

PROGRAMA DE MEDICINA PREDICTIVA

Cohorte **IMPACT**

Protocolo 1. Diseño del estudio



PRESENTACIÓN	1
1. ANTECEDENTES, ESTADO ACTUAL DEL TEMA Y OBJETIVOS GENERALES	2
2. ASPECTOS BÁSICOS DEL DISEÑO	3
➤ Marco de selección de los participantes	3
<i>Criterios de elegibilidad</i>	4
➤ Tipo de estudio	5
➤ Nodos de IMPaCT	6
<i>Distribución de los nodos por CCAA: criterios de estratificación</i>	7
<i>Selección de los nodos</i>	9
➤ Estructura organizativa central, por CCAA y por nodo	10
<i>Coordinación Central de IMPaCT</i>	10
<i>Coordinación de IMPaCT en cada Comunidad</i>	11
<i>Centros IMPaCT de trabajo de campo</i>	12
➤ Puesta en marcha del estudio	13
<i>Selección de los participantes IMPaCT</i>	13
<i>Presentación de la cohorte IMPaCT a los centros de salud del nodo</i>	14
➤ Reclutamiento y exploración basal	15
<i>Captación de los participantes IMPaCT</i>	15
<i>Información antropométrica y epidemiológica a recoger</i>	16
➤ Seguimiento de los participantes	16
<i>Visitas con exploración física y toma de muestras</i>	16
<i>Contactos intermedios</i>	16
<i>Seguimiento pasivo: cruce con bases de datos clínicas y de mortalidad</i>	17
➤ Retención de los participantes y diseño de estrategias de adherencia	18
➤ Identificación y definición operativa de eventos. Comités de validación	20
➤ Número esperado de casos y potencia estadística	23
3. COMUNICACIÓN CON LOS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO Y LA CIUDADANÍA	27
<i>Página/aplicación web</i>	27
<i>“Carnet del participante”.</i>	28
<i>Plan de comunicación de toda la cohorte</i>	28
4. ASPECTOS ÉTICOS	29
5. ESTUDIO PILOTO	29
6. PLAN DE CONTROL DE CALIDAD	31
<i>Cualificación, entrenamiento y acreditación del personal contratado</i>	32
ANEXO I. DEFINICIÓN CLÍNICA DE ALGUNOS DE LOS EVENTOS PRINCIPALES A INCLUIR	34
ANEXO 2. RELACIÓN PRELIMINAR DE DIMENSIONES Y EXPLORACIONES	41
ANEXO 3. BIBLIOGRAFÍA	42



GRUPO DE TRABAJO

COORDINACIÓN

Miguel A. Martínez-González, Univ. Navarra, HSPH, CIBEROBN

Beatriz Pérez-Gómez, Centro Nacional de Epidemiología-ISCIII, CIBERESP

CIBERESP

Roberto Pastor Barriuso, Centro Nacional de Epidemiología-ISCIII, Madrid

Miguel Delgado Rodríguez, Univ. Jaén, Andalucía

Víctor Moreno, IDIBELL, I. Catalán Oncología, Univ. Barcelona, Cataluña

Mònica Guxens, ISGLOBAL, cohorte INMA, Erasmus University, Cataluña

ENTIDADES COLABORADORAS

SNS

Isabel del Cura, Salud Madrid-Investigación APS, REDISSEC, Univ. Rey Juan Carlos. Madrid

Itziar Vergara Mitxelorena, Osakidetza-Invest. APS, Biodonostia, REDISSEC. País Vasco

Francisco Gude Sampedro, IDIS, Hospital Univ. Santiago, Univ. Santiago Compostela. Galicia

Joan Llobera, IB-Salut Investigación APS, IdISBa, redIAPP. Baleares

María José Sánchez-Pérez, EASP, EPIC, ibs.Granada, Univ. Granada, CIBERESP. Andalucía

INE

Carlos Ballano, Instituto Nacional de Estadística. Madrid

OTROS CIBER

Gemma Rojo-Martínez, IBIMA, Hosp. Regional Universitario Málaga, CIBERDEM

Secretaría (adjunta a MA M-G): *Nerea Martín-Calvo*, Univ. Navarra, CIBEROBN

DOCUMENTO REFRENDADO POR LOS ÓRGANOS DE DIRECCIÓN DE LA COHORTE IMPACT

COMITÉ EJECUTIVO

Marina Pollán. ISCIII. CIBER de Epidemiología y Salud Pública†*
Beatriz Pérez Gómez. ISCIII. CIBER de Epidemiología y Salud Pública*
Fernando Rodríguez Artalejo. Univ. Autónoma de Madrid. CIBER de Epidemiología y Salud Pública*
Miguel Ángel Martínez-González, Univ. Navarra, HSPH, CIBER de Obesidad y Nutrición.
Isabel del Cura González. Fundación para la Investigación e Innovación Biosanitaria en Atención Primaria (FIIBAP)
Jordi Alonso, Director del Programa de Investigación en Epidemiología y Salud Pública, IMIM- CIBER de Epidemiología y Salud Pública
Manolis Kogevinas, Director científico ISGlobal- CIBER de Epidemiología y Salud Pública
Itziar Vergara Micheltoarena. Instituto de Investigación Sanitaria Bionostia (IIS Bionostia)
M^a José Sánchez Pérez. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada
Miguel Delgado Rodríguez, Univ. Jaén, Andalucía
Sinda Blanco Lobeiras. Servicio Galego de Saúde (SERGAS)
Oscar Zurriaga Llorens. Fundación para el Fomento de la Investigación Biomédica y Sanitaria (FISABIO)

COMITÉ DE PARTICIPACIÓN OPERATIVA

M^a José Sánchez Pérez. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada
Juan Ángel Bellón Saameño. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA)
Luis Alfonso Hijós Larraz. Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón)
Joan Llobera Cànaves. Instituto de Investigación Sanitaria de les Illes Balears (IdISBa)
Conrado Domínguez Trujillo. Servicio Canario de Salud (SCS)
Luis Mariano López López. Fundación del Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL)
Rafael Crespo. Fundación Rioja-Salud (Rioja-Salud)
Mónica Robles García. Fundación del Instituto de Estudios de Ciencias de la Salud de Castilla y León (IECSCYL)
Bonaventura Bolívar Rivas. Instituto de Investigación de Atención Primaria Jordi Gol (IDIAPJGol)
Oscar Zurriaga Llorens. Fundación para el Fomento de la Investigación Biomédica y Sanitaria (FISABIO)
Isabel del Cura González. Fundación para la Investigación e Innovación Biosanitaria en Atención Primaria (FIIBAP)
Patricia Palacios Cuenca. Fundación Miguel Servet – Navarrabiomed (F Miguel Servet)
Oscar Lecea. Gerencia At. Primaria, Navarra.
Itziar Vergara Micheltoarena. Instituto de Investigación Sanitaria Bionostia (IIS Bionostia)
Álvaro Sánchez Pérez. Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizcaia (IIS Biocruces)
Ignacio Párraga Martínez. Fundación del Hosp. Nacional de Parapléjicos para la Investigación y la Integración (FUHNPAIIN)
Mario Juan Margolles Martins. Consejería de Salud del Principado de Asturias
Asunción Campos Cangas. Que se incorpora en sustitución de Manuela Rubio Gonzalez Servicio Extremeño de Salud (SES)
Sinda Blanco Lobeiras. Servicio Galego de Saúde (SERGAS)
Teresa García Ortiz. Instituto Nacional de Gestión Sanitaria (INGESA)
Margarita García Ferruelo. Instituto Nacional de Estadística (INE)
Marina Pollán. ISCIII. CIBER de Epidemiología y Salud Pública†*
Beatriz Pérez Gómez. ISCIII. CIBER de Epidemiología y Salud Pública*
Fernando Rodríguez Artalejo. Univ. Autónoma de Madrid. CIBER de Epidemiología y Salud Pública*

† Investigadora Principal

* Comisión Permanente de la Cohorte IMPaCT

PRESENTACIÓN

IMPACT es la Infraestructura de Medicina de Precisión asociada a la Ciencia y la Tecnología creada por el ISCIII que se configura a partir de tres programas. El primero de éstos, de Medicina Predictiva, tiene como finalidad la creación de la cohorte de base poblacional IMPACT. Se trata de una cohorte prospectiva multipropósito, que está previsto que llegue a alcanzar los 200.000 participantes. Estos participantes serán seguidos, con mediciones y cuestionarios repetidos en el tiempo. La cohorte IMPACT permitirá explorar los determinantes sociales, ambientales y biológicos de la salud y las enfermedades de mayor importancia en salud pública en nuestro país, así como las condiciones que representan los principales determinantes de la salud en todo el país.

Sus objetivos explícitos son:

- Mejorar la comprensión de las causas de las enfermedades y condiciones de salud que son prioritarias en salud pública, incluidos el deterioro funcional asociado a la edad, las lesiones y la discapacidad.
- Monitorizar el estado de salud de los residentes en España, con especial atención a las desigualdades en salud (Salud Pública de precisión).
- Predecir el riesgo de enfermedad y de otras condiciones de salud, incluidos el deterioro funcional asociado a la edad, las lesiones y la discapacidad (Medicina Preventiva de precisión).
- Identificar biomarcadores de enfermedad subclínica o en fases iniciales, así como biomarcadores de fenotipos específicos de potencial utilidad en la práctica clínica (Medicina Clínica de precisión).

En este documento se presenta el primer borrador del protocolo de diseño de la cohorte, elaborado por el grupo de trabajo constituido a tal efecto, a propuesta de la Investigadora Principal de la Cohorte, Marina Pollán, y refrendado por los comités ejecutivo y de participación operativa de la cohorte.

Las características principales que definen la cohorte IMPACT que se define en el mismo son:

- Gran tamaño de muestra -al menos 200.000 personas- y una estrategia de reclutamiento que permita una aproximación proporcional a la variabilidad geográfica y la diversidad españolas, con primacía de los criterios de factibilidad, logística y retención a largo plazo.
- Seguimiento prospectivo de cada participante a través de una combinación de métodos pasivos y activos, incluyendo una vinculación electrónica de registros, que posibilite los contactos repetidos y directos con cada participante.
- Uso de tecnología informática y de comunicaciones (TICs), dependiendo de las capacidades de cada participante, para contacto personal, comunicación, recopilación de datos (por ejemplo, pulseras de actividad, diarios fotográficos...) y seguimiento (por ejemplo, teléfonos inteligentes, tabletas e Internet).
- Inclusión de un examen físico normalizado detallado y de la recogida de una extensa colección de muestras biológicas, almacenadas adecuadamente en un biobanco según el estado de la técnica actual.
- Contactos periódicos frecuentes, al menos cada 2 años, con cada participante, según un calendario establecido, que incluirá contactos por medios electrónicos. En este calendario se incluyen periódicamente, solo en algunas de las visitas personales (cada 5 años), exámenes físicos y toma de muestras biológicas actualizadas. Todas las visitas periódicas durante el seguimiento permitirán actualizar la información sobre exposiciones y también contribuirán a identificar mejor los desenlaces.

1. ANTECEDENTES, ESTADO ACTUAL DEL TEMA Y OBJETIVOS GENERALES

En los últimos años, la investigación en el campo de la salud se está moviendo rápidamente hacia un nuevo paradigma. Desentrañar el proceso individual de la enfermedad requiere comenzar por comprender su etiología, y continuar abarcando todas las etapas, desde la salud hasta la recuperación, la cronicidad o la muerte. Debe tenerse siempre presente que el estado de salud de una persona está íntimamente ligado a los factores socioeconómicos, ambientales e incluso geopolíticos que le rodean [1]. El reciente desarrollo tecnológico ha permitido analizar y procesar abundantes fuentes de información y cantidades de datos nunca antes vistas, en las que se incluyen variables ambientales, biológicas, también derivadas de las "ómicas", junto con variables clínicas, sociodemográficas o epidemiológicas. Así, se han abierto nuevas ventanas de oportunidad para dar un salto cualitativo en la comprensión de los fenómenos de salud y enfermedad en la población. La combinación de toda esta información se traducirá en nuevas herramientas que definirán, probablemente, tanto la atención médica como la prevención de las enfermedades y la salud pública en el siglo XXI. Es en este contexto en el que ha surgido el concepto de Medicina de Precisión, definido como "un enfoque emergente para el tratamiento y la prevención de enfermedades que tiene en cuenta la variabilidad individual en los genes, el medio ambiente y el estilo de vida de cada persona"[2]. Supone disponer de información genómica y molecular a nivel individual, y tener la capacidad de integrarla con información clínica, social, ambiental y de conducta, para mejorar el diagnóstico, el tratamiento y/o la capacidad de predecir o evitar el desarrollo de enfermedades. El objetivo final es una medicina más segura, eficiente, preventiva y predictiva, que podrá ser cada vez de carácter más personalizado.

Para abordar este reto, muchos países de nuestro entorno han establecido cohortes multipropósito de voluntarios a gran escala –entre 200.000 personas y un millón- que cuentan con **información epidemiológica y contextual extensa y detallada actualizada periódicamente** (fenotipado de alta calidad); con un **biobanco** que almacena muestras biológicas de múltiples tipos en las que se aplican los nuevos desarrollos biotecnológicos; con enlaces a **grandes bases de datos de información clínica y no clínica** (incorporando técnicas de manejo y análisis de Big Data), y con **seguimiento a muy largo plazo**, mediante una exhaustiva recogida prospectiva de los desenlaces y eventos clínicos, así como medidas repetidas de diversas exposiciones, que permiten identificar las relaciones de las exposiciones y sus cambios a lo largo del tiempo con los eventos de salud y enfermedad. Estas grandes y ambiciosas infraestructuras epidemiológicas se han creado, por ejemplo, en Estados Unidos –“[All of Us](#)” - [2], Reino Unido –[UK Biobank](#)- [3], Francia –“[CONSTANCES](#)”-[4–6], Alemania –“[NAKO](#)” [7], Holanda –[Lifelines](#)- [8] o Suecia –“[Lifegene](#)” [9]. Su objetivo es identificar mejor las causas de la enfermedad, evaluar el riesgo de enfermedad y permitir adaptar mejor la predicción, prevención y tratamiento a las características específicas de cada persona. Sus datos están a disposición de los investigadores nacionales e internacionales, y gracias a su gran tamaño y a la calidad de su información, se están convirtiendo en herramientas imprescindibles para la investigación en el ámbito de la salud.

Entre 2020 y 2021, el Instituto de Salud Carlos III ha comenzado el desarrollo de una **Infraestructura de Medicina de Precisión asociada a la Ciencia y Tecnología (IMPACT)** para potenciar la capacidad investigadora en salud en España. Uno de sus objetivos básicos, a través de su programa de Medicina Predictiva, es la creación de la cohorte IMPACT, que será el equivalente en nuestro país a las iniciativas internacionales ya mencionadas. Su puesta en marcha está liderada por CIBER, y en especial por CIBERESP, dado su enfoque poblacional y de salud pública, y en su despliegue están implicadas entidades de los Servicios de Salud de todas las Comunidades y Ciudades Autónomas junto con el Instituto Nacional de Estadística y, por supuesto, todas las áreas temáticas de CIBER.

