de los factores de riesgo cardiovascular, el AWHs aportará información novedosa y relevante acerca de los factores genéticos y de los estilos de vida que determinan esas asociaciones.

Objetivos:

Objetivo marco:

El objetivo marco del AWHs es la creación de una infraestructura de investigación que permita la realización de un estudio longitudinal (cohorte abierta) con la finalidad de identificar los determinantes genéticos y de estilo de vida que condicionan la aparición y la progresión de factores de riesgo cardiovascular: obesidad, hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, tabaquismo y sedentarismo, a enfermedad cardiovascular, así como estudiar la morbi-mortalidad de la cohorte y la presencia de arteriosclerosis subclínica mediante técnicas de imagen, y su relación con los factores antes mencionados, en especial con el sobrepeso-obesidad.

Objetivos específicos:

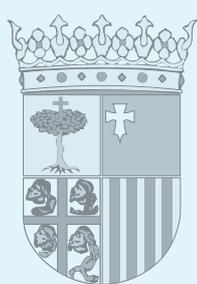
- 1) Determinar los determinantes genéticos y ambientales de la progresión de la adiposidad y de la aparición de sobrepeso / obesidad.
- 2) Determinar los factores genéticos y ambientales que inducen la presencia de alteraciones metabólicas y factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, etc) asociadas a la enfermedad cardiovascular.
- 3) Analizar la interacción entre los marcadores genéticos y los estilos de vida en la progresión de la adiposidad, dislipemia, hipertensión arterial y la diabetes.
- 4) Identificar biomarcadores de riesgo de progresión de la adiposidad, dislipemia, hipertensión arterial y la diabetes.
- 5) Determinar la prevalencia y la progresión de enfermedad cardiovascular subclínica mediante métodos de imagen.
- 6) Establecer la asociación entre los estilos de vida, los marcadores genéticos y su interacción con la aparición de acontecimientos cardiovasculares.
- 7) La creación de una infraestructura de investigación para la realización de un estudio longitudinal de cohorte que incluya la creación de un bio-banco de muestras biológicas recogidas periódicamente para la realización de análisis en suero, plasma, sangre total, orina y DNA.
- 8) La interacción con investigadores externos, nacionales e internacionales, para promover la explotación de los datos del estudio y para realizar sub-estudios adicionales y establecer mecanismos de publicidad y colaboración para potenciar esas oportunidades.

Todo ello permitirá el desarrollo de nuevas hipótesis innovadoras, generará producción científica de calidad, permitirá la formación de investigadores al más alto nivel y promoverá la investigación traslacional de excelencia con potenciales implicaciones en la prevención, diagnóstico y tratamiento de este tipo de enfermedades.

Metodología.

Diseño:

Estudio longitudinal prospectivo de cohorte abierta. El AWHs utilizará las revisiones médicas anuales de los trabajadores de la factoría de General Motors España en Figueruelas (Zaragoza) para obtener datos estandarizados de historia clínica, antecedentes personales, medidas antropométricas, exploración física, pruebas complementarias, y datos de laboratorio. Asimismo, se obtendrán de forma anual muestras biológicas que se almacenarán para estudios posteriores. Finalmente, como parte del estudio, los trabajadores completarán, cada tres años, exploraciones complementarias para evaluar la presencia de arteriosclerosis sub-



clínica en los participantes en la cohorte. El AWHs comenzará a lo largo de Febrero de 2008 y tendrá un seguimiento de, al menos, 5 años sin perjuicio de prórroga.

Todos los procedimientos a realizar en el AWHs serán acreditados y certificados en su calidad por una empresa auditora externa con vistas a la obtención de la certificación ISO:9001 para el AWHs. Cada procedimiento constará en su correspondiente manual-protocolo elaborado al efecto.

Sujetos de estudio:

Serán todos los hombres y mujeres mayores de 18 años de edad que estén dados de alta como trabajadores de plantilla de la factoría de General Motors España en Figueruelas (Zaragoza) en el momento del comienzo del estudio, que se sometan al reconocimiento de salud laboral anual habitual y que acepten participar en el AWHs, así como aquellos hombres y mujeres que se incorporen como trabajadores a la factoría durante el periodo de realización del estudio y que deseen también participar en él.

A 1 de enero de 2007, el número de trabajadores en la factoría era de 8022 (7572 varones [94 %]). El 15,4% de estos trabajadores tenía menos de 40 años, el 39,4% tenía de 40 a 49 años, el 42,7% de 50 a 59 años, y el 8,2% más de 59 años.

La mayor parte de los puestos de trabajo corresponden a tareas de producción (fabricación, montaje de piezas y componentes del automóvil), con cuatro grandes áreas: prensas, carrocerías, pinturas, y montaje final. Otros grupos de tareas incluyen trabajos de mantenimiento (fontaneros, electricistas, electrónicos...), control de calidad (laboratorio de procesos y aseguramiento de la calidad), movimiento de materiales, y administración.

Según la experiencia de los últimos 15 años, estimamos que un 85% de los trabajadores acudan cada año a la convocatoria para el reconocimiento médico. Además, según la experiencia del estudio MESYAS26, confiamos en que casi todos los trabajadores a los que se les ofrezca participar en el AWHs acepten llegando a un mínimo necesario de 3000 trabajadores.

La Tabla 1 presenta las principales características de la salud de los trabajadores de la factoría GM España en Figueruelas incluidos en MESYAS. En las tablas 2 a 4 se exponen algunas de las características que tenía esta cohorte en los años anteriores así como la prevalencia y evolución de los factores de riesgo cardiovascular y síndrome metabólico.

Tabla 1. Características de los trabajadores de la factoría GM España en Figueruelas (Zaragoza) que participaron en el Estudio MESYAS. Análisis transversal año 2004.

	Hombres	Mujeres
	96,4%	3,6%
Edad (años)	49,7	47,5
Peso (Kg)	79,23	62,91
IMC (kg/m ²)	27,51	25,11
Obesidad (%)	21,5	11,8
Hipertensión (%)	53,6	25
Fumadores actuales (%)	34	7
Hipercolesterolemia (%)	21,4	17
Diabetes (%)	4,8	0,9

Tabla2: Descripción de los factores de riesgo vascular durante el periodo 2001-2005. Hombres

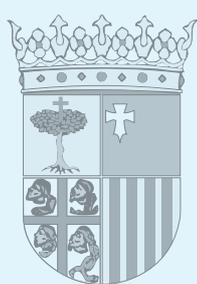
	2001		2002		2003		2004	
	Media	de	Media	de	Media	de	Media	de
Edad (años)	44,94	6,28	45,94	6,28	46,94	6,28	47,94	6,28
Talla (cm)	170,46	6,26	170,46	6,26	170,47	6,26	170,47	6,26
Peso (Kg)	79,19	10,46	79,19	10,61	79,14	10,63	79,51	10,76
Presión arterial sistólica (mmHg)	127,40	14,83	128,72	14,63	128,71	15,03	130,32	15,59
Presión arterial diastólica (mmHg)	80,94	10,10	82,05	9,64	81,77	9,83	82,38	9,69
Glucosa (mg/dl)	93,11	15,76	98,64	14,98	99,80	14,79	99,56	16,70
Colestero total (mg/dl)	220,36	38,34	209,24	34,67	215,56	36,76	203,79	34,48
Colestero HDL (mg/dl)	56,94	14,47	53,59	10,92	53,06	12,68	50,65	12,13
Triglicéridos (mg/dl)	185,57	132,28	165,85	135,81	163,54	116,90	156,06	114,50
Acido Úrico (mg/dl)	5,55	1,39	6,04	1,16	5,99	1,14	5,92	1,12
Indice de Masa Corporal (kg/m ²)	27,24	3,21	27,24	3,26	27,22	3,27	27,35	3,33
Colestero LDL (mg/dl)	128,47	32,15	124,54	29,27	131,72	31,38	123,30	28,45

Tabla 3: Descripción de los factores de riesgo vascular durante el periodo 2001-2005. Mujeres

	2001		2002		2003		2004	
	Media	de	Media	de	Media	de	Media	de
Edad (años)	43,49	5,77	44,49	5,77	45,49	5,77	46,49	5,77
Talla (cm)	159,48	6,54	159,48	6,54	159,48	6,54	159,48	6,54
Peso (Kg)	62,88	10,13	62,99	10,53	62,80	9,97	63,41	10,04
Presión arterial sistólica (mmHg)	117,33	15,67	120,41	15,57	121,09	14,78	122,12	16,21
Presión arterial diastólica (mmHg)	73,64	10,85	76,96	10,20	75,04	10,64	77,82	10,40
Glucosa (mg/dl)	90,20	9,97	94,89	7,82	94,06	9,11	94,55	8,68
Colestero total (mg/dl)	210,15	32,82	201,91	29,83	210,54	32,07	207,40	32,62
Colestero HDL (mg/dl)	69,56	15,38	65,71	12,84	67,71	15,52	65,19	12,77
Triglicéridos (mg/dl)	96,50	45,94	96,61	53,38	98,03	56,27	102,59	61,39
Acido Úrico (mg/dl)	3,89	0,98	4,23	0,77	4,20	0,77	4,11	0,70
Indice de Masa Corporal (kg/m ²)	24,74	3,81	24,77	3,89	24,70	3,65	24,93	3,66
Colestero LDL (mg/dl)	121,29	28,57	116,62	28,19	123,23	29,09	121,82	28,15

Tabla 4: Evolución del porcentaje de síndrome metabólico por grupos de edad 2001-2004. Hombres

%SM-EDAD	31-35	36-40	41-45	46-50	51-55	56-60	Total
2001	17,07	17,07	21,00	29,70	31,48	28,19	24,21
2002	12,68	17,62	25,10	30,39	35,76	35,57	26,63
2003	13,66	20,60	26,37	31,49	40,26	34,23	28,45
2004	17,07	23,31	29,49	31,77	36,40	35,57	29,72
N	205	369	1024	724	467	149	2974



El protocolo del estudio ha sido presentado a la dirección de la empresa, a su servicio de prevención de riesgos laborales, y a su comité de empresa, consiguiendo la aprobación de todos ellos. También ha sido presentado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (anexo C).

