

REVISIÓN DE PARÁMETROS ARRIVE EN ARTÍCULOS DE REVISTAS CIENTÍFICAS CHILENAS INDEXADAS EN THOMSON REUTERS, QUE UTILIZAN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN IN VIVO, ENTRE 2010 Y 2012

Leslie Galindo¹, Ignacio Troncoso¹, Diana Ureña², Eliana Jiménez¹, Álvaro Luzio¹

Resumen: El artículo plantea conocer la situación de Chile respecto de las publicaciones científicas que informan utilizar animales de experimentación, basándose en las directrices ARRIVE (*Animal Research: Reporting In Vivo Experiments*), para la investigación con animales. Su objetivo es evaluar la metodología de un ensayo clínico a partir de la descripción detallada, con exactitud y con transparencia, de su diseño, ejecución, análisis y resultados. Se seleccionaron seis revistas chilenas que informan utilizar animales de experimentación y pertenecen a las ciencias biomédicas, con publicaciones desde enero de 2010, fecha en que se publicó la normativa ARRIVE, a diciembre de 2012, las que corresponden al 12,2% (6/49) del total de revistas chilenas indexadas en Thomson Reuters. De estas revistas se seleccionaron 110 artículos de un total de 1.567, que corresponden al 7%. De los artículos analizados, ninguno cumplió con el total de los parámetros de la normativa ARRIVE para el uso de animales de experimentación. Surgen desafíos para la investigación científica que utiliza animales, como también para aquellas revistas que difunden la información obtenida, con la finalidad de elevar la cantidad y calidad de este tipo de publicaciones.

Palabras clave: ARRIVE, Thomson Reuters, publicaciones científicas, animales

Guidelines ARRIVE review, in chilean scientific journal articles, indexed in Thomson Reuters, that use animal experimentation, in vivo, between years 2010 and 2012

Abstract: We propose to know the national situation regarding scientific publishing using experimental animals, based on the guidelines ARRIVE (*Animal Research: Reporting In Vivo Experiments*) for animal research. It aims to evaluate the methodology of a clinical trial, from the detailed description, with accuracy and transparency, its design, execution, analysis and results. They selected six Chilean magazines, that use experimental animals and belong to the biomedical sciences, since January 2010, when it was published ARRIVE regulations, to December 2012. Corresponding to 12.2% (6/49) of total Chilean journals indexed in Thomson Reuters. Of these 110 articles were selected, from a total of 1567, corresponding to 7%. Of the articles analyzed, none fulfilled with the total ARRIVE regulation parameters for use of experimental animals. Challenges arise for scientific research that uses animals for research, as well as for those journals that disseminate information obtained from these investigations. With the purpose of increasing the quantity and quality of these publications.

Key words: ARRIVE, Thomson Reuters, scientific publications, animals

Revisão de parâmetros ARRIVE em artigos de revistas científicas chilenas indexadas pela Thomson Reuters, que utilizam animais de experimentação in vivo, entre 2010 e 2012

Resumo: O artigo propõe conhecer a situação do Chile a respeito das publicações científicas que informam utilizar animais de experimentação, baseando-se nas diretrizes ARRIVE (*Animal Research: Reporting In Vivo Experiments*), para a investigação com animais. Seu objetivo é avaliar a metodologia de um ensaio clínico a partir da descrição detalhada, com exatidão e transparência de seu projeto, execução, análise e resultados. Foram selecionadas seis revistas chilenas que informam utilizar animais de experimentação e pertencem às ciências biomédicas, com publicações desde janeiro de 2010, data em que se publicou a normativa ARRIVE, a dezembro de 2012, as quais correspondem a 12,2% (6/49) do total de revistas chilenas indexadas pela Thomson Reuters. Destas revistas foram selecionados 110 artigos de um total de 1.567, que correspondem a 7%. Dos artigos analisados, nenhum cumpriu com o total dos parâmetros da normativa ARRIVE para o uso de animais de experimentação. Surgem desafios para a investigação científica que utiliza animais, como também para aquelas revistas que difundem a informação obtida, com a finalidade de elevar a quantidade e a qualidade deste tipo de publicações.