Este documento recoge las líneas fundamentales del diseño de esta gran cohorte poblacional multipropósito, que debe recoger la diversidad geográfica, ambiental y social de la población residente en España. Esta iniciativa permitirá disponer de datos epidemiológicos, clínicos y biológicos medidos a nivel individual de forma periódica, integrados con datos contextuales y ambientales, dentro de un seguimiento estandarizado. La información que se obtenga estará a disposición de la comunidad científica. La cohorte IMPACT servirá de base para potenciar la investigación de máxima calidad en el ámbito de la salud, mejorar la toma de decisiones en este campo, construir modelos predictivos de enfermedad, identificar desigualdades en salud, monitorizar indicadores clave y evaluar el impacto de las políticas sanitarias en nuestro país.

2. ASPECTOS BÁSICOS DEL DISEÑO

En este apartado se definen operativamente los puntos más básicos del diseño de la cohorte IMPACT, es decir, su composición y su estructura, y se presenta un esquema de su organización a nivel central y por Comunidad Autónoma (CCAA). También se detalla la estructura organizativa dentro de cada CCAA.

➤ Marco de selección de los participantes

Población residente en España con cobertura sanitaria pública y cuya atención se presta por centros del Servicio Público de Salud, que figura en activo en las **bases de datos de tarjeta sanitaria individual** que mantienen las CCAA. Aunque en algunas CCAA están todos los habitantes incluidos en la base de datos de usuario (BDU), independientemente de que tengan cobertura sanitaria pública o privada, se seleccionarán solo aquellos que reciban atención sanitaria en centros del SNS.

Marco muestral y ventajas del mismo:

- a) El marco muestral es de ámbito nacional y con una cobertura del 90-95% de la población.
- b) Se dispondrá de información de contacto más actualizada que el censo y con mayor facilidad de acceso, incluido el acceso directo, dada la implicación en IMPACT de los responsables de diversos sistemas de información.
- c) Se dispondrá de información básica para caracterizar, al menos parcialmente, la no respuesta.

- d) Se posibilitará el acceso a información sobre eventos y otras variables de interés a través de las historias clínicas de atención primaria y atención hospitalaria, que resultará imprescindible para el seguimiento y retención a largo plazo de los participantes. También se tendrá acceso a otras fuentes de información sanitaria con variables de interés como prescripción de medicamentos o realización de prueba diagnósticas.

Queda abierta la posibilidad –para una fase posterior y dependiente de que haya fondos específicamente destinados a este fin– de establecer otras cohortes auxiliares de colectivos no incluidos en este marco muestral, incluyendo, por ejemplo, una cohorte pediátrica con los hijos nacidos de miembros de la cohorte. También, solo en el caso de que hubiese disponibilidad de fondos adicionales, se valora como interesante contemplar el seguimiento *exclusivamente pasivo* (a través de consultas en las bases de datos de atención sanitaria y del INE) de aquellos candidatos invitados que rechacen participar activamente, pero en cambio den el consentimiento *solo para consultar su historia*, siempre que esto lo autorice el comité de ética. Si se desarrollase esta opción, se les solicitaría un consentimiento específico para ello, utilizando las bases de datos clínicas y del INE para localizar eventos y diagnósticos futuros, así como para diseñar otros mecanismos que permitan ayudar a caracterizar mejor la no respuesta y los posibles sesgos de selección de la cohorte.

Criterios de elegibilidad

- a) Edad entre 16 y 79 años cumplidos al reclutamiento.
- b) Ser residente en España, con periodo mínimo de residencia de 2 años.
- c) Buen conocimiento de alguna de las lenguas del estado español.
- d) Capacidad de comprender y contestar los cuestionarios del estudio.
- e) Capacidad de otorgar válidamente el consentimiento informado.
- f) Capacidad de desplazarse por sí mismo y no encontrarse bajo cuidados paliativos por enfermedad grave. No se reclutará población institucionalizada.
- g) No tener previsto pasar a residir permanentemente fuera de España en el plazo de un año.
- h) Recibir la atención sanitaria en el Sistema Nacional de Salud (Servicios Públicos de salud). Se excluirán funcionarios o autónomos con cobertura sanitaria exclusivamente en mutuas o centros que no permitan un acceso electrónico a sus datos de salud.

Justificación de los criterios de elegibilidad:

El fundamento más importante de estos criterios es que harán posible que se elijan participantes que ofrezcan mayores garantías de permanencia en la cohorte a largo plazo, que es el aspecto fundamental para la validez de una cohorte prospectiva.

Edad: La población a reclutar está truncada por ambos extremos. Por un lado, el reclutamiento de adolescentes y niños por debajo de los 16 años sería de gran interés, pero, al tener características logísticas propias, implica muchos costes y dificultades añadidos. Requeriría protocolos específicos y

separados de exploración y de recogida de datos, así como personal propio y material de extracción diferencial e incrementaría los costes. Además, debe contar con el consentimiento expreso de cada una de las personas que detenten la patria potestad, habitualmente padre y madre. Una solución pragmática es plantear la inclusión de los hijos de los participantes en una etapa posterior si más adelante se dispone de fondos específicos para ello.

En cuanto al límite superior de edad, la probabilidad de encontrar personas con expectativas bajas de vida y/o con problemas derivados de deterioros cognitivos prevalentes u otras limitaciones funcionales aumenta con los años, lo que hace que el esfuerzo de reclutar sea menos eficiente en términos científicos. Por este motivo, se ha definido un límite superior de edad de 79 años como criterio de inclusión. Dado que a estas personas se les podrá seguir después, incluso durante al menos 2 décadas, la cohorte podrá abordar los problemas asociados al envejecimiento en el rango de edad 79-99 años.

Residencia: Se establece un periodo de residencia mínimo en España para garantizar que las exposiciones que se midan se hayan, al menos en parte o preferentemente, producido en nuestro país.

Idioma y capacidad de contestar los cuestionarios: Al tratarse de un estudio epidemiológico en el que se hará una recogida exhaustiva de información, en gran parte auto-referida, estos requisitos resultan imprescindibles para garantizar la calidad de la información que se recoja de cada participante. Se ofrecerán los cuestionarios en todas las lenguas oficiales del Estado español.

➤ **Tipo de estudio**

Se ha optado por un **estudio de cohortes prospectivo y multicéntrico de base poblacional**. Esta selección se justifica por la complejidad inherente al trabajo de campo. Con este diseño, la cohorte resultará más eficiente en términos logísticos, debido a que se priorizarán los aspectos de factibilidad y se buscará el aumento de la tasa de retención y participación. Se tiene en cuenta la disponibilidad de infraestructuras médicas y de personal cualificado para incrementar la eficiencia y reducir las posibilidades de pérdidas en el seguimiento. Esta aproximación facilitará el seguimiento de los participantes, lo que redundará en un aumento de la validez interna, pues se reducirán los posibles sesgos de selección secundarios a las pérdidas, que serían los más preocupantes. Este aspecto constituye una prioridad en el diseño de cualquier estudio de seguimiento a largo plazo. En contrapartida, tendrá menor validez externa que la que habría tenido la selección de una cohorte estrictamente probabilística de ámbito nacional, que hubiese resultado menos factible, menos eficiente y con alto riesgo de perder su validez por su potencial riesgo de presentar un porcentaje elevado de pérdidas en los primeros 5-10 años de seguimiento. De todos modos, se han tomado una serie de medidas en el muestreo para garantizar suficiente diversidad y proporcionalidad y minimizar en lo posible los sesgos de selección potencialmente derivados de no haber elegido una muestra estrictamente representativa desde el punto de vista estadístico, y se podrán extrapolar los hallazgos a la población española con ayuda de modelos estadísticos.

➤ Nodos de IMPaCT

Para organizar de forma efectiva el trabajo de campo de reclutamiento, en esta propuesta se definen unidades de trabajo, que denominaremos **nodos**. Cada nodo cubrirá una población total de aproximadamente 50.000 habitantes, lo que resultará en cerca de 40.000 residentes entre 16 y 79 años elegibles para la cohorte. Estos nodos estarán constituidos por la agregación de varias Zonas Básicas de Salud, preferentemente contiguas y con el mismo centro hospitalario de referencia, aunque se contempla la posibilidad de que pueda haber más de un hospital en alguno de los nodos.

La **Zona Básica de salud (ZBS)** se define en el art. 53 de la Ley General de Sanidad (LGS) de 1986 como "el marco territorial de la atención primaria de salud donde desarrollan las actividades sanitarias los Centros de Salud". Un nodo, por tanto, corresponderá habitualmente a unas cuantas ZBS que representan parte de un Área de Salud. El **Área de Salud**, según define la LGS, representa una unidad territorial con, al menos, un Hospital de referencia y que incluye una serie de ZBS, cada una con un equipo de Atención Primaria (AP) situado en un centro de salud, y a veces otras unidades básicas en núcleos poblacionales menores. La terminología actualmente puede variar por CCAA y denominarse Área, Distrito, Sector o Departamento¹.

Para evitar una excesiva dispersión muestral y optimizar el trabajo de campo, se seleccionarán un total de **50 nodos**. Dado que cada nodo ha de cubrir una población total próxima a los 50.000 habitantes, y asumiendo una media de 25.000 personas adscritas a las ZBS urbanas y 10.000 personas a las rurales, se precisará seleccionar por término medio **dos ZBS en cada nodo urbano** y **cinco ZBS en cada nodo rural**. Teniendo en cuenta que, conforme a la distribución poblacional, el 70% de los nodos del estudio corresponderán a áreas urbanas y el 30% restante a áreas rurales (ver apartado de distribución de los nodos por CCAA), se reclutarán participantes de un total de 145 ZBS, incluyendo 70 ZBS distribuidas en 35 nodos urbanos y 75 ZBS distribuidas en 15 nodos rurales, y que incluirán todas las CCAA. De este modo, el estudio reflejará, con cierta proporcionalidad, la variabilidad de la población española por ámbito urbano o rural y por CCAA.

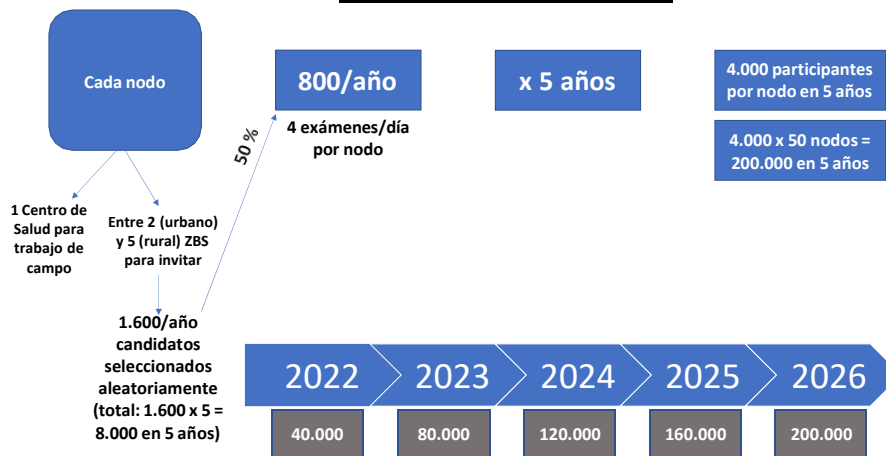
Una vez definido cada nodo, se identificará la población asignada a las ZBS que lo conforman y se seleccionarán 8.000 personas mediante un muestreo aleatorio simple sin reemplazamiento de todos sus residentes entre 16 y 79 años que cumplan los criterios de inclusión (fracción de muestreo en torno al 20% de los aproximadamente 40.000 residentes elegibles por nodo). Asumiendo una tasa de aceptación a participar en el estudio próxima al 50% (se exigirá un compromiso de adherencia y retención a largo plazo), se prevé reclutar a lo largo de los 5 primeros años del estudio a un total de 4.000 participantes por nodo, para llegar a los 200.000 participantes previstos en la cohorte IMPaCT. Este porcentaje de aceptación se apoya (de modo muy conservador) en la tasa de aceptación muy

¹ No hay que confundir esta entidad territorial, que suele contar entre 50000 y un millón de habitantes, con la forma organizativa de gestión (hay áreas de salud donde hay una gerencia única conjunta de Hospital y Atención Primaria, o gerencias independientes, separadas, con gerencia de Hospital y gerencia de Atención Primaria).

superior al 50% observada en el ensayo PREDIMED-Plus (Martínez-González et al. Int J Epidemiol 2019;48:387), que siguió un método análogo de reclutamiento a través de centros de salud.

Dependiendo de las circunstancias, se podrá actuar con flexibilidad para realizar los exámenes en uno u otro centro de salud en nodos rurales. En función del instrumental requerido para las exploraciones se decidirá si puede desplazarse el entrevistador (cuando el instrumental sea móvil), o se recurrirá a la alternativa de costear el transporte de las personas al centro de reconocimiento (si el instrumental requerido no pudiese desplazarse).

Reclutamiento



En los primeros meses del proyecto se llevará a cabo un estudio piloto; los resultados del mismo se utilizarán para reevaluar y modificar, si fuera preciso, estas previsiones, incluyendo modificaciones de la fracción de muestreo como plan de contingencia para acomodar porcentajes de aceptación a participar inferiores o superiores a lo asumido en el diseño.

Distribución de los nodos por CCAA: criterios de estratificación

Como se ha comentado previamente, se seleccionarán un total de 50 nodos de reclutamiento, combinando representación territorial y una cierta proporcionalidad con la distribución de la población en España. Estos 50 nodos estarán distribuidos por CCAA según una asignación de compromiso. Las 17 CCAA y las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla contarán al menos con un nodo (asignación uniforme) y los restantes 31 nodos se distribuirán proporcionalmente al tamaño poblacional de cada CCAA (asignación proporcional). Además, para garantizar una cobertura suficiente de las áreas rurales (municipios menores de 20.000 habitantes), los nodos asignados a cada CCAA se distribuirán de forma proporcional a su población residente en áreas urbanas y rurales. La **Tabla 1** muestra la distribución de los nodos de reclutamiento por CCAA y área urbana/rural.

Tabla 1. Distribución de nodos de reclutamiento y participantes por Comunidad Autónoma y área urbana/rural en la cohorte IMPaCT.