Recogida de datos:

Visitas de reconocimiento anuales. La recogida de datos se organizará en función de las visitas de reconocimiento médico anual que los Servicios Médicos de GM ofrecen a cada trabajador. Los protocolos utilizados por los Servicios Médicos han sido revisados y estandarizados para ser validados.

La recogida de datos en las visitas de reconocimiento anuales, y el registro de los episodios de salud que ocurran en los trabajadores las realizarán los profesionales de los Servicios Médicos de GM, previo entrenamiento y validación por parte de los investigadores del estudio.

Procedimientos habituales en GM (Servicio de Prevención de Riesgos Laborales):

1. Elaboración del mapa de los exámenes de salud:
 - a. Listados de departamentos
 - b. Listados de protocolos de riesgo
 - c. Asignación de trabajadores a los protocolos
2. Extracción de muestra de sangre y orina.
3. Reconocimiento médico:
 - a. 15 días más tarde del análisis de sangre y orina.
 - b. Anamnesis:
 - i. Historia clínica
 - ii. Incidencias de salud
 - iii. Tratamientos recibidos
 - c. Exploración física:
 - iv. Recogida de variables antropométricas.
 - v. Medida de presión arterial y frecuencia cardiaca.
 - vi. Tonometría ocular.
 - d. Exploraciones complementarias:
 - vii. Electrocardiograma.
 - viii. Audiometría.
 - ix. Otras pruebas según los distintos protocolos de riesgo.
 - e. Valoración e información de los resultados del reconocimiento
 - f. Consejo de prevención.
4. Digitalización de los datos recogidos

Procedimientos especiales del AWHs (Unidades de coordinación clínica y epidemiológica)

5. Información del estudio, invitación a participar en él y firma del consentimiento informado.
6. Enmascaramiento de la identidad del trabajador.
7. Encuestas estandarizadas de hábitos de riesgo cardiovascular.
8. Valoración e información de la situación de riesgo cardiovascular.
9. Realización de otras exploraciones o técnicas de imagen según los protocolos del AWHs.
10. Tratamiento informático de los datos.
11. Envío al centro coordinador de datos del AWHs

El contacto con los trabajadores se realizará a través de los profesionales de los Servicios Médicos de GM, que serán asimismo los encargados de transmitir a los trabajadores cualquier tipo de información de salud derivada de las exploraciones o análisis del estudio. Los investigadores del AWHs informarán a los trabajadores del propósito del estudio y de sus métodos, y les solicitarán el correspondiente consentimiento informado (anexo B). Asimismo, recibirán los datos recogidos en los reconocimientos de los trabajadores que acepten participar en el estudio de forma anónima mediante un código de enmascaramiento que no permita establecer la identidad de los trabajadores.

Datos a recoger. En las visitas de reconocimiento anuales se recogerán las siguientes variables:

- a) Datos de encuesta (cuestionarios)
 - Datos socio-demográficos: edad, sexo, puesto de trabajo, turno, nivel de estudios, lugar de residencia
 - Antecedentes médicos personales
 - Uso de medicaciones
 - Consumo de tabaco y alcohol
- b) Exploración física:
 - Datos antropométricos: peso, talla, perímetro de cintura



- Presión arterial: tres mediciones siguiendo las recomendaciones de la American Heart Association por personal entrenado.

- Frecuencia cardiaca.

c) Exploraciones complementarias:

- Electrocardiograma de 12 derivaciones estandarizado

- Técnicas de imagen para valoración de adiposidad visceral y aterosclerosis subclínica, según protocolos y acuerdos que se desarrollarán en una siguiente etapa.

d) Obtención de muestras biológicas:

- Muestra de sangre en ayunas. La muestra de sangre será procesada para obtener alícuotas de suero, plasma, sangre completa, material para análisis genético (DNA y RNA).

- Muestra de orina (primera orina de la mañana)

Exploraciones complementarias. Cada trabajador completará, cada 3 años, una serie de cuestionarios y exploraciones complementarias destinadas a conocer su estado de salud cardiovascular. Además, se evaluará la posibilidad de que los trabajadores lleven acelerómetros para obtener datos objetivos de actividad física. La recogida de esta información se realizará de forma que 1/3 de los trabajadores completen las encuestas cada año para tener datos en todos los trabajadores cada 3 años. Estos datos serán recogidos por personal de AWHS entrenado específicamente que estará localizado en las instalaciones de GM.

Recogida de datos sobre eventos y episodios de enfermedad. Los Servicios Médicos de GM recogerán cualquier tipo de evento o episodio de enfermedad que ocurra a los trabajadores durante el periodo de estudio. Asimismo, existe una Central de Absentismo en GM responsable de efectuar el seguimiento de la situación de baja laboral o cualquier otra incapacidad de los trabajadores. Los diagnósticos recogidos por esta vía serán revisados y codificados de acuerdo con criterios estandarizados. Finalmente, cuando un empleado se incorpora a trabajar tras un período de incapacidad temporal de más de 30 días, tiene obligación de acudir a los Servicios Médicos para ser sometido a un reconocimiento médico, en el que se completa la información sobre la causa del proceso y las posibles secuelas. Esta información será también codificada según criterios estandarizados. De forma adicional, cuando el trabajador cause baja definitiva en la empresa, se registrarán los motivos de la baja (ej., jubilación) y su posible relación con episodios de enfermedad y se dispondrán los medios para solicitar del trabajador que continúe en contacto con el AWHS para conseguir su adecuado seguimiento.

Datos de laboratorio:

Laboratorio de los Servicios Médicos de GM. Como parte de los reconocimientos médicos anuales, los Servicios Médicos de GM realizan una batería de análisis de laboratorio en sangre y orina. Los investigadores del AWHS trabajarán con los Servicios Médicos de GM para asegurar que el laboratorio de estos servicios se acredita conforme a las normas europeas de calidad y que cumple requisitos predeterminados de fiabilidad y ausencia de sesgos para las determinaciones analíticas que se realicen. Estas determinaciones incluirán:

- Hematimetría: Recuento de hematíes, hematocrito, hemoglobina, VCM, CHCM, HCM. plaquetas, recuento de leucocitos y fórmula leucocitaria.

- Velocidad de sedimentación

- Grupo sanguíneo

- HbA1c.

- Bioquímica sérica: Glucosa, urea, ácido úrico, creatinina, ALT, AST, GGT, PCR, cotinina, TSH, insulina.

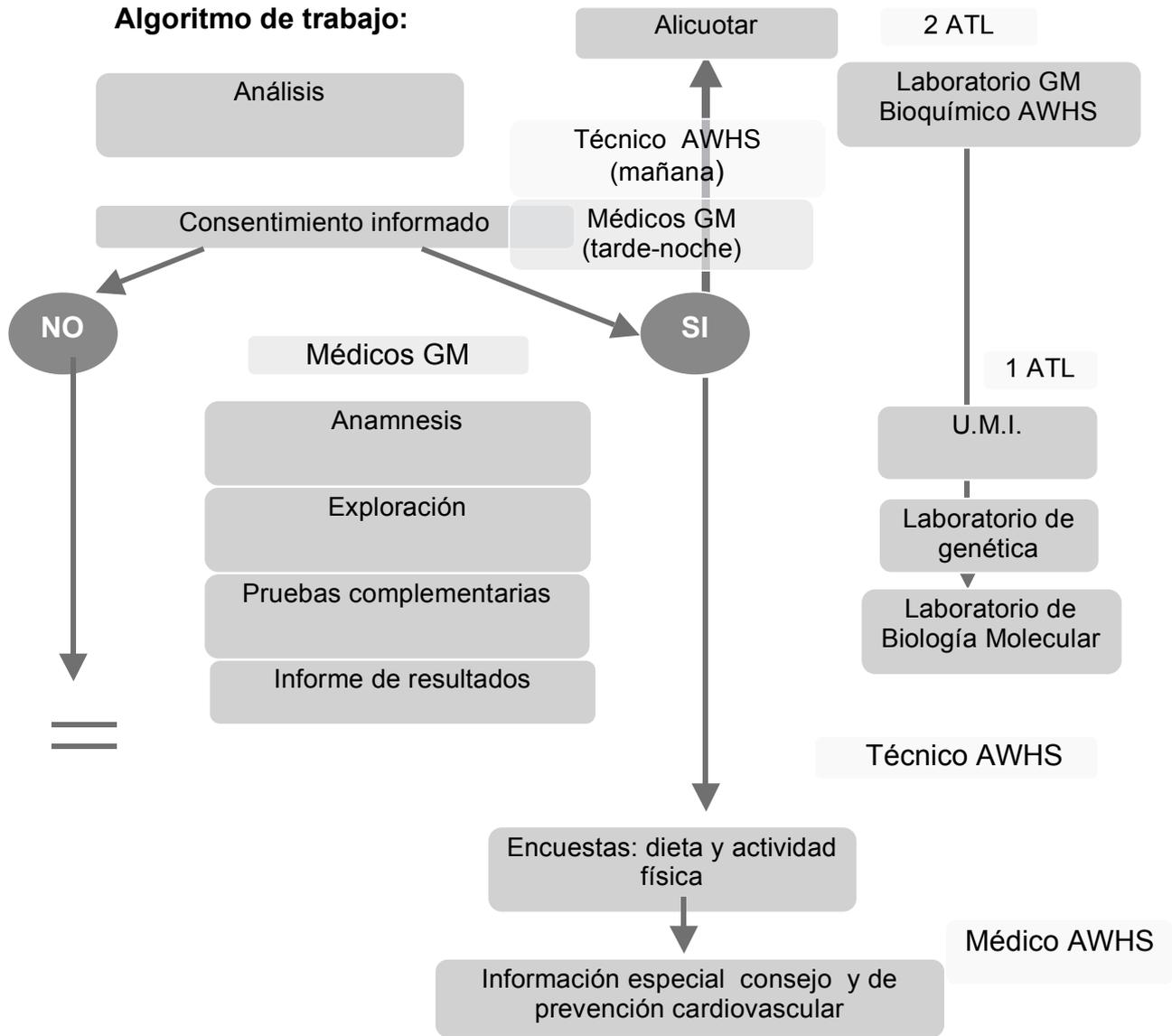
- Lípidos: Colesterol total, colesterol-HDL, triglicéridos, apolipoproteína-B. apolipoproteína-A1

