

Protocolo de estudio para la Cohorte Maule (MAUCO) de enfermedades crónicas, Chile 2014-2024

Catterina Ferreccio,¹ Juan Carlos Roa,¹ Claudia Bambs,¹ Alejandra Vives,¹ Alejandro H. Corvalán,¹ Sandra Cortés,¹ Claudia Foerster,¹ Johanna Acevedo,¹ Andrea Huidobro,^{1,2} Alvaro Passi,¹ Pablo Toro,¹ Yerko Covacevich,¹ Rolando de la Cruz,¹ Jill Koshiol,³ Mauricio Olivares,⁴ Juan Francisco Miquel,¹ Francisco Cruz,¹ Raúl Silva,² Andrew F. Quest,⁵ Marcelo J. Kogan,⁶ Pablo F. Castro,¹ and Sergio Lavandero^{5,6,7}

Resumen

Antecedentes: La Cohorte del Maule (MAUCO), es un estudio de poblacional prospectivo chileno que busca analizar la historia natural de las enfermedades crónicas en la comunidad agrícola de Molina (40,000 habitantes), ubicada en la región del Maule, Chile. La población de Molina es de particular interés, pues en las últimas décadas los sus problemas nutricionales, cambiaron de la desnutrición al sobrepeso, presentando actualmente las mayores tasas nacionales de enfermedades cardiovasculares y de cáncer de estómago y de vesícula biliar. Entre los años 2009 y 2011, la tasa de pobreza de Molina bajó desde un 24.1% al 13.5% en este periodo, la ciudad pasó desde condiciones de higiene básicas insuficientes a a un saneamiento casi completo. A pesar de estos avances, los contaminantes químicos han aumentado en los alimentos y aire. De esta manera, los factores de riesgo típicos de países desarrollados y no-desarrollados coexisten en Molina, generando un perfil único asociado con inflamación, estrés oxidativo y enfermedades crónicas.

Métodos/Diseño: MAUCO es el proyecto principal del recientemente establecido Centro Avanzado de Enfermedades Crónicas (ACCDiS), cofundado por la Universidad de Chile y la Pontificia Universidad Católica de Chile. En este estudio, inscribiremos y seguiremos a 10,000 adultos de entre 38 a 74 años por un periodo de 10 años, buscando que todos los residentes elegibles de Molina sean inscritos. Los participantes fueron identificados a través de un censo doméstico, y bajo consentimiento, respondieron una encuesta epidemiológica para explorar los factores de riesgo (psicosocial, pesticidas, dieta, alcohol, y actividad física), historial médico y físico, como también condiciones cognitivas. Además los participantes proporcionaron, muestras de sangre en ayunas, muestras de orina y saliva, y se sometieron a un electrocardiograma, ultrasonido abdominal y una prueba de bio-impedancia, como también a una prueba de fuerza de agarre manual. Estos sujetos serán re-entrevistados a los dos, cinco y siete años desde la primera entrevista. El seguimiento activo de los eventos de salud se realiza a través del Sistema de Salud Regional. El Bio-Banco de MAUCO almacenará entre treinta a cincuenta alícuotas por sujeto utilizando el Sistema de biorepositorio de NIH/NCI para asegurar un enlace seguro y anónimo entre muestras y datos.

Discusión: Los resultados de MAUCO ayudarán a diseñar intervenciones de salud pública optimizadas para las poblaciones agrícolas en Latino América.

Palabras Clave: Estudios prospectivos, estudios de cohorte, vigilancia de la población, enfermedad crónica/epidemiología, enfermedades de trabajadores en agricultura, Enfermedades cardiovasculares, Neoplasmas/epidemiología

*Correspondencia: cferre@med.puc.cl. Advanced Center for Chronic Diseases (ACCDiS), Facultad Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. Lista completa de autores está disponible al final del artículo

Introducción

En sólo 40 años, la población chilena ha experimentado grandes cambios sociales y medioambientales asociados a variaciones significativas en su perfil de salud. Entre 1970 y 2010, la esperanza de vida aumentó desde 64.7 a 81.3 años en las mujeres, y de 58.5 a 75.8 años en hombres. En promedio, la esperanza de vida aumentó 7 meses por año entre los años 1970 y 1990, mientras que hubo un aumento de tres meses por año entre 1990 y 2010 [1]. Desafortunadamente, para la mayoría de la población, estos años adicionales han significado también un aumento de las enfermedades crónicas (ECs). Encuestas transversales de salud de la población chilena realizadas en los años 2003 [2] y 2009 [3] revelaron una alta prevalencia de ECs y sus factores de riesgo asociados: hipertensión (32.3 % y 29.2 % los años 2003 y 2009, respectivamente), diabetes (6.3% y

9.4%), alto riesgo de enfermedad cardiovascular en la clasificación de Framingham (14.0% y 17.7%), sobrepeso (37.8% y 39.3 %), obesidad (23.2 % y 25.1 %), colesterol alto (35.4 % y 38.5 %) y consumo de tabaco (42.0 % y 41.0 %). Dada que la prevalencia de los factores de riesgo aún está en aumento, el máximo de la carga de las ECs aún está por venir.