Comunidad Autónoma	Población*			No. nodos†			No. participantes‡		
	Urbana	Rural	Total	Urbano	Rural	Total	Urbano	Rural	Total
Andalucía	4 642 601	2 100 883	6 743 484	5	2	7	20 000	8 000	28 000
Aragón	627 249	419 700	1 046 949	1	1	2	4 000	4 000	8 000
Asturias	582 004	239 411	821 415	1	1	2	4 000	4 000	8 000
Baleares	695 842	252 799	948 641	1	1	2	4 000	4 000	8 000
Canarias	1 474 820	328 639	1 803 459	2	1	3	8 000	4 000	12 000
Cantabria	250 870	215 090	465 960	1	0	1	4 000	0	4 000
Castilla y León	999 548	890 445	1 889 993	2	1	3	8 000	4 000	12 000
Castilla-La Mancha	692 420	914 146	1 606 566	1	1	2	4 000	4 000	8 000
Cataluña	4 425 600	1 741 818	6 167 418	4	2	6	16 000	8 000	24 000
C. Valenciana	2 960 085	1 086 211	4 046 296	3	1	4	12 000	4 000	16 000
Extremadura	352 968	492 701	845 669	1	1	2	4 000	4 000	8 000
Galicia	1 160 134	990 997	2 151 131	2	1	3	8 000	4 000	12 000
Madrid	4 920 515	481 194	5 401 709	5	0	5	20 000	0	20 000
Murcia	995 632	189 771	1 185 403	2	0	2	8 000	0	8 000
Navarra	223 617	295 220	518 837	0	1	1	0	4 000	4 000
País Vasco	1 151 125	610 486	1 761 611	1	1	2	4 000	4 000	8 000
La Rioja	139 833	112 078	251 911	1	0	1	4 000	0	4 000
Ceuta	64 741	0	64 741	1	0	1	4 000	0	4 000
Melilla	64 945	0	64 945	1	0	1	4 000	0	4 000
Total	26 424 549	11 361 589	37 786 138	35	15	50	140 000	60 000	200 000

* Población de 15 a 79 años en áreas urbanas y rurales (municipios menores de 20.000 habitantes) por Comunidad Autónoma (CCAA) a 1 de enero de 2020 obtenida del INE.

† Un nodo asignado uniformemente a cada CCAA y los restantes nodos distribuidos proporcionalmente a la población de cada comunidad. Dentro de cada CCAA, los nodos se distribuyen de forma proporcional a su población residente en áreas urbanas y rurales.

‡ Participantes en la cohorte basal asumiendo una tasa de respuesta del 50% entre las 8.000 personas de 16 a 79 años seleccionadas aleatoriamente e invitadas a participar en cada uno de los 50 nodos (se invitará a participar en total a 400.000 personas).

Selección de los nodos

La selección concreta de los nodos de IMPaCT (y de las ZBS que los componen) se hará de forma consensuada entre la CCAA y la dirección de IMPaCT, a propuesta del comité autonómico de IMPaCT que se presenta en apartados posteriores, basándose en criterios de eficiencia, logística y factibilidad. Además, debe tenerse en cuenta la distribución geográfica de los nodos y el perfil socioeconómico de la población residente en cada ZBS, de acuerdo con la información que disponen las gerencias de atención primaria y el INE sobre las características socioeconómicas de la población de cada zona. Otro criterio que se podrá valorar es la exhaustividad de la información sobre morbilidad disponible en los centros, quizás utilizando como proxy los criterios de calidad asistencial, para prevenir el posible sub-registro e infraestimación de prevalencia o incidencia de ciertas patologías que no cursan con ingreso hospitalario.

Se busca que **la selección de los nodos refleje específicamente la diversidad de la renta en la CCAA, y que contemple la factibilidad del trabajo de campo**. El resto de los criterios son sólo complementarios. Para poder aplicar este criterio, cada CCAA dispondrá de un mapa que represente las zonas básicas clasificadas por quintiles de renta, calculados a partir de la renta de las secciones censales que la conforman, en la forma más aproximada posible, contando con el apoyo del INE.

El mapa irá acompañado de un listado de ZBS en el que figure información para caracterizar a los residentes de la ZBS, lo más actualizada posible, que se usará de forma complementaria para buscar que la cohorte recoja la diversidad de la población española. Basándose en experiencias previas, algunas de las variables que se pueden contemplar para este fin son las siguientes:

	Proporcionables por el INE	Proporcionables por la CCAA
Sociodemográficas	<ul style="list-style-type: none"> • % de mayores de 65 años, • % de población inmigrante; • % nivel educativo bajo • densidad de población por km² 	<ul style="list-style-type: none"> • % de población con tramo 1 de tarjeta sanitaria individual (TSI 1) • índice de privación MEDEA u otros equivalentes, si están disponibles
Asistenciales (a valorar)		<ul style="list-style-type: none"> • Calidad de registro clínico (<i>por ejemplo, cobertura de la Detección de problemas de salud prevalentes en el adulto, que incluye el cribado de al menos dos de los siguientes: consumo de tabaco, consumo de alcohol, hipertensión arterial, obesidad, hipercolesterolemia, hiperglucemia y sedentarismo,</i>) • % de población que ha frecuentado el centro de salud en el último año (<i>cobertura de registro electrónico posteriormente</i>)

A partir de esta información, se elaborará una propuesta de nodos que incluyan, cada uno, una población total de aproximadamente 50.000 habitantes y que garanticen suficiente heterogeneidad geográfica y sociodemográfica. Las ZBS que conformen cada nodo serán preferiblemente contiguas

(o próximas) y deberán compartir, siempre que sea posible, el mismo hospital de referencia. En cualquier caso, es importante considerar que las distancias de desplazamiento sean asumibles para la población que se incluirá en la cohorte. Esta propuesta se compartirá y acordará con la dirección de IMPaCT.

Tras esta fase, cada CCAA, de acuerdo con el IP autonómico, seleccionará, en cada nodo, un centro de salud entre los existentes en el que se realizará el trabajo de campo, incluyendo la recogida de información para todo ese nodo. El centro seleccionado debe estar en condiciones de garantizar la viabilidad del desarrollo del estudio en el momento de iniciarse el reclutamiento, y contar con el espacio y las instalaciones necesarias para el desarrollo del trabajo de campo de la cohorte IMPaCT, incluyendo una consulta que se destinará de forma permanente al estudio y unas dependencias o laboratorio para la extracción de analíticas. Debe tenerse también en cuenta la necesidad de contar especialmente con el apoyo y la colaboración de los profesionales de estos centros de salud.

➤ **Estructura organizativa central, por CCAA y por nodo**

Coordinación Central de IMPaCT

Para la puesta en marcha y el mantenimiento de una cohorte tan amplia como la que se plantea, es necesario contar con un centro de coordinación dotado de personal suficiente y adecuadamente cualificado que facilite el trabajo a las CCAA y garantice la calidad y homogeneidad del trabajo. La IP, Marina Pollán, responsable de la dirección del proyecto, será la responsable también de este equipo central. El centro coordinador será el encargado de la gestión global del proyecto, con el apoyo de la Unidad Técnica de CIBER y del ISCIII. Algunas de las áreas esenciales que esta gestión abarca, sin ánimo de ser exhaustivos, son las siguientes:

- a) Coordinación científica, estrategia de comunicación de IMPaCT y relaciones interinstitucionales.
- b) Coordinación interna del estudio, impulsando el trabajo colaborativo con las Entidades Colaboradoras, así como con todas las áreas temáticas del CIBER.
- c) Plan de calidad global: son especialmente importantes los protocolos normalizados de trabajo para los diferentes procesos del trabajo de campo, así como de los programas formativos para su adecuada implantación, y los procedimientos de control de calidad para los datos y las muestras biológicas.
- d) Organización logística general del proyecto, con el establecimiento de un cronograma de implantación de la cohorte.
- e) Sistemas de información: mantenimiento y gestión del sistema de información integral en el que se debe apoyar todo el proyecto. Incluye tanto la gestión y depuración de la información recogida por el estudio y de las muestras como la integración (data-linkage) con otras fuentes de datos, sanitarias y no sanitarias.
- f) Biobanco, con almacenamiento y gestión de las muestras a nivel central.

- g) Gestión económica y de personal para el personal contratado directamente por el estudio.
- h) Proyección nacional e internacional del proyecto.

Coordinación de IMPaCT en cada Comunidad

Los Servicios de Salud de todas las Comunidades y Ciudades Autónomas (CCAA) son entidades colaboradoras en la cohorte IMPaCT, y su implicación en todas las fases del proyecto es esencial. Para garantizar la factibilidad del establecimiento y mantenimiento de la cohorte en todo el país, con un horizonte temporal de al menos 20 años, se establecerá un acuerdo con cada CCAA y con INGESA. Este acuerdo deberá recoger expresamente al menos el compromiso de apoyo, especialmente técnico, en el acceso y uso de las bases de datos de tarjetas sanitarias y en el acceso a la información clínica de los participantes. También deberá autorizar la cesión de los espacios necesarios y el apoyo logístico preciso para que el trabajo de campo pueda llevarse a cabo en los centros de salud que se seleccionen como centros de recogida de datos y exploraciones para cada uno de los nodos de la CCAA.

Como ya se ha mencionado, por cada CCAA debe haber un **Investigador Principal (IP) autonómico IMPaCT** que se responsabilice del estudio en este ámbito y haga de enlace con el Servicio Autonómico de Salud y con el conjunto del proyecto. En determinados casos puede disponerse de co-IP (i.e. CCAA amplias o con varias entidades colaboradoras, o si se prevé que no pueda completar los 5 primeros años de estudio). El IP y, en el caso de que sea necesario, el co-IP formarán parte del Comité de Participación Operativa de IMPaCT.

Igualmente, cada Comunidad Autónoma debe contar con un **Técnico Superior del Proyecto (TSP)**, que será personal contratado por IMPaCT, si bien en algún caso (CCAA pequeñas), este técnico puede cubrir más de una Comunidad. Este técnico, en coordinación con el IP, deberá imprimir un ritmo adecuado y sostenido al proyecto monitorizando el trabajo de los nodos, facilitará los aspectos logísticos referidos a personal entrevistador y exploración clínica, asegurará la calidad de la inclusión y la recogida de datos, la homogeneidad del trabajo de campo de acuerdo con los protocolos del estudio, y la integración con el centro operativo central. En definitiva, debe llevar el día a día de la coordinación de la cohorte en la respectiva CCAA y de su control de calidad, incluida la información que se vaya extrayendo de bases de datos informatizadas. Sin esta figura, sería muy difícil asegurar el desempeño homogéneo y la continuidad de la cohorte. Este perfil técnico, además, permitirá homogeneizar el trabajo dentro y entre las CCAA, y reducir los posibles problemas que resulten de la esperable rotación de personal de campo.

El IP y el TSP coordinarán todos los nodos en su CCAA. Deberán mantener una comunicación directa y frecuente con los responsables de cada nodo.

Cada CCAA designará, además a) un **profesional de Sistema de Información** sanitario del Servicio de Salud de la CCAA para desarrollar las actividades relacionadas con la cohorte IMPaCT, y b) un **profesional del equipo Directivo de la gerencia de Atención Primaria**, que será el enlace para facilitar

los aspectos logísticos y de autorizaciones en cada ámbito territorial. En la mayoría de los casos, estos profesionales ya forman parte del equipo investigador presentado a la convocatoria por cada CCAA. Puede ser conveniente incluir también un **profesional de Salud Pública** como enlace para incorporar los datos de los registros poblacionales.

► **Comité autonómico del IMPaCT.**

Para facilitar y velar por el correcto ritmo de inclusión y desarrollo del estudio en la CCAA, en especial durante la implantación del estudio, es necesario prever un marco de encuentro periódico para todos los actores implicados. Se propone, por tanto, la creación en cada CCAA, de un comité autonómico u otro órgano similar, presidido por el **Investigador Principal autonómico IMPaCT** y en el que el TSP actuará de secretario, del que formarán parte las personas designadas por el Servicio Autonómico de Salud, los responsables de Sistemas de Información Sanitaria y del equipo Directivo de la gerencia de AP, el representante de Salud Pública –si lo hay– y los responsables de cada nodo. Este comité deberá informar a la coordinación central. Podrán participar en este comité, en caso de que se considere necesario, tanto personas del equipo central de IMPaCT, como puntualmente profesionales sanitarios de Hospital y AP cuya colaboración sea precisa para el estudio. Se valorará también la participación de investigadores del equipo de investigación autonómico presentado en la convocatoria, según su colaboración y papel en esta fase del estudio. Este comité se reunirá mensualmente de manera ordinaria al inicio y posteriormente con periodicidad trimestral.

Centros IMPaCT de trabajo de campo

En cada nodo, el trabajo de campo se llevará a cabo en un único centro de salud – **Centros IMPaCT**. Cada nodo tendrá un **responsable de nodo**, que formará parte del equipo autonómico del IMPaCT, coordinado por el IP y el TSP, y un mínimo de dos **personas entrevistadoras**. Este personal, contratado específicamente para la cohorte IMPaCT, será el responsable de reclutar y seguir a los 4.000 participantes que corresponderán a ese nodo.

Disponer de un mínimo de tres personas a tiempo completo de IMPaCT por nodo permitirá cubrir un rango de disponibilidad horaria mayor y garantizar la continuidad del estudio ante imprevistos. Ellas serán las que informen de forma detallada a los participantes, recojan el consentimiento informado, realicen las exploraciones físicas, administren los cuestionarios seleccionados, recojan las muestras biológicas no invasivas no rutinarias (i.e. pelo, uñas o saliva), localicen en el laboratorio del centro de salud las muestras recogidas en éste que deban incorporarse al biobanco del proyecto, las almacenen y envíen al mismo.

Queda aún por definir su posible papel en el procesamiento de estas muestras. Según el resultado del estudio piloto, se valorará también la conveniencia de que asuman la gestión del reclutamiento en su nodo.

Dado que el reclutamiento se extenderá 5 años, se estima que en cada nodo se recluten, de media, 4 participantes por día laborable. Cada nodo contará con el material del estudio que se precise para el reclutamiento del número de participantes que le correspondan. Es necesario prever mecanismos para cubrir bajas o problemas de salud de las personas reclutadoras para no detener el estudio. Asimismo, es necesario buscar expresamente formas de facilitar el acceso a los centros en aquellas áreas rurales con mucha dispersión.

► **Cualificación y entrenamiento del personal contratado.**

El personal de trabajo de campo (las tres personas, como mínimo, contratadas por nodo) debe tener la cualificación necesaria para recoger la información y muestras del estudio, y para participar en la gestión de las muestras.

Además, para garantizar la homogeneidad entre los nodos en los procedimientos de reclutamiento, valoración y seguimiento de los participantes, y entrenamiento, debe participar en el programa de formación continuada que se establecerá para garantizar la adherencia a lo largo del tiempo a los protocolos que detallen los procedimientos establecidos en el estudio. El Técnico Superior de IMPaCT de cada CCAA será responsable de garantizar que el personal de los nodos de su zona cuente con la adecuada capacitación.

Estos aspectos se contemplarán de forma específica en el plan de calidad de IMPaCT.

► **Material de los centros de salud a disposición del proyecto.**

Dependiendo de las decisiones que se tomen sobre las variables e información a recoger en el grupo de trabajo que valora la recogida de información, se necesitará que los centros de salud donde se realice el trabajo de campo faciliten el uso de algunos recursos materiales y sus dependencias a la cohorte IMPaCT.

➤ **Puesta en marcha del estudio**

El primer paso para desplegar la estructura de la cohorte IMPaCT pasa por garantizar el apoyo de los Servicios de Salud de las CCAA. Por este motivo, para comenzar es necesario presentar la Cohorte IMPaCT a los equipos directivos de los Servicios de Salud de las CCAA.

La segunda fase será la definición de los nodos y selección de los centros IMPaCT de acuerdo con los criterios de selección ya comentados, que deberá hacerse en el plazo que se establezca en el cronograma del proyecto.

El tercer punto será la selección de los posibles participantes en IMPaCT y el cuarto, también esencial, el acercamiento a los centros de salud del proyecto. Se prevé que la puesta en marcha del proyecto sea gradual, para garantizar la calidad del estudio.