- Análisis de orina: densidad, pH, proteínas, glucosa, c.cetónicos, bilirrubina, sangre, nitritos, urobilinógeno, leucocitos y sedimento, microalbuminuria.

Unidades de Investigación del I+CS. Otros laboratorios. Además de las determinaciones básicas descritas habitualmente, que proporcionan información clínica ampliamente establecida, el AWHS realizará determinaciones más novedosas con un alto interés científico. Estas determinaciones se realizarán en las Unidades de Investigación del I+CS y en otros laboratorios especializados, y estarán sujetas a controles de calidad similares a los que se apliquen a las determinaciones analíticas básicas del estudio. Estas determinaciones permitirán que, en relativamente poco tiempo, el AWHS disponga de datos novedosos con alto impacto potencial.

Análisis genéticos y otros análisis relacionados (proteómica, epigenética). Se determinará en todos los participantes el genotipo de apoproteína E. Está pendiente de determinar la plataforma de análisis genético que se aplicará a los pacientes, y que decidirá de forma conjunta con otros proyectos del CNIC y de Genoma España. Asimismo, la recogida de muestras se hará de forma que permita aplicaciones posteriores de técnicas genéticas y proteómicas.

Algoritmo de trabajo:



ATL: Auxiliar Técnico de laboratorio
 AWHS: Aragón Workers' Health Study



Gestión de bases de datos:

Cada participante en el estudio AWHs estará identificado por un código único anonimizado. Tan sólo los médicos de los Servicios Médicos de GM tendrán acceso a estos códigos. Todas las bases de datos cumplirán con la normativa vigente de seguridad de datos y protección a los participantes del estudio.

La custodia y mantenimiento de las bases de datos dependerá del Centro de Coordinación de Datos del AWHs. Todas las bases de datos del estudio se documentarán adecuadamente. Cada vez que el Centro de Coordinación de Datos del AWHs reciba nueva información, tanto de datos clínicos como de laboratorio, los datos serán revisados para evaluar datos ausentes o inconsistentes. Los Servicios Médicos de GM o los laboratorios que hayan producido los datos, serán consultados para verificar la información ausente, inconsistente, o fuera de rangos pro-especificados.

Se generará una arquitectura informática y un sistema digital de flujo de datos e información. Ella hospedarán los datos del AWHs y garantizará el mantenimiento del anonimato de los trabajadores, la custodia y copias de las bases de datos y las comunicaciones telemáticas vía servidor-web entre los distintos centros de investigación del AWHs.

Se hospedarán copias de seguridad en el CNIC y en otra ubicación fuera del Continente Europeo.

Análisis estadísticos

El AWHs es un estudio de cohorte con medidas repetidas de exposiciones y estados de salud y con recogida sistemática de eventos y enfermedades de salud. Este tipo de estudios permite una gran flexibilidad en los análisis estadísticos, que habrá que adaptar a la pregunta de investigación específica en cada circunstancia.

Como parte de desarrollo del protocolo del estudio, los investigadores desarrollarán un documento con los principios generales de análisis, incluyendo selección de los modelos estadísticos, análisis de dosis-respuesta, tratamiento de datos ausentes, análisis de sensibilidad, etc. Para cada proyecto específico, los investigadores determinarán de antemano el modelo analítico general y la estrategia específica para el ajuste multivariante.

En el presente documento describimos los principios generales de análisis en 3 situaciones específicas (análisis transversal de los datos basales, análisis longitudinal de curvas de crecimiento, y análisis de supervivencia para desarrollo de nuevos eventos), aunque estas posibilidades no son exhaustivas.

Análisis transversales. La asociación transversal entre variables de exposición (e.g. IMC) y variables de resultado metabólicas (e.g., niveles de insulina o presencia de síndrome metabólico) se analizará mediante modelos de regresión lineal o logística para variables de resultado continuas o dicotómicas, respectivamente. Inicialmente, las variables de exposición continuas se categorizarán en quintiles y se evaluará la tendencia lineal en las categorías de exposición. Las variables de ajuste se definirán a priori en función de la pregunta de investigación. En términos generales, se utilizarán modelos con grados progresivos de ajuste:

a) Modelo crudo

b) Ajuste por edad, sexo

c) Ajuste adicional por IMC, perímetro de cintura, consumo de tabaco, consumo de alcohol, turno laboral, y puesto laboral

d) Ajuste adicional por niveles de tensión arterial sistólica, colesterol total, HDL, triglicéridos, presencia de diabetes, y consumo de medicaciones para hipertensión, hipercolesterolemia, o diabetes.

Además de analizar las variables de exposición como medidas categóricas, se utilizarán técnicas no paramétricas y modelos de spline y de punto de cambio para evaluar relaciones no-lineales. Las asunciones estadísticas de los modelos utilizados se evaluarán sistemáticamente mediante el uso de gráficas de residuales y de pruebas estadísticas apropiadas.

Análisis longitudinales. La evolución de las variables metabólicas a lo largo del tiempo en función de diversas exposiciones se analizará mediante modelos longitudinales (curvas de crecimiento). En estos modelos, la trayectoria de evolución de las variables metabólicas de interés se parametrizará mediante un modelo simple (e.g., lineal o cuadrático, dependiendo del número de visitas de seguimiento disponible), y se evaluará la interacción entre la variable de exposición y el tiempo de seguimiento sobre la variable de resultado en un modelo mixto. Estos análisis permiten evaluar simultáneamente las diferencias en los niveles de las variables de resultado al principio del seguimiento y las diferencias en su evolución posterior en función de los niveles de las variables de exposición.

Asimismo, estos modelos son relativamente robustos a la presencia de datos ausentes y a diferencias temporales en la realización de las visitas de seguimiento. Los principios gene-



rales de modelización de las variables de estudio en los modelos mixtos serán similares a los descritos para los análisis transversales.

Análisis de supervivencia. El AWHS permitirá analizar, además de la trayectoria de las variables metabólicas como variables continuas, la aparición de eventos o estados de enfermedad (por ejemplo, desarrollo de diabetes, de hipertensión, o de hipercolesterolemia).

Este tipo de datos será analizado mediante modelos de análisis de supervivencia utilizando curvas de Kaplan-Meier para análisis crudos y modelos de regresión de Cox para análisis multivariantes. Al igual que en el caso anterior, los principios generales de modelización de las variables de estudio en los análisis de supervivencia serán similares a los descritos para los análisis transversales.

Ventajas y limitaciones del estudio:

Ventajas. El AWHS representa una oportunidad única para poder evaluar la trayectoria de las alteraciones metabólicas en una población con un alto nivel de sobrepeso / obesidad. Otros estudios de cohorte no disponen de visitas anuales de seguimiento de sus participantes, por lo que la información sobre la trayectoria individual de factores de riesgo es mucho más imprecisa. Además, el tamaño muestral del AWHS permitirá una potencia elevada para evaluar el impacto de las exposiciones de interés sobre la trayectoria de las variables metabólicas.

El AWHS es posible por la organización y colaboración de los Servicios Médicos de GM. Sin una estructura de estas características, el proyecto no sería factible. Asimismo, el hecho de estudiar una población laboral que mantiene un contacto habitual con los Servicios Médicos y que ha participado en estudios previos con el equipo investigador (estudio MESYAS) hace que la participación inicial y el seguimiento de esta cohorte sean previsiblemente mucho más elevados que en otros estudios observacionales.

El equipo investigador tiene experiencia en las diversas áreas de conocimiento que requiere un proyecto multidisciplinar, incluyendo epidemiología, medicina clínica y salud laboral, genética, bioquímica, y bioestadística.

