

reconstruye los árboles utilizando *maximum likelihood*⁽³⁾; que los valores sí representen el soporte de *bootstrap*, pero en proporciones que van de 0 a 1, error inusual en estudios filogenéticos; que los valores indiquen soportes de rama y no de nodo, o que los valores no representen soporte de nodo/rama, y no se especifique en la leyenda su significado.

Observando en detalle el filograma, ninguno de los valores es mayor a 0,4 o 40%. Es decir, según su propia figura, ninguno de los nodos/ramas está soportado estadísticamente. Esto puede llevar a conclusiones erróneas sobre las relaciones filogenéticas entre los linajes de *M. tuberculosis*. Sin un soporte claro de los nodos/ramas, no se puede establecer claramente si las cepas INS están más relacionadas a las cepas sudafricanas, o a las cepas F11 (Uruguay) o C7R1 (Rusia), ni tampoco establecer hipótesis sobre expansiones geográficas de las cepas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tarazona D, Galarza M, Lévano KS, Guio H. [Análisis genómico comparativo de cepas peruanas de *Mycobacterium tuberculosis*](#). Rev Peru Med Exp Salud Publica 2016;33(2):256-63. doi: 10.17843/rpmesp.2016.332.2192
2. Soltis PS, Soltis DE. [Applying the bootstrap in phylogenetic reconstruction](#). Statist Sci 2003;18(2):256-67. doi:10.1214/ss/1063994980
3. Price MN, Dehal PS, Arkin AP. [FastTree: computing large minimum evolution trees with profiles instead of a distance matrix](#). Mol Biol Evol 2009;26(7):1641-50. doi: 10.1093/molbev/msp077

Correspondencia: Pedro E. Romero
Senckenberg Biodiversity and Climate Research Centre
Senckenberganlage 25, 60325 Frankfurt am Main Germany
Teléfono: +49 (0)69 7542 1830
kypppu@gmail.com



RÉPLICA AL COMENTARIO SOBRE ARTÍCULO: ANÁLISIS GENÓMICO COMPARATIVO DE CEPAS PERUANAS DE *Mycobacterium tuberculosis*

RESPONSE TO A COMMENT ON:
COMPARATIVE GENOMIC ANALYSIS OF
PERUVIAN STRAINS OF *Mycobacterium tuberculosis*

David Tarazona^{1,a,c}, Marco Galarza^{1,a}, Kelly S. Levano^{1,b}, Heinner Guio^{1,d}

Sr Editor. El comentario basa sus observaciones en la Figura 3, la cual ha sido generada con el programa FastTree 2, y luego editada en FigTree. El programa FastTree 1 utiliza NNIs (*del inglés, nearest-neighbor interchanges*) y el criterio *minimum-evolution* para mejorar el árbol. El FastTree 2⁽¹⁾ tiene dos características adicionales, la primera el *minimum-evolution subtree-pruning-regrafting* (SPRs), un método de búsqueda basado en *maximum likelihood*; y la segunda, el *maximum-likelihood* para NNI. FastTree2 utiliza la heurística para restringir la búsqueda de mejores árboles y estima una tasa de evolución para cada sitio (la aproximación "CAT", un modelo filogenético de heterogeneidad de tasa). Sin embargo, para ambos alineamientos simulados y genuinos, FastTree 2 es ligeramente más preciso que una implementación estándar de NNIs por *maximum-likelihood* (PhyML, con la configuración predeterminada). Finalmente, FastTree permite una inferencia de filogenias de *maximum-likelihood* para grandes alineamientos como los genomas realizados en la publicación.

El programa FastTree 2 tiene más de 800 citas que incluyen revistas de alto factor de impacto según la base de datos del Instituto Nacional de Salud de EE. UU. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>). La generación de filogenias derivadas con nuevos programas como FastTree está logrando superar las limitaciones en el procesamiento de datos de gran magnitud – decenas de genomas. Las herramientas bioinformáticas para filogenias como FigTree (<http://tree.bio.ed.ac.uk/software/>), convierten las filogenias de datos crudos a filogenias visualmente amigables.

La cepa F11 de *M. tuberculosis* señalada en el comentario al editor no procede de Uruguay, sino de un aislado sudafricano. La cepa C7R1 que menciona en el

¹ Laboratorio de referencia nacional de Biología Molecular y Biotecnología, Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú

^a Biólogo molecular; ^b doctor en Bioquímica; ^c genetista; ^d doctor en Ciencias Médicas.

Recibido: 19/09/2016 Aprobado: 26/10/2016

Citar como: Tarazona D, Galarza M, Levano KS, Guio H. Réplica al comentario sobre artículo: análisis genómico comparativo de cepas peruanas de *Mycobacterium tuberculosis* [carta]. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2016;33(4):835-6. doi:10.17843/rpmesp.2016.334.2578

comentario no existe en nuestro reporte. En la publicación no se presentó el estudio de divergencia genética; en este estudio tenemos un limitado número de cepas para ese análisis, por lo que no aplica la observación hecha.