Selección de los participantes IMPaCT

La selección se hará a partir de las bases de tarjeta sanitaria individual. En los primeros 5 años del

estudio, los SIS de las Gerencias de AP de cada Servicio Autonómico de Salud facilitarán una vez al año el listado de personas del nodo que cumplan los criterios de selección establecidos², con información personal, de domicilio y teléfonos³. A partir de estos listados actualizados, en cada nodo se seleccionará cada año a 1.600 personas por muestreo aleatorio simple sin reemplazamiento, que serán las invitadas a participar en ese año. De esta manera, se prevé invitar a participar a un total de 8.000 personas por nodo en el periodo completo de 5 años.

Presentación de la cohorte IMPaCT a los centros de salud del nodo

Se presentará el Proyecto a todos los centros de salud que atiendan a personas residentes en las ZBS que conforman el nodo. En esta presentación se explicarán los objetivos generales de la cohorte, se detallarán los criterios por los que ha sido seleccionada su zona y cómo se va a organizar el trabajo de campo, explicando claramente que el reclutamiento y seguimiento de los participantes se realizará por el personal contratado IMPaCT, si bien las extracciones de laboratorio se llevarán a cabo por personal de enfermería del centro y esto deberá quedar reflejado en los acuerdos con las CCAA. Todos los profesionales de los centros de Salud IMPaCT tendrán a su disposición material informativo sobre el estudio para que puedan responder a las dudas que cualquier participante pudiera dirigir a su centro de salud una vez haya recibido la invitación a participar.

En el caso de aquellos participantes de la cohorte IMPaCT que permitan que los sanitarios accedan a su información, a los médicos y al personal de enfermería se facilitará un listado de los pacientes de su cupo que forman parte de la cohorte. Asumiendo un cupo medio de 2.000 pacientes por médico, cada nodo englobará aproximadamente 25 médicos distribuidos por sus distintas zonas básicas, con lo que cabe esperar que cada médico cuente, en total, aproximadamente con unos 160 participantes de la cohorte. Se les invitará a colaborar en el estudio, por una parte, transmitiendo a sus pacientes la información correspondiente a resultados anormales de las exploraciones efectuadas –solo si los participantes lo autorizan–, y por otra, como posibles consultores de apoyo para confirmar los eventos de los participantes en el seguimiento, incluyendo el acceso puntual a las historias clínicas y otra documentación relevante, aunque se prevé que esta información se obtenga directamente de la historia mediante mecanismos de extracción automática de la misma. Los profesionales del centro de salud (médicos/as y enfermeros/as) que voluntariamente acepten colaborar en esta investigación y firmen el compromiso de colaboración serán considerados investigadores clínicos asociados de la Cohorte IMPaCT, recibiendo la acreditación y reconocimiento correspondientes.

² En estas bases de datos se pueden aplicar ya los criterios de edad y de no encontrarse bajo cuidados paliativos por enfermedad grave.

³ Para la cesión de esta información se requiere el visto bueno de comité de ética o de la agencia de protección de datos

➤ Reclutamiento y exploración basal

Captación de los participantes IMPaCT

El proceso de búsqueda e inclusión de participantes debe combinar diferentes estrategias, para que las personas seleccionadas tengan oportunidad de participar, reciban adecuadamente la información del estudio, puedan comprender la utilidad del proyecto y entiendan el compromiso que se les pide.

1. *Campaña mediática de presentación del proyecto* con el fin de darlo a conocer por prensa regional y/o local y redes sociales. Debería repetirse al menos cada año.
2. *Carta personalizada* a toda persona elegible preseleccionada, el mes previo a poder ser citada. En la carta se facilitará un teléfono y una dirección de email de contacto, que podrá ser el IP autonómico o el responsable del nodo.
3. *SMS del Servicio de Salud* donde se le comunicará que se le ha enviado carta de invitación y que recibirá una llamada para concretar cita en la(s) siguiente(s) 1 o 2 semanas.
4. *Llamada telefónica* para explicar en detalle el estudio y ofrecer cita en el centro de salud con un protocolo específico del modo de realizar los contactos (p. ej., horas de las llamadas, número máximo de llamadas por participante, etc.). Se valoran dos alternativas: un call-center o que sea el propio nodo quien gestione sus llamadas y su agenda. En cualquier caso, en esta primera llamada se debe verificar que el teléfono que consta en la tarjeta sanitaria individual (TSI) es correcto para el contacto.
 - a. Se valorará la posibilidad de hacer un segundo envío postal con la hoja de información al participante y de consentimiento para que lo puedan leer, y quizás con parte de los cuestionarios para aligerar la recogida de datos de la entrevista. Puede ser innecesario si se cuenta con una app para estos fines.
5. *Llamada para recordar y asegurar asistencia a cita*, si es posible con consentimiento firmado, aunque en la mayoría de los casos el consentimiento se firmará en persona el día que el participante acuda a la exploración física.
6. *SMS con cita (lugar, hora, entrevistador)*, recordando que lleven formulario de consentimiento, o aviso y notificación a partir de la app específica del proyecto, si se dispone de ella.
7. *REPESCA*: Si tiene cita concertada y no acude, se hará un único intento de repesca por parte de la persona entrevistadora. Si el participante asegura que acudirá, se le dará cita para el día más cercano posible. Se le llamará la víspera de la cita para asegurar la asistencia a la cita. Si no acudiese, se desistirá de hacer nuevos intentos.

Se considerará a un participante como **reclutado** cuando haya cumplimentado tanto el consentimiento informado como los cuestionarios basales, se haya sometido a la exploración física y se le haya realizado la recogida de muestras biológicas en el centro IMPaCT de trabajo de campo. Metodológicamente, no se considera conveniente reemplazar a quienes no respondan. Como el reclutamiento durará varios años, si el porcentaje de aceptación en algún nodo algún año fuese inferior

al 50%, al año siguiente se incrementará proporcionalmente la fracción de muestreo en ese nodo para asegurar que se cumplirá al final la meta de reclutamiento.

Para cumplir con el calendario teórico de reclutamiento se precisa contar con al menos 4 participantes reclutados por nodo y día, de manera que:

$$4 \text{ reclutamientos/nodo/día} \times 50 \text{ nodos} = 200 \text{ reclutamientos/día}$$

$$200 \text{ reclutamientos/día} \times 200 \text{ días hábiles/año} = 40\,000 \text{ reclutamientos/año}$$

$$40\,000 \text{ reclutamientos/año} \times 5 \text{ años} = 200\,000 \text{ reclutamientos.}$$

Durante cada uno de los 5 años del periodo de reclutamiento, cada nodo llevará a cabo la exploración basal de una quinta parte del total de participantes de IMPaCT a reclutar en ese nodo, lo que supondrá 800 exploraciones por año en cada nodo de reclutamiento, que representan, como se ha mencionado, aproximadamente 4 exploraciones diarias por nodo.

Información antropométrica y epidemiológica a recoger

La información a recoger dependerá de las decisiones que se tomen por el Comité Ejecutivo a partir de la propuesta del comité que valora la medición de variables y exposiciones (Anexo 2).

➤ Seguimiento de los participantes

Visitas con exploración física y toma de muestras

A partir de la exploración basal (**tiempo cero**), todos los participantes tendrán programadas visitas de seguimiento para su reevaluación completa mediante exploración física y toma de muestras cada 5 años. Aquellos participantes que cambien de domicilio se les redirigirá al nodo del IMPaCT más cercano para el examen.

Contactos intermedios

Además de estas visitas quinquenales más largas y complejas, habrá otros contactos más frecuentes, menos invasivos y más llevaderos, en gran parte a través de aplicaciones informáticas y teléfonos móviles, o con llamadas telefónicas a teléfonos fijos, sobre todo para las personas más mayores.

Las evaluaciones breves comenzarán con un contacto a los 6 meses (para poner las bases de un alto porcentaje de seguimiento a largo plazo) y otro a los 2 años. Una propuesta de calendario para el resto de los contactos en el seguimiento durante los 20 años del estudio se presenta en el siguiente cronograma. Se representa el tiempo que el paciente lleva en el estudio desde el día que se le reclutó y completó toda su evaluación basal, no los años de desarrollo del proyecto. Por ejemplo, para los participantes reclutados el primer año del proyecto su **tiempo cero** será el 2022 y para los reclutados en el quinto año de la cohorte, su **tiempo cero** será el 2026.

Cronograma de los cuestionarios y exploraciones realizadas al reclutamiento y durante el seguimiento en el estudio IMPaCT.

	BASAL (t=0)	6 meses	2 años	5 años	6 años	8 años	10 años	11 años	13 años	15 años	16 años	18 años	20 años	TOTAL
Lista de diagnósticos de enfermedades	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	13
Cuestionario básico largo	A													1
Cuest. breve de seguimiento*		A	A		A	A		A	A		A	A	A	9
Actividad física, alimentación	E			E			E			E			E	5
Calidad vida y otros sociosanitarios	A				A			A				A	A	5
Cuestionarios. psicopatológicos	A		A			A			A				A	5
EXAMEN FÍSICO	E			E			E			E			E	5
EXTRACCIONES-MUESTRAS	EX			EX			EX			EX			EX	5

Meta retenidos sobre basal**	100%	98%	97%	94%	93%	92%	91%	91%	91%	91%	90%	88%	86%	85%

*Incluye medicación, tabaco, drogas y cambios en exposiciones relevantes.

**Se incluyen como retenidos a los fallecidos y a los participantes de los que se obtiene información por historias o registros, aunque no acudan a las visitas.

Así, la cohorte IMPaCT precisará de al menos 13 contactos durante un seguimiento de 20 años de cada participante (del 2022 al 2042 para los primeros participantes reclutados y del 2026 al 2046 para los últimos). Como se tardará 5 años en reclutar a los participantes, se necesitarán también cada vez 5 años para completar cada ciclo de recogida de datos tanto de exploración basal (**tiempo cero, que duraría 5 años, del 2022 al 2026**), como de las 4 visitas de seguimiento con extracción y examen físico de cada participante (a 5, 10, 15 y 20 años).

Dependiendo de los recursos y la financiación disponibles, se valorará la necesidad de que los participantes tengan un *feedback* incluso más frecuente que el indicado en este cronograma. Se tendrá en consideración también la temporalidad que se necesitará para la medición de algunas variables referentes a las exposiciones concretas que se desean valorar con medidas repetidas a lo largo del tiempo.

Seguimiento pasivo: cruce con bases de datos clínicas y de mortalidad

Además, se realizarán seguimientos pasivos de los participantes a través de bases de datos sanitarias y no sanitarias anualmente. Estos seguimientos se realizarán a través de las bases de datos disponibles en cada CCAA incluyendo registro de tumores, registro de mortalidad, CMBD (altas hospitalarias, consultas externas), atención primaria, padrón/censo y otras fuentes, como las bases de datos de prescripción y dispensación de datos, dependiendo de la disponibilidad en cada CCAA, y con la información del INE. El índice nacional de defunciones y las bases de datos de tarjeta sanitaria serán algunas de las fuentes utilizadas para actualizar el estado vital del participante. Para este apartado es imprescindible contar con los identificadores unívocos necesarios de los participantes (al menos DNI, NIE o pasaporte y número de tarjeta estatal y de CCAA).

El cruce con la información procedente de bases de datos clínicas y de mortalidad es una fase importante para validar la información proporcionada de modo auto-referido por los propios participantes (morbilidad, prescripción de medicación, uso de servicios sanitarios), y complementarla con nuevos datos clínicos (p.ej., resultados de analíticas, posología). Además, esta validación facilita el

seguimiento pasivo de los participantes en tiempo real. Para ello se necesita vincular los datos personales de los participantes de la cohorte IMPaCT con la información disponible en sus historias clínicas electrónicas (Hospitalaria y de Atención Primaria), lo que requiere un proceso de armonización de la información entre Comunidades y Ciudades Autónomas e interoperabilidad de la información, y desarrollar aplicaciones que permitan la extracción automática de datos. En la medida de lo posible, el procedimiento se armonizará siguiendo estándares europeos que permitan la conexión de registros en futuros proyectos.

Se plantea también la conexión con las bases del Conjunto mínimo básico de datos (CMBD), incluidos los motivos de hospitalización, procedimientos diagnósticos y terapéuticos, así como la vida laboral de los participantes, registros de cáncer de base poblacional (en aquellas áreas geográficas donde existan), y bases de datos sobre estado vital y otras características, disponibles en el Instituto Nacional de Estadística. Se garantizará siempre el cumplimiento de la legislación sobre protección de datos personales. Finalmente, se georreferenciará a los participantes en base a la residencia de reclutamiento, así como a partir de la información sobre los cambios sucesivos de vivienda que tenga, para extraer información sobre las características del medio ambiente construido alrededor de su vivienda y la exposición a contaminantes ambientales.

➤ **Retención de los participantes y diseño de estrategias de adherencia**

Uno de los indicadores más importante de la validez interna de una cohorte es la tasa de retención de participantes a lo largo del seguimiento. Por eso es necesario contar con personal entusiasta, optimista, con alto grado de compromiso y motivación y con buena capacidad de comunicación. El personal del estudio debe ser capaz de responder a los problemas y ofrecer flexibilidad en las visitas. Además, se deben adoptar, entre otras, las siguientes medidas para garantizar la continuidad y alta retención de los participantes.

1. Establecer basalmente con claridad e informar del modo más explícito posible a cada participante acerca de la necesidad de permanencia a largo plazo. Esto es imprescindible antes de que puedan dar su consentimiento informado. Si no ha entendido o no acepta este compromiso de permanencia a largo plazo, el participante no será elegible.
2. Se excluirán, es decir se considerarán NO reclutados, ni susceptibles de ser seguidos, a aquellos candidatos que, tras haber otorgado su consentimiento informado por escrito, declinen participar en las exploraciones o no cumplimenten algunos de los cuestionarios basales. Eso viene a equivaler al periodo de prueba o *run-in* de los ensayos, en el que se le exige a cada participación mucha información y se retira a los no cumplidores. Estos candidatos no cumplidores, serán definitivamente excluidos del estudio, sin ningún intento especial de recuperarlos, aunque se puede plantear su seguimiento pasivo si han dado su consentimiento.