La colaboración entre el I+CS con el CNIC ofrece una oportunidad única de conseguir la excelencia de los recursos de investigación que ese organismo posee en el desarrollo de la metodología prevista en el AWHS.

Finalmente, aunque los objetivos del estudio se han centrado en los factores de riesgo cardiovascular por constituir un problema de salud de primera magnitud en la población española actual, el AWHS permitirá el estudio simultáneo de muchas otras áreas de salud. El carácter abierto de los datos hará que muchos investigadores puedan plantear y evaluar hipótesis innovadoras en estas áreas.

Limitaciones.

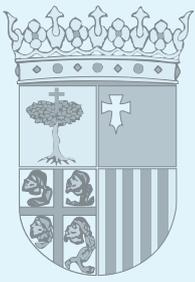
Al igual que en cualquier otro estudio, el presente proyecto no está exento de limitaciones. En los estudios epidemiológicos analíticos, la prioridad es minimizar posibles sesgos que afecten la validez interna.

Comparado con otros estudios de cohorte, la participación inicial y durante el seguimiento en el AWHS será elevada, por lo que se minimizarán sesgos de selección. Posiblemente la principal fuente de sesgo de selección sea la presencia de jubilaciones anticipadas o de abandono del trabajo por motivos de salud. Como se ha indicado anteriormente, cada vez que un trabajador sea dado de baja permanente en la empresa, los investigadores del estudio recogerán las causas.

En el análisis estadístico, se desarrollarán como análisis de sensibilidad modelos que incorporen esta información como causa de censura informativa. Respecto a posibles sesgos de información, éstos se minimizarán mediante la aplicación de protocolos estructurados y la recogida de datos por observadores que desconozcan los datos analíticos para cada visita.

Aunque comparado con otras cohortes la validez interna del presente estudio es posiblemente elevada, hay dos factores que limitan la generalización (validez externa) de esta cohorte. En primer lugar, el AWHS se realiza en población laboral, y los hallazgos pueden no ser generalizables a poblaciones no laborales. Sin embargo, la característica de ser trabajadores no afecta al cumplimiento de los objetivos propuestos en este estudio: conocer la relación entre el estilo de vida y los genes en la determinación y desarrollo de diabetes, hipertensión arterial, dislipemia, síndrome metabólico y la posterior aparición de enfermedad cardiovascular, puesto que los mecanismos fisiopatológicos estudiados, a priori, no observan un comportamiento diferente por el hecho de ser trabajadores de un área concreta.

En segundo lugar, existe un desequilibrio entre el número de hombres (94%) y mujeres en la cohorte. Este hecho no afectará a muchas de las hipótesis de estudio, para las que hombres y mujeres se comportan biológicamente de forma similar. El AWHS estará limitado para evaluar las diferencias entre hombres y mujeres en exposiciones raras, aunque dado el tama-



ño del estudio, la cohorte de mujeres de GM será por si misma una cohorte de tamaño moderado y permitirá hacer estudios específicos en este grupo de edad.

Plan de trabajo.

El AWHS se desarrollará en fases claramente diferenciadas, aunque a veces coincidentes en el tiempo:

Fase de elaboración de los protocolos de consentimiento informado colectivo y personalizado, confidencialidad y autoría de los investigadores, reconocimientos médicos, recogida de datos clínicos, toma de medidas biométricas, toma de muestras sanguíneas, métodos de análisis de sangre, métodos de técnicas genéticas, métodos de electrocardiografía, métodos de técnicas de imagen, métodos de técnicas de monitorización dinámica de variables, recogida de eventos y validación de eventos.

Fase de ampliación y consolidación de los distintos comités. Para garantizar el correcto seguimiento del estudio.

Fase de toma de medidas, recogida de muestras y observación de la cohorte.

Fase de análisis de los datos y de traslación del conocimiento. El trabajo de campo se desarrollará siguiendo los manuales y protocolos de procedimientos aprobados y certificados para el estudio. Las acciones a realizar para desarrollar los objetivos se encuadran en los siguientes niveles funcionales:

- . Nivel de Exámenes de Salud
- . Nivel de Laboratorio y Bancos de Muestras
- . Nivel de Gestión y Análisis de Datos
- . Nivel de Producción Científica

Organización y equipo:

Con el fin de garantizar el buen desarrollo de los niveles funcionales descritos, se requiere una organización mínima descrita a continuación.

A) Comité Científico-Ejecutivo: Compuesto por los miembros que figuran en el anexo A y que incluye a representantes del I+CS y del CNIC. El estudio tendrá cuatro co-directores (Drs. José Antonio Casanovas Dr. Ginés Sanz, co-directores de organización, y los Drs. Eliseo Guallar y Miguel Pocovi, co-directores científicos), en quienes recaerá la responsabilidad última de la organización, gestión y dirección científica del estudio. Este comité velará por la calidad del proceso y la consecución de objetivos intermedios. Analizará desde el punto de vista cualitativo el método seguido, los resultados intermedios conseguidos y si se obtienen en el tiempo previsto, la realización de los gastos en tiempo y forma y la adecuación de todo ello a los objetivos generales del proyecto.

B) Comité científico externo: Compuesto por científicos de relevancia nacional e internacional en las disciplinas objeto del proyecto (Anexo I).

C) Coordinación Clínica: Sus competencias son la gestión de los aspectos clínicos del proyecto: procedimientos de los exámenes de salud, protocolos clínicos, integración de bancos de muestras, coordinación entre técnicos e investigadores del equipo del AWHS y el equipo médico de GM.

D) Unidades funcionales de laboratorio: Laboratorio centralizado de GM y las Unidades de Investigación del I+CS y otros laboratorios especializados.

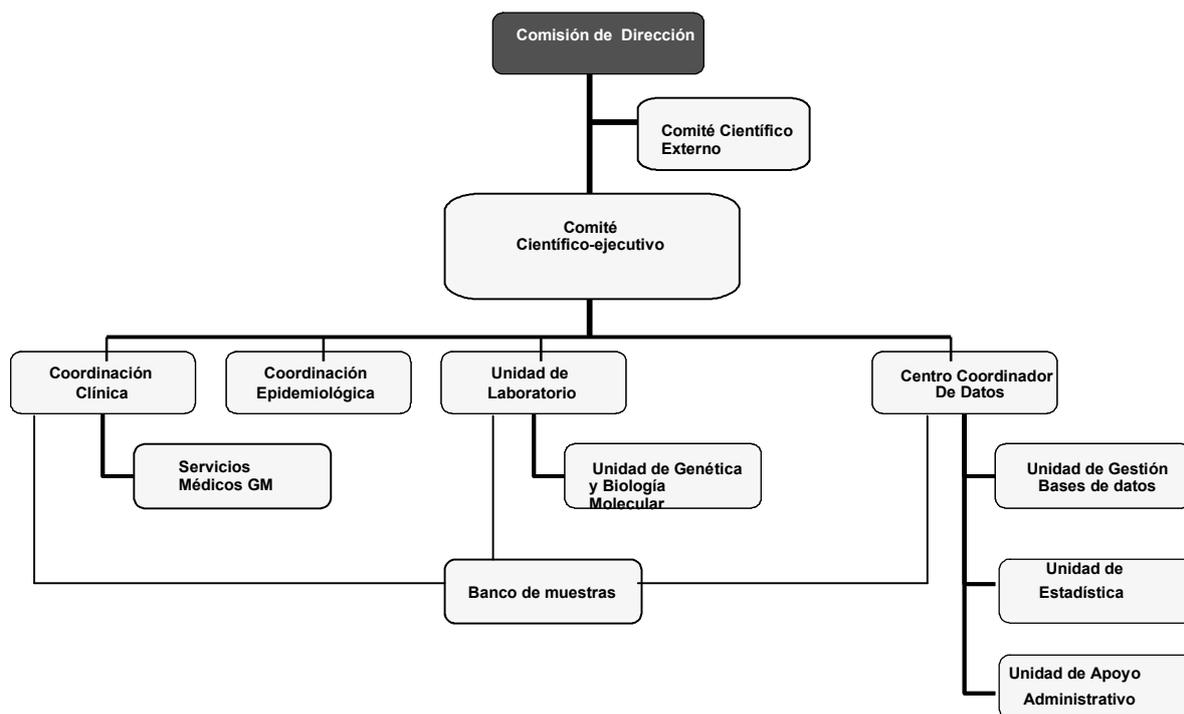
E) Coordinación Epidemiológica: Sus competencias son la gestión de los aspectos de diseño, protocolos, calidad, gestión de datos y análisis de los mismos.

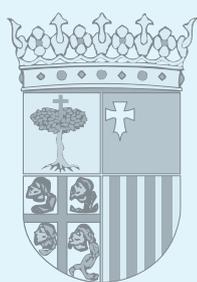
F) Centro Coordinador de Datos: incluirá la Unidad de Gestión de Datos, la Unidad de Estadística y la Unidad de Apoyo Administrativo.

H) Banco de muestras: Se contempla la creación de un banco de muestras ubicado en Aragón y un duplicado de seguridad en el CNIC. Los responsables científicos del mismo serán los codirectores científicos del proyecto y los responsables del fichero serán los gestores clínicos de ambas instituciones. Estará sometido al Comité Científico-ejecutivo y al Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón.