En contraste con la transición en salud de la mayoría de los países desarrollados, en Chile el aumento en la expectativa de vida ocurrió antes que la mayoría de la población lograra un desarrollo socioeconómico adecuado. Es más, una gran proporción de la población aún vive en pobreza (20.4%) [4]. El incremento en la sobrevivencia de la población es el resultado de una alta cobertura del sistema de salud enfocada en madres y niños, programas de inmunización y suplementos de alimentación, en conjunto con una baja en las tasas de

fertilidad [5]. Simultáneamente, la ejecución de una política nacional centralizada de saneamiento básico aseguró agua potable para todo el país. A pesar que la cobertura de agua potable creció rápidamente en los 1970s alcanzando al 97% de la población en 1990, en ese año, virtualmente no había plantas de tratamiento de aguas servidas. Por ello, mientras la gente bebía agua limpia, simultáneamente consumía hortalizas y frutas regadas con aguas servidas altamente contaminadas [6]. Entre mediados de los 90's y a la fecha, la cobertura de tratamiento sanitario de las aguas servidas, aumentó substancialmente alcanzando a 98% de la población [7]. Aparte del saneamiento, muy poco se ha hecho para controlar los plaguicidas y químicos en los alimentos a lo largo del país. De manera similar, la contaminación del aire está aumentando rápidamente en las ciudades grandes y pequeñas, en estas últimas asociadas en gran parte pero no exclusivamente, a la calefacción basada en leña. El sistema regulatorio chileno es más permisivo que las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS) [8, 9], por ello, en Chile los factores de riesgo involucrados en el desarrollo de ECs cohabitan con aquellos propios del subdesarrollo [5], incluyendo una alta carga de infecciones crónicas (*H. pylori* >73 %) [10], junto a altas tasas de obesidad [3]. Poco se sabe sobre la historia natural de las ECs en este contexto socio-medioambiental particular, ni cuáles son los indicadores de riesgo o estrategias de prevención más adecuadas

Los objetivos generales del estudio son: i) Analizar la historia natural de ECs en una población de alto riesgo, mediante la medición de la prevalencia y evolución de ECs y sus factores de riesgo. Las ECs incluyen enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico, cáncer, obesidad, envejecimiento, salud mental, calidad de vida, salud oral y enfermedades respiratorias. Los factores de riesgo de interés en estudio son los socio-económicos, ocupacionales, psicológicas, estilo de vida (dieta, actividad física, tabaco y consumo de alcohol), exposición medioambiental, y características genéticas y étnicas. ii) Construir la capacidad de desarrollar investigación avanzada, epidemiológica, clínica y básica relacionada con ECs en Chile y, específicamente, crear un Banco de Datos y Bio-Banco con la infraestructura adecuada para facilitar el acceso a los datos y muestras para estudios que respondan a preguntas relevantes de la investigación.

Nuestra meta es establecer la primera cohorte poblacional chilena de ECs en la ciudad de Molina, localizada en la región del Maule, denominada la Cohorte Maule (MAUCO). Esta región, en Chile Central, tiene las tasas estandarizadas más altas de mortalidad (SMR) para ECs [11], con 46.5% de la población ubicada en el quintil más alto de mortalidad para enfermedad cardiovascular y 61% para enfermedades isquémicas cerebrovasculares [11], como también la más alta incidencia de cáncer de estómago [10, 12]. Dentro de la

región del Maule, Molina tiene la mayor SMR debido a diabetes, demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedades cardiovasculares y neumonía. Los hombres tienen un riesgo de mortalidad excesivamente elevado debido a cirrosis, cáncer de próstata y estómago, y enfermedades isquémicas coronarias, mientras que las mujeres se ven afectadas por cáncer a la vesícula biliar, hipertensión y enfermedades cardíacas no isquémicas [13]. Planteamos que los factores ambientales comunes pueden participar en el origen de estas condiciones crónicas, posiblemente causando inflamación crónica y estrés oxidativo.

MAUCO es el proyecto principal del nuevo Centro Avanzado de Enfermedades Crónicas (ACCDiS), financiado por el Fondo para Centros de Investigación en Áreas Prioritarias (FONDAP) de la Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica (CONICYT). MAUCO está financiado inicialmente por 10 años, y en este período, MAUCO reclutará 10,000 adultos de la población general y realizará visitas de seguimiento.

Métodos/Diseño

Diseño y marco del estudio

MAUCO es un estudio prospectivo de cohorte de base poblacional, a individuos entre 38 y 74 años.

La región del Maule es una de las 15 divisiones administrativas de Chile, siendo Talca su capital. Esta región tiene un área superficial de 20,600 km² con 955,048 habitantes. Molina, una de sus 30 comunas, tiene 1,552 km² en tamaño (599 millas cuadradas) y está ubicada a 200 Km al sur de Santiago, latitud -35.1165, longitud -71.2830 y altitud de 243 m sobre el nivel del mar [14]. Molina tiene 42,859 habitantes, un 30.1% de la población vive en áreas rurales y un 50.2% de la población son hombres. En 2009, la tasa de pobreza fue de 24.1% (IC = 17.7-30.2%) y bajó a 13.5% (IC = 9.3-17.3%) en 2011, representando un 40% de reducción en solo dos años. Estos cambios fueron, en gran parte, debido a la modernización agrícola, posicionando a Molina en un punto más alto que el promedio nacional (24.3 % de la población viviendo en pobreza en 2011) [4, 15]. Además, 87% de la población de Molina es beneficiada con acceso al sistema público de salud [16].