Palavras-chave: ARRIVE, Thomson Reuters, publicações científicas, animais

¹ Universidad Santo Tomás, Concepción, Chile

² Laboratorio de Enfermedades Infecciosas Veterinarias, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Correspondencia: aluzio@santotomas.cl

Introducción

El uso de animales en experimentación va en paralelo al desarrollo de la ciencia, generando grandes descubrimientos para un gran número de afecciones humanas y animales. Por ello, el destino de estas especies ha comenzado a despertar un gran interés, y evitar o disminuir su sufrimiento ha sido objeto de numerosos estudios en las últimas décadas. Esto ha llevado al establecimiento de múltiples reglamentaciones(1-5).

Considerando que existen investigaciones biomédicas que en seres humanos resultarían impracticables o no éticas, es que se debe recurrir constantemente a los animales de experimentación, en un esfuerzo permanente por reconocer que, prioritariamente, hay que proteger la vida y evitar el dolor de todo ser vivo. El uso de animales de investigación se debe realizar en casos excepcionales, cumpliendo fielmente el principio de las tres erres de la experimentación para con los animales, “Reducir, Reemplazar y Refinar”, propuestas por William Russell (zoólogo y psicólogo) y Rex Burch (microbiólogo) en 1959(1,2,6).

Hace aproximadamente 150 años, en el Reino Unido, se estableció la primera reglamentación relacionada con el respeto por los animales, producto de una reflexión constante y permanente de la comunidad científica frente a su quehacer, indudablemente presionada por la comunidad. De allí en adelante surgieron una serie de documentos, normas, leyes, principios, acuerdos y tratados que han promovido a su vez la discusión y participación de toda la comunidad investigativa y formativa que usa y cuida animales(1,2).

Para evaluar la metodología de un ensayo clínico, a partir de su publicación, es preciso que se describan detalladamente, con exactitud y con transparencia, su diseño, ejecución, análisis y resultados. Sin embargo, la información facilitada en las publicaciones es muchas veces insuficiente o inexacta. Esto llevó al desarrollo de la declaración CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) en 1996 y su posterior revisión el año 2001(7), la cual consiste en una lista de comprobación de 25 ítems, que se consideran críticos y que, por tanto, deberían incluirse en todo

informe de un ensayo clínico. Basados en la declaración CONSORT para ensayos clínicos controlados aleatorios, surgen las directrices ARRIVE (*Animal Research: Reporting In Vivo Experiments*), para la investigación con animales, que consta de una lista de 20 parámetros y que describe la información mínima que deben incluir todas las publicaciones científicas de presentación de informes de investigación que usan animales, como el número y las características específicas de los animales utilizados (incluyendo especie, raza, sexo y antecedentes genéticos), los detalles de la vivienda y ambiente, y los métodos experimentales, estadístico y analítico (incluyendo detalles de los métodos utilizados para reducir el sesgo, como la asignación al azar y cegamiento)(6,8).

Es aceptado por los investigadores que la evaluación de la calidad de publicaciones científicas esta dada por el factor de impacto; su principal uso se encuentra en la evaluación y calificación de las revistas periódicas de acuerdo con su número de citas(9,10). La base de datos Thomson ISI permite analizar el número de revistas por país, el factor de impacto de cada revista, el tópico de cada revista y el idioma en que se publica(11). De acuerdo con la cantidad de publicaciones científicas de los países latinoamericanos considerados en Thomson Reuters, Chile se encuentra en el segundo lugar, después de Brasil, respecto a la cantidad de revistas que se indizan en este catálogo, desde el año 2005.

El presente artículo tiene por objetivo realizar una revisión de artículos publicados en revistas chilenas indexadas en Thomson Reuters, de acuerdo con los 20 parámetros entregados por la norma internacional británica ARRIVE para la publicación de trabajos con animales de experimentación, entre los años 2010 a 2012.

Método

Se consideró en la definición de “animal” a cualquier ser vivo vertebrado no humano, incluidas las formas larvarias autónomas capaces de reproducirse, con exclusión de formas celulares, fetales o embrionarias. Como criterios de selección se consideró el uso de animales de laboratorio (ratas, ratones, cobayos, conejos, primates no humanos,

aves, reptiles, anfibios y peces), si se han criado para fines de experimentación *in vivo*, en los estudios publicados por estas revistas(12).

Se utilizan las publicaciones chilenas indexadas en Thomson Reuters entre enero de 2010 y diciembre de 2012, esto es, 49 revistas, de las cuales se seleccionan aquellas relacionadas con ciencias biomédicas y que contengan en el título, como primera aproximación, alguna de las palabras: biomedicina, bioquímica, ciencia, cirugía, farmacología, veterinaria; tópicos que atañen a la experimentación y que pertenecían a las áreas de: agricultura, biología y ciencias ambientales; medicina clínica; ciencias de la vida; física, química y ciencias de la tierra. Las excluidas son aquellas que mencionan tópicos de las ciencias no biomédicas, como son: artes y humanidades; ingeniería, informática y tecnología; ciencias sociales y del comportamiento. Estas áreas son las que desarrolló Eugene Garfield, fundador del Instituto para la información científica (ISI)(13).

Luego de la selección de las revistas, se revisan los artículos publicados entre 2010 y 2012. Se consideraron estos tres años debido a que fue en 2010 cuando se publicó la última corrección de la normativa ARRIVE. La revisión de los artículos se realiza en forma sistemática y ordenada, de acuerdo con los 20 parámetros entregados por ARRIVE.

Los artículos son categorizados como “No cumple” cuando el parámetro no aparece mencionado en el artículo y se le asigna un puntaje de 0, y como “Cumple” cuando aparece mencionado con un puntaje de 1, por lo que el máximo puntaje posible es de 20 puntos. Las revistas estudiadas se ordenan en 2 grupos, definidos como: “Cumple la normativa”, si cumple con el 100% de los parámetros establecidos, y “No cumple la normativa”, si presenta menos del 100% de los parámetros mencionados por la norma británica para la presentación de trabajos de experimentación.

Resultados

De las 49 revistas chilenas indexadas en Thomson Reuters, el 38,8% (19/49) de ellas tratan temas de investigación científica y biociencias, y el 61,2% restante (30/49), representa a las cien-

cias no biomédicas, entre las cuales encontramos, arte, humanidades, ciencias sociales y del comportamiento, ciencias económicas y tecnología. De las 19 revistas de las áreas de investigación científica y biociencias, solo 6 incluyen artículos en los que se menciona la utilización de animales de experimentación, lo que corresponde al 12,2% (6/49) del total de revistas chilenas indexadas en Thomson Reuters (tabla 1). Las seis revistas seleccionadas publicaron en el periodo 2010 a 2012, 1.567 artículos, de los cuales 110 informaban haber usado animales de experimentación, lo que corresponde al 7,02 % (tabla 2).

Tabla 1. Total de revistas chilenas indexadas en Thomson Reuters entre los años 2010 y 2012, presentadas por área temática y área a la que pertenecen las revistas seleccionadas.

Área	Nº de revistas por área temática	Nº rev. que cumplen criterios de selección	% área temática respecto del total de revistas
Agricultura, biología y ciencias ambientales	12	2	24,4
Artes y humanidades	14	0	28,6
Medicina clínica	3	1	6,1
Ingeniería, informática y tecnología	2	0	4,1
Ciencias de la vida	2	2	4,1
Física, química y ciencias de la Tierra	2	1	4,1
Ciencias sociales y del comportamiento	14	0	28,6
Total	49	6	100

Tabla 2. Selección de artículos y cumplimiento de normativa ARRIVE, por revista seleccionada.

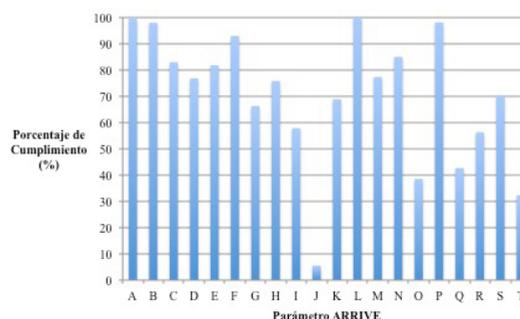
Nombre de Revista	Artículos publicados 2010 - 2012	Artículos seleccionados por año			Puntaje promedio Total Indicadores (puntos)	Porcentaje cumplimiento (%)
		2010	2011	2012		
Arch Med Vet	125	1	2	0	13,3	66,5
Biol Res	150	9	3	4	16,2	81
Blacpma	167	8	15	6	15,6	78
Int J Morphol	575	19	28	12	14,4	72
J Chil Chem Soc	298	1	0	0	10	50
Rev Chil Cir	252	1	0	1	15	75
Total	1567	39	48	23	14	70

La lectura de los artículos dio por resultado que ninguna de las publicaciones y ningún artículo por sí solo obtiene el total cumplimiento de los 20 indicadores ARRIVE. El puntaje promedio de los artículos seleccionados es de 14 puntos, lo que corresponde a un 70% de cumplimiento de la normativa. La revista que obtuvo el mejor puntaje fue *Biological Research*, con 16,2 puntos, y aquella con menor cumplimiento fue *Journal of the Chilean Chemical Society*, con 10 puntos (tabla 2). Aquellos parámetros que se encontraban en todos los artículos fueron “Título” y “Resultados Experimentales”, que dicen relación con definir con claridad los resultados experimentales evaluados. Aquellos que obtuvieron una alta tasa de cumplimiento (98%) fueron “Resumen” y “Resultados y Estimaciones”, donde se informa de los resultados de cada análisis realizado con una medida de precisión, por ejemplo, error estándar o intervalo de confianza. Por otra parte, los parámetros con menor tasa de cumplimiento son “Origen del Financiamiento del Estudio” y “Justificación del Tamaño Muestral”, con porcentajes de 32% y 6%, respectivamente (gráfico 1).

Los parámetros que se relacionan directamente con el uso de animales de experimentación son “Principios Éticos”, “Diseño del Estudio”, “Procedimientos Experimentales”, “Animales Experimentales”, “Condiciones de Vivienda y Crianza”, “Tamaño Muestral” y “Asignación de Animales a

los Grupos Experimentales”, obteniendo porcentajes de cumplimiento de 82%, 93%, 66%, 76%, 58%, 6% y 69%, respectivamente (gráfico 1).

Gráfico 1. Porcentaje de cumplimiento de los 20 parámetros ARRIVE.



A: Título, B: Resumen, C: Introducción, D: Objetivos, E: Principios éticos, F: Diseño del estudio, G: Procedimientos experimentales, H: Características animales experimentales, I: Condiciones de vivienda y crianza, J: Justificación tamaño muestral, K: Asignación de animales a los grupos experimentales, L: Resultados experimentales, M: Métodos estadísticos utilizados, N: Datos de referencia, O: Números analizados, P: Resultados y estimaciones, Q: Eventos adversos, R: Interpretación / implicancias científicas, S: Generalización / traducción, T: Financiamiento.