Organigrama

El siguiente organigrama establece las relaciones existentes entre los distintos niveles organizativos descritos y los recursos necesarios para el desarrollo de esta cohorte.





Cronograma:

Este estudio deberá desarrollarse como observación longitudinal prospectiva desde enero de 2008, durante un periodo mínimo de 5 años sin perjuicio de prolongarlo en periodos sucesivos, en el convencimiento de que el conocimiento producido en la observación de esta cohorte y en el análisis de los resultados obtenidos se convertirán en una fuente de datos casi inagotable en el campo de la prevención cardiovascular y de la prevención de otras enfermedades de alta prevalencia en nuestra población.

A continuación se muestra la planificación de actividades para el primer año:

1. FASE 0. 1er trimestre

a. Redacción de los protocolos informáticos, clínicos, analíticos y de calidad necesarios para el desarrollo del estudio.

b. Elaboración de encuestas.

c. Contratación del personal básico en el estudio.

d. Difusión a los investigadores para aportar y participar en proyectos financiados.

2. FASE 1. 2º trimestre.

a. Adecuación del laboratorio GM a las normas de calidad exigibles.

b. Recogida de consentimientos informados.

c. Puesta en marcha del biobanco.

d. Extracción de DNA.

e. Protocolos informatización de los reconocimientos médicos.

3. FASE 2. 3er y 4º trimestre.

a. Adecuación del laboratorio para obtener las variables básicas en el estudio AWHS.

b. Puesta en marcha de la informatización de los reconocimientos médicos.

c. Coordinación entre los sistemas.

d. Normas y controles de calidad.

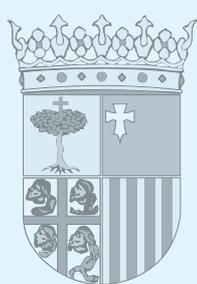
e. Acreditación de la calidad de los procedimientos .

Financiación y presupuesto:

Al igual que otros estudios de cohorte, el AWHS representa una inversión económica importante. En España, no están establecidos mecanismos, públicos o privados, para financiar estas iniciativas, aspecto que ha limitado notablemente el desarrollo de la epidemiología en nuestro país. Para el desarrollo del presente estudio, se propone la financiación inicial de la estructura mínima que garantice la viabilidad del estudio durante los 5 primeros años como una aportación conjunta del Departamento de Salud y Consumo del Gobierno de Aragón y del CNIC. Este presupuesto comprende los gastos para la realización del estudio AWHS en los años 2008, 2009, 2010, 2011 y 2012, tanto en lo que concierne a personal como a otros gastos y especificando las aportaciones que corresponden al I+CS y al CNIC anualmente. Ambas entidades firmantes son conscientes de la necesidad de obtener financiación de organismos y fundaciones nacionales e internacionales para el desarrollo del estudio.

El AWHS se va a realizar mediante una colaboración integral en recursos humanos y materiales entre el Gobierno de Aragón y el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) del Instituto Carlos III de Madrid y el Departamento de Salud y Consumo del Gobierno de Aragón, a través de su Instituto de Ciencias de la Salud. Después de la firma del correspondiente convenio de colaboración y de co-financiación, se dispondrán los recursos necesarios para cubrir el siguiente presupuesto, que describe los gastos previstos para 2008 y para cada una de las anualidades entre 2009 a 2012, con las aportaciones específicas separadas para el Departamento de Salud y Consumo del Gobierno de Aragón y el CNIC (Todas las cantidades están expresadas en euros):

Años:		2008		2009		2010		2011		2012	
		Dpto. Salud y Consumo	CNIC								
PERSONAL (Dedicación)											
1	Investigador principal (100%) Casasnovas, J.A.	73.000,00 €		75.920,00 €		78.956,80 €		82.115,07 €		85.399,67 €	
2	Project manager (100%) León, Montse	60.800,00 €		63.232,00 €		65.761,28 €		68.391,73 €		71.127,40 €	
3	Licenciado bioquímica (100%) Por determinar		46.000,00 €		47.840,00 €		49.763,60 €		51.743,74 €		53.813,49 €
6											
7	Técnico de laboratorio ATL (100%) Por determinar	25.000,00 €		26.000,00 €		27.040,00 €		28.121,60 €		29.246,46 €	
8	Técnico de laboratorio ATL (100%) Por determinar		25.000,00 €		26.000,00 €		27.040,00 €		28.121,60 €		29.246,46 €
9	Técnico de laboratorio ATL (100%) Por determinar		25.000,00 €		26.000,00 €		27.040,00 €		28.121,60 €		29.246,46 €
10	Técnicos trabajo de campo (100%) Por determinar		25.000,00 €		26.000,00 €		27.040,00 €		28.121,60 €		29.246,46 €
11	Técnicos trabajo de campo (100%) Por determinar	25.000,00 €		26.000,00 €		27.040,00 €		28.121,60 €		29.246,46 €	
12											
16	Auxiliar administrativo (100%) Por determinar		25.000,00 €		26.000,00 €		27.040,00 €		28.121,60 €		29.246,46 €
17											
18	Subtotal personal	183.800,00 €	146.000,00 €	191.152,00 €	151.840,00 €	198.798,08 €	157.913,60 €	206.750,00 €	164.230,14 €	215.020,00 €	170.799,35 €
19	OTROS GASTOS										
20	Ultracongeladores (85000 €/u)	17.000,00 €	26.000,00 €	17.340,00 €	17.340,00 €	17.686,80 €	17.686,80 €	18.040,54 €	18.040,54 €	18.401,35 €	18.401,35 €
21	Racks, jaulas y tubos para 7000 muestras	32.000,00 €	32.000,00 €	16.320,00 €	16.320,00 €	16.646,40 €	16.646,40 €	16.979,33 €	16.979,33 €	17.318,91 €	17.318,91 €
22	Alarmas congeladores	10.000,00 €	10.000,00 €	2.040,00 €	2.040,00 €	2.080,80 €	2.080,80 €	2.122,42 €	2.122,42 €	2.164,86 €	2.164,86 €
23	Puesto código de barras (5 uu)	5.000,00 €									
24	Software y scanner muestras (5 uu)		41.000,00 €								
25	Extracción DNA (7000 uu)	24.500,00 €		24.980,00 €							
26	Transporte quincenal muestras Dpto. Salud y Consumo-CNIC		6.000,00 €		6.120,00 €		6.242,40 €		6.367,25 €		6.494,59 €
27	Determinaciones analíticas (7000 uu)		70.000,00 €		150.960,00 €		153.979,20 €		157.058,78 €		160.199,96 €
28											
29	Certificación de calidad	26.970,00 €		39.749,40 €		40.544,39 €		41.355,28 €		42.182,38 €	
30	Bioinformática	27.000,00 €		27.540,00 €		28.090,80 €		28.632,62 €		29.225,67 €	
31	Servidor web y mantenimiento	25.000,00 €		56.100,00 €		57.222,00 €		58.366,44 €		59.533,77 €	
32	Software reconocimientos		30.000,00 €								
34											
35	Traducciones (0,09 €/palabra)		3.000,00 €		5.100,00 €		3.121,20 €		3.183,62 €		3.247,30 €
36	Teléfono (8 líneas empresa)		3.000,00 €		3.060,00 €		3.121,20 €		3.183,62 €		3.247,30 €
37	Viajes y desplazamientos				10.200,00 €		5.202,00 €		5.306,04 €		5.412,16 €
38											
39	Subtotal otros gastos	167.470,00 €	218.000,00 €	184.079,40 €	211.140,00 €	167.473,19 €	208.080,00 €	170.822,65 €	212.241,60 €	174.239,10 €	216.486,43 €
40											
41	TOTAL	351.270,00 €	364.000,00 €	375.231,40 €	362.980,00 €	366.271,27 €	365.993,60 €	377.572,65 €	376.471,74 €	389.259,11 €	387.285,78 €
42	Responsable de pago:	Dpto. Salud y Consumo	CNIC								
43	Años:	2008		2009		2010		2011		2012	
	Total anual:	715.270,00 €		738.211,40 €		732.264,87 €		754.044,40 €		776.544,89 €	
	Total Dpto. Salud y Consumo en 5 años:	1.859.604,43 €									
	Total CNIC en 5 años	1.856.731,13 €									



Justificación del presupuesto

A continuación se detallan los conceptos expuestos anteriormente, todos ellos adquisiciones o contrataciones «de novo» o sus equivalentes en forma de sustituciones.

Recursos humanos: (el número corresponde al epígrafe detallado en el presupuesto)

1.—C.—Director de Coordinación. Dedicación al proyecto: 40 horas semanales. Dirección global de las distintas unidades que componen el estudio. Responsable del cumplimiento de los objetivos del estudio. Relación con otros investigadores interesados en el estudio. Difusión del conocimiento generado en todas sus fases.

2.—Gestor del proyecto, Médico de familia experto en prevención cardiovascular. Dedicación al proyecto: 40 horas semanales. Tareas: coordinación del equipo investigador clínico propio del AWHS; relación entre las distintas unidades del estudio, formación y supervisión del personal AWHS destinado al trabajo de campo (encuestas y consentimientos informados); elaboración de los protocolos de actuación clínica del estudio y junto al consultor responsable adecuación al sistema de gestión de calidad; apoyo a los responsables de elaboración del sistema informático; información y formación del equipo médico de la GM para adecuarse a los protocolos del estudio; información periódicamente a los directores del estudio y al comité científico acerca del desarrollo del estudio y las incidencias surgidas; convocar y preparar las reuniones del comité científico.