Organización de MAUCO

a) Directorio: La cohorte tiene una Directora Epidemióloga (C.F.), un Comité Ejecutivo, compuesto por los seis investigadores principales de ACCDiS (S.L., C.F., P.F.C., A.F.Q., A.C., M.J.K.) y un Comité Asesor.

b) Comité de Acceso a los datos y muestras de MAUCO: El Comité Asesor incluye representantes del Ministerio de Salud, el Servicio de Salud Regional, la Agencia de Financiamiento del proyecto, las Universidades participantes y el directorio de ACCDiS, y

representantes de la comunidad. El comité define los criterios y procesos sobre el uso de datos y muestras de MAUCO. c) Equipo de Campo: El Equipo de Campo incluye epidemiólogos, enfermeras, tecnólogos médicos, técnicos paramédicos y empleados administrativos, quienes 1) dirigirán el censo, inscripción, encuesta y examinación de los participantes y 2) tomarán muestras, ingresarán datos y se comunicarán con la comunidad. d) Equipo de Vigilancia y Seguimiento: El Equipo de Vigilancia está compuesto por médicos, enfermeras, tecnólogos médicos y técnicos paramédicos, quienes buscan activamente eventos que pudieran afectar a los participantes de la cohorte en cualquier de los hospitales públicos de la región. e) Epidemiólogos de MAUCO y Administrador de Base de Datos: Liderados por la directora de MAUCO, este equipo es responsable del diseño, implementación, calidad y precisión del estudio, síntesis de datos y análisis.

Participantes y criterio de selección

Todos los residentes de Molina que tengan entre 38 a 74 años de edad son potencialmente elegibles para el estudio. Para ser elegible, los individuos deben haber residido en Molina por al menos seis meses en el último año y no tener planes de cambiarse de Molina dentro de los próximos tres años desde la inscripción. Los individuos que no puedan dar consentimiento informado autónomamente (por ejemplo, deterioro cognitivo, demencia) o que tengan una enfermedad terminal, serán excluidos.

Identificamos la distribución geográfica de los residentes elegibles a través de un censo doméstico, el cual registró la edad y sexo de los moradores, como también datos básicos de la vivienda (proveedor de agua potable y electricidad, materiales de construcción de la vivienda) y coordenadas (WGS84 como formato de coordenadas latitud-longitud). Google Maps y Open Street Maps fueron usados como geo-referencia. Basados en los estimados del censo [16], se calculó una población objetivo de 14,000 individuos, con una respuesta esperada de un 80% de participación como línea de base (11,200), 90% de los cuales serían finalmente elegibles (10,800). Así, la meta de inscripción fue puesta en 10,000 participantes.

Reclutamiento

Los individuos son contactados en sus hogares, donde se les explican los objetivos del estudio mediante un folleto y el formulario de consentimiento informado. Los participantes que aceptan, reciben su primera entrevista y exámenes en sus hogares. Esta primera evaluación consiste en un cuestionario de 90 minutos sobre salud y factores de riesgo validado para la población chilena (Tabla 1), una evaluación de la condición física, mediciones de presión sanguínea y ritmo cardíaco, y pruebas cognitivas (Tabla 2).

Posteriormente, son derivados al módulo de salud MAUCO, localizado junto al hospital público de Molina para completar su evaluación basal. En la estación de salud MAUCO, los participantes en ayuno proporcionan muestras de orina, saliva y sangre. Los individuos también se someten a mediciones antropométricas, un análisis de bio-impedancia, un test de fuerza de agarre, un electrocardiograma (ECG), una ultrasonografía hepatobiliar y un examen oral (Tabla 2).

Los participantes reciben los resultados de sus exámenes basales (Glucosa en sangre, perfil lipídico y hepático, presión sanguínea, evaluación nutricional, electrocardiograma y ultrasonido hepatobiliar), junto con consejo médico si alguna anomalía es detectada, incluyendo derivar al participante a urgencias, en caso de ser necesario.

Cronología: Inscripción y seguimiento

El financiamiento para este proyecto fue otorgado en Diciembre de 2013, y el trabajo de campo empezó en Julio de 2014 con el censo y el proyecto piloto para desarrollar estrategias e instrumentos. La inscripción, incluyendo el bio-muestreo, comenzó en Diciembre de 2014 y se espera completarlo en Diciembre de 2017. Las visitas de seguimiento consisten en una versión más corta de las mediciones basales para evaluar cambios en la exposición y condiciones de salud. Esta evaluación también incluirá una encuesta en profundidad de ciertos sub-grupos, tales como participantes expuestos a pesticidas o previamente diagnosticados con cálculos biliares. Estas visitas ocurrirán a los dos, cinco y siete años después de la inscripción.

Vigilancia de incidentes de salud y eventos esperados

Para identificar todos los incidentes de salud que pudiesen afectar a los participantes de la cohorte, en particular eventos serios que requieran de hospitalización, se establecieron acuerdos formales con hospitales públicos de la región, en donde los eventos de salud probablemente sean tratados. Estos acuerdos permiten relacionar a los individuos que entran a un hospital, con la base de datos de MAUCO, la que enviara un reporte automáticamente al Equipo de Vigilancia.