3. Recoger múltiples datos de filiación (domicilios, teléfonos y direcciones de email) no solo del participante, sino de al menos 3 de sus familiares y amigos, para tener múltiples contactos y que no pueda haber pérdidas de contacto en el futuro.
4. Mantener contactos frecuentes, no invasivos ni exigentes, que le hagan ver que su pertenencia a la cohorte no va a suponer una intromisión indebida en sus hábitos de vida y que su colaboración será amigable y llevadera.
5. Enviar siempre una carta de recuerdo un mes antes de la visita presencial, con llamada de teléfono dos semanas antes de la visita y SMS (o whatsapp) de recordatorio. Si se dispone de app para el proyecto, ésta incluirá recordatorios de las citas. Si no acude, se identificarán los motivos de no asistencia y se intentará acordar una nueva cita. Si la razón de la no asistencia fuera una enfermedad, se repetirá el contacto telefónico cada 3 meses y se trasladará la visita al domicilio si fuera posible.
6. Proporcionarle suficiente retroalimentación de manera periódica tanto de carácter personalizado (a partir de los datos obtenidos), como de carácter general, con información sobre la marcha de toda la cohorte (máximo cada 2 años). Se propone enviarles una carta anual con el logo del estudio o un mensaje por vía electrónica o a través de la app en el que se indican los avances realizados en el estudio, que se puede asociar a una felicitación en épocas de vacaciones (Navidad, etc.), así como una felicitación personalizada por su cumpleaños.
7. Fomentar de continuo su sentido de solidaridad, altruismo y autoestima por la pertenencia a una gran empresa única colaborativa que representa una aportación extraordinaria, que hará historia, para el beneficio de la salud pública de toda la comunidad. Pequeños incentivos con el logo del estudio (llavero, pin, etc.) pueden ayudar a este fin.
8. Hacer seguimiento con cuestionario postal, telefónico, o a través de aplicaciones informáticas para aquellos participantes que no quieran venir a las exploraciones de los 5, 10, 15 o 20 años, para intentar recoger el máximo de información posible de estos participantes

Estas medidas se han demostrado eficaces para asegurar altas proporciones de retención a largo plazo en las principales cohortes epidemiológicas (Framingham, Nurses, EPIC, SUN, etc.). Con ellas se espera alcanzar y mantener un porcentaje de retención de entre un 80% y un 90% entre las sucesivas visitas de exploración completa realizadas cada 5 años en la cohorte IMPaCT.

La **retención** de los participantes debe monitorizarse continuamente y hacer las repescas necesarias, recuperando los datos faltantes por diversos medios (cuestionarios breves, llamadas telefónicas, contactos con los médicos de atención primaria y, en último caso, seguimiento pasivo) cuando falle el cauce estándar. Se consideran **retenidos** en la cohorte a) todos los que acuden a las exploraciones

quinquenales; b) aquellos que solo contestan cuestionarios o llamadas de seguimiento, por breve que sea su respuesta a la llamada; c) los fallecidos; y d) aquellos que tienen al final de cada periodo anotaciones recientes en su historia clínica de Hospital o Atención Primaria (seguimiento pasivo). Todos ellos formarán parte del numerador de la **proporción de retención**. Bajo estas premisas no es excesivamente optimista apuntar a mantener retenciones a largo plazo en torno al 90%.

En cambio, se consideran "**adherentes**" a los exámenes periódicos solo a los participantes que pasan los exámenes quinquenales en cada una de sus oleadas y proporcionan muestras; y esta **proporción de adherencia** se calculará tras excluir de numerador y denominador a los fallecidos.

➤ **Identificación y definición operativa de eventos. Comités de validación**

Uno de los principales retos del seguimiento de una cohorte de base poblacional es la identificación de enfermedades prevalentes e incidentes entre los participantes. Algunos diagnósticos/eventos clínicos podrán detectarse en los exámenes realizados durante las visitas del estudio, pero la mayoría se determinarán a través de la combinación de información de los registros extraídos del alta hospitalaria y de la historia clínica informatizada de Atención Primaria, así como de las bases de datos clínico-administrativas, ya sea nacionales o de las CCAA, relacionadas con la salud.

En algunas de estas fuentes y en diferentes contextos de las CCAA, se cuenta con validación de algunos de estos diagnósticos en Historia Clínica Electrónica [10,11]. Los sistemas de vinculación de registros (registros de cáncer, registros de nacimiento, etc.) se utilizarán para mejorar la eficacia de los sistemas de comprobación y validación.

Muchos de estos diagnósticos podrán ser lo suficientemente fiables como para aceptarlos. La revisión de los registros o de las muestras y la adjudicación utilizando criterios estándar podría ser necesaria para condiciones más susceptibles de diagnóstico erróneo o de una caracterización inadecuada en la atención clínica rutinaria, pudiendo incluso precisar en determinados procesos, por ejemplo, los trastornos de la personalidad, el consumo de alcohol y drogas, una visita en persona de los participantes o un interrogatorio o examen exhaustivo.

Se constituirá una plataforma de validación similar a lo establecido en la cohorte francesa CONSTANCES⁴ donde se verificarán sistemáticamente los eventos combinando los métodos de identificación de eventos [4]. Cada uno de los resultados sospechosos notificados en las fuentes disponibles será verificado rutinariamente con los algoritmos validados. Si fuera necesario, se verificaría en el Hospital o con su médico de familia y se validará por comités de adjudicación de eventos especializados. Estos comités deben desarrollar información que respalde las decisiones sobre la confirmación de los eventos en el seguimiento de la cohorte. Deben incluir clínicos expertos en el área de conocimiento y entorno médico que se está investigando, pudiendo también precisar de otros perfiles con conocimiento específico ad hoc.

⁴ CONSTANCES Diagnostic validation platform. https://www.constances.fr/_assets/_pdf/Scientific-protocol-01-2015.pdf

Algoritmos para identificación y validación preliminar de eventos

La identificación de nuevos eventos clínicos (casos incidentes) en la cohorte IMPaCT se podrá hacer de forma pasiva y activa. En este apartado nos centramos en la identificación pasiva, que se apoya en cruces periódicos automatizados de la base de datos de las cohortes IMPaCT con bases de datos clínicas nacionales o autonómicas. Estos registros incluyen el CMBD hospitalario, Registros de Atención Primaria, Registros de mortalidad, Índice Nacional de Defunciones, Registros de Prescripción de Fármacos, Laboratorios de Análisis Clínicos y Anatomía Patológica, Registros poblacionales de Cáncer y posibles registros informatizados de las unidades especializadas en atender personas con la enfermedad de interés en cada CCAA (por ejemplo, la base de datos poblacional de salud de Andalucía). Para cada diagnóstico de interés se buscarán los códigos pertinentes (ver anexo) que identifiquen un nuevo diagnóstico, un ingreso hospitalario, medicamentos específicos o mortalidad por la causa de interés, con la respectiva fecha de incidencia para cada evento.

Gracias a la existencia de grandes estudios de cohorte previos como EPIC, ya se han utilizado y evaluado diversos métodos de identificación de casos [12–17] que podrían aplicarse en el seguimiento de la cohorte IMPaCT. Una de las estrategias utilizadas con más frecuencia es la identificación de casos potenciales mediante los códigos pertinentes en las diferentes fuentes de información de eventos, seguida de una revisión detallada de la historia clínica de cada caso potencial por parte de comités expertos multidisciplinares, para confirmar o descartar el diagnóstico de interés [12,18,19]. Desgraciadamente, para cohortes grandes como IMPaCT, este método tiene un coste económico excesivamente elevado y una gran complejidad logística, especialmente para las enfermedades más prevalentes que requirieran la revisión detallada de muchas historias clínicas.

Una manera de reducir este coste e incrementar la eficiencia del seguimiento es utilizar algoritmos que permitan la confirmación de los eventos diagnósticos, bien usando los ya validados o proponiendo nuevos algoritmos más eficientes. Para estos últimos son necesarios estudios de validación, que se suelen hacer en una sub-muestra de la cohorte. En ellos se contrasta la definición operativa utilizada para identificar el evento (el resultado del algoritmo, o la presencia de un código específico, de una combinación de códigos o un diagnóstico auto-referido por los participantes) con la información procedente de una revisión detallada de la historia clínica por personal debidamente cualificado para identificar la presencia del diagnóstico de interés, definido según criterios internacionales. Al estimar la concordancia entre ambos se puede estimar la validez del método elegido.

También se puede identificar un algoritmo que localice los casos de forma más fiable. Un ejemplo en este sentido puede ser la validación en la cohorte EPIC en la región de Murcia de un algoritmo basado en una combinación de códigos de diagnóstico en Atención Primaria, medicación específica y/o códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) para identificar casos incidentes de demencia

y Alzheimer [14].

Propuesta de eventos a identificar en la cohorte IMPaCT en una primera etapa

La cohorte IMPaCT se define como una cohorte multipropósito. Pretende ser capaz de dar respuesta a preguntas de investigación de muy amplio espectro, y abarcar prácticamente a todas las patologías y eventos de mayor interés en salud pública. No obstante, como ya se ha comentado, la identificación de cada evento clínico debe conllevar un proceso de validación específico.

En una primera fase, se prestará atención a algunas enfermedades crónicas importantes, diferenciando entre casos incidentes, cuya fecha de diagnóstico sea posterior a la fecha de reclutamiento, y casos prevalentes. El listado tentativo inicial se recoge en el Anexo I, y abarcaría los procesos siguientes:

- A. Enfermedad cardiovascular
- B. Cáncer
- C. Enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores (EPOC)
- D. Demencia y Enfermedad de Alzheimer
- E. Depresión
- F. Diabetes mellitus tipo 2
- G. COVID-19
- H. Mortalidad general

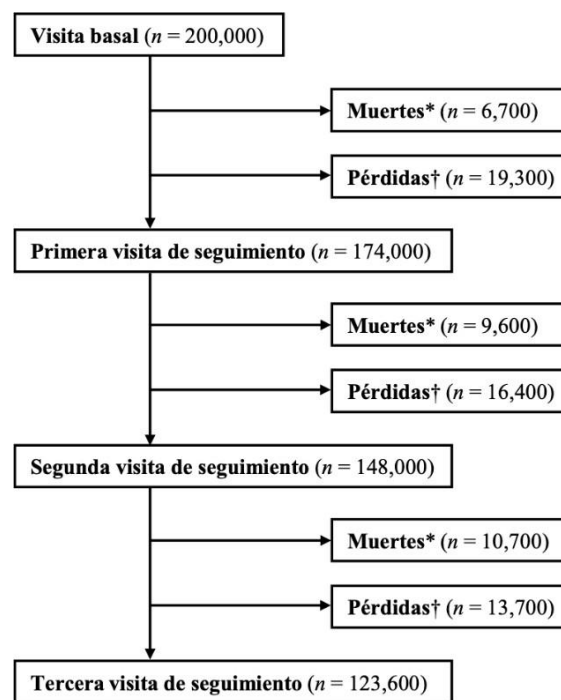
Estos eventos de interés -que son una primera aproximación, y que, desde luego, no suponen una lista exhaustiva- se encuentran entre las causas principales de mortalidad y discapacidad en España y Europa, según el Estudio *Global Burden of Disease* [20,21]. Las enfermedades cardiovasculares, debido principalmente a la cardiopatía isquémica y el ictus, son la primera causa de muerte y la segunda causa de discapacidad en nuestro país[20,21]. El cáncer es la enfermedad con mayor carga en términos de discapacidad y la segunda causa de muerte en España [20,21]. La Enfermedad de Alzheimer y las enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores son la tercera y la cuarta causa, respectivamente, de mortalidad en España [21]. El resto de enfermedades, como la diabetes y los trastornos mentales comunes, como la depresión, tienen una prevalencia alta y se encuentran entre las primeras causas de discapacidad en la población [20,21]. Finalmente, se propone añadir la nueva enfermedad por SARS-CoV-2, la COVID-19, cuya evolución tras la vacunación masiva de la población es aún desconocida, como también lo son los efectos de la enfermedad a largo plazo. Se incluye la mortalidad general como un evento específico[22,23].

Esta lista se irá ampliando de manera paulatina para permitir obtener mayor rendimiento posible de la cohorte.

➤ Número esperado de casos y potencia estadística

Se ha estimado el flujo esperado de participantes en seguimiento entre las sucesivas visitas quinquenales de la cohorte IMPaCT, teniendo en cuenta las muertes esperadas a lo largo del seguimiento y asumiendo una **adherencia** a las exploraciones quinquenales cercana al 90% de los supervivientes entre visitas sucesivas. Se espera que los 200.000 participantes basales contribuyan datos actualizados (exploración médica y toma de muestras) en un total de 445.600 visitas quinquenales de seguimiento, incluyendo 174.000 (87%), 148.000 (74%) y 123.600 (62%) participantes en la primera (años 2027-2031), segunda (2032-2036) y tercera (2037-2041) visitas de seguimiento, respectivamente.

Flujo de participantes en las exploraciones y tomas de muestras de la cohorte IMPaCT.



* Muertes esperadas entre exploraciones sucesivas según tasas de mortalidad específicas por sexo y edad durante 2019 en España tomadas del Instituto Nacional de Estadística.

† Pérdidas (falta de adherencia a las exploraciones) del 10% de los supervivientes entre visitas sucesivas.

Por tratarse de un estudio multipropósito, se ha evaluado a priori el potencial de la cohorte IMPaCT para estudiar asociaciones epidemiológicas de diversa magnitud entre exposiciones y enfermedades de muy distinta frecuencia con suficiente potencia estadística.

La **Tabla 2** presenta el número esperado de casos incidentes de distintas enfermedades crónicas a lo largo de los 20 años de seguimiento entre los 200.000 participantes en la cohorte IMPaCT, excluyendo los casos prevalentes al comienzo del estudio, teniendo en cuenta los riesgos competitivos de mortalidad por otras causas distintas de la enfermedad a estudio y asumiendo pérdidas al seguimiento del 10% de los supervivientes libres de la enfermedad entre visitas sucesivas. Se espera obtener más de

10.000 casos incidentes de cáncer (excluyendo cáncer de piel no melanoma), enfermedades cardiovasculares y muertes por cualquier causa a los 10 años del estudio, así como de cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y enfermedad pulmonar obstructiva crónica al final de los 20 años. A los 10 años de seguimiento, se obtendrán más de 1.000 casos de infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca y los tumores más frecuentes (colorrectal, pulmón, mama, próstata y vejiga). Al final del estudio, se esperan más de 500 casos de cáncer de cavidad oral/faringe, estómago, hígado, páncreas, melanoma, cuerpo uterino, riñón, linfoma no Hodgkin y leucemia, y más de 250 casos de los restantes tumores más infrecuentes (esófago, laringe, ovario, cerebro, tiroides y mieloma múltiple).