3.—Licenciado en bioquímica. Dedicación 40 horas semanales. Tarea: implantación, supervisión y control de todas las técnicas analíticas del laboratorio de GM; coordinación del personal técnico del laboratorio propio del estudio; elaboración y redacción de los protocolos de laboratorio del estudio; establecimiento de los procedimientos necesarios para obtener la acreditación de calidad.

7.—Técnico de laboratorio: Dedicación al proyecto: 40 horas semanales Tareas a realizar en el laboratorio de GM: preparación de alícuotas y técnicas de laboratorio; introducción de datos en el programa informático del banco de muestras; almacenamiento de las muestras biológicas; manejo informático del banco de muestras; suplencia de las ausencias reglamentarias y extraordinarias del ATL de apoyo.

8.—Técnico de laboratorio: Dedicación al proyecto: 40 horas semanales Tareas a realizar en el laboratorio de GM: preparación de alícuotas y técnicas de laboratorio; introducción de datos en el programa informático del banco de muestras; almacenamiento de las muestras biológicas; manejo informático del banco de muestras; suplencia de las ausencias reglamentarias y extraordinarias del ATL de apoyo.

9.—Técnico de laboratorio: Dedicación al proyecto: 40 horas semanales Tareas a realizar en el laboratorio del instituto aragonés de ciencias de la salud: preparación de alícuotas y técnicas de laboratorio; introducción de datos en el programa informático del banco de muestras; almacenamiento de las muestras biológicas; manejo informático del banco de muestras; extracción de DNA. Suplencia de las ausencias reglamentarias y extraordinarias del ATL de apoyo.

10 y 11.—Técnicos de trabajo de campo. Dedicación al proyecto: 40 horas semanales Tareas a realizar: Información del estudio a todos los trabajadores que acuden al reconocimiento médico (50 trabajadores/ diarios) y obtención del consentimiento informado; aplicación de encuestas y realización de exploraciones complementarias.

16.—Auxiliar administrativo: Dedicación al proyecto: 40 horas semanales. Archivo de toda la información referente al estudio; introducción de datos; coordinación de las visitas de campo; convocatoria y preparación de reuniones; gestión de viajes y localización de las reuniones; elaboración de informes y actas, etc.

Recursos materiales: (el número corresponde al epígrafe detallado en el presupuesto)

Banco de muestras biológicas. Establecimiento de dos biobancos (uno en la sede del IACS en Zaragoza y otro duplicado en la sede del CNIC) para la conservación de las muestras biológicas que se recogerán anualmente a los participantes del estudio. El biobanco incluye la adquisición de:

20.—Ultracongeladores verticales de 600l de capacidad (2 por año para IACS y 2 por año para CNIC, excepto en el primer año donde se presupuesta un ultracongelador más de reserva para el CNIC). 8500 euros/unidad.

21.—Material fungible y racks (capacidad para 96 tubos), para cada trabajador se obtendrán: 4 tubos DNA, 4 tubos de plasma, 4 tubos de suero, 2 tubos de sangre total, 4 de orina, almacenados en racks y jaulas. Se presupuestan para 7000 trabajadores. 94 racks tubos 0,3ml, 32 racks con tubos 1,3 ml y 20 jaulas. 64000 euros el primer año y posteriormente 32640 euros / año y su actualización.

22.—Sistema de alarmas de los congeladores. El primer año (5 ultracongeladores) 20000 euros y posteriormente 4080 euros /año y su actualización.



23.—Puestos de lectores de código de barras para las muestras con impresora para las etiquetas y ordenadores fijos en cada puesto de extracción y otro en el laboratorio de Zaragoza, 5 en total. 1000 euros/ unidad. Total 5000 euros.

24.—Software y lectores necesario para reconocer el código de puntos de los tubos. 8200/ euros unidad. Total 41000 euros.

25.—Extracción DNA 7 euros/trabajador. Total 24500 euros el primer año y 24990 durante el segundo.

26.—Transporte de muestras biológicas entre IACS y CNIC. Al menos un envío mensual con las muestras para el biobanco del CNIC. Se hará en racks incluidos en jaulas. Se presupuesta un viaje quincenal. 250 euros/trayecto. Total 6000 euros/año con su actualización en años posteriores.

27.—Determinaciones analíticas. Coste de los reactivos para la realización de los análisis del estudio AWHS detallados anteriormente. El coste de los análisis es de 21,14 euros, para un total de 150960 euros/año con sus actualizaciones en años posteriores.

29.—Control de calidad y certificación ISO9001:2000. Incluye proyecto de implantación de certificación inicial (formación de personal AWHS en la calidad, elaboración de la documentación del sistema de gestión de la calidad, apoyo a la implementación de los documentos en el proyecto piloto y la extensión del sistema a la totalidad del proyecto, auditoría interna del sistema de gestión, apoyo al proceso de certificación) así como la recirculación y mantenimiento del sistema de calidad. Primer año 26970/ euros y 39749 euros/ año en los posteriores y su actualización.

30.—Bioinformática del estudio. Incluye el soporte de hardware y software necesario para la realización del estudio. Incluye la construcción y actualización continua de un portal web con un acceso público y un entorno colaborativo. 27000 euros el primer año y su actualización.

31.—Servidor web y mantenimiento de datos. 25000 euros en el primer año y 56100 el segundo año y su actualización.

32.—Software de recogida de datos. Desarrollo de un cuaderno de recogida de datos electrónico para los datos procedentes de la anamnesis y exploración de los reconocimientos médicos de los trabajadores, así como su mantenimiento y actualización. 30.000 euros.

35.—Traducciones. La documentación relevante del estudio (como las memorias del AWHS y los protocolos) estarán escritas en dos idiomas: castellano e inglés. Se presupuestan 5100 euros en el segundo año (0,09 euros/palabra) y 3121 a partir del tercer año con su actualización en años sucesivos.

36.—Teléfono. Se organizará un sistema de comunicación por teléfono entre el personal técnico e investigador del AWHS, con diferentes niveles de privilegio según necesidades. Terminales de teléfono para las personas implicadas en el estudio (8 líneas de empresa 3000 euros el primer año y su actualización en posteriores).

37.—Viajes y desplazamientos. Se presupuestan también viajes necesarios para la coordinación del estudio: Zaragoza Figueruelas, Zaragoza Madrid y otros viajes derivados de la traslación y difusión del estudio en diferentes foros, o la comunicación con otros investigadores. 10200 euros/ año a partir del segundo año y su actualización.

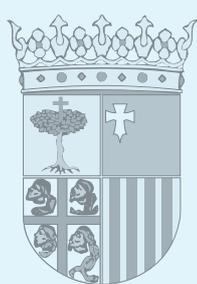
Hitos científicos.

El AWHS está diseñado para responder preguntas importantes sobre la evolución y el desarrollo de los factores de riesgo y de las enfermedades cardiovasculares en una población activa en España. El estudio proporcionará información importante a corto, medio, y largo plazo.

A corto plazo (1-2 años), el estudio proporcionará datos sobre cuáles son los determinantes ambientales y genéticos de la prevalencia (casos ya existentes) de los factores de riesgo en la población de estudio. Debido al carácter novedoso de algunas de las determinaciones que se han realizado, el estudio proporcionará datos científicos importantes desde que se complete la fase inicial de recogida de datos del primer año (2008).

A medio plazo (5 años), el estudio proporcionará datos sobre: a) cuáles son los determinantes ambientales y genéticos de la incidencia (nuevos casos) de los factores de riesgo en la población de estudio; b) cuál es la relación entre los factores de riesgo y la presencia de alteraciones cardiovasculares subclínicas observadas mediante técnicas de imagen; y c) cuál es la trayectoria de los factores de riesgo nuevos (emergentes) que se hayan identificado en la cohorte. Muy pocos estudios de cohorte tienen la capacidad de alcanzar estos objetivos a medio plazo.

A largo plazo (10 años), el estudio proporcionará datos sobre: a) cuáles son los determinantes ambientales y genéticos de la incidencia (nuevos casos) de casos de enfermedad cardiovascular (infarto, accidente cerebrovascular, etc) en la población de estudio; b) cuál es

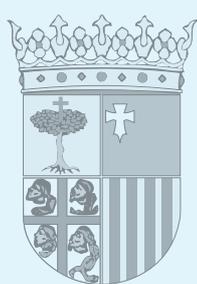


la relación entre los factores de riesgo, la presencia de alteraciones cardiovasculares subclínicas observadas mediante técnicas de imagen, y la aparición de nuevos casos clínicos; y c) cual es la trayectoria de los factores de riesgo noveles (emergentes) y de los resultados de las técnicas de imagen que se hayan aplicado en la cohorte.

Globalmente, el estudio está diseñado para realizar aportaciones novedosas desde el comienzo, así como para fomentar el descubrimiento y la explotación de factores novedosos en la evolución de las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo.