Basado en los datos internacionales y nacionales [15] de incidencia y mortalidad por cáncer y ECs, se esperan 1,265 eventos de salud en los primeros cinco años de seguimiento de la cohorte completa, incluyendo 309 casos de cáncer, 385 nuevos casos de Diabetes mellitus, 120 casos de infarto agudo al miocardio, 115 casos de enfermedad pulmonar crónica, 160 eventos cardiovasculares (falla cardíaca y derrame cerebral) y 230 muertes.

Tabla 1 Contenido del cuestionario basal MAUCO 2014-2016

Factores	Instrumentos
Calidad y estilo de vida	Salud general ^a ; Tabaco, alcohol, medicamentos, salud oral ^b
Enfermedades cardiovasculares	Historial médico ^{b,c}
Enfermedades digestivas y cáncer	Historial médico personal y familiar y síntomas ^d
Enfermedades respiratorias	Historial médico ^b
Salud mental	Depresión ^e , historial médico, estado cognitivo ^f , test del trazo ^g , estrés ^h , actividades instrumentales del diario vivir ⁱ
Estado nutricional	Dieta mediterránea ^j , forma de cocinar los alimentos ^k
Condición física	Actividad física ^d , comportamiento sedentario ^l
Estado de vista y audición	Historial médico ^b
Riesgos socio-culturales	Socioeconómico ^b , redes sociales ^m , empleo ⁿ
Exposición a trabajo & medioambiental	Químicos, pesticidas ^o
Salud reproductiva femenina	Hormonal ^b , chequeo reproductivo, de cáncer cervical y mamario ^d

a.- SF-12 Cuestionario de actividades instrumentales del diario vivir

b.- Encuestas Nacionales de Salud de Chile (ENS) 2009. <http://www.dinta.cl/wp-dintacl/wp-content/uploads/Presentacion-ENSsalud-2010.pdf>

c.- Cuestionario de Minnesota sobre Vivir con Falla Cardíaca (Minnesota living with Heart Failure questionnaire)

d.- ENS 2003. <http://www.ine.es/metodologia/t15/t1530419.htm>

e.- Cuestionario de Salud del Paciente PHQ-9

f.- Examen cognitivo de Addenbrooke. Revisado, versión en español: Muñoz-Neira *et al.* 2012 Rev Med Chile 2012;140:1006-1013

g.- Reitan, C. (1992). The Trail Making Test: Manual for administration and scoring. Tucson: The Reitan Neuropsychological Laboratory. (Test del Trazo: Manual para administración y puntaje)

h.- Lanús *et al.* Rev Med Chile 2007 136:555-560

i.- Muñoz-Neira *et al.* 2012 Dement Geriatr Cogn Disord 2012; 33:361-371

j.- Leighton *et al.* Public Health Nutrition. 2009; 12(9A), 1635-1643

k.- PLCO Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial

l.- GPAQ-WHO Global Physical Activity Questionnaire (Cuestionario Global de Actividad Física)

m.- Sapaj *et al.* J Epidemiol Community Health. 2008; 62(9):790-2

n.- Encuesta Nacional de Empleo, Trabajo, Calidad de Vida y Salud de los Trabajadores y Trabajadoras de Chile 2009-2010 (ENETS). <http://www.islgob.cl/wp-content/uploads/2011/10/PRESENTACION-ENETS-2009-2010-FINALINTERINSTITUCIONAL.pdf>

o.- PIPAH – Prospective Investigation of Pesticide Applicators' Health Study. Estudio de Investigación prospectiva de la Salud de Aplicadores de Pesticidas.

Tabla 2 Exámenes basales físicos, estudios de imagen y pruebas de laboratorio en MAUCO entre 2014-2016

Condición de salud examinada	Pruebas y herramientas
Condición Física (Fragilidad)	Flujo espiratorio máximo (PEF), fuerza de agarre manual, bio-impedancia, velocidad de marcha auto-reportado, Test Levanta-Anda_2.5 metros
Sistema Cardiovascular	Presión sanguínea y ritmo cardíaco, electrocardiograma, lípidos sanguíneos
Sistema Hepatobiliar	Ultrasonido hepatobiliar, perfil hepático (GOT, GPT, y bilirrubina sanguínea)
Diabetes	Glicemia
Función Pulmonar	Flujo espiratorio máximo
Función Cognitiva	Funciones ejecutivas, memoria, lenguaje y atención. Actividades del diario vivir
Salud Oral	Conteo de dientes, examinación oral para enfermedad periodontal
Mediciones antropométricas	Altura, Peso; circunferencia de cintura, cadera, cuello y tobillo; alcance de brazo
Estado basal de inflamación	Panel inmunológico en sangre ^a
Enfermedades Infecciosas	Biomarcadores para <i>H. pylori</i> ^a , <i>S. typhi</i> ^a , caracterización de microbiota en saliva ^a
Determinantes Genéticos	Bio-Banco de DNA para estudios genómicos futuros
Exposición medioambiental	Biomarcadores de aflatoxina en orina y sangre ^a , biomarcadores de pesticidas en sangre u orina ^a , metales en orina ^a , nitratos en orina y agua ^a .

