

De La Salle



Universidad  
La Salle®

<http://www.ci.ulsal.mx/revista>



REVISTA DEL CENTRO  
DE INVESTIGACIÓN



## TEMATICA: CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS

- Ciclohexanona y Monometilados
- Metodología del Supertargeting
- Aminación y Eritromicilamina
- Obtención de Melatoninas
- Mamografía y Cáncer
- Código Genético





*Revista  
del Centro de  
Investigación*

**UNIVERSIDAD LA SALLE**



*ISSN 1665-8612  
(publicación electrónica)*

## Nuestros autores

- **Martha Buschbeck.**  
*QFB (ULSA), Estudiante de la Maestría en Ciencias Químicas (Química Orgánica) (UNAM, México).*
- **Gabriel Eduardo Cuevas González Bravo.**  
*QFB (ULSA), Maestría en Ciencias Químicas (Química Orgánica) (UNAM) y Doctor en Ciencias Químicas (CINVESTAV). Miembro del SNI (Nivel: 2).*
- **Rodolfo Aguilar Escalante.**  
*Ingeniería Química (ESIQIE-IPN) y Maestría en Ingeniería Química (ESIQIE-IPN).*
- **María Concepción Fortes Rivas.**  
*Ingeniería Química (ULSA).*
- **Xavier Bacha Álvarez.**  
*Ingeniería Química (ULSA).*
- **J. Rubén Gómez Castellanos.**  
*QFB (ULSA) y MSc Drug Discovery (THE SCHOOL OF PHARMACY, UNIVERSITY OF LONDON, UK).*
- **Gustavo A. Madrid Sánchez.**  
*Química (UAEM), Maestría en Química (UNAM) y Doctorado en Ciencias Químicas (UNAM).*
- **Carlos Armando Zepeda Velázquez.**  
*QFB (ULSA). Maestría en Ciencias Químicas (UNAM).*
- **Alfonso Sebastián Lira Rocha.**  
*QFB (UANM-X), Maestría en Ciencias Químicas, opción Farmacia (UNAM) y Doctorado en Ciencias Químicas (UNAM).*
- **Núria Maciá Antolinez.**  
*Ingeniería Técnica en Informática de Sistemas, Ingeniería Informática, Estudiante de doctorado en Ingeniería en Informática, (Todo en UNIVERSITAT RAMON LLULL, España).*
- **Ester Bernardó Mansilla.**  
*Ingeniera Técnica de Telecomunicaciones, Ingeniera en Electrónica, Doctorado en Ingeniería en Informática (Todo en UNIVERSITAT RAMON LLULL, España).*
- **Fumiyoshi Watanabe.**  
*QFB (ULSA).*
- **Michelle Robles.**  
*QFB (ULSA).*
- **José A. García.**  
*QFB (ULSA) y Doctor en Ciencias (UNAM). Miembro del SNI (nivel: candidato).*
- **Silvia Lozano.**  
*Ingeniería en Computación (ITAM), Computer Science Engineer (Arizona State University, EE. UU.), Maestría en Dirección Internacional (ITAM) y Candidato Doctoral (CARDIFF UNIVERSITY, U.K).*
- **Robert E. Morgan.**  
*Bachelor of Science in Economy (CARDIFF UNIVERSITY, U.K.), PhD (CARDIFF UNIVERSITY, U.K.) and Visiting Scholar (INSEAD).*
- **Mathew J. Robson.**  
*Bachelor of Science (SWANSEA UNIVERSITY, U.K.), PhD (CARDIFF UNIVERSITY, U.K.).*
- **Jaime Uribe Cortez.**  
*Lic. en Sociología (UAM-A), M. en C. Sociales (FLACSO) y Mtro. en Docencia y Administración de Educación Superior (COLPOS)*
- **Aracelly Godoy Bustos.**  
*Lic. en Serv. Soc. (UNIV. DE CONCEPCIÓN, Chile) y Magister en Trabajo Social y Políticas Sociales (UNIV. DE CONCEPCIÓN, Chile).*
- **Isis Chamblás García**  
*Magister en Educación para el Trabajo Social (UNIVERSIDAD CATÓLICA DE AMÉRICA, EE.UU.).*

## REVISTA DEL CENTRO DE INVESTIGACIÓN VOL. 7. NÚM. 28

**Distribución y publicación:** Dirección de Posgrado e Investigación de la Universidad La Salle

**Dirección:** Esther Vargas Medina  
**Coordinación Editorial:** Felipe Gaytán Alcalá  
**Diseño y Elaboración:** Saracelly Gómez Ballesteros  
**Apoyo Técnico:** María Concepción Fortes Rivas  
**Corrección de Estilo y Cuidado Editorial:** Mario J. Salgado Ruelas (ILCE).  
**Asesoría Legal:** Verónica Bátiz Álvarez  
**Coordinador Temático:** M. en C. Rodolfo Antonio Aguilar Escalante  
**Especialistas Temáticos:** José Sámano Castillo (UNAM) y Luis Arturo Rivas Tovar (IPN-GIO)

### Correspondencia:

Revista del Centro de Investigación.  
Dirección de Posgrado e Investigación.  
Benjamín Franklin # 47, Col. Hipódromo Condesa, México, D.F. C.P. 06140.  
Tel. 5278 95 00 Ext. 2386, 2388  
Fax. 5515 7631  
E-Mail: [revista@ci.ulsal.mx](mailto:revista@ci.ulsal.mx)  
<http://www.ci.ulsal.mx/revista>

Publicación Electrónica, impresión de 30 ejemplares para Resguardo Bibliográfico.

Reservado todos los derechos Posgrado e Investigación de la Universidad La Salle. Reserva para el uso exclusivo del título Núm. 04-2002-052810271000-102, ante la Dirección General de Derechos de Autor, certificado de solicitud de título Núm. 7960 y certificado de contenido Núm. 5638. ISSN 1665-8612.  
Los artículos firmados son responsabilidad exclusiva de los autores.  
El logotipo y la denominación de la Universidad La Salle son marcas registradas.

Publicación indizada en:

CLASE ( Citas Latinoamericanas en Ciencias Sociales y Humanidades), de la DGB-UNAM. Para consultas: [http://132.248.9.1:8991/F/-/?func=find-b-0&local\\_base=CLA01](http://132.248.9.1:8991/F/-/?func=find-b-0&local_base=CLA01) ó <http://www.dgbiblio.unam.mx/mapa.htm>  
IRESIE (Índice de revistas de Educación Superior e Investigación Educativa). Para consultas: <http://www.unam.mx/cesu/iresie>  
LATINDEX (Directorio de Publicaciones Científicas seriadas de América Latina, el Caribe, España y Portugal). Para consultas: <http://www.latindex.unam.mx>  
CATMEX (Catálogo comentado de Revistas Mexicanas sobre Educación Superior e Investigación Educativa) Prox. Edición en CD y vía internet.  
Para consultas: [http://132.248.9.1:8991/F/-/?func=find-b-0&local\\_base=CLA01](http://132.248.9.1:8991/F/-/?func=find-b-0&local_base=CLA01)  
Red ALyC (Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal).  
Para consultas: <http://redalyc.uaemex.mx/> ó <http://www.redalyc.com>



Dirección de Posgrado e Investigación

REVISTA DEL CENTRO DE INVESTIGACIÓN  
UNIVERSIDAD LA SALLE

Vol. 7, Núm. 28 JULIO-DICIEMBRE DE 2007

**ÍNDICE DE CONTENIDO**

**TEMÁTICA: CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS**

**Artículos de Investigación**

Estudio riguroso de la superficie de energía potencial de la ciclohexanona y sus derivados monometilados.	5-22	<i>Martha Buschbeck Gabriel Cuevas</i>
Diseño de una red de intercambio de calor utilizando la metodología supertargeting del punto de pliegue.	23-40	<i>Xavier Bacha Álvarez María Concepción Fortes Rivas Rodolfo A. Aguilar Escalante</i>
La aminación reductiva sobre eritromicina como ruta alternativa para la obtención de eritromicilamina, intermediario en la síntesis de diritromicina.	41-48	<i>J. Rubén Gómez Castellanos Gustavo A. Madrid Sánchez</i>
Obtención de Derivados 1-N-Sustituídos de Melatonina.	49-68	<i>Carlos Armando Zepeda Velázquez Alfonso Lira</i>
Métricas de complejidad para la transformación del problema de la detección de cáncer basado en mamografías.	69-92	<i>Núria Maciá Antolínez Ester Bernadó Mansillas</i>

**Revisión temática**

Sobre el origen del código Genético.	93-110	<i>Fumiyoshi Watanabe Michelle Robles José A. García</i>
--------------------------------------	--------	--

**SECCIÓN NO TEMÁTICA**

**Artículo de Investigación**

The Born Global phenomenon in Mexico: A bright start for technology intensive start-ups.	111-122	<i>Silvia Lozano Robert E. Morgan Mathew Robson</i>
--	---------	---

**Ensayo**

La Organización de las instituciones de educación superior: la relación entre las instituciones educativas y los sistemas administrativos en América Latina.	123-131	<i>Jaime Uribe Cortez</i>
--	---------	---------------------------

**Nota metodológica**

Calidad de vida y política habitacional "La Realidad de <i>los con techo propio</i> ": familias beneficiarias de viviendas sociales sin deuda en la provincia de Concepción – Chile.	133-149	<i>Aracelly Godoy Busto Isis Chamblás García</i>
--	---------	--

Directorio

Criterios de autor

## Editorial

Aprendimos que mirar el mundo es algo más que estar inmóviles viendo pasar los acontecimientos. Mirar el mundo es transformarlo, hacerlo viable y explicar lo que acontece en su interior. Pero la vieja hermenéutica nos enseña algo más: la transformación no aplica exclusivamente a lo externo. Al observarlo y explicarlo también damos cuenta de cómo nosotros modificamos nuestra mirada, de cómo pensamos y reconstruimos de manera heurística ese mundo que no nos es ajeno, que por el contrario, somos parte intrínseca de él.

A lo largo de 14 años la *Revista del Centro de Investigación. Universidad La Salle (RCI)* ha sido un espacio público para el debate y la reflexión de los trabajos de investigación que diversos académicos (propios y externos) han desarrollado en sus disciplinas. Durante este tiempo construimos una ventana para vislumbrar y comprender los cambios del entorno que al final se convirtieron en 6 grandes áreas de conocimiento (ciencias exactas y naturales; ingenierías y tecnologías; educación y humanidades; ciencias sociales y administrativas; ciencias de la salud y; ciencias y artes para el diseño). Cada artículo de investigación publicado ha dado cuenta de las complejas y distintas transformaciones.

En consecuencia, a partir de este año, el equipo editorial emprendió un ejercicio autocrítico de evaluación y mejora (dirían los expertos, un ejercicio de observar cómo observamos). La tarea no ha sido fácil y el proceso aún continúa.

Entre las reformas emprendidas este año destacan las siguientes:

En primer lugar, la integración de un nuevo comité editorial. Se definieron las funciones de director y coordinador editorial, junto con otras áreas como diseño, corrección y apoyo y difusión. Además, se instauró el Consejo Editorial Internacional integrado por diversos académicos de instituciones de prestigio nacional e internacional tales como la Universidad de Lecce (Italia), la Universitat Ramon Llull (España), el Instituto Politécnico Nacional a través del CINVESTAV, la Universidad del Valle de Atemajac, la Universidad Nacional Autónoma de México, la Universidad Autónoma del Estado de México, Keck Graduate Institute (EUA), Universidad Autónoma Metropolitana — Iztapalapa y la Universidad Anáhuac.

Posteriormente se conformó una sólida cartera de árbitros con académicos expertos en diversas disciplinas, asegurando que cada uno de los artículos atienda el rigor teórico y metodológico que exige la comunidad científica.

Un tercer cambio editorial fue el definir criterios diferenciados (y formatos) de dictaminación acorde al tipo de texto: artículo de investigación, ensayo, nota crítica y revisión temática. La definición por tipo de texto evita arbitrar los textos bajo un único criterio. Junto a ello se estableció una nueva sección denominada notas metodológicas cuya finalidad es abrir la discusión e innovación de esquemas metodológicos antes que centrar la atención sólo en los resultados de investigación.

Otra de las reformas emprendidas fue alcanzar un mayor impacto en la difusión, aspecto crucial para cualquier publicación. En este año se inició una campaña de difusión y publicidad de la revista entre la comunidad universitaria de la Universidad La Salle y, por supuesto, en otros espacios universitarios. Redescubrimos el potencial de las redes y base de datos disponibles en la Web. Ahora, la RCI forma parte de distintas redes nacionales e internacionales, entre las que destacan REDALyC, DOAJ, LATINDEX, IRESIE, CATMEX, CLASE.

Simultáneamente a la indización en diversas redes y base de datos, se lleva a cabo la actualización de la página Web de la Revista, no sólo en el diseño, también en sus contenidos y en la búsqueda de hacer el acceso al portal lo más amable a los lectores que navegan en ella.

Por último, memoria y olvido son dos elementos que definen la historia de las personas y las instituciones. Según Umberto Eco, la memoria no es retener todos los acontecimientos sino seleccionar algunos para recordar y olvidar el resto: es necesario olvidar cosas para recordar otras y, hay que recordar lo que debemos olvidar para habilitar la memoria. La revista ha construido su memoria de distinta manera. Impresa en papel durante siete años dio un salto cualitativo al transitar a un formato digital. La historia estaba dividida en dos momentos y en dos formatos distintos. Superar la memoria bifronte representó una tarea ardua, cuando no tediosa. Se comenzó por pasar los archivos de papel (artículos, ensayos, formatos, etc.) a archivos electrónicos. El resultado hoy lo tenemos a la mano: 28 números de la revista editada en formato electrónico al alcance de todas las personas interesadas en consultar su acervo.

El equipo editorial hace llegar a los lectores de este número 28, algo más que los artículos y ensayos de investigación seleccionados para tal número. Entrega una propuesta de renovación paulatina de todo su proceso editorial. Aún cuando no podemos denominarla Nueva Época, si podemos señalar nuestro compromiso por seguir siendo un referente importante en la difusión del conocimiento de la comunidad académica.

**Dr. Felipe Gaytán Alcalá**  
**Coordinador Editorial**

# *Estudio riguroso de la superficie de energía potencial de la ciclohexanona y sus derivados monometilados*

Martha Buschbeck<sup>1</sup> y Gabriel Cuevas<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Escuela de Ciencias Químicas. Universidad La Salle.

E mail: [mebuschbeck@yahoo.de](mailto:mebuschbeck@yahoo.de)

<sup>2</sup> Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.

E mail: [gccgb@servidor.unam.mx](mailto:gccgb@servidor.unam.mx)

Recibido: Mayo 31, 2007. Aceptado: Julio 12 2007

## RESUMEN

El proceso de inversión de la ciclohexanona y la 4-metilciclohexanona muestran una superficie de energía potencial similar, controlada por los metilenos de las posiciones 2 y 6, mientras que la topomerización está suprimida. La 2 y la 3-metilciclohexanona muestran superficies controladas de igual manera por los metilenos de las posiciones 2 y 6 y presentan un proceso de topomerización complejo. Debido a la baja energía de los estados estacionarios, los diferentes métodos teóricos muestran dificultad para ubicar y describir estados estacionarios, por lo que deben ser revisados. Los resultados de energías conformacionales y energías de inversión calculadas concuerdan satisfactoriamente con los resultados experimentales reportados en la literatura.

*Palabras clave: topomerización, ciclohexanona, superficie de energía, energía.*

## ABSTRACT

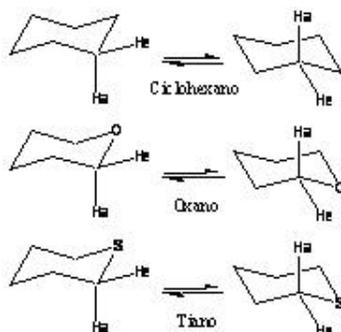
Inversion process of cyclohexanon and 4-methylcyclohexanon show a similar potential energy surface controlled by methylenes of positions 2 and 6, while topomerization is suppressed. 2 and 3-methylcyclohexanon show controlled surfaces likewise controlled by methylenes of positions 2 and 6 and show a complex topomerization process. Given the low energy of stationary states, diverse theoretical methods show difficulty to locate and describe stationary states; thus, they have to be reviewed. Results of conformational energies and calculated inversion energies satisfactorily match the experimental results reported in the literature.

*Key words: topomerization, cyclohexanon, energy superficie, energy.*

## INTRODUCCIÓN

Las moléculas no son, por lo general, estructuras planas e inmóviles como se concluye a partir de los dibujos que se suelen hacer de ellas. Son especies tridimensionales en donde los modos normales de vibración se encuentran activos debido al efecto de la temperatura. Así, los enlaces giran continuamente y ése es el campo que aborda el análisis conformacional, eje central de la presente comunicación; ya que los diferentes isómeros ocasionados por el giro de los enlaces sencillos tienen asociado un valor de energía. El análisis conformacional se ocupa del estudio de los diferentes arreglos de las moléculas originados en el giro de enlaces sencillos.

Un caso especialmente relevante para el desarrollo del análisis conformacional son los anillos de seis miembros, como el ciclohexano, oxano, tiano, etc., (esquema 1), que se caracterizan porque sus energías de inversión son elevadas respecto a anillos de otros tamaños y por lo tanto se les puede estudiar de forma tanto experimental como teórica.



**Esquema 1. Inversión en algunos heterociclos de seis miembros.**

El ciclohexano, de simetría  $D_{3d}$  tiene dos conjuntos de átomos de hidrógeno geoméricamente diferentes. Un conjunto de ellos es paralelo al eje  $S_6$  y se le denomina hidrógenos axiales y el otro conjunto se ubica en el “ecuador de la molécula” y se les denomina ecuatoriales. Cuando se produce la inversión, varios de los enlaces sencillos C-C de la molécula giran y los enlaces axiales adoptan la posición ecuatorial mientras que los ecuatoriales pasan a ser axiales. Esto sucede en el ciclohexano con una frecuencia de unas 100,000 veces por segundo a temperatura ambiente. [1]

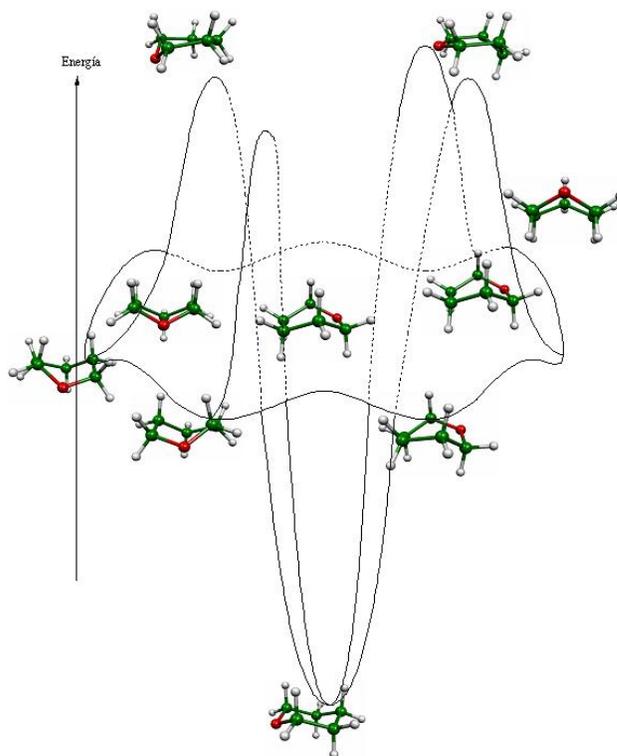
La inversión de una molécula es un mecanismo conformacional caracterizado por un cambio de signo en cada uno de los ángulos de torsión que la conforman y el proceso se compone de varias etapas que determinan el progreso de dicha inversión, en las que participan estructuras de inversión. Existen también estructuras intermedias, llamadas topómeros, que sufren intercambio en la posición de enlaces idénticos y que generan el proceso de topomerización. La topomerización de una molécula se distingue por convertir a dicha molécula en otra que es superponible con la molécula original, pero en la cual dos o más átomos o ligantes han intercambiado lugares. [2]

La conformación silla del anillo de seis miembros (esquema 1) para el ciclohexano es lo suficientemente estable debido a que la tensión angular es nula por mantener un valor tetraédrico en sus ángulos, haciéndola muy abundante en la naturaleza, y es debido a su movilidad conformacional que se observa la inversión. [2] Este proceso se ha establecido mediante numerosos estudios de resonancia magnética nuclear dinámica y espectroscopía infrarroja, así como cálculos de campos de fuerza. En 1985, en un estudio basado en mecánica molecular llevado a cabo por Kolossvary y Guida, [3] se hizo evidente que la inversión es un proceso independiente de la topomerización, involucrando varios pasos intermedios, produciéndose primero un máximo energético con conformación de media silla que, en un segundo paso isoenergético, con el primero la invierte. [4]

La importancia de la descripción del proceso de inversión para este primer sistema anular radica en que ha servido como base para el estudio de otros anillos de seis miembros con diferentes sustituyentes, cuya conformación influye en diversos fenómenos de la química orgánica y bioorgánica relacionados con mecanismos de reacción y procesos de reconocimiento molecular. [4]

En los libros de texto de análisis conformacional se suele presentar el proceso de inversión de este tipo de anillos indicando la existencia de un intermediario en el proceso

al que se le llama bote torcido. También el proceso describe la existencia de botes y semisillas, que son requeridas para establecer el mecanismo de inversión. En el esquema 2 se muestran algunos conformeros análogos al del ciclohexano cuando un metileno se sustituye por oxígeno.



**Esquema 2. Proceso de inversión-topomerización del oxano. [4]**

Debido a que se puede demostrar que el mecanismo de inversión está sujeto a los mismos principios a los que están sujetos los mecanismos de reacción, es posible describirlos en forma rigurosa, por lo que es necesario describir los dos mínimos energéticos asociados a cada estado de transición. Ésta es la razón del por qué los esquemas descritos en los textos comunes de análisis conformacional son imprecisos. [1,2]

Como parte del estudio de las propiedades conformacionales de los anillos base de los carbohidratos, recientemente se describió en forma rigurosa la superficie de energía potencial del ciclohexano, oxano, tiano, [4,5] y su correspondiente sulfona. [6] Una superficie de energía potencial está definida por tres ejes; dos de ellos formados por coordenadas de variables termodinámicas independientes denominadas grados de libertad y el otro por una variable dependiente que representa la energía total de la molécula.

Al parecer el comportamiento conformacional es similar entre los anillos de seis miembros aunque hay aspectos que aún no se conocen bien, como los factores que estabilizan ciertos estados de transición. El contribuir al conocimiento de estos factores es el objeto del presente artículo, por lo que se aborda un sistema carbocíclico, la ciclohexanona, que es un compuesto cíclico de seis miembros con un grupo carbonilo y que tiene fórmula molecular  $C_6H_{10}O$ . La conformación más estable de este sistema es la silla que presenta el ángulo C-C(O)-C de  $115.3^\circ$ , [7] debido a la hibridación  $sp^2$  del carbonilo. Se ha calculado que el conformero bote torcido de la ciclohexanona tiene una energía de 2.72 kcal/mol mayor que la de la silla y que la energía de activación

experimental para la inversión es de 4.0 kcal/mol, [8] que es considerablemente menor que la del ciclohexano, cuya energía de activación es de alrededor de 10.5 kcal/mol. [9]

A pesar de la relevancia del estudio de este compuesto por ser clave en el desarrollo del análisis conformacional y por servir como punto de referencia para otros compuestos, [8] hasta la fecha no se han establecido los confórmeros implicados en el proceso de inversión para la ciclohexanona ni para sus tres derivados monometilados, por lo que tampoco se conoce el cambio energético de las moléculas durante las diferentes etapas del proceso. Por esta razón, en el presente trabajo se estudió de manera rigurosa la superficie de energía potencial del proceso de inversión de la ciclohexanona y de los isómeros 2-, 3- y 4-metilciclohexanona.

Un aspecto que vale la pena destacar con fines aclarativos es el hecho de que muchas de las conformaciones que puede adquirir una molécula no corresponden a mínimos energéticos, y aquellos que sí lo son se denominan isómeros conformacionales o confórmeros. Un isómero conformacional es un tipo de estereoisómero (isómeros de constitución idéntica, pero que se diferencian en el arreglo de sus átomos en el espacio) que difiere en su o sus ángulos de torsión. [2] En términos de la conformación o conformaciones de las moléculas, es posible interpretar o predecir sus propiedades físicas y químicas, así como su contenido energético. [2] A este estudio se le conoce como análisis conformacional.

La química computacional permite analizar los mecanismos conformacionales a través de las propiedades electrónicas de los estados de transición, pues dado que son estados estacionarios en la superficie de energía potencial, es posible abordarlos en forma similar a los mínimos, lo que la hace una herramienta fundamental.

## METODOLOGÍA

Para determinar la secuencia y/o secuencias posibles de los procesos completos de inversión y de topomerización y realizar una descripción precisa de la geometría y energía asociadas a cada estado estacionario de estos sistemas, se realizó la optimización geométrica de los principales confórmeros de cada compuesto, seguido del análisis de los modos normales de vibración y la obtención de la energía total de cada uno de dichos confórmeros buscando todos los estados de transición, así como mínimos energéticos involucrados en dichos procesos a través de las coordenadas intrínsecas de reacción (IRC, por sus siglas en inglés), utilizando el funcional de intercambio de Becke y el funcional de correlación de Lee-Yang-Parr ajustado por una ecuación de 3 parámetros (B3LYP). En algunos casos se recurrió al método MP2 (operador de perturbación Möller-Plesset, denotado como la teoría MPn). Para ambos casos se empleó la base 6-31G(d,p), que es una base doble  $\xi$  de valencia dividida que incluye polarización en los átomos pesados y ligeros. [10]

Con base en los principales arreglos conformacionales para los estados de transición (semisilla, bote y bote torcido) y para mínimos energéticos (silla y bote torcido) de la ciclohexanona, se buscó el arreglo más próximo a éstos con el visualizador *Gauss-View*, [11] y se optimizaron todos los estados de transición pertinentes para cada sistema; se calculó la energía total de cada confórmero, así como sus frecuencias vibracionales verificando que correspondieran, ya sea a estados de transición (puntos de silla con una frecuencia imaginaria) o a mínimos energéticos (índice de punto crítico igual a cero).

Posteriormente, se procedió a interconectar a cada estado de transición con sus dos correspondientes mínimos energéticos a través del cálculo de las IRC. Éstas definen puntos sobre las coordenadas de reacción en función de la longitud de la curva hasta dicho punto y el ángulo que forma la tangente a ese punto con respecto al eje X en la superficie. Para este cálculo se definió un número de puntos en cada dirección de la

trayectoria de reacción, que no siempre coincide con el mínimo energético en cada lado de ésta, de modo que al terminar el cálculo de IRC se optimizó la estructura buscando un mínimo energético en la superficie y verificando su naturaleza por medio del cálculo de frecuencias (cero frecuencias imaginarias para puntos de mínima energía).

Finalmente, se realizó la interconexión de cada uno de los estados estacionarios procesados para establecer la superficie de potencial que describe a cada sistema. Para la obtención de las propiedades moleculares y coordenadas de reacción se ocupó el programa de química computacional *Gaussian 94*[12] y/o *Gaussian 03*. [13]

Para conseguir todos los resultados que se presentan en este trabajo se utilizaron tres computadoras: estación de trabajo ocupada para visualización tipo  $O_2$  con procesador *MIPS R5000*, estación de trabajo ocupada para procesamiento de cálculos tipo *Origin 200* con cuatro procesadores *MIPS R12000