

FUNDAMENTOS DEL POR QUÉ SE DEBE DESARROLLAR INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN REGIONES^a

DR. EMILIO ROESSLER BONZI^b

FOUNDATIONS OF WHY CLINICAL RESEARCH SHOULD BE DEVELOPED IN CHILEAN REGIONS

Abstract

Chile spends 0.34% of GDP on research vs. the OECD which declares an average of 2.66%. Measured the result in number of publications and citations of articles originating in our country, by 2021 we had 19,413 publications and 82,289 citations in 11 years. When a country has low income, and the percentage allocated to research is very low, it must be extremely careful in determining what topics will be financed, the quality of the researchers and the projects they apply for, and the benefit they will bring to the country. The waste of resources is caused by expenditure on poorly designed research with useless, non-publishable results. Within this panorama, one might ask: where to invest in research? Is it justified to conduct research in the provinces or to allocate scarce resources only to centers with a long history and high research productivity? The fundamentals for supporting research in provinces, where are young universities are as follows: 1) Great ideas can be born anywhere, which must give way to research. 2) The methodology must be accurate so that the results are useful and publishable in prestigious journals. What is not published does not exist. 3) There are problems specific to some regions that require a response based on research. 4) The published data, originating from studies in other populations and other realities, are not always applicable to our entire population. 5) Medical schools have emerged in various regions, and their students need an “academic environment” and part of this is having clinical researchers. 6) The main principles of research bioethics must always be respected.

Keywords: Chile; Provinces; Universities; School, Medical; Research expenditures.

^a Ponencia presentada en Sociedad Médica del Centro, Talca, 30 de junio, 2023.

^b Presidente de la Academia Chilena de Medicina.

Resumen

Chile gasta el 0,34% del PIB en investigación vs la OCDE que declara promedio de 2,66%. Medido el resultado en número de publicaciones y en citaciones de artículos originados en nuestro país, al año 2021 teníamos en 11 años 19.413 publicaciones y 82.289 citas. Cuando un país tiene bajos ingresos, y de ello el porcentaje destinado a investigación es muy bajo, se debe ser extremadamente cuidadoso en determinar qué temas se financiarán, la calidad de los investigadores y de los proyectos que postulan y el beneficio que ellos aportarán al país. El despilfarro de recursos está dado por gastos en investigaciones mal diseñadas con resultados inútiles, no publicables. Dentro de este panorama cabe preguntarse: ¿dónde invertir en investigación? ¿Se justifica investigación en Regiones o destinar los escasos recursos sólo a centros con larga trayectoria y alta productividad en investigación? Los fundamentos para apoyar investigación en regiones, donde hay centros y universidades jóvenes son los siguientes: 1) Las grandes ideas pueden nacer en cualquier lugar, las que deben dar paso a investigación. 2) La metodología debe rigurosa y correcta para que los resultados sean útiles y publicables en revistas de prestigio. Lo que no se publica no existe. 3) Hay problemas propios de algunas regiones que requieren respuesta basada en investigación. 4) No siempre los datos publicados, originados en estudio en otras poblaciones y otras realidades, son aplicables a toda nuestra población. 5) Han surgido Escuelas de Medicinas en diversas regiones, y sus alumnos necesitan “ambiente académico” y parte de este es tener investigadores clínicos. 6) Siempre se deben respetar los grandes principios de la bioética de la investigación

Palabras clave: Chile; Regiones; Universidades; Escuelas de Medicina; Gasto en investigación.

INTRODUCCIÓN

Desde el origen de la especie humana el hombre se ha hecho preguntas, algunas trascendentes ¿Qué es la vida? ¿De dónde venimos?, ¿Qué ocurre después de la muerte?, y otras para resolver los problemas que la vida presenta, entre los cuales, está conocer las enfermedades y como curarlas.

En la antigüedad, se creía que las enfermedades eran causadas por malos espíritus que poseían al enfermo o como castigo de los dioses. La medicina tenía un componente de magia, hechicería y prácticas religiosas, encomendándole al chamán o a la machi o similares la curación del enfermo, además, de cumplir funciones religiosas.

En las culturas primitivas para la curación de las enfermedades se empleaban plantas, sales, partes de animales, muchas veces en el contexto de ritos religiosos. En resumen, las terapias tenían dos bases, una empírica uso de hierbas y otra mágica-religiosa.