^a Planificado para evaluación de referencia

Seguimiento y estrategia de retención de participantes

Para mejorar las tasas de participación y mantener una alta adherencia de participantes para los protocolos de estudio en el tiempo, se ha desarrollado una estrategia amplia de retención. El primer estudio cualitativo exploró los motivos, creencias y preferencias de los participantes de MAUCO para adherirse al estudio. Esta información está siendo integrada en el desarrollo de una estrategia de retención bajo los principios de la Investigación Participativa basada en la Comunidad (CBPR en Inglés) [17], la cual apunta a comprometer a la comunidad de Molina como un socio en el estudio, promoviendo un buen entendimiento de las metas del estudio y la propiedad local en el estudio de los miembros de la comunidad. Esto también contribuirá al diseño e implementación de iniciativas locales apropiadas orientadas a la prevención de enfermedades crónicas.

Bio-Banco de la cohorte MAUCO

Las muestras biológicas de MAUCO han sido guardadas siguiendo las regulaciones de Calidad de Bio-Bancos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de Estados Unidos [18]. Existen procedimientos de operación estándar para asegurar la calidad de las muestras biológicas de MAUCO desde la toma de muestras hasta su almacenaje. Desde la estación MAUCO, las muestras son transportadas a 4°C al laboratorio ubicado en el hospital de Molina. Las muestras son procesadas dentro de las dos horas siguientes, y entre 30 a 50 alícuotas por sujeto son guardadas a -80 °C en el Bio-Banco MAUCO, localizado en el Hospital de Molina; estas muestras son periódicamente transferidas al Bio-Banco Central en el Departamento de Patología de la Pontificia Universidad Católica de Chile en Santiago para almacenaje a largo plazo a -80 °C. Los formularios, muestras y alícuotas poseen códigos de barra únicos que se encuentran enlazados a un sistema de rastreo de muestras. Un sistema de inventario en muestras biológicas es usado para identificar la ubicación y cantidad disponible de cada alícuota con el software Biological Specimen Inventory (BSI) (www.bsisystems.com).

Base de Datos MAUCO

El Sistema de información MAUCO asegura el flujo de datos en forma segura, completa y precisa, incluyendo la toma e ingreso de datos y generación de base de datos. La obtención de datos, supervisada por el coordinador de campo, es realizada por técnicos de enfermería nivel superior usando cuestionarios impresos. El ingreso de datos, supervisado por el administrador de la base de datos, es realizado localmente usando dos servicios para ingreso de datos y flujo de datos: REDCap™ (Research Electronic Data Capture) [19] y Process-Maker® (<http://www.processmaker.com>). REDCap™ es una

aplicación segura en línea diseñada para permitir la captura de datos en estudios de investigación, mientras que ProcessMaker® es el sistema de manejo del estudio que facilita los procesos y procedimientos. El sistema de manejo de base de datos MySQL (<https://www.mysql.com>) es usado para conectar los servidores en línea con doble respaldo (Nube y local).

Plan de Análisis de Datos

La Base de Datos MAUCO (MDB) incluye los datos basales de los individuos, datos de seguimiento, hallazgos en la vigilancia y resultados de cualquier otra medición llevada a cabo como subestudio. El diseño del estudio de cohorte permite un diverso rango de hipótesis que pueden ser testeadas longitudinalmente. Ejemplos de los análisis iniciales planeados incluyen la asociación de ECs con: 1) Plaguicidas y micotoxinas, 2) Fragilidad en el trabajo, como también factores sociales y psicosociales asociados y 3) condiciones inflamatorias, tales como cálculos biliares. Nuestra hipótesis es que las ECs comparten factores de riesgo, conllevando a inflamación crónica y estrés oxidativo como el mecanismo subyacente común para el desarrollo de cáncer, enfermedades cardiovasculares y otras condiciones cardiacas [20–23].

Ética

El protocolo de estudio fue aprobado por diferentes Comités de Ética pertenecientes a la Pontificia Universidad Católica de Chile y al Servicio Regional del Maule del Ministerio de Salud de Chile. Los individuos elegibles fueron invitados voluntariamente a participar en el estudio, y el formulario de consentimiento debe ser leído completamente y explicado a los individuos. La privacidad de los participantes es protegida a través del curso del estudio. Los individuos con resultados anormales son informados y referidos al Sistema de Salud, cuando corresponda.

Regulación del acceso a datos/bioespecímenes

El acceso a los datos y bioespecímenes es regulado por el Directorio ACCDiS, en consulta con el Comité de Acceso a Datos y Muestras. El sistema de regulación fue desarrollado siguiendo el protocolo del Centro de Estudios Longitudinales de Reino Unido [24] y apunta a dejar disponibles los datos y especímenes a otros investigadores, al mismo tiempo de asegurar que se cumplan cabalmente los principios éticos y científicos de MAUCO. Los requerimientos de acceso a datos y muestras deben ser aprobados por el Comité de Acceso a Muestras y el interesado debe firmar un compromiso previo al acceso a datos o muestras. Las peticiones internacionales de datos deben seguir el mismo algoritmo. Sólo se ofrece la visualización de datos, no estando permitido el acceso a los servidores del proyecto.