Bibliografía

- 1.—Salas-Salvado J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B. [SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria.]. *Med Clin (Barc)* 2007; 128(5):184-96.
- 2.—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.
- 3.—Alegria E, Cordero A, Laclaustra M et al. [Prevalence of metabolic syndrome in the Spanish working population: MESYAS registry]. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58(7):797-806.
- 4.—Haftenberger M, Lahmann PH, Panico S et al. Overweight, obesity and fat distribution in 50-to 64-year-old participants in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Public Health Nutr* 2002; 5(6B):1147-62.
- 5.—Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006; 295(13):1549-55.
- 6.—Rubio MA, Gómez de la Cámara A, Del Campo J, Jurado C, García JD, Gómez-Gerique J. Prevalencia de obesidad en España tras 14 años de seguimiento de la cohorte DRECE. *Endocr Nutr* 2006; 56(Supl 1):86.
- 7.—Gutierrez-Fisac JL, Regidor E, Banegas JR, Rodriguez Artalejo F. [Prevalence of obesity in the Spanish adult population: 14 years of continuous increase]. *Med Clin (Barc)* 2005; 124(5):196-7.
- 8.—Barsh GS, Farooqi IS, O'Rahilly S. Genetics of body-weight regulation. *Nature* 2000; 404(6778):644-51.
- 9.—Laclaustra M, Corella D, Ordovas JM. Metabolic syndrome pathophysiology: The role of adipose tissue. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007.
- 10.—World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization, 2000. (WHO technical report series: Technical report series (World Health Organization) ; 894).
- 11.—Schienkiewitz A, Schulze MB, Hoffmann K, Kroke A, Boeing H. Body mass index history and risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Am J Clin Nutr* 2006; 84(2):427-33.
- 12.—Rocchini AP. Obesity hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15(2 Pt 2):50S-2S.
- 13.—Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006; 444(7121):875-80.
- 14.—Adams KF, Schatzkin A, Harris TB et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med* 2006; 355(8):763-78.
- 15.—Gregg EW, Cheng YJ, Cadwell BL et al. Secular trends in cardiovascular disease risk factors according to body mass index in US adults. *JAMA* 2005; 293(15):1868-74.
- 16.—Duggirala R, Gonzalez Villalpando C, O'Leary DH, Stern MP, Blangero J. Genetic basis of variation in carotid artery wall thickness. *Stroke* 1996; 27(5):833-7.
- 17.—Laclaustra-Gimeno M, Gonzalez-Garcia MP, Casasnovas-Lenguas JA et al. [Cardiovascular risk factor progression in young males at 15-year follow-up in the General Military Academy of Zaragoza (AGEMZA) Study]. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59(7):671-8.
- 18.—Casasnovas Lenguas JA, Crussells Canales MJ, Pelegrin Diaz J et al. [Changes in lipid profile of young persons after substitution of sunflower oil by olive oil in the diet]. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50(12):843-50.
- 19.—Casasnovas JA, Lapetra A, Puzo J et al. Tobacco, physical exercise and lipid profile. *Eur Heart J* 1992; 13(4):440-5.
- 20.—Artieda M, Cenarro A, Ganan A et al. Serum chitotriosidase activity is increased in subjects with atherosclerosis disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(9):1645-52.
- 21.—Mozas P, Castillo S, Tejedor D et al. Molecular characterization of familial hypercholesterolemia in Spain: identification of 39 novel and 77 recurrent mutations in LDLR. *Hum Mutat* 2004; 24(2):187.



22.—Cenarro A, Artieda M, Gonzalvo C et al. Genetic variation in the hepatic lipase gene is associated with combined hyperlipidemia, plasma lipid concentrations, and lipid-lowering drug response. *Am Heart J* 2005; 150(6):1154-62.

23.—Tejedor D, Castillo S, Mozas P et al. Reliable low-density DNA array based on allele-specific probes for detection of 118 mutations causing familial hypercholesterolemia. *Clin Chem* 2005; 51(7):1137-44.

24.—Civeira F, Castillo S, Alonso R et al. Tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia are associated with cardiovascular risk independently of the low-density lipoprotein receptor gene mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(9):1960-5.

25.—Artieda M, Cenarro A, Junquera C et al. Tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia are associated with a differential inflammatory response of macrophages to oxidized LDL. *FEBS Lett* 2005; 579(20):4503-12.

26.—Cordero A, Laclaustra M, Leon M et al. Prehypertension is associated with insulin resistance state and not with an initial renal function impairment. A Metabolic Syndrome in Active Subjects in Spain (MESYAS) Registry substudy. *Am J Hypertens* 2006; 19(2):189-96; discussion 197-8.

27.—Cordero A, Laclaustra M, Leon M et al. [Cardiovascular risk factors and metabolic syndrome associated with subclinical renal failure]. *Med Clin (Barc)* 2005; 125(17):653-8.

Para la preparación de este proyecto se han consultado los protocolos de los estudios siguientes:

- Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) <http://www.csc.unc.edu/aric/>
- WHO MONICA Project: <http://www.ktl.fi/monica/index.html>
- Estudio Framingham: <http://www.nhlbi.nih.gov/about/framingham/index.html>
- US National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES): <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm>

Anexo A:
Comité Ejecutivo

José Antonio Casasnovas
Co-director de coordinación
Profesor Titular de Cardiología.
Universidad de Zaragoza.
Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.
Zaragoza.
jacasas@unizar.es

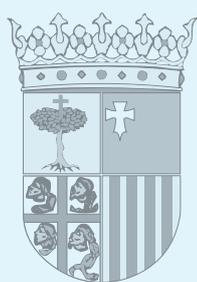
Ginés Sanz
Co-director de coordinación
Jefe de Dpto. de Investigación Cardiovascular Transnacional de Nuevas Tecnologías y Terapias.
CNIC
Madrid
gsanz@cnic.es

Eliseo Guallar, MD, DrPH
Co-director científico
Profesor Asociado de Epidemiología y Medicina
Johns Hopkins University Bloomberg School of Public Health.
2024 E. Monument St, Room 2-639
Baltimore, MD 21205
eguallar@jhsph.edu

Miguel Pocovi.
Co-director científico
Catedrático de Bioquímica.
Universidad de Zaragoza.
Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.
Zaragoza.
mpocovi@unizar.es

Comité Científico Interno

Los miembros del Comité Ejecutivo y además:



Fernando Civeira.
Profesor Titular de Medicina.
Universidad de Zaragoza.
Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.
Zaragoza.
civeira@unizar.es

Víctor Alcalde
Jefe del Servicio de Prevención de Riesgos Laborales
General Motors España
Figueroelas. Zaragoza
victor.alcalde@es.opel.com

Montserrat León
Gestor clínico del proyecto.
Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.
Avenida de Gómez Laguna, 25-3º
50009 Zaragoza
mleon@unizar.es

Anselmo López Cabañas
Asesor científico I+CS
Avenida de Gómez Laguna, 25-3º
jalopez.iacs@aragon.es

David Betrán Lazaga
Asesor financiero I+CS
Avenida de Gómez Laguna, 25-3º
dbetran.iacs@aragon.es

Renato López López
Técnico de RRHH del CNIC
Melchor Fdez Almagro 3,
28029 Madrid
renato.lopez@cnic.es

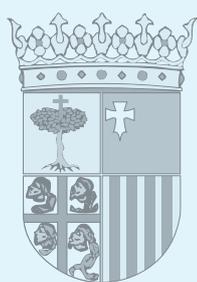
Alberto Alonso
Jefe de Contabilidad del CNIC
Melchor Fdez. Almagro, 3
28029 Madrid
jaalonso@cnic.es

Comité Científico Externo:

Valentín Fuster, PhD
The Mount Sinai Medical Center
5 East 98th Street, 3rd Floor New York, NY 10029 EEUU.
valentin.fuster@mssm.edu

Jose M. Ordovás, PhD
Director, Nutrition and Genomics
Professor Nutrition and Genetics
JM-USDA-HNRCA at Tufts University
711 Washington St.
Boston, MA 02111. EEUU.
jose.ordovas@tufts.edu

Juan Carlos Kaski, MD DM DSc FRCP FESC FACC
Professor of Cardiovascular Science
Head, Cardiological Sciences
St. George's Hospital Medical School
University of London Cranmer Terrace London SW17 0RE. England.
jkaski@sgul.ac.u.



Roberto Elosúa
Unidad de epidemiología cardiovascular.
Instituto Municipal de Investigación Médica (IMIM)
Parque de Investigación Biomédica de Barcelona C/ Doctor Aiguader, 88 08003 Barcelona
na
Relosua@IMIM.ES

Ignacio Ferreira
Catedrático de Cardiología
Consultor Senior
Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud
Avenida de Gómez Laguna, 25-3º
50009 Zaragoza. Spain.
iferrei@unizar.es

Anexo B HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL TRABAJADOR

Naturaleza del proyecto

Aragón, al igual que otras sociedades desarrolladas, está sufriendo una epidemia de sobrepeso y de obesidad, que conlleva un riesgo mayor para desarrollar diabetes, síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular, cáncer, enfermedades hepáticas, respiratorias y músculo-esqueléticas. Sin embargo no afecta por igual a todas las personas, algunas están más predispuestas que otras. Sabemos que los factores genéticos y ambientales (como el estilo de vida) pueden influir en el desarrollo futuro de la enfermedad.