Hipócrates revolucionó el concepto de enfermo y enfermedad. Usando la observación pudo describir enfermedades y atribuirles a fenómenos naturales, y no a castigos divinos o demonios. Una de sus frases famosas en relación a la epilepsia: *Discuto sobre la enfermedad llamada “sagrada”. Esta no es, en mi opinión, ni más divina, ni más sagrada que cualquier otra enfermedad, pero tiene una causa natural. Este origen, como el de cualquier otra enfermedad, recae en la herencia. El hecho es que la causa de esta afección está en el cerebro*⁽¹⁾.

Fue Descartes, al resaltar la razón, quien dio las primeras luces para que naciera la ciencia como hoy la conocemos, y una de sus derivadas, la medicina moderna.

La razón era la facultad de distinguir lo verdadero de lo falso y es la luz que hace posible el conocimiento que produce la ciencia, como sabiduría.

Es así como nació la necesidad de buscar evidencias indubitables para explicar lo que hasta el momento no tenía una explicación racional y rehusar en aceptar como verdad aquello que la razón rechazaba.

Derivada de lo anterior es el empirismo lógico, también llamado neopositivismo o positivismo lógico que en el método científico sólo acepta lo empírico y verificable. Esto dio lugar a emplear el método científico en la investigación, lo que ha llevado a la medicina al nivel actual, una medicina científica basada en empirismo y ciencia. Nuestras verdades son el resultado de la investigación basada en un riguroso método científico, y este es la base de nuestras herramientas diagnósticas y terapéuticas, para los males físicos. Para los de los sentimientos y del espíritu, son otras las herramientas.

La investigación va unida a las publicaciones, lo que no se publica, no existe. Es así como en el siglo XIX aparecen las revistas médicas como las conocemos. La primera –que aún perdura– fue *Lancet* en 1823 y luego el *New England Journal of Medicine* en 1828. La Revista Médica de Chile es la número 23 de las más antiguas del mundo, y la segunda de habla hispánica⁽³⁾ publicada con regularidad hasta hoy.

La investigación con sus avances ha derivado en la necesidad de tener investigadores, entes pensantes que planteen preguntas y diseñen un método riguroso que permita obtener resultados válidos.

Además del escaso capital humano, hay altos costos de infraestructura e insumos requeridos para investigar, pero invertir una parte del PIB (Producto Interno Bruto) en investigación de calidad no es malgastar dinero, a la larga genera riqueza y bienestar, pero se malgasta si se emplea en investigación de mala calidad.

Finalmente, para investigar se requiere un ambiente en paz, justicia social y armonía, que permita aflorar ideas, y una sociedad que valore la cultura, dispuesta a mantenerla, pagar por ella y enriquecerla. Esto es lo que ocurre en países desarrollados, es así como el 90% de las publicaciones están en revistas de habla inglesa y sólo 0,9% en español⁽⁴⁾.

Nace entonces una pregunta, en países con necesidades elementales, no resueltas, donde faltan 250.000 viviendas, la educación tiene déficit evidentes, la salud tiene problemas no resueltos, cómo 2 millones de personas en listas de espera y 250.000 cirugías pendientes, ¿Es ético gastar dinero en investigación? Y en centros más pequeños que los grandes centros del país, ¿Se puede hacer investigación?

Si la respuesta es afirmativa ¿En qué áreas se puede investigar? ¿Cuáles son los cuidados a guardar?

Siempre han surgido voces contra los gastos en investigación, argumentando que hay otras necesidades urgentes, que las hay. El mejor ejemplo son los viajes espaciales. Se decía que eran un derroche, que habiendo hambre en el mundo se bota dinero enviando naves al espacio y hombres a la luna. La hazaña de enviar el primer vehículo a Marte, el *Curiosity*, costó más de 2.600 millones de dólares⁽⁵⁾. Sin embargo, esas críticas no visualizaron todos los subproductos de la aventura espacial del ser humano: nuevos conocimientos de fisiología, nuevos instrumentos médicos, avances enormes en computación, nanotecnología, observación de los fenómenos climáticos desde el espacio. Gracias a los satélites que se encuentran en órbita alrededor de la Tierra, la meteorología puede predecir mejor las condiciones del tiempo, vigilar el movimiento de los huracanes, fotografiar la corteza terrestre... Además, la carrera espacial ha llevado al desarrollo desde cosas domésticas a sofisticadas: el 'velcro', calculadoras de bolsillo, el microondas, las sartenes de teflón, miniordenadores, microcomponentes... Se ha desarrollado una amplia y variada tecnología en los sistemas y componentes de instalaciones eléctricas, sistemas de purificación del aire, marcapasos, medicinas, procedimientos de soldadura, medios de comunicación, conservación de alimentos, aislantes, pegamentos, pinturas, textiles, desarrollo de simuladores a través de realidad virtual, investigación agropecuaria. Todos esto ha contribuido al desarrollo de la industria electrónica, metalúrgica, farmacéutica, biotecnológica, maquinaria, cerámica, construcción.