Divulgación / Difusión

El objetivo de la divulgación es informar los hallazgos del estudio a la comunidad de Molina, como también promover su participación en el tiempo. Se desarrolló un logo de MAUCO, tipografía y material impresos (folletos a color o volantes) con información sobre el estudio y su equipo de campo, como también entrevistas y pequeñas cápsulas informativas para las radios locales, TV y periódicos, incluyendo el informativo municipal y el boletín informativo online del Hospital de Molina. El sitio web de MAUCO está actualmente en su versión beta. Una amplia difusión del proyecto ha sido canalizada a través de prensa impresa regional y nacional (periódicos, revistas), incluyendo reportajes y entrevistas.

Principales fortalezas y debilidades del estudio

Entre las principales fortalezas del estudio, podemos mencionar que se realiza en un municipio con una tasa particularmente alta de ECs y exposiciones únicas, donde todos los ciudadanos entre 38 y 74 años están invitados a participar. La economía de la comuna está basada en la agricultura, incluyendo grandes viñedos. Los habitantes de Molina están expuestos a plaguicidas, micotoxinas y consumo de alcohol, lo que hace este estudio particularmente adecuado para evaluar el rol de estos factores ambientales en el desarrollo de las enfermedades crónicas. Se espera que 3,000 sujetos sean trabajadores agrícolas. MAUCO es parte del WHO AGRICOH [25], un consorcio de cohortes agrícolas, junto a otras 27 cohortes del resto del mundo [26]. MAUCO es la primera cohorte poblacional en Chile de esta magnitud, con un espectro de diferentes exposiciones y consecuencias en salud tan variado. Una particular novedad es que MAUCO fue desarrollado a través de una colaboración interdisciplinaria entre epidemiólogos con científicos clínicos y especializados en ciencia básica. Las muestras biológicas y datos del estudio poblacional informarán a los científicos clínicos y básicos, mientras que el conocimiento obtenido desde experimentos de laboratorio ayudará a generar nuevas hipótesis más específicas a nivel de población. Los investigadores en ACCDiS son líderes nacionales e internacionales en sus áreas, y el equipo MAUCO tiene gran experiencia en estudios poblacionales de gran tamaño.

Las autoridades locales y regionales, como también instituciones (Municipalidad y Hospital de Molina, Universidad Católica del Maule), CONICYT, y las Universidades Beneficiadas (Universidad de Chile y Pontificia Universidad Católica de Chile) se encuentran altamente comprometidas con el proyecto, asegurando la sustentabilidad de la cohorte.

Este proyecto tiene financiamiento institucional por diez años, con la posibilidad de repostular por un periodo de 10 años más. Los Investigadores Principales y Asociados, como también colaboradores, están

postulando a fuentes de financiamiento adicionales, por ejemplo, el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos ha provisto de guía y entrenamiento para ayudar a establecer el Bio-Banco de MAUCO y el equipamiento para facilitar el estudio de una sub-cohorte de individuos con cálculos de la vesícula biliar.

El principal reto del estudio es la falta de experiencia en Chile con estudios prospectivos poblacionales con productos de largo plazo, requiriendo una gran cantidad de recursos (financieros, humanos, infraestructura) y una organización compleja para asegurar la sustentabilidad y alta calidad de éste. Además, el almacenamiento de datos y muestras es un campo en desarrollo en Chile, siendo el Bio-Banco de MAUCO una de las primeras iniciativas de esta magnitud. Otra limitante está relacionada con la validez externa de nuestros descubrimientos. MAUCO describe poblaciones agrícolas de pequeñas ciudades en Latinoamérica, por lo que algunos de los resultados podrían no ser aplicables a residentes de áreas urbanas de mayor tamaño.

Discusión

MAUCO proveerá de datos y muestras biológicas de alta calidad que serán una fuente para investigación nacional e internacional. La prevalencia y dinámica de los factores de riesgo de ECs y sus biomarcadores podrán ser medidas en un marco epidemiológico único que, hasta este entonces, no han sido considerados en cohortes de gran tamaño de países desarrollados. Esta cohorte es similar en objetivos a cohortes europeas, como cada una de las Cohortes Nacionales Alemanas [27] y el Estudio de Cohorte & Bio-Banco LifeLines [28]. MAUCO está explorando un extenso rango de exposiciones desde exposiciones genéticas hasta medioambientales y su impacto en las condiciones de salud, calidad de vida, envejecimiento y rendimiento cognitivo. Después de un embargo de 8 años de completar las mediciones basales, los datos y muestras estarán disponibles para la comunidad científica. MAUCO permitirá evaluar el efecto de factores de riesgo comunes y establecer los valores de referencia en esta población, proporcionando datos clave para el diseño de intervenciones adecuadas para este grupo. Más aún, MAUCO proveerá de estrategias, métodos y herramientas para realizar este tipo de estudio en otras poblaciones con distintos marcos epidemiológicos.

Aprobación ética

El protocolo de estudio fue aprobado por los Comités de Ética de la Pontificia Universidad Católica de Chile (N° 14-141) y del Servicio Regional del Maule del Ministerio de Salud de Chile.

Consentimiento

Un consentimiento informado para participar en el estudio fue obtenido de parte de todos los participantes de MAUCO.