El Aragón Workers Health Study es el estudio de salud de trabajadores de Aragón, el objetivo de este estudio es conocer mejor cómo se desarrolla la enfermedad cardiovascular, la obesidad, la diabetes, la hipertensión. Saber cuales son los hábitos de vida y los factores genéticos que nos protegen y los que hacen que progrese la enfermedad y nos lleven a sufrir angina de pecho, infarto de miocardio, claudicación de extremidades, infarto o hemorragia cerebral, etc.

Nuestro propósito es lograr una prevención cardiovascular más eficaz, centrándola sobre los trabajadores más predispuestos o con mayor riesgo de sufrir la enfermedad.

Este estudio está promovido conjuntamente por el departamento de Salud y Consumo del Gobierno de Aragón y por la fundación Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares. Los investigadores responsables de este estudio pertenecen al Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (I+CS), a la Universidad de Zaragoza, al Centro Nacional de investigaciones cardiovasculares (CNIC) y al Servicio Aragonés de la Salud (SALUD).

En qué consiste la participación

Solicitamos su consentimiento informado para que usted nos autorice a:

- Acceder a los datos clínicos que se han recogido en su reconocimiento médico de su empresa, de forma totalmente anónima y exclusivamente con fines de investigación.
- Utilizar los restos de sangre, suero, plasma y orina que son desechados tras el análisis de sangre de su reconocimiento médico para realizar en esos restos los análisis bioquímicos y genéticos que nos permitan encontrar marcadores que nos indiquen de forma temprana su riesgo de enfermedad cardiovascular.
- Realizar distintas técnicas de imagen indoloras, no invasivas y sin riesgos a trabajadores más predispuestos a enfermar, para poder detectarles lesiones iniciales de enfermedad aterosclerótica en sus arterias, y poder así aplicarle la mejor prevención cardiovascular posible.

Qué hacen los investigadores con las muestras de sangre

Las muestras de sangre recogida se procesarán en el laboratorio de la General Motors de Figueruelas.

Se separará y guardará en pequeños contenedores parte de suero, plasma, orina y sangre. De las células sanguíneas se extraerá el material genético (el DNA) necesario.

Estas muestras se congelarán y guardarán en un banco de muestras por si en un futuro surgen nuevas líneas de investigación. Este material podrá ser compartido con otros grupos de investigación, procedimiento que siempre se hará bajo las normas de seguridad y confidencialidad necesarias y con autorización previa del comité científico del estudio, la dirección del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (I+CS) y el Centro Nacional de Enfermedades Cardiovasculares (CNIC) que además serán los responsables de la custodia de dichas muestras.



En todos los aspectos referidos a la conservación y destrucción de las muestras recogidas y almacenadas, aseguramos el cumplimiento de la ley 14/2007 de investigación biomédica.

Qué hacen los investigadores con los datos que recogen

Los datos se guardan en ficheros, en bases de datos informatizadas. Estos ficheros identifican a cada participante con un código, por tanto no contienen ni su nombre ni otro dato que permita identificarle a ningún miembro del equipo investigador. Por lo tanto la comunicación de resultados tendrá que ser a través de su médico de empresa, que es quien únicamente conoce ese código.

Finalmente los resultados derivados de estos análisis se publican en revistas científicas. Estos datos no se utilizarán para otra finalidad que no sea la descrita y para su uso se seguirá siempre: su voluntad, la normativa vigente respecto a protección de datos de carácter personal y en general a la ética en la investigación científica.

Los resultados de los análisis de sangre, tanto de los habituales, como de los especiales y de DNA, así como los resultados de las exploraciones de imagen, serán entregados directamente al Servicio de Prevención de Riesgos Laborales de General Motors Figueruelas, para que sea su médico de empresa el que le transmita la información confidencial a cada trabajador.

Beneficios y riesgos de participar en el estudio

El beneficio del estudio para la sociedad es profundizar en el conocimiento de la enfermedad cardiovascular y así intentar encontrar herramientas (marcadores) para detectar la enfermedad antes de que provoque síntomas, para mejorar su prevención y tratamiento, detectando a las personas que tienen más riesgo de padecer enfermedad cardiovascular: infarto de miocardio, angina, infarto cerebral etc.

A corto plazo no se prevé que los resultados obtenidos del estudio puedan beneficiar directamente al individuo participante, aunque esperamos obtener estas herramientas diagnósticas útiles a partir de los tres años de iniciado el estudio. Por ello, es probable que usted pueda salir beneficiado de unas novedosas e incruentas técnicas de imagen para el diagnóstico de enfermedad que aún no ha producido síntomas y un conocimiento más profundo sobre sus metabolismo, hábitos de vida y, por tanto, sobre su riesgo cardiovascular.

Los riesgos para los participantes del estudio son inexistentes.

Garantía de participación voluntaria

Si a pesar de todo decide no participar, su atención por el personal médico de la factoría General Motors España Figueruelas no se verá afectada en nada, Además, en el caso que usted acepte participar, ha de saber que se puede retirar en cualquier momento sin tener que dar explicaciones, simplemente diciéndoselo a un miembro del equipo médico de la General Motors. Su muestra será retirada del banco de almacenamiento y sus datos clínicos eliminados.

En el caso de que se jubilara de forma ordinaria o debido a una incapacidad podría continuar en el estudio, asumiendo completamente el equipo de investigación todos los procedimientos que se realizaran.

Muchas gracias por su tiempo y atención.

EL EQUIPO MEDICO INVESTIGADOR

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

PROYECTO: Estudio de la salud de los trabajadores de Aragón

Yo,
(Nombre y apellidos)

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

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

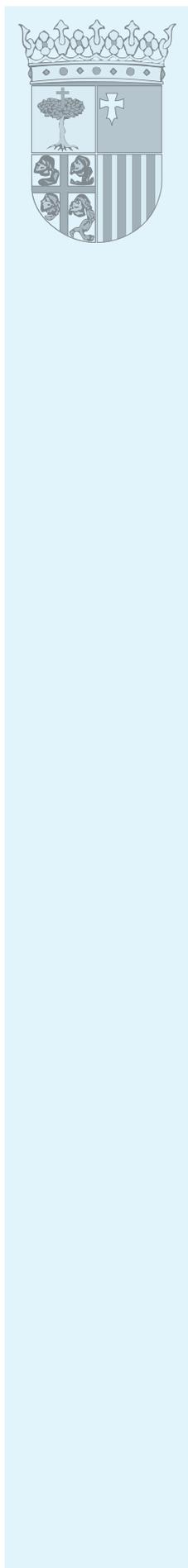
He hablado con:
(Nombre y apellidos de la persona que ha explicado este consentimiento investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones
- 3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.



Doy mi conformidad para participar en este estudio cuyos procedimientos y objetivos se me han explicado.

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Fecha:

Firma del participante:

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

Fecha:

Firma del Investigador:



Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud
Programa de Investigación Cardiovascular de Aragón.
Gobierno de Aragón
Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares.
Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad Consumo.
Gobierno de España

Anexo C:

Certificado del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón.



COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN
CLÍNICA DE ARAGÓN (CEICA)
Avda. Gómez Laguna, 25 planta 3
50009 Zaragoza

Dña. María González Hinjos, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón,

CERTIFICA

Que el proyecto de investigación titulado "Aragón Workers Health Study"

Investigador Principal: **Dr. Jose Antonio Casanovas Lengua**.

Ha sido evaluado por este Comité y tras la revisión de la documentación aportada, este CEIC resuelve **AUTORIZAR** la realización del estudio, según consta en el acta 09/2007, de 16 de mayo de 2007, y en este sentido se informa al Investigador Principal del proyecto.

Lo que firmo en Zaragoza, a 23 de mayo de 2007.

María González Hinjos





Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud
 Programa de Investigación Cardiovascular de Aragón.
Gobierno de Aragón
 Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares.
 Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad Consumo.
Gobierno de España



COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN
 CLÍNICA DE ARAGÓN (CEICA)
 Avda. Gómez Laguna, 25 planta 3
 50009 Zaragoza

LISTA DE MIEMBROS DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE ARAGÓN

Dra. María González Hinjos, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón,

CERTIFICA

Que en la reunión de este Comité celebrada el día 16 de abril de 2007 estuvieron presentes las siguientes personas:

- Carlos Aibar Remón; Médico. Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Profesional Sanitario experto en epidemiología clínica.
- Marina Heredia Ríos; Representante de las Organizaciones de Consumidores y Usuarios.
- Gabriel Hernández Delgado; Médico. Servicio de Radiología. Hospital Universitario Miguel Servet. Representante de Comisión de Investigación.
- Angela Idoipe Tomás; Farmacéutica. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet. Farmacéutica de Hospital.
- María Jesús Lallana Álvarez. Farmacéutica de Atención Primaria de Zaragoza Sector III.
- Cesar Loris Pablo; Médico. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Presidente del Comité. Representante de Comisión de Investigación.
- Jesús Magdalena Belío; Médico. Centro de Salud de Azuara. Médico con labor asistencial y representante del Comité de Ética Asistencial del Área de Atención Primaria II y V.
- Javier Perfecto Ejarque; Médico. Centro de Salud Arrabal. Médico con labor asistencial.
- Susana Torrente Gari; Jurista. Centro de Estudios Sociales. Licenciada en Derecho ajena a la profesión sanitaria.
- María González Hinjos; Farmacéutica. Secretaria del Comité Ético de Ensayos Clínicos.

Lo que firmo en Zaragoza, a 23 de mayo de 2007

 
 Firmado: María González Hinjos