Chile gasta sólo el 0,34% del PIB en investigación y desarrollo, versus Argentina, 0,61%, mientras que Alemania gasta el 2,87% del PIB similar al gasto de Estados Unidos de Norteamérica. La Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) declara un 2,66% del PIB de sus países afiliados se gasta en este ítem (Figura 1). En números absolutos el año 2020 Chile gastó 674.713 millones de pesos chilenos (CLP)⁽⁶⁾.

Si se estudia el gasto por regiones hay una evidente asimetría: Valparaíso y Biobío gastaron cada una aprox. 50.000 M de CLP en el año 2021, mientras que en el Maule este gasto fue 12.000 M de CLP en la misma fecha (Figura 2).

Sobre las fuentes de financiamiento⁽⁶⁾, el año 2021 hubo una caída por segundo año consecutivo por parte del Estado, financiando ese año 27.743 millones de CLP menos respecto al 2019, equivalente a una caída del 8,9% comparado con el año 2019, pero en lo positivo, se observó un aumento en la inversión en investigación y desarrollo por parte de las empresas de 20.545 millones de CLP (9,6%), instituciones de educación superior 14.366 millones de CLP (12,8%) e instituciones privadas sin fines de lucro (1.392 millones de CLP, 10,5%).

Si se mide el resultado en número de publicaciones y en citaciones de artículos originados en nuestra patria al año 2021 teníamos en 11 años 19.413 publicaciones y 82.289 citas.