Conflictos de Interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

Contribuciones de los autores

Diseñaron el estudio: CF, JCR, CB, AV, AHC, SC, JA, PT, JFM, PFC. Trabajo de campo y coordinación del estudio: CF, CF2, AH, AP, JA, YC, MO, FC, RS. Bosquejo del manuscrito: CF, CF2. Escritura y revisión crítica del manuscrito: CF, JCR, CB, AV, AHC, SC, CF2, JA, AH, AP, PT, YC, RDC, JK, MO, JFM, FC, RS, AFQ, MJK, PFC, SL. Todos los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

Agradecimientos

Investigadores participantes que sirvieron como consejeros científicos: Dacia Christin, Paz Cook, Gonzalo Valdivia, Paula Margozzini, Attilio Rigotti, Marcelo Cano, Allan White, Juan Tortella, Hugo Verdejo; Implementación del Bio-Banco: Diego Romero, Katherine Brito, Klaus Puschel, Allan Hildesheim; Implementación de exposiciones ambientales: Ken Cantor, Rosario Toro; Diseño de estudios anidados: Ricardo Zalaquett, Carolina López, Constanza Saka, Vanessa Van De Wyngard, Natalia Bustamante, Jorge Gamonal; Implementación de la Unidad Clínica: Diego Durán, Sara Herrera, Eulalia Navarro, Miguelina Riquelme, Roberto Ramos; Implementación del sistema de datos de seguimiento: Carolyn Acuña, Jorge Canteros, Roberto Bachler, Alfredo Donoso; apoyo en Divulgación y comunicación: Priscila Castillo, Verónica Barcena; Apoyo para MAUCO: Paula Bedregal, Gloria Riquelme y para el equipo de campo de MAUCO, que recolectaron los datos: Patricia Morales, Gustavo Reyes, Cintia Illanes, Loreto Ponce, Fernando Herrera, Daniela Poblete, Silvana Reyes, Natalia Arenas, Sandra Jara.

Financiamiento

Este trabajo fue financiado por la Comisión Nacional de Investigación Científica & Tecnológica (CONICYT), mediante el programa de Centros de Investigación en Áreas Prioritarias (FONDAP) [numero beca: 15130011], y recibió material de apoyo de parte de la Facultad de Medicina, Universidad Católica del Maule y de la Ilustre Municipalidad de Molina.

Detalles de autores

¹Centro Avanzado de Enfermedades Crónicas (ACCDiS), Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. ²Facultad de Medicina, Universidad Católica del Maule, Talca, Chile. ³Division of Cancer Epidemiology and Genetics, Infections and Immunoepidemiology Branch, National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA. ⁴Hospital Santa Rosa de Molina, Curicó, Chile. ⁵ Centro Avanzado de Enfermedades Crónicas (ACCDiS), Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile. ⁶Centro Avanzado de Enfermedades Crónicas (ACCDiS), Facultad Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile, Santiago, Chile. ⁷Cardiology Division, Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA.

Recibido: 20 Septiembre 2015; Aceptado: 26 Octubre 2015.