Tabla 2. Número esperado de casos incidentes de cáncer, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y muertes en hombres y mujeres durante el seguimiento de la cohorte IMPaCT.*

	Año 5†			Año 10†			Año 15†			Año 20†		
	Hombre	Mujer	Total	Hombre	Mujer	Total	Hombre	Mujer	Total	Hombre	Mujer	Total
Cáncer‡	2,000	1,200	3,200	5,900	3,700	9,600	9,800	6,100	15,900	13,500	8,400	21,900
Cav. oral, faringe	90	20	110	270	70	340	450	120	570	620	170	790
Esófago	30	10	40	100	20	120	170	30	200	230	40	270
Estómago	80	40	120	250	130	380	430	220	650	600	310	910
Colorrectal	340	190	530	1,050	590	1,640	1,770	1,010	2,780	2,470	1,420	3,890
Hígado	70	20	90	200	60	260	340	110	450	470	160	630
Páncreas	60	40	100	160	120	280	280	220	500	390	310	700
Laringe	60	0	60	180	10	190	290	20	310	390	20	410
Pulmón	350	70	420	1,040	210	1,250	1,740	340	2,080	2,420	470	2,890
Melanoma	40	40	80	110	110	220	180	180	360	250	240	490
Mama	0	370	370	0	1,090	1,090	0	1,780	1,780	0	2,410	2,410
Cuerpo útero	0	90	90	0	270	270	0	450	450	0	620	620
Ovario	0	50	50	0	140	140	0	220	220	0	310	310
Próstata	480	0	480	1,440	0	1,440	2,420	0	2,420	3,360	0	3,360
Riñón	60	30	90	190	80	270	310	130	440	420	180	600
Vejiga	240	40	280	750	130	880	1,270	220	1,490	1,780	320	2,100
Cerebro, SNC	30	30	60	100	80	180	160	130	290	220	170	390
Tiroides	10	40	50	40	120	160	60	190	250	80	250	330
Linf. no Hodgkin	60	50	110	180	140	320	300	240	540	410	330	740
Mieloma múltiple	20	20	40	80	60	140	130	100	230	170	140	310
Leucemia	40	30	70	130	90	220	230	140	370	320	200	520
ECV§	3,100	2,100	5,200	9,100	6,500	15,600	14,900	11,000	25,900	20,200	15,500	35,700
IAM	570	200	770	1,720	610	2,330	2,850	1,070	3,920	3,920	1,530	5,450
EIC	1,120	390	1,510	3,320	1,200	4,520	5,490	2,060	7,550	7,530	2,930	10,460
IC	370	270	640	1,210	970	2,180	2,210	1,900	4,110	3,240	2,910	6,150
ECBV	760	520	1,280	2,320	1,650	3,970	3,940	2,920	6,860	5,520	4,230	9,750
EPOC§	890	320	1,210	2,760	1,000	3,760	4,760	1,720	6,480	6,760	2,440	9,200
Mortalidad 	2,200	1,300	3,500	7,100	4,700	11,800	12,700	9,300	22,000	18,500	14,300	32,800

ECBV, enfermedad cerebrovascular; ECV, enfermedad cardiovascular; EIC, enfermedad isquémica del corazón; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IAM, infarto agudo de miocardio; IC, insuficiencia cardiaca; SNC, sistema nervioso central.

* Casos incidentes esperados durante el seguimiento de los participantes libres de la enfermedad al comienzo del estudio, teniendo en cuenta los riesgos competitivos de mortalidad por otras causas distintas de la enfermedad a estudio y asumiendo pérdidas aleatorias al seguimiento del 10% de los supervivientes libres de la enfermedad entre visitas sucesivas.

† Debido al reclutamiento secuencial de la cohorte durante el primer quinquenio, los años 5, 10, 15 y 20 del estudio corresponderán a seguimientos medios de 2.5, 7.5, 12.5 y 17.5 años, respectivamente.

‡ Cálculos basados en las tasas de incidencia de cáncer específicas por sexo y grupo quinquenal de edad durante el periodo 2008–2012 obtenidas de los 14 registros Españoles de base poblacional participantes en el *Cancer Incidence in Five Continents*, volumen XI.

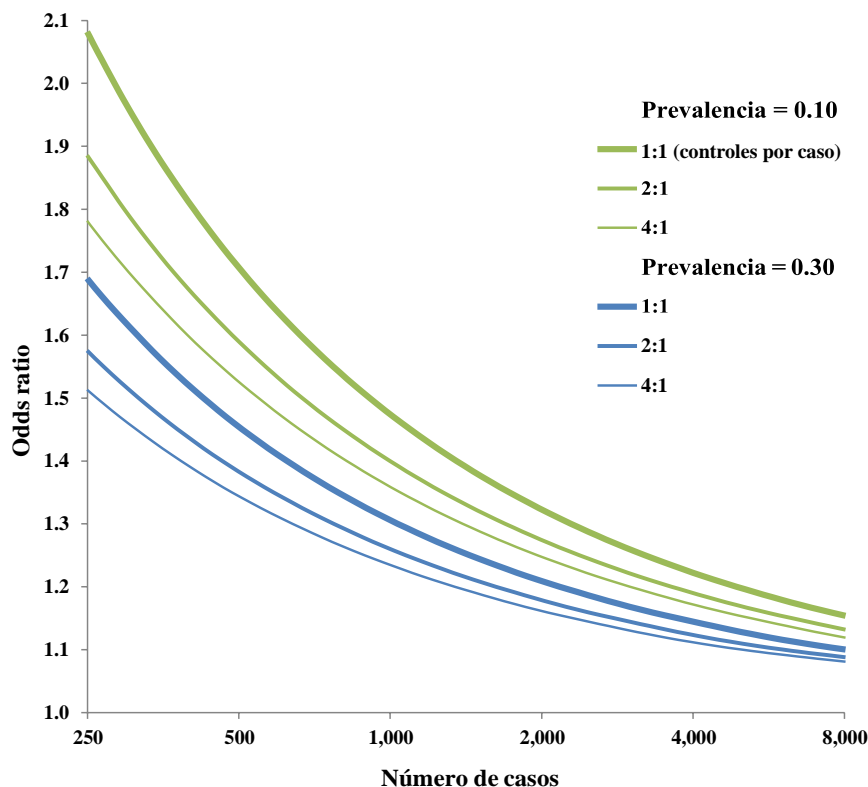
§ Cálculos basados en las tasas de altas hospitalarias por enfermedades cardiovasculares y enfermedad pulmonar obstructiva crónica específicas por sexo y decenio de edad durante 2019 en España obtenidas de la Encuesta de Morbilidad Hospitalaria, que puede incluir casos recurrentes y excluir casos silentes y muertes previas a la hospitalización.

|| Cálculos basados en las tasas de mortalidad por todas las causas específicas por sexo y grupo quinquenal de edad durante 2019 en España obtenidas del Instituto Nacional de Estadística.

La cohorte IMPaCT proporcionará potencia estadística más que suficiente para otros muchos desenlaces relevantes, que se podrán valorar y no se mencionan aquí. Baste comentar que para la diabetes tipo 2 se esperarían entre 7.400 y 23.200 casos incidentes, dependiendo del sistema de diagnóstico que se utilice (datos de la cohorte del di@bet.es). Se valorarán también, entre muchos otros, los desenlaces correspondientes a demencias, depresión y otros eventos clínicos.

En los estudios de la cohorte IMPaCT que incluyan 250 casos incidentes de una determinada enfermedad y de uno a cuatro no-casos por cada caso, la odds ratio mínima detectable con una potencia del 80% y un nivel de significación bilateral del 5% será aproximadamente de 1,80–2,10 para exposiciones con una prevalencia poblacional del 10% y de 1,50–1,70 para exposiciones con una prevalencia del 30% (ver **Figura**). Con 500 casos incidentes y de uno a cuatro no-casos por cada caso, la odds ratio mínima detectable será de 1,55–1,70 para una prevalencia de exposición del 10% y de 1,35–1,45 para una prevalencia de exposición del 30%. Con 1.000 casos incidentes, la odds ratio mínima detectable descenderá hasta 1,35–1,50 y 1,25–1,30 para prevalencias del 10% y 30%, respectivamente. Finalmente, con más de 5.000 casos incidentes, se podrán detectar odds ratios subyacentes inferiores a 1,10–1,20.

Odds ratio mínima detectable en función del número de casos, la razón de no casos a casos y la prevalencia poblacional de exposición (se asume potencia estadística del 80% y riesgo alfa bilateral del 5%).



3. COMUNICACIÓN CON LOS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO Y LA CIUDADANÍA

Página/aplicación web

Se requerirá desarrollar una plataforma propia (adaptada para ordenadores, tabletas y teléfonos móviles inteligentes) en las cuatro lenguas oficiales de España (mas inglés en el área pública) y se valorará el desarrollo de una *app* específica. Deberá estar preparada cuando comience el reclutamiento.

Tendrá tres áreas diferenciadas:

1. **Área pública:** servirá de presentación y promoción del proyecto a la ciudadanía con información general y presentación de noticias y anuncios relacionados con el proyecto. Puede incluir enlaces a páginas web de interés (sociedades científicas, centros de investigación, centros sanitarios u otras evaluadas por los investigadores del proyecto).
2. **Intranet para sujetos participantes en el estudio.** Se facilitará el acceso mediante certificado o contraseña de cada sujeto.
 - 2.1. Agenda de citas con recordatorios automáticos por mail/SMS/whatsapp.
 - 2.2. Rellenado de formularios autoadministrables.
 - 2.3. Comunicación con wearables, si se utilizan en el estudio.
 - 2.4. Obtención de resultados e informes de salud (*feedback* individualizado).
 - 2.5. Obtención de certificados de participación y justificantes de visitas.
 - 2.6. Comunicación con los investigadores.
 - 2.7. Obtener el “carnet del participante”: generación automática del código QR para llevar en el móvil o formulario para solicitarlo físicamente a la organización.

Idealmente, esta parte de la web debería ir acompañada de una *app* que permita formularios autoadministrables, notificaciones y recordatorios de citas de seguimiento, y obtención de certificados o justificantes, y ayude a generar sentimiento de pertenencia al proyecto.

3. **Intranet para investigadores:** sistema de automatización de tareas de comunicación y repositorio de documentos y herramientas. Se facilitará el acceso mediante certificado o contraseña de los investigadores autorizados. Se establecerán varios niveles de autorización según la responsabilidad del investigador
 - 3.1. Agendas de trabajo de campo, de reuniones y eventos.
 - 3.2. Repositorio de documentos técnicos del proyecto, manuales de procedimiento y comunicaciones/publicaciones realizadas, actas de reuniones, etc.
 - 3.3. Envío de recordatorios automáticos a los investigadores.
 - 3.4. Formulario de problemas detectados que sean extensibles al resto de los investigadores.
 - 3.5. Plataformas de introducción/carga/descarga de datos.
 - 3.6. Módulo de análisis básico: depuración de datos y obtención de estadística descriptiva básica.

- 3.7. Módulo de propuesta de análisis/estudios específicos.
- 3.8. Módulo de colección de muestras: registro de las muestras biológicas obtenidas a desarrollar en colaboración con la red de biobancos.
- 3.9. Repositorio de publicaciones derivadas de la cohorte.

“Carnet del participante”.

Participar en el estudio debería ser considerado un orgullo para el participante. Portar un distintivo en forma de QR o una tarjeta, ayuda a afianzar esta idea. Se buscarán empresas colaboradoras que aporten alguna ventaja a los portadores de estos carnets, como descuentos en la compra de determinados artículos, por ejemplo.

Plan de comunicación de toda la cohorte

a) Comunicación participantes \leftrightarrow proyecto:

Se realizará fundamentalmente a través de los profesionales que realicen el estudio de campo y del personal de los centros de salud a través de correo postal, llamadas telefónicas, SMS, whatsapp y correo electrónico. A través de la intranet el participante podrá obtener información genérica, informes personales autogenerados y certificados de participación. Asimismo, podrá formular preguntas a los investigadores mediante un formulario.

b) Comunicación investigadores \leftrightarrow investigadores:

Se realizará fundamentalmente por correo electrónico. En la intranet de investigadores habrá una serie de formularios específicos para comunicar/organizar tareas concretas: propuestas de análisis y comunicaciones, problemas con la metodología, propuesta de reuniones.

Una vez al año habrá una reunión plenaria de todos los investigadores implicados (presencial, telemática o mixta). Con la periodicidad que sea necesaria los diferentes equipos deberán reunirse para poner en común la marcha del proyecto. Todas estas reuniones deberán recogerse en un repositorio de agendas y actas en la intranet.

c) Comunicación proyecto \leftrightarrow sociedad:

A través de dos herramientas:

- i. La página web del proyecto, adaptada a cualquier dispositivo, será la principal vía de comunicación con la ciudadanía. Toda la información y noticias relevantes sobre el proyecto serán accesibles desde la web. Se solicitará al CIBER y a todas las sociedades científicas interesadas que enlacen la web del proyecto para su mayor difusión. Con ayuda profesional

se posicionará en los principales buscadores para que se convierta en fuente de información para todo aquel interesado.

- ii. Utilización profesional de redes sociales (al menos Twitter, Facebook, e Instagram o TikTok), por medio de la generación de noticias periódicas sobre la cohorte o creación/reenvío de noticias interesantes sobre salud y prevención de enfermedades. Estas actividades deberán ser visibles en la página principal de la web pública.

Puede ser de interés disponer de un community manager que gestione las redes sociales, si existe presupuesto para ello.

4. ASPECTOS ÉTICOS

El plan estratégico de para IMPaCT define una línea estratégica transversal que será común para el eje de medicina predictiva (Cohorte IMPaCT), para el eje de ciencia de datos y para el de medicina genómica. Es en este contexto en el que se abordarán los múltiples retos de la cohorte en este campo. En la cohorte se establecerán las provisiones para la adecuada protección de los datos personales de todos los participantes de la cohorte, teniendo en cuenta sus aspectos legales y tecnológicos, y que proporcionen garantías de que todas las personas implicadas en el estudio se atengan a ellas (Evaluación de Impacto en Protección de Datos). Así mismo se elaborarán los documentos de información al paciente y consentimiento informado. También se elaborarán las reglas de acceso y uso de datos de la cohorte por los investigadores de las entidades coordinadora y participantes, y por el resto de la comunidad científica (Plan de gestión de Datos).

5. ESTUDIO PILOTO

Con el fin verificar que el planteamiento del estudio es correcto, se realizará un estudio piloto en algunos nodos seleccionados en diferentes CCAA durante un corto periodo (2-3 meses). Este estudio permitirá evaluar los siguientes aspectos.

1. Participación

- Capacidad de reclutamiento. Verificar que es factible conseguir el ritmo de reclutamiento deseable y una proporción de aceptación de la participación en torno al 50%. Identificar dificultades para conseguir los listados de participantes potenciales, para invitarles, recibir respuesta, conseguir el consentimiento, realizar la visita y obtener la información necesaria.
- Identificar las características demográficas de los no participantes y, en lo posible, los motivos de no participación. Se intentará conseguir esta información mediante llamada telefónica.

- Decidir sobre el método de reclutamiento óptimo.
 - Invitación inicial: Carta / SMS / WhatsApp⁵
 - Contacto personal: Call center / Centros de salud (entrevistador)
- Verificar las posibilidades reales de reclutar en poblaciones a priori más complicadas:
 - Zonas rurales
 - Edades más jóvenes
- Estimación de tiempos en los diferentes apartados del proceso de participación y evaluación basal de cada participante.

2. Instrumentos de gestión de participantes y obtención de información

Validar la utilidad, integridad y resistencia a fallos de los sistemas informáticos que se diseñen para gestionar el proceso de invitación y para la obtención de información.

- Bases de datos de participantes. Cumplimiento de la normativa de protección de datos y ciberseguridad
- Aplicación de gestión del proceso de invitación y participación
- Aplicación de formulario electrónico. Se ofrecerá la posibilidad de responder mediante un formulario electrónico como opción alternativa al cuestionario en papel. Se debe verificar el proceso de traspaso de la información así obtenida a la base de datos. Control de datos erróneos. Indicadores de calidad de los datos. Opciones para recuperar información incompleta o errónea.
- Copias de seguridad y verificación de la posibilidad de recuperación de desastres.

3. Biobanco

Se verificará la capacidad de procesar y criopreservar las muestras biológicas que se obtengan en la visita de participación.