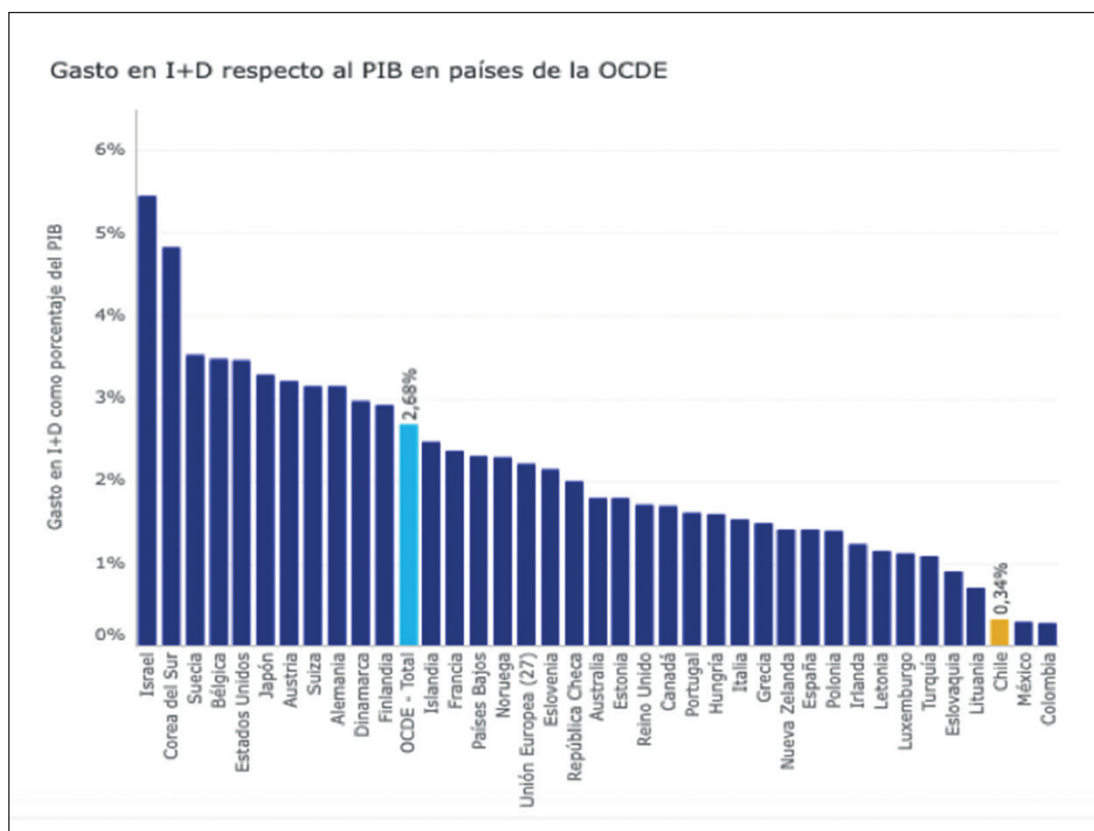


Figura 1. Gasto en investigación y desarrollo (I+D) respecto al PIB de los países de la OCDE, incluye a Chile⁽⁶⁾.

Cuando un país tiene bajos ingresos, y de ello el porcentaje destinado a investigación es muy bajo, se debe ser extremadamente cuidadoso en determinar qué temas se financiarán, la calidad de los investigadores y de los proyectos que postulan y el beneficio que ello aportarán al país.

El despilfarro de recursos está dado por gastos en investigaciones mal diseñadas con resultados inútiles, no publicables.

FUNDAMENTOS DE LA NECESIDAD DEL DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN REGIONES

Lo primero en aclarar es que creer que sólo los centros de la capital y de unas pocas grandes ciudades pueden gastar dinero en investigación, es primitivismo.

A nadie se le ocurriría que la investigación sólo se puede financiar en Berlín, Londres, París, San Francisco y New York. Lo importante es que en países con un ingreso como el nuestro, la investigación a financiar en regiones sean aquellas en que hayan grandes