Referencias

1. Ministerio de Desarrollo Social (Ministry of Social Development of Chile). Población. 2011. http://www.ministeriodesarrollosocial.gob.cl/ijos/pdf/ijos_2011_poblacion.pdf. Ingresado el 15 Julio de 2015.
2. Ministerio de Salud de Chile (Health Ministry of Chile). Resultados I Encuesta de Salud Chile (ENS) 2003. <http://www.medicinadefamiliares.cl/Protocolos/encnacsalres.pdf>. Ingresado el 15 Julio de 2015.
3. Ministerio de Salud de Chile (Health Ministry of Chile). Encuesta Nacional de salud (ENS). 2009-2010. <http://web.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf> Ingresado el 15 Julio de 2015.
4. Ministerio de Desarrollo Social (Ministry of Social Development of Chile). Encuesta Casen: Porcentaje de personas en situación de pobreza multidimensional. 2013. http://www.ministeriodesarrollosocial.gob.cl/img/casen/cuadro_3_pobmult.JPG. Accessed 15 July 2015.
5. World Health Organization (WHO)/ Pan-American Health Organization (PHO). La Salud en Chile 2010: Panorama de la situación de salud y del sistema de salud en Chile. Documento de Análisis de Situación - PWR CHI/ 11/HA/01. 2012. <http://new.paho.org/chi/images/PDFs/salud%20chile%202010.pdf>. Ingresado el 15 Julio de 2015.
6. Laval E, Ferreccio C. Fiebre tifoidea: Emergencia, cúspide y declinación de una enfermedad infecciosa en Chile [Typhoid fever: rise, peak and fall of an infectious disease in Chile] [Article in Spanish]. *Rev Chilena Infectol.* 2007;24(6):435–40.
7. Pino P, Iglesias V, Garreaud R, Cortés, S, Canals M, Folch W, et al. Chile confronts its environmental health future after 25 years of accelerated growth. *Ann Glob Health.* 2015. [http://www.annalsglobalhealth.org/article/S2214-9996\(15\)01211-4/pdf](http://www.annalsglobalhealth.org/article/S2214-9996(15)01211-4/pdf). Ingresado el 02 de Octubre de 2015.
8. Ministerio del Medio Ambiente (Chilean Ministry of Environment). Estadísticas de Parámetros Contaminantes (Contaminants Metrics Statistics). 2015. <http://sinca.mma.gob.cl/index.php/estadisticas>. Accessed 24 July 2015.
9. World Health Organization. WHO Air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. Summary of risk assessment. 2005. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/147851/E87950.pdf. Ingresado el 24 Julio de 2015.
10. Ferreccio C, Rollán A, Harris PR, Serrano C, Gederlini A, Margozzini P, et al. Gastric cancer is related to early *Helicobacter pylori* infection in a highprevalence country. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(4):662–7.
11. Icaza G, Núñez L. Atlas de Mortalidad Cardiovascular en Chile, 1997–2003. In: Palomo I, Leiva E, Vásquez M, editors. *Dieta Mediterránea: Prevención de las Enfermedades Cardiovasculares*. Chile: Editorial Universidad de Talca; 2008. p. 39–47. http://pifrecv.otalca.cl/docs/Atlas_de_Mortalidad_por_Enfermedades_Cardiovasculares.pdf.
12. Ministerio de Salud de Chile (Health Ministry of Chile). Vigilancia de Cáncer – Registros poblacionales. 2012. <http://maquetas.ciiet.cl/elgg/file/download/5596>. Ingresado el 15 de Julio de 2015.
13. Icaza G, Núñez L, Torres-Avilés F, Díaz N, Villarroel J, Soto A, et al. Atlas de mortalidad en Chile, 2001- 2008. 2014. <http://www.pieies.otalca.cl/atlas.php>. Ingresado el 15 de Julio de 2015.
14. Subsecretaría de Desarrollo Regional de Chile (Subsecretariat of Regional Development of Chile). Gobierno Regional del Maule. 2015. <http://www.subdere.cl/divisi%C3%B3n-administrativa-de-chile/gobierno-regional-delmaule/provincia-de-curic%C3%B3/molina>. Ingresado el 15 de Julio de 2015.
15. Ministerio de Desarrollo Social (Ministry of Social Development of Chile). Incidencia de la Pobreza a nivel Comunal, según Metodología de Estimación para Áreas Pequeñas. Chile 2009 y 2011. 2013. <http://www.ministeriodesarrollo-social.gob.cl/btca/txtcompleto/midesocial/pobreza-comunal-2009y2011.pdf>. Ingresado el 15 de Julio de 2015.
16. Biblioteca del Congreso Nacional de Chile (Library of the National Congress of Chile). Reportes estadísticos comunales, basado en Censo 2002 y proyectado a 2012. Molina. 2012. <http://reportescomunales.bcn.cl/2013/index.php/Molina>. Ingresado el 15 de Julio de 2015.
17. Israel B, Schulz A, Parker E, Becker A. Review of community-based research: Assessing partnership approaches to improve public health. *Annu Rev Public Health.* 1998;19:173–202.
18. US National Cancer Institute of National Institutes of Health (NHI/NCI). Best Practices for Biospecimen Resources. <http://biospecimens.cancer.gov/bestpractices/2011-NCIbestpractices.pdf>. Ingresado el 15 de Julio de 2015.
19. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap) - A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform.* 2009;42(2):377–81.
20. Ross JS, Stagliano NE, Donovan MJ, Breitbart RE, Ginsburg GS. Atherosclerosis and cancer: common molecular pathways of disease development and progression. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;947:271–92.
21. Bjorkbacka H, Fredrikson GN, Nilsson J. Emerging biomarkers and intervention targets for immune-modulation of atherosclerosis - a review of the experimental evidence. *Atherosclerosis.* 2013;227:9–17.

22. Dufour J, Viennois E, De Boussac H, Baron S, Lobaccaro JM. Oxysterol receptors, AKT and prostate cancer. *Curr Opin Pharmacol.* 2012;12:724–8.
23. Suzuki K, Ito Y, Wakai K, Kawado M, Hashimoto S, Toyoshima H, et al. Serum oxidized low-density lipoprotein levels and risk of colorectal cancer: a case-control study nested in the Japan Collaborative Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(11 Pt 1):1781–7.
24. UK Centre for Longitudinal Studies Policy for use and oversight of samples and data arising from the Biomedical Resource of the 1958 Birth Cohort (National Child Development Study). 2014. https://www2.le.ac.uk/projects/birthcohort/copy_of_document-downloads/application-docs/POLICY.DOCUMENT.120609.pdf. Ingresado el 15 de Julio de 2015.
25. WHO/ International Agency for Research on Cancer (IARC). AGRICOH: a consortium of agricultural cohort studies. 2015. <http://agricoh.iarc.fr/>. Ingresado el 21 de Julio de 2015.
26. WHO/ International Agency for Research on Cancer (IARC). Cohort Studies at AGRICOH. 2014. http://agricoh.iarc.fr/docs/Cohortstudies_Dec%202015_v3.pdf. Ingresado el 21 de Julio de 2015.
27. German National Cohort (GNC) Consortium. The German National Cohort: aims, study design and organization. *Eur J Epidemiol.* 2014;29(5):371–82.
28. Scholtens S, Smidt N, Swertz MA, Bakker SJ, Dotinga A, Vonk JM, et al. Cohort Profile: LifeLines, a three-generation cohort study and biobank. *Int J Epidemiol.* 2015;44(4):1172–80.