4. Acceso a bases de datos para el seguimiento

En la fase de estudio piloto se probará el acceso a las bases de datos existentes en cada Servicio Autonómico público de salud, ya que hay característica que son específicas en cada CCAA, con el objetivo de verificar que se puede identificar a los participantes sin error, y que se pueden obtener datos estructurados sobre los participantes. Se obtendrán (con el permiso informado del participante) datos retrospectivos sobre:

- Antecedentes previos a la inclusión (diagnósticos).
- Medicación habitual durante los últimos 5 años.
- Resultados de pruebas de laboratorio: analíticas de sangre, anatomía patológica.
- Disponibilidad de imágenes radiológicas (RX, TAC, RMN, ecografía).

⁵ Podría ser preciso consultar al comité de ética sobre organización y uso de WhatsApp

Detalles de la implementación del estudio piloto

1. Selección de nodos: para el estudio piloto se seleccionarán 10 nodos repartidos en varias CCAA para verificar especificidades.
2. Duración: 2-3 meses.
3. Número de participantes esperado $n = 1.000$ (0,5% de la cohorte).

6. PLAN DE CONTROL DE CALIDAD

Debido a la naturaleza meramente observacional y de riesgo mínimo de este estudio, no se requiere que exista un comité externo de seguridad. El investigador principal, los co-investigadores y el personal del estudio supervisarán su desarrollo internamente. La coherencia entre los centros se logrará mediante la formación sobre el protocolo del estudio, teleconferencias periódicas con representantes de todos los nodos y evaluaciones de los nodos por parte del centro coordinador. Cada nodo mantendrá registros de selección e inscripción de los participantes con información de contacto y otros datos identificables.

Monitorización de la recogida de datos y controles de calidad.

Controles de Calidad

1. Monitorización: se elaborarán informes trimestrales del desempeño de cada nodo.
2. Auditoría: cada 2-3 años se hará una visita presencial a cada nodo para verificar el circuito establecido. Esta visita la realizarán dos personas con un protocolo establecido y con la selección al azar de los datos de 5-10 participantes reclutados por el nodo para los que se hará un control exhaustivo de la veracidad y exhaustividad de sus datos.
3. Otros Controles de Calidad (análisis de procesos, procedimientos normalizados de trabajo, etc.): En cada análisis estadístico, por ejemplo, se incluirá siempre el detalle de incidencia de eventos por nodo, valores extremos o imposibles y valores *missing* por nodo, entre otros procedimientos de control de calidad.

En un estudio de estas características es fundamental la **retención** de los participantes en el estudio ya que va a incidir de manera muy importante en la Calidad. El indicador de porcentajes de retención y de adherencia por nodo será clave, por tanto, en el control de calidad.

Elementos clave de un Sistema de Calidad en Investigación Clínica: Plan de Calidad.

1. **Identificación de procesos y datos críticos.**

Esta identificación es fundamental para:

- la protección de los participantes
- La fiabilidad de los resultados

Se deben revisar todos los procesos y datos críticos antes de que empiece el estudio y sirven como base para el plan de monitorización.

Cuándo: Tras el estudio piloto se deberá seleccionar un listado de entre 5 y 20 procesos y puntos críticos a vigilar estrechamente. Este listado se actualizará por el Comité Ejecutivo cada año.

2. Gestión de riesgos.

Se requiere identificar, evaluar, controlar, comunicar y revisar los riesgos del estudio desde el inicio.

Cuándo: Tras el estudio piloto, se deberá seleccionar un listado de los 5-10 principales riesgos. Este listado se actualizará por el Comité Ejecutivo cada año.

3. Control de roles y responsabilidades.

- El personal debe entender sus roles y responsabilidades. Esto se deberá verificar en las sesiones de adiestramiento del personal contratado.
- Se debe llevar desde el Comité Ejecutivo un control estricto de los cambios en el equipo investigador y de las personas contratadas en cada nodo con cargo al proyecto.

Cuándo: periodicidad anual.

4. Control de la formación del personal.

El personal del equipo investigador debe recibir adiestramientos y entrenamientos específicos del estudio, comprobando que todos los miembros del equipo están cualificados para llevar a cabo sus tareas en todo momento, tal como se detalla a continuación.

Cualificación, entrenamiento y acreditación del personal contratado

Se definirán procedimientos normalizados de trabajo (PNT) para todas las tareas relacionadas con la captación, valoración y seguimiento de los participantes. Se establecerán PNTs para el contacto e invitación a participar, confidencialidad de los datos y otras cuestiones éticas, recogida de datos demográficos y administrativos, registro de datos, aplicación de cuestionarios, toma de medidas antropométricas, obtención de muestras biológicas, realización de pruebas funcionales y examen físico, entre otros. Esto debe aplicarse todos los demás procesos que se consideren oportunos considerando las variables y medidas finalmente incluidas en el estudio. Todos estos PNT se incluirán en un **manual de operaciones** con alto grado de detalle.

Se nombrará un responsable de cada uno de los procedimientos definidos para la cohorte IMPACT que se ocupará de su definición, así como de la elaboración de una guía de aplicación y de los contenidos formativos necesarios para su correcta aplicación que deberán ser incluidos en el **manual de operaciones**. Esta formación se ofrecerá en modalidad online y será accesible y gratuita para el personal designado por cada CCAA y de obligada cumplimentación. Todos los años se mantendrá una

reunión formativa de adiestramiento y verificación de conocimiento de los protocolos para todo el personal contratado a cargo de la cohorte. Se solicitará acreditación de la formación a los órganos competentes estatales o autonómicos. Será establecida un programa de formación continuada que garantice la adherencia del personal a los procedimientos establecidos a lo largo del tiempo de mantenimiento del estudio. Para cada procedimiento, se definirán las competencias profesionales mínimas necesarias para su aplicación y cada CCAA, considerando sus características y los recursos humanos finalmente disponibles, distribuirá los procedimientos entre el personal cualificado para su ejecución. Este personal, solo podrá realizar las tareas definidas en los procedimientos una vez haya realizado la formación y haya acreditado, por los procedimientos establecidos, su adecuado aprendizaje. Los controles de calidad establecidos permitirán asegurar el correcto cumplimiento de los PNT e identificarán las desviaciones observadas, que serán trasladadas al coordinador técnico autonómico que se ocupará de su resolución.

Cuándo: antes de que puedan empezar a trabajar y con una repetición anual.

5. Auditorías e inspecciones.

Dos personas designadas por el Comité Ejecutivo se encargarán de visitar cada nodo para verificar el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica, la calidad de los datos y la conformidad del estudio con la legislación aplicable.

Cuándo: Cada 2-3 años para cada nodo.

6. Gestión de documentos.

El Comité ejecutivo distribuirá entre los IP de cada CCAA las tareas de asegurar la disponibilidad, integridad, exactitud y correcto almacenamiento de los documentos del estudio.

Cuándo: Cada año, cada IP deberá presentar un informe breve al respecto.

7. Control de acciones correctivas y preventivas.

Es fundamental asegurar la prevención y resolución de desviaciones de protocolo, así como hacer una evaluación periódica del impacto sobre la protección de datos.

Cuándo: Al menos una vez al año se deberán decidir estas acciones en el Comité Ejecutivo.

ANEXO I. DEFINICIÓN CLÍNICA DE ALGUNOS DE LOS EVENTOS PRINCIPALES A INCLUIR

A. Enfermedad cardiovascular: Síndrome coronario agudo no mortal, insuficiencia cardíaca, ictus no mortal o mortalidad cardiovascular[24].

El infarto agudo de miocardio (IM) se define, de acuerdo con la tercera definición universal de IM en nombre del Grupo de Trabajo Conjunto *European Society of Cardiology (ESC) / American College of Cardiology Foundation (ACCF) / American Heart Association (AHA) / World Heart Federation (WHF)*, como evidencia de necrosis miocárdica en un entorno clínico compatible con isquemia miocárdica aguda. Cualquiera de los siguientes criterios cumple con el diagnóstico de IM:

Detección de un aumento y/ o disminución de los valores de los biomarcadores cardíacos [preferiblemente troponina cardíaca (cTn)] con al menos un valor por encima del límite superior de referencia del percentil 99.

Y

Al menos uno de los siguientes:

- (i) Síntomas de isquemia.
- (ii) Nuevos o presuntos nuevos cambios significativos en el segmento ST - onda T (ST - T) o nuevo bloqueo de rama izquierda.
- (iii) Desarrollo de ondas Q patológicas en el ECG.
- (iv) Evidencia de imagen de nueva pérdida de miocardio viable o nueva anomalía del movimiento de la pared regional.
- (v) Identificación de un trombo intracoronario mediante angiografía.

Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable): el diagnóstico de angina inestable se realiza siguiendo la definición de las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología para el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes que se presentan sin elevación persistente del segmento ST; Requiere la presencia de al menos una de las siguientes características clínicas:

- A. Dolor anginoso prolongado (> 20 min) en reposo.
- B. Angina de nueva aparición (de novo) (Clase II o III de la Clasificación de la Sociedad Cardiovascular Canadiense).
- C. Desestabilización reciente de angina previamente estable con al menos características de angina de clase III de la Sociedad Cardiovascular Canadiense (angina de crescendo).

Revascularización coronaria (percutánea o quirúrgica): Las dos principales indicaciones de la revascularización percutánea o quirúrgica son:

1. Pacientes con angina inestable o síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.
2. Pacientes que se considera probable que se beneficien de dicha cirugía en función de la ubicación y la gravedad del dolor torácico, el número de vasos afectados y la presencia de disfunción ventricular izquierda.

Insuficiencia cardíaca. La insuficiencia cardíaca aguda y crónica (IC) es un síndrome en el que los pacientes presentan síntomas y signos típicos como resultado de una anomalía de la estructura o función cardíaca.

Las manifestaciones cardinales de la IC son disnea y fatiga, que pueden limitar la tolerancia al ejercicio, y retención de líquidos, que puede provocar congestión pulmonar y / o esplácica y / o edema periférico.

- a) El diagnóstico de IC con fracción de eyección reducida requiere que se cumplan tres condiciones: 1. Síntomas típicos de la IC; 2. Signos típicos de IC y 3. Fracción de eyección reducida (<40%)
- b) El diagnóstico de IC con fracción de eyección conservada requiere que se cumplan cuatro condiciones: 1. Síntomas típicos de la IC; 2. Signos típicos de IC; 3. Fracción de eyección ventricular izquierda normal o levemente reducida y ventrículo izquierdo no dilatado; y 4. Enfermedad cardíaca estructural relevante (hipertrofia ventricular izquierda / agrandamiento de la aurícula izquierda) y / o disfunción diastólica
- c) Un evento de insuficiencia cardíaca puede incluir hospitalización o una visita ambulatoria urgente. En esta configuración, el evento debe cumplir TODOS los criterios siguientes:
 - El paciente presenta síntomas documentados de insuficiencia cardíaca nuevos o que empeoran en el momento de la presentación, incluido al menos UNO de los siguientes: disnea, disminución de la tolerancia al ejercicio, fatiga u otros síntomas de empeoramiento de la perfusión de órganos diana o sobrecarga de volumen.
 - El paciente tiene evidencia objetiva de insuficiencia cardíaca nueva o que empeora, que consta de al menos DOS hallazgos del examen físico O un hallazgo del examen físico y al menos UN criterio de laboratorio), que incluyen: Hallazgos del examen físico que se consideran debidos a insuficiencia cardíaca, incluyendo edema periférico nuevo o empeoramiento, aumento de la distensión abdominal o ascitis (en ausencia de enfermedad hepática primaria), estertores / crepitaciones / crepitaciones en la auscultación pulmonar, aumento de la presión venosa yugular y / o reflujo hepatoyugular, galope S3 y clínicamente significativo o rápido aumento de peso que se cree que está relacionado con la retención de líquidos
 - Pruebas de laboratorio de insuficiencia cardíaca nueva o que empeora, si se obtienen dentro de las 24 horas posteriores a la presentación, que incluyen: aumento de las concentraciones de péptido natriurético tipo B (BNP) / pro-BNP N-terminal (NT-proBNP) O evidencia cardiológica de congestión pulmonar O datos ecocardiográficos de congestión o disminución del gasto cardíaco.
 - El paciente recibe inicio o intensificación de tratamiento específico para la IC.

El ictus se define como un déficit neurológico agudo que dura más de 24 horas, causado por un deterioro abrupto de la función cerebral, debido al bloqueo del flujo sanguíneo en una arteria particular que irriga el cerebro (trombosis o embolia arterial) o una hemorragia cerebral.

Ictus isquémico. Se define siguiendo la definición actualizada de accidente cerebrovascular para el siglo XXI: una declaración para profesionales de la salud de la *American Heart Association/American Stroke Association* como un episodio de disfunción neurológica causada por un infarto focal cerebral, espinal o de retina. El infarto del sistema nervioso central (SNC) es la muerte de las células del cerebro, la médula espinal o la retina atribuible a la isquemia, según lo siguiente:

1. Evidencia patológica, por imágenes u otra evidencia objetiva de lesión isquémica focal cerebral, medular o retiniana en una distribución vascular definida;

2. Evidencia clínica de lesión isquémica focal cerebral, medular o retiniana basada en síntomas que persisten \geq 24 horas o hasta la muerte, y exclusión de otras causas potenciales como hipoglucemia o convulsiones.

El infarto silencioso del SNC no se considera un criterio de valoración primario si se define como pruebas de imagen o neuropatológicas de infarto del SNC sin antecedentes de disfunción neurológica aguda atribuible a la lesión.

Ictus hemorrágico. El accidente cerebrovascular causado por hemorragia intracerebral se define como signos clínicos de disfunción neurológica de rápido desarrollo atribuible a una hemorragia intracerebral, definida como una acumulación focal de sangre dentro del parénquima cerebral o sistema ventricular que no es causada por un traumatismo. El accidente cerebrovascular causado por hemorragia subaracnoidea se define como signos de disfunción neurológica y / o dolor de cabeza que se desarrollan rápidamente debido a una hemorragia en el espacio subaracnoideo, que no es causado por un traumatismo.

La hemorragia cerebral silenciosa no se considera un criterio de valoración principal. Se define como una colección focal de hemoderivados crónicos dentro del parénquima cerebral, el espacio subaracnoideo o el sistema ventricular detectados en la neuroimagen o el examen neuropatológico que no está causado por un traumatismo y sin antecedentes de disfunción neurológica aguda atribuible a la lesión.

La mortalidad cardiovascular: incluye muerte súbita y muerte cardiovascular no súbita.

La muerte súbita (cardíaca) se debe al cese de la actividad cardíaca con colapso hemodinámico, típicamente debido a taquicardia ventricular / fibrilación ventricular sostenida. Puede ser:

- Testificado instantáneamente en un paciente previamente estable. Esto puede ocurrir con o sin signos o síntomas precedentes, o puede ocurrir inmediatamente después de una disnea repentina, mareos o palpitaciones.
- Sin testigos. Paciente encontrado muerto que en el momento del último contacto presenciado se encontraba en su estado de salud habitual sin quejas médicas ni dificultad evidente. Esto se aplica a los pacientes que mueren durante el sueño.

Muerte cardíaca no súbita: incluye muertes de pacientes por edema pulmonar agudo con insuficiencia cardíaca progresiva grave, shock cardiogénico o después de un procedimiento quirúrgico cardíaco reciente.

Muerte vascular no cardíaca: incluye muertes debidas a eventos tromboembólicos, accidente cerebrovascular, aneurisma disecante y enfermedad arterial periférica.