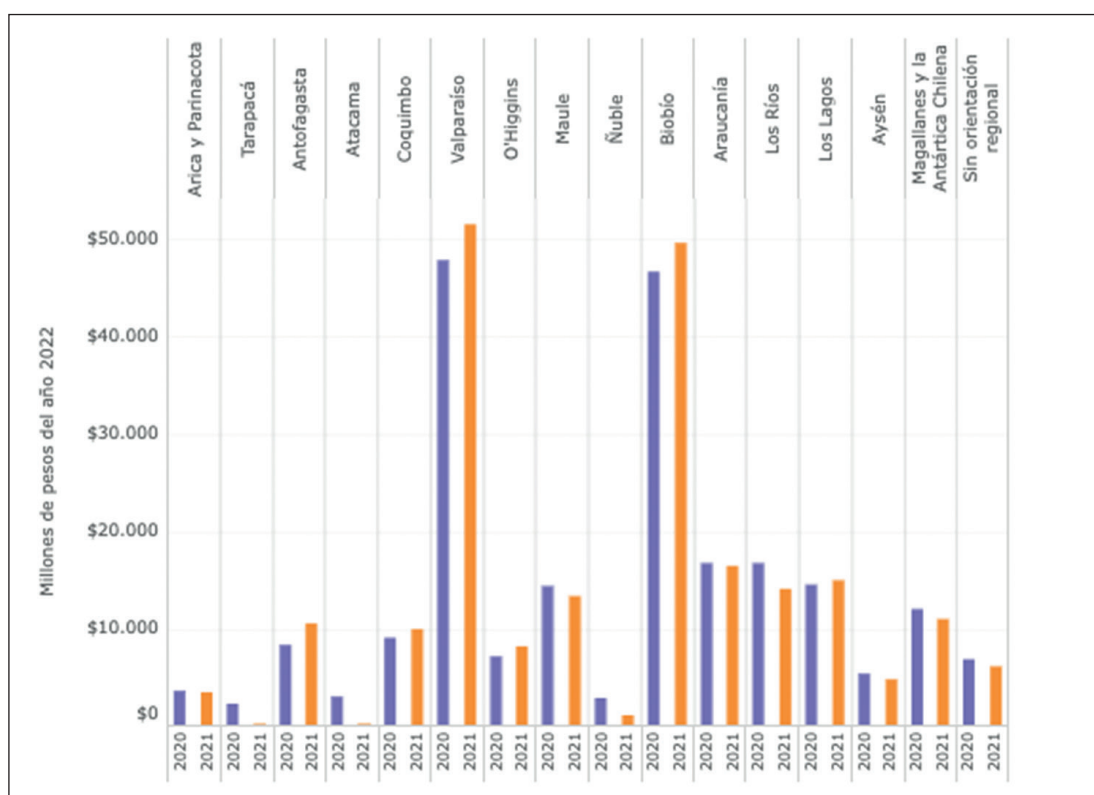


Figura 2. Gasto en investigación en Chile, según Regiones. El gráfico muestra el presupuesto público dedicado a financiar actividades de investigación y desarrollo (I+D), según región de ejecución, excluyendo la Región Metropolitana⁽⁶⁾.

ideas o que quieran dar respuesta a problemas regionales, como ocurre con el cáncer de vesícula más frecuente en Chile, en el que hay diferencias geográficas; la zona sur de Chile posee 2 a 3 veces mayor incidencia que la zona norte⁽⁷⁾. Otro ejemplo es el impacto del arsénico en la salud regional en el norte del país⁽⁸⁾.

En Talca se desarrolló una interesante línea de investigación de riesgo cardiovascular, con el mérito de referirse al existente en la población local^(9,10).

Otro argumento para el desarrollo de la investigación local está dado porque los trabajos de investigación que leemos, están hechos en otras poblaciones, con características genéticas, culturales y estructurales diferentes, por tanto, no siempre esos resultados son absolutamente aplicables a nuestra población.

Tal es así, que cuando un enfermo nos pregunta cuál es la mortalidad y morbilidad asociada a una intervención quirúrgica compleja, damos un número que proviene de una publicación extranjera, por ejemplo del *New England Journal of Medicine*, de un estudio hecho en población norteamericana intervenida en el Massachusetts General Hospital. Esos números serán válidos para un ciudadano de esa población que se intervendrá en

ese centro, pero, no sabemos el real riesgo de un chileno, con ancestro mapuche, que tendrá la misma cirugía en el hospital de Talca, por dar un ejemplo.

Además, en regiones con Escuelas de Medicina es necesario un nivel mínimo de investigación clínica para crear y mantener un ambiente académico en los hospitales donde rotan los alumnos. “Ambiente académico” es aquel que se da en un campo clínico donde lo que une a sus miembros es la adquisición, generación e intercambio del conocimiento científico, técnico y humanista, para luego aplicarlo a sus enfermos.

Por lo demás, si revisamos los perfiles de egreso de los alumnos formados en las dos de universidades de esta región, ambas señalan explícitamente que el egresado debe tener formación científica. Ejemplo, Universidad de Talca: *Los miembros y egresados de la Escuela de Medicina de la Universidad de Talca serán reconocidos como profesionales competentes, destacados en su entorno y altamente calificados, con una formación integral que incluya dominio de los aspectos disciplinares y apego a los principios éticos, con un marcado compromiso social, interés permanente por el conocimiento científico y una mirada pluralista y tolerante frente a la vida.* Por su parte la Universidad Católica del Maule señala: *El médico cirujano egresado de nuestro plantel, es un profesional reconocido a nivel nacional e internacional, con sólida formación en el ámbito científico, ético y un marcado perfil social y humanista cristiano...*”.

Para difundir lo que Uds. producen tienen una revista, la Revista Médica del Maule, que desde su fundación –hace 41 años– cumple las funciones de un medio regional de transmisión de conocimiento para perfeccionamiento de sus médicos y medir las experiencias regionales

En resumen, creo que los fundamentos indiscutibles para investigar en provincia son los siguientes:

1. Una idea brillante puede nacer en cualquier parte del mundo, y obviamente en cualquier ciudad de Chile.
2. Hay realidades locales, de todo tipo, diferentes a las de resto del país y del resto del mundo.
3. Los resultados obtenidos en estudios extranjeros no siempre serán los mismos de una población local.
4. En regiones tenemos universidades con escuelas de medicina, con campos clínicos regionales en los que debemos sembrar ambiente académico, y el tener investigación asociada ayuda mucho.

Para lo anterior es necesario:

- Formar o Contratar “Capital Humano”.
- Ellos deben conseguir los subsidios para investigar (“Grants”) y con estos viene implementación de parte del material necesario para investigar.

- Se debe comprometer a las universidades empresas, además, del Estado para dar infraestructura.
- Para investigación clínica, la inversión es menor, la infraestructura está y sí se necesitan ideas, método y capital humano.