Respecto a la gráfica de filogenia, se cometió un error en la edición final en cuanto a la eliminación de los números, pues es un gráfico de apoyo con la finalidad de mostrar la organización de las familias de *M. tuberculosis*. Nuestro reporte sigue la estrategia de usar como referente a *M. tuberculosis* H37Rv, por lo que no se observará generalidades encontradas en las topologías. La estrategia de análisis por filogenias de *M. tuberculosis* no es nueva⁽²⁾, similares estudios de reciente publicación tienen estrategias similares⁽³⁾ quienes incluyen una aproximación de *maximum-likelihood* y usar referente a H37Rv. El fin de la filogenia fue para incluir las cepas INS-SEN, INS-MDR y INS-XDR junto a otros genomas reportados. El soporte en las conclusiones se encuentra en relación a la comparación genómica señalada en la publicación y no en la filogenia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Price MN, Dehal PS, Arkin AP. *FastTree 2 - approximately maximum-likelihood trees for large alignments*. PLoS ONE. 2000;5(3):e9490. doi:10.1371/journal.pone.0009490
2. Tarazona D, Galarza M, Lévano KS, Guio H. *Análisis genómico comparativo de cepas peruanas de Mycobacterium tuberculosis*. Rev Peru Med Exp Salud Pública 2016;33(2):256-63. doi: 10.17843/rpmesp.2016.332.2192
3. Casali N, Nikolayevskiy V, Balabanova Y, Harris SR, Ignatyeva O, Kontsevaya I, et al. *Evolution and transmission of drug-resistant tuberculosis in a Russian population*. Nat Genet. 2014;46(3):279-86. doi: 10.1038/ng.2878

Correspondencia: David Tarazona

Dirección: Av. Defensores del Morro 2268, Chorrillos. Lima, Perú.

Teléfono: (+511) 7480000 anexo 1424

Correo electrónico: ddtarazona@gmail.com



EL 1, 2, 3... Y 4 DE LA EXPERIMENTACIÓN CON ANIMALES DE LABORATORIO: LAS DIRECTRICES ARRIVE

THE 1, 2, 3... AND 4 OF LABORATORY ANIMAL EXPERIMENTATION: THE ARRIVE GUIDELINES

Percy Soto-Becerra^{1,a}, Paolo Wong^{2,b}

Sr. Editor. Hemos leído con interés el artículo de revisión publicado por Romero-Fernández *et al.*⁽¹⁾ en el volumen 33(2) de su revista, el cual consideramos que expone los aspectos más resaltantes de la experimentación con animales de laboratorio. En la presente carta queremos ampliar lo expuesto dando a conocer las directrices *Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments* (ARRIVE)⁽²⁾, y proponerlas como una herramienta para mejorar el diseño, la divulgación y la calidad científica de las investigaciones experimentales con animales de laboratorio.

Por razones éticas y científicas, los experimentos con animales de laboratorio deben ser adecuadamente diseñados y rigurosamente ejecutados, de modo que puedan ser reportados con suficiente detalle como para reproducir o juzgar críticamente sus hallazgos. Sin embargo, la evidencia sugiere que un amplio grupo de estos estudios adolecerían de diseños experimentales pobres y falta de transparencia^(3,4). En 2010, el Centro Nacional para el Reemplazo, Refinamiento y Reducción de Animales en Investigación del Reino Unido (NC3Rs, por sus siglas en inglés) encargó a Kilkenny *et al.*⁽⁴⁾ evaluar la calidad de las publicaciones de experimentos con animales de laboratorio que habían sido financiados por instituciones de Estados Unidos o del Reino Unido. Los hallazgos fueron, a nuestro entender, más que preocupantes: 87% no reportó aleatorización; 86%, enmascaramiento; 41%, hipótesis claras; 30%, métodos estadísticos adecuados, entre otras omisiones. Como consecuencia de estas deficiencias, es más difícil la evaluación de la validez de los experimentos con animales de laboratorio, se aumenta el riesgo de duplicidad y ocurren fallas frecuentes al transferir los resultados de estudios preclínicos a tratamientos de enfermedades humanas^(3,4).

En respuesta a este problema, el NC3Rs convocó a un panel internacional de expertos para que propusieran una serie de recomendaciones, las cuales fueron recogidas en las directrices ARRIVE (<https://www.nc3rs.org.uk/arrive-guidelines>). De modo similar a las guías CONSORT para ensayos clínicos en humanos, ARRIVE guía el reporte científico de experimentos con animales de laboratorio, con énfasis en la racionalidad del experimento, la elección

¹ Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

² Facultad de Medicina, Universidad de Piura. Lima, Perú.

^a Estudiante de Medicina, ^b médico cirujano

Recibido: 26/09/2016 Aprobado: 26/10/2016

Citar como: Soto-Becerra P, Wong P. El 1, 2, 3... y 4 de la experimentación con animales de laboratorio: las directrices ARRIVE [carta]. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2016;33(4):836-7. doi: 10.17843/rpmesp.2016.334.2579