Discusión

La diferencia de la cantidad de artículos que cumplen con el criterio de selección, entre una y otra revista, tiene relación con la línea editorial; es decir, hay disciplinas en que es absolutamente necesario tener pruebas *in vivo* de las interrogantes que se plantean en el ámbito de la ciencia, como ocurre con la anatomía. Es el caso de la revista *International Journal of Morphology*, que publica artículos sobre investigaciones originales en todos los aspectos de la anatomía, a diferencia de *Journal Chilean of the Chemical Society*, que publica artículos relacionados con la química en todas sus ramas, siendo las más importantes o las de mayor presentación las asociadas a la química inorgánica y de materiales.

En relación con los artículos publicados que utilizan animales de experimentación, por cada una de las revistas seleccionadas, en promedio, corresponde a un 7% del total de artículos publicados durante los años estudiados. Esto se debe, probablemente, a que se han buscado técnicas menos invasivas, modelos no vivos (computacionales), experimentos *in vitro*, dejando la experimentación con animales solo para los casos en que no es posible traducir la respuesta obtenida de un modelo no vivo a uno vivo. Por lo que podemos inferir que existe la tendencia a disminuir los trabajos que utilizan animales de experimentación, que es uno de los objetivos de la implementación de pautas para publicación de estos informes.

Al igual que en el presente estudio, es frecuente que los artículos científicos que utilizan animales de experimentación no cumplan con la totalidad de la normativa ARRIVE, ya sea por desconocimiento de estas o porque las revistas no las exigen. Una encuesta, encargada en 2010 por el Centro Nacional para la Sustitución, Mejora y Reducción de los Animales en la Investigación (NC3Rs), de Inglaterra, describió que solo el 59% de 271 artículos seleccionados al azar declaró la hipótesis u objetivo del estudio y el número y características de los animales utilizados (es decir, especies / cepa, sexo y edad / peso). La mayoría de estos artículos no informaron el tipo de selección, con asignación al azar (87%) o ceguera (86%), para reducir el sesgo en la selección de los animales. En la evaluación de resultados, solo el 70% de las

publicaciones utilizan métodos estadísticos (8).

Los porcentajes de cumplimiento para aquellos parámetros relacionados directamente con el uso de animales de experimentación se encuentran por sobre el 50%, a excepción de la "Justificación del Tamaño Muestral, con un 6%. En este punto, en las publicaciones aparece el número de animales utilizados, pero no la forma estadística de llegar a ese número, ni la justificación del mismo, por lo que no se estaría cumpliendo con el principio "Reducción", de las tres erres formuladas por Russell y Burch en 1959, que dice relación con usar el número mínimo de animales que permita la obtención de resultados significativos, basándose en criterios estadísticos y no arbitrarios, toda vez que el tamaño muestral debe especificar el número total de animales utilizados en cada experimento y el número de animales en cada grupo experimental, y explicar cómo se llegó a ese número de animales(1).

El principio de "Refinamiento", que considera aspectos metodológicos de trabajo y está relacionado con las condiciones de vivienda y crianza, tiene un 58% de cumplimiento, ya que la información que proporcionan los artículos revisados es incompleta (falta información relacionada con el lugar donde se obtuvieron los animales, tipos de vivienda o jaula, material de cama, número de compañeros de jaula, condiciones de cría, programa de luz/oscuridad, temperatura, aspectos de enriquecimiento ambiental y el tipo y acceso de alimentos).

El principio de "Reemplazo", relacionado con el parámetro Animales Experimentales, presenta un 76% de cumplimiento. En este punto, los artículos proporcionan detalles de los animales, incluyendo especies, cepa, sexo, peso, estado de modificación genética, genotipo y otros(14,15).

Conclusiones

Entre 2010 y 2012 se publicaron 110 artículos que informaban investigaciones con animales de experimentación, de un total de 1567 publicados, en 6 revistas de las 49 indexadas en Thomson Reuters.

De los 110 artículos analizados, ninguno cumplió

con el total de los parámetros de la normativa ARRIVE para el uso de animales de experimentación.

De los indicadores que conforman la normativa ARRIVE, aquel que está presente en todas las revistas es el que considera los Resultados Experimentales y el indicador de menor presencia es el que considera la Fuente de Financiamiento.

Del estudio de los parámetros de la normativa ARRIVE surgen desafíos para la investigación

científica que utiliza animales para sus investigaciones, como también para aquellas revistas que difunden la información obtenida en estas investigaciones. Los animales han ocupado un lugar predominante en los descubrimientos biomédicos que han proporcionado a más de 70 científicos de todo el mundo el Premio Nobel en Medicina y Fisiología, desde 1901 hasta la fecha. Pero, al mismo tiempo, se debe proporcionar un adecuado confort a aquellos animales que sirven para lograr estos avances.

Referencias

1. Cardozo de Martínez C, Mrad de Osorio A. Ética en investigación con animales: una actitud responsable y respetuosa del investigador con rigor y calidad científica. *Revista Latinoamericana de Bioética* 2008; 8(2): 46-71.
2. Concepción A, De la Peña R, García J. Acercamiento al accionar ético-moral del científico que trabaja con animales de experimentación. *Acta Bioethica* 2007; 13(1): 9-15.
3. Fernández J, Heuze de Icaza Y. El programa interno para el cuidado y uso de los animales de laboratorio en las instituciones biomédicas docentes, de investigación científica e industria farmacéutica. *Acta Bioethica* 2007; 13(1): 17-24.
4. Gallo C, Gimpel J, Villarroel R, López C, Méndez G, Sotomayor M. *Aspectos bioéticos de la experimentación animal*. Santiago de Chile: Cuarto Taller de Bioética, Comité Asesor Bioética Fondecyt-Conicyt, enero 2009.
5. Gullace F, Caturini E. *El animal de laboratorio como reactivo biológico*. Buenos Aires: Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires; 2012.
6. Hooijmans C, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M. *A Gold Standard Publication Checklist to Improve the Quality of Animal Studies. Fully Integrate the Three Rs, and to Make Systematic Reviews More Feasible*. Nijmegen, The Netherlands: University Nijmegen Medical Centre, Central Animal Laboratory and 3R Research Centre; 2010: 167-182.
7. Cobos-Carbó A, Augustovski F. Declaración CONSORT 2010: actualización de la lista de comprobación para informar ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos CONSORT 2010. *Med Clin (Barc)* 2011; 137(5): 213-215.
8. Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill I, Emerson M, Altman D. Improving Bioscience Research Reporting: The ARRIVE Guidelines for Reporting Animal Research. *PLoS Biol* 2010; 8(6).
9. Benitez-Bribiesca L. The impact factor of medical journals: its use and misuse. *Arch Med Res* 1999; 30: 161-162.
10. López Piñero JM, Terrada ML. Los indicadores bibliométricos y la evaluación de la actividad médico científica. Usos y abusos de la bibliometría. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 64-68.
11. Thomson Reuters. *Intellectual Property and Science*. Disponible en http://www.thomsonreuters.com/products_services/science/free/. Consultada el 20-08-2012.
12. Zúñiga J. Principios de bienestar aplicados a la experimentación animal. *II Curso sobre Bienestar Animal: experimentación, producción, compañía y zoológicos*. Curso de Extensión Universitaria. Córdoba: Universidad de Córdoba; 2003: 53-61.
13. Testa J. *The globalization of web of science: 2005-2010. Editorial development & publisher relations*. Thomson Reuters; 2011.
14. Baumans V. Science-based assessment of animal welfare: laboratory animals. *Rev Sci Tech* 2005; 24(2): 503- 513.
15. Pérez G. Fundamentos del trabajo con animales de laboratorio en proyectos de investigación. *Revista del Hospital J.M Ramos Mejía* 2007; 12(3).

Recibido: 18 de noviembre de 2013

Aceptado: 10 de enero de 2014