No puedo cerrar esta presentación sin mencionar algunos aspectos bioéticos de la investigación en seres humanos⁽¹¹⁻¹³⁾, conceptos definidos en la Declaración de Helsinki, 1964, con cuatro ideas fundamentales:

- El deber del médico es promover y velar por la salud de las personas.
- Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse a ese deber
- La responsabilidad por el ser humano siempre debe recaer sobre una persona con calificaciones médicas.
- El bienestar del sujeto prima sobre el interés científico.

El fundamento de lo anterior está en que el enfermo es el centro de nuestro quehacer por lo cual la bioética busca protegerlo, y para ello respetar cuatro grandes principios:

- *Beneficencia*
- *No maleficencia*
- *Autonomía* y
- *Justicia.*

En regiones agregaría, investigar en problemas médicos de la región.

Cuando se investiga en personas, la investigación debe ser sobre temas relevantes, cuyos resultados sean realmente un beneficio para el ser humano, de tal manera que los beneficios sobrepasen con creces los riesgos y estos deben ser mínimos. “Riesgo mínimo” es todo riesgo anticipado o predecible en la investigación propuesta, que no es mayor que los inherentes a la vida corriente o a intervenciones de la rutina médica.

Es fundamental, para que el beneficio sobrepase el riesgo, que el trabajo esté perfectamente diseñado, sin errores metodológicos, para no exponer a personas a riesgos, gastar dinero, recursos y que, finalmente, el estudio sea inútil.

Siempre se debe respetarla autonomía, es decir, si el paciente consciente acepta o rechaza participar en un estudio, con pleno conocimiento de sus riesgos y beneficios. Es fundamental que quienes participan como sujetos de investigación expresen su consentimiento informado para el cual se debe explicar claramente, en lenguaje comprensible, que es un estudio clínico, cuál será su participación, sus riesgos y beneficios.

El paciente que aceptó ingresar a un estudio siempre debe tener la posibilidad de retirarse en cualquier momento, y si toma esa opción se le debe mantener el mismo trato digno que merece cualquier paciente. Lo mismo vale para quienes rehusaron ingresar

y para los que ingresaron y ya terminaron el estudio. Esto debe estar explicitado en el protocolo de estudio. El estudio se debe suspender si durante su marcha se observan riesgos mayores que los beneficios esperados o existen pruebas concluyentes de resultados beneficiosos. Es obligatorio un monitoreo continuo de los resultados favorables o adversos.

La autonomía no existe o está limitada en: Embriones y fetos, Recién nacidos y niños, Paciente con retardo mental, Pacientes psiquiátricos, Ancianos, Poblaciones marginales y etnias, Prisioneros, Personas de países del tercer mundo. Ellos deben ser protegidos.

En resumen, se respetan los cuatro grandes principios de la bioética si:

- El sujeto acepta participar en forma libre e informada (*autonomía*).
- Los riesgos predecibles son igual o menores que el riesgo mínimo (*no maleficencia*).
- Los posibles beneficios demostrados por la investigación se deben administrar y mantener después de terminada la intervención experimental en el paciente (*justicia*).

Se debe diferenciar la investigación académica, en general con fines altruistas, de la efectuada por laboratorios transnacionales. Cuando estos investigan en países pobres, lo hacen porque los estudios son más económicos y presentan menos dificultades legales. Además, los investigadores locales no participan en elaboración ni análisis de los proyectos, sólo aplican estrictamente el protocolo de investigación diseñado por otros.

Se debe tener presente que los participantes se pueden dañar y los beneficios de la investigación no son necesariamente para ellos, sino para futuros pacientes de otras comunidades y los beneficios económicos son para los patrocinadores del proyecto.

Por lo anterior es lícito, y es un deber tener exigencias hacia los laboratorios, que se deben respetar:

- Investigar en temas de interés para el país.
- Revisión del proyecto por los investigadores locales con iguales condiciones que las de país de origen.
- Que existan estudios de primera fase en país de origen.
- Revisión por comité de ética de investigación local.
- Disponer de un consentimiento informado adecuado al país.
- Exigir compensaciones por riesgo: definir pagos.
- Posterior al estudio, dar acceso al fármaco investigado si se comprueba la eficacia de este.

El fundamento de la investigación de fármacos en seres humanos es “la perplejidad clínica” que no es otra cosa que la incertidumbre de una comunidad médica, que in-

cluye expertos, ante un tratamiento A vs B. Por ello es necesario que la investigación pretenda responder una pregunta relevante, cosa que no ocurre cuando un laboratorio compite con otro, copia un producto de investigación y le cambia un par de moléculas para patentarlo como propio.

Para que el riesgo calculado sea mínimo y maximizar los beneficios debe haber una buena base teórica en la pregunta formulada, lo que implica haber revisado todos los datos hasta entonces disponibles y concluir que la pregunta formulada no tiene respuesta.

En resumen, los requisitos éticos para efectuar una investigación biomédica son:

- Valor de la investigación: social o científica.
- Validez científica.
- Selección equitativa de pacientes.
- Relación favorable: Riesgo/Beneficio.
- Evaluación Independiente antes de iniciarla para su aprobación o rechazo.
- Consentimiento informado.
- Respeto a los sujetos participantes.

REFERENCIAS

1. Figueroa-Duarte AS, Campbell-Araujo OA. La Visión de la Epilepsia a Través de la Historia. Boletín Clínico Hospital Infantil del Estado de Sonora. 2015;32(2):87-101.
2. Descartes R. Discurso del Método. Argentina: Ediciones Folio SA Aguilar Argentina SA; 2006.
3. Reyes H. Homenaje a la Revista Médica de Chile en sus 150 años de vida (1872-2022). Boletín de la Academia Chilena de Medicina. 2022;59:99-112.
4. Gálvez M. Publicaciones biomédicas. Realidad de Chile y Latinoamérica. Rev Chil Radiol. 2006;12(3):113-7. <https://doi.org/10.4067/S0717-93082006000300003>.
5. Escuela de Organización Industrial (EOI). “¿Qué nos aportan los viajes espaciales?” Consultado: 18-06-23 Disponible en: <https://www.eoi.es/blogs/redinnovacionEOI/2016/11/27/que-nos-aportan-los-viajesespaciales/#:~:text=Gracias%20a%20los%20sat%C3%A9lites%20que,la%20corteza%20terrestre%2C%20conocer%20las>
6. Datos e indicadores sobre las capacidades y producción de Chile en Ciencia, Tecnología, Conocimiento e innovación. Disponible en: <https://observa.minciencia.gob.cl/> Consultado: 24-06-2023
7. De Aretxabala X Cáncer de la vesícula biliar: un problema de salud pública en Chile. Estado actual del conocimiento Boletín de la Academia Chilena de Medicina 2022; 59: 251-280
8. Ferreccio C, Sancha AM. Arsenic exposure and its impact on health in Chile. J Health Popul Nutr. 2006 Jun;24(2):164-75. PMID: 17195557
9. Palomo G I, Icaza N G, Mujica E V, Núñez F L, Leiva M E, Vásquez R M, et al. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos en población adulta de Talca, Chile, 2005. Rev Med Chil. 2007 Jul;135(7):904-12. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872007000700011>. PMID: 17914548

10. Palomo IF, Torres GI, Alarcón MA, Maragaño PJ, Leiva E, Mujica V, Palomo F. Alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos en una población de estudiantes universitarios de la región centro-sur de Chile. *Rev Esp Cardiol.* 2006 Nov;59(11):1099-105. <https://doi.org/10.1157/13095778> PMID:17144984
11. Icaza G, Núñez L, Marrugat J, Mujica V, Escobar MC, Jiménez AL, et al. Estimación de riesgo de enfermedad coronaria mediante la función de Framingham adaptada para la población chilena. *RevMedChile.* 2009;137(10):1273-82.
12. Insausti LP. Ética e investigación. [Ethics and research]. *Radiologia.* 2009;51(3):243-5. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2009.01.013> PMID:19464717
13. Sharp RR, Taylor HA, Brinich MA, Boyle MM, Cho M, Coors M, et al. Research ethics consultation: ethical and professional practice challenges and recommendations. *Acad Med.* 2015 May;90(5):615-20. <https://doi.org/10.1097/ACM.0000000000000640> PMID:25607942
14. Valdés SG, Armas MR, Reyes BH. Principales características de la investigación biomédica actual, en Chile. *Rev Med Chil.* 2012 Apr;140(4):484-92. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872012000400009> PMID:22854694