B. Cáncer

Se consideran todas las neoplasias malignas, excepto el cáncer de piel no melanoma. Los casos de cáncer están codificados de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 10) de la Organización Mundial de la Salud.

C. Enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Los casos se determinarán de acuerdo con las recomendaciones de la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD COPD). El diagnóstico debe basarse en la presencia de síntomas compatibles con la enfermedad, la exposición a algún factor de riesgo (p. ej., tabaquismo) y una espirometría forzada con prueba broncodilatadora, en una fase estable de la enfermedad,

para demostrar la presencia de un patrón obstructivo con una relación volumen espirado forzado en el primer segundo (FEV₁)/capacidad vital forzada (FVC) <0,70.

D. Demencia / Enfermedad de Alzheimer

Los casos se determinan de acuerdo con las recomendaciones del grupo de trabajo del Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer (McKhann et al, 2011) o si un neurólogo informa un diagnóstico de demencia[5].

En el caso de otras demencias: los casos se determinan de acuerdo con los criterios de McKhann et al, 2011 (ver más abajo) o si un neurólogo informa un diagnóstico de demencia.

La demencia se diagnostica cuando hay síntomas cognitivos o conductuales (neuropsiquiátricos) que:

1. Interfieren con la capacidad para funcionar en el trabajo o en las actividades habituales.
2. Representar una disminución de los niveles anteriores de funcionamiento cognitivo
3. No se explican por delirio o trastorno psiquiátrico mayor.
4. El deterioro cognitivo se detecta y diagnostica mediante una combinación de (1) toma de antecedentes del paciente y un informante informado y (2) una evaluación cognitiva objetiva.
5. El deterioro cognitivo o conductual involucra un mínimo de dos dominios cognitivos.

E. Depresión [24]

El diagnóstico debe realizarse de acuerdo con los criterios del DSM-5. En esta, se aceptan la definición de depresión mayor, depresión persistente y otras depresiones incluidas en Trastornos depresivos (DSM-5). I Se incluyen en esta definición: Trastorno de Depresión Mayor (los F.32. para un solo episodio, F.33. para episodios recurrentes); y Trastorno de Depresión Persistente (Distimia), F.34.1

Se acepta el diagnóstico de depresión realizado por médicos de atención primaria o psiquiatra en participantes tratados con fármacos antidepresivos durante más de 6 meses. Si no consta diagnóstico según DSM-5, pero consta código CIE-10 para un episodio depresivo + medicación para un periodo de más de 6 meses, se considera como caso.

Para los médicos y psiquiatras que no utilicen CIE- 10 o DSM V, se recomienda una respuesta positiva a las dos preguntas incluidas en las pautas clínicas de NICE (<https://www.nice.org.uk>).

F. Diabetes mellitus tipo 2 [24]

Los casos de diabetes mellitus tipo 2 se diagnostican siguiendo las recomendaciones de la Asociación Estadounidense de Diabetes:

1. HbA_{1c} ≥6,5%. Esta prueba debe realizarse en un laboratorio utilizando un método que esté certificado por el Programa Nacional de Estandarización de Glicohemoglobina (NGSP) y estandarizado para el ensayo DCCT, ó
2. Glucosa plasmática en ayunas (FPG) ≥126 mg / dL (7.0 mmol / L). El ayuno se define como ninguna ingesta calórica durante al menos 8 horas, ó
3. Glucosa plasmática (PG) a las dos horas ≥ 200 mg / dL (11,1 mmol / L) durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT). Esta prueba debe realizarse según lo descrito por la OMS, utilizando una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua, ó
4. En un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica, una glucosa plasmática aleatoria ≥ 200 mg / dL (11,1 mmol / L).

En ausencia de hiperglucemia inequívoca, los resultados deben confirmarse repitiendo las pruebas de acuerdo con las pautas de la Asociación Estadounidense de Diabetes.

G. COVID-19

Los casos se determinarán de acuerdo con las recomendaciones de la Organización Mundial de Salud (“WHO COVID-19: Case Definitions”, 2020) y el Ministerio de Sanidad (“Estrategia de detección precoz, vigilancia y control de COVID-19”, 2021). La gravedad de la enfermedad se determinará según las indicaciones del Ministerio de Sanidad sobre el protocolo de manejo clínico del COVID-19 (2020): enfermedad no complicada, neumonía leve, neumonía grave, distrés respiratorio, sepsis y shock séptico. Se considerará la necesidad de tratamiento ambulatorio (grado I), hospitalización debido a la infección (grado II) o ingreso en UCI (grado III), así como la mortalidad por COVID-19.

H. Mortalidad general (por todas las causas)

Muerte debida a todas las causas que haya ocurrido durante el periodo de seguimiento.



Diagnóstico	Definición	Códigos ICD-10
<p style="text-align: center;">Cáncer</p>	<p>Neoplasias malignas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neoplasias malignas de labio, cavidad oral y faringe • Neoplasias malignas de órganos digestivos. • Neoplasias malignas de órganos respiratorios e intratorácicos. • Neoplasias malignas de hueso y cartílago articular • Melanoma y otras neoplasias malignas de la piel. • Neoplasias malignas de tejido mesotelial y blando • Neoplasia maligna de mama • Neoplasias malignas de órganos genitales femeninos. • Neoplasias malignas de órganos genitales masculinos. • Neoplasias malignas del tracto urinario • Neoplasias malignas de ojos, cerebro y otras partes del sistema nervioso central. • Neoplasias malignas de tiroides y otras glándulas endocrinas. • Neoplasias malignas de sitios mal definidos, secundarios y no especificados • Neoplasias malignas, declaradas o presuntamente primarias, de tejido linfóide, hematopoyético y afines • Neoplasias malignas de sitios múltiples independientes (primarios) 	<p style="text-align: center;">C00-C97</p>
<p style="text-align: center;">Enfermedades cardiovasculares</p>	<p>Enfermedades cerebrovasculares/ictus</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemorragia subaracnoidea • Hemorragia intracerebral • Otras hemorragias intracraneales no traumáticas • Infarto cerebral • Accidente cerebrovascular, no especificado como hemorragia o infarto • Oclusión y estenosis de las arterias precerebrales que no provoquen un infarto cerebral • Oclusión y estenosis de las arterias cerebrales que no provoquen un infarto cerebral. • Trastornos cerebrovasculares en enfermedades clasificadas en otra parte • Secuelas de enfermedad cerebrovascular <p>Enfermedades isquémicas del corazón</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angina de pecho 	<p style="text-align: center;">I60-69</p> <p style="text-align: center;">I20-I25</p>

Diagnóstico	Definición	Códigos ICD-10
	<ul style="list-style-type: none"> • Infarto agudo de miocardio • Infarto de miocardio posterior • Ciertas complicaciones actuales tras un infarto agudo de miocardio • Otras cardiopatías isquémicas agudas • Cardiopatía isquémica crónica • Insuficiencia cardíaca • Paro cardíaco 	I150 I146
Enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores: EPOC	<ul style="list-style-type: none"> • Bronquitis crónica simple y mucopurulenta • Bronquitis crónica no especificada • Enfisema • Otra enfermedad pulmonar obstructiva crónica 	J40-J44
Diabetes	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus tipo II 	E11
Demencia y Enfermedad de Alzheimer	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Alzheimer • Demencia en la enfermedad de Alzheimer • Demencia vascular • Demencia en otras enfermedades clasificadas en otra parte • Demencia no especificada 	F00-F03, G30
Depresión	<ul style="list-style-type: none"> • Episodio depresivo leve • Episodio depresivo moderado • Episodio depresivo severo sin síntomas psicóticos • Episodio depresivo severo con síntomas psicóticos • Otros episodios depresivos • Episodio depresivo, no especificado 	F32.0-F32.9
COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> • COVID-19, virus identificado • COVID-19, virus no identificado 	U07.1- U07.2

ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision

ANEXO 2. RELACIÓN PRELIMINAR DE DIMENSIONES Y EXPLORACIONES

CUESTIONARIO BÁSICO

1. Datos de filiación (que faciliten el seguimiento)
2. Variables demográficas.
3. Nivel socioeconómico, clase social:
4. Historial médico personal:
5. Participación en programas de detección precoz de enfermedades
6. Salud sexual y reproductiva
7. Consumo., exposición y hábito tabáquico:
8. Consumo de bebidas alcohólicas
9. Consumo y adicción a otras drogas:
10. Calidad de vida relacionada con la salud:

CUESTIONARIOS ESPECÍFICOS

1. Factores neurológicos y psiquiátricos
2. Sueño y alteraciones ciclo circadiano:
3. Factores psicosociales
4. Red social: Soledad
5. Aislamiento doméstico:
6. Situación inmunitaria e infecciones pasadas
7. Dolor crónico:
8. Salud oral:
9. Funcionamiento de los órganos de los sentidos
10. Actividad física, sedentarismo:
11. Consumo de alimentos:
12. Factores del medio ambiente construido:
13. Características de la vivienda:
14. Características del barrio
15. Barreras a los estilos de vida saludables
16. Barreras para una alimentación saludable
17. Barreras personales, sociales y ambientales percibidas para la actividad física y la alimentación saludable
18. Escala de motivadores y barreras para un estilo de vida saludable (MABS)
19. Ocupación (exposiciones especiales en el trabajo):
20. Utilización y uso de servicios sanitarios:
21. Radiación ionizante (asociada también a aspectos clínicos) y non-ionizante: Radiación ionizante natural
22. Uso y disponibilidad de agua

EXAMEN FÍSICO

1. Sistema cardiovascular:
2. Diabetes
3. Función cognitiva:
4. Examen pulmonar:
5. Sistema musculoesquelético
6. Salud bucal
7. Exploración oftalmológica:
8. Audición
9. Olfato: Tiras olfativas
10. Actividad y función física
11. Antropometría
12. Composición corporal DEXA:

ANEXO 3. BIBLIOGRAFÍA

1. Khoury MJ, Galea S. Will Precision Medicine Improve Population Health? *JAMA* 2016;316:1357–8.
2. Ashley EA. The Precision Medicine Initiative: A New National Effort. *JAMA* 2015;313:2119–20.
3. Sudlow C, Gallacher J, Allen N, Beral V, Burton P, Danesh J, et al. UK biobank: an open access resource for identifying the causes of a wide range of complex diseases of middle and old age. *PLoS Med.* 2015;12:e1001779.
4. Zins M, Bonenfant S, Carton M, Coeuret-Pellicer M, Guéguen A, Gourmelen J, et al. The CONSTANCES cohort: an open epidemiological laboratory. *BMC Public Health* 2010;10:479.
5. Zins M, Goldberg M, CONSTANCES team. The French CONSTANCES population-based cohort: design, inclusion and follow-up. *Eur. J. Epidemiol.* 2015;30:1317–28.
6. Goldberg M, Carton M, Descatha A, Leclerc A, Roquelaure Y, Santin G, et al. CONSTANCES: a general prospective population-based cohort for occupational and environmental epidemiology: cohort profile. *Occup Environ Med* 2017;74:66–71.
7. German National Cohort (GNC) Consortium. The German National Cohort: aims, study design and organization. *Eur. J. Epidemiol.* 2014;29:371–82.
8. Scholtens S, Smidt N, Swertz MA, Bakker SJL, Dotinga A, Vonk JM, et al. Cohort Profile: LifeLines, a three-generation cohort study and biobank. *Int J Epidemiol* 2015;44:1172–80.
9. About LifeGene - LifeGene [Internet]. [cited 2018 Jun 19]; Available from: http://lifegene.ki.se/about/index_en.html
10. de Burgos-Lunar C, Salinero-Fort MA, Cárdenas-Valladolid J, Soto-Díaz S, Fuentes-Rodríguez CY, Abánades-Herranz JC, et al. Validation of diabetes mellitus and hypertension diagnosis in computerized medical records in primary health care. *BMC Med Res Methodol* 2011;11:146.
11. García-Gil MDM, Hermosilla E, Prieto-Alhambra D, Fina F, Rosell M, Ramos R, et al. Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population primary care database (SIDAP). *Inform Prim Care* 2011;19:135–45.
12. Danesh J, Saracci R, Berglund G, Feskens E, Overvad K, Panico S, et al. EPIC-Heart: the cardiovascular component of a prospective study of nutritional, lifestyle and biological factors in 520,000 middle-aged participants from 10 European countries. *Eur J Epidemiol* 2007;22:129–41.
13. Tormo MJ, Navarro C, Chirlaque MD, Barber X. Validation of self diagnosis of high blood pressure in a sample of the Spanish EPIC cohort: overall agreement and predictive values. *EPIC Group of Spain. J Epidemiol Community Health* 2000;54:221–6.
14. Andreu-Reinón ME, Gavrila D, Chirlaque MD, Colorado-Yohar SM, Amiano P, Ardanaz E, et al. Ascertainment of Dementia Cases in the Spanish European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Murcia Cohort. *Neuroepidemiology* 2019;52:63–73.
15. Gallo V, Brayne C, Forsgren L, Barker RA, Petersson J, Hansson O, et al. Parkinson's Disease Case Ascertainment in the EPIC Cohort: The NeuroEPIC4PD Study. *Neurodegener Dis* 2015;15:331–8.
16. Navarro C, Chirlaque MD, Tormo MJ, Pérez-Flores D, Rodríguez-Barranco M, Sánchez-Villegas A, et al. Validity of self reported diagnoses of cancer in a major Spanish prospective cohort study. *J Epidemiol Community Health* 2006;60:593–9.
17. Sánchez-Villegas A, Delgado-Rodríguez M, Alonso A, Schlatter J, Lahortiga F, Serra Majem L, et al. Association of the Mediterranean dietary pattern with the incidence of depression: the Seguimiento Universidad de Navarra/University of Navarra follow-up (SUN) cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:1090–8.

18. Amiano P, Chamosa S, Etxezarreta N, Arriola L, Moreno-Iribas C, Huerta J-M, et al. No association between fish consumption and risk of stroke in the Spanish cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Spain): a 13·8-year follow-up study. *Public Health Nutr* 2016;19:674–81.
19. Arriola L, Martínez-Cambor P, Larrañaga N, Basterretxea M, Amiano P, Moreno-Iribas C, et al. Alcohol intake and the risk of coronary heart disease in the Spanish EPIC cohort study. *Heart* 2010;96:124–30.
20. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1789–858.
21. Ministerio de Sanidad. Patrones de mortalidad en España, 2018. Madrid: 2021.
22. Ekelund U, Ward HA, Norat T, Luan J, May AM, Weiderpass E, et al. Physical activity and all-cause mortality across levels of overall and abdominal adiposity in European men and women: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study (EPIC). *Am J Clin Nutr* 2015;101:613–21.
23. Deschasaux M, Huybrechts I, Julia C, Hercberg S, Egnell M, Srouf B, et al. Association between nutritional profiles of foods underlying Nutri-Score front-of-pack labels and mortality: EPIC cohort study in 10 European countries. *BMJ* 2020;370:m3173.
24. Sayón-Orea C, Razquin C, Bulló M, Corella D, Fitó M, Romaguera D, et al. Effect of a Nutritional and Behavioral Intervention on Energy-Reduced Mediterranean Diet Adherence Among Patients With Metabolic Syndrome: Interim Analysis of the PREDIMED-Plus Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;322:1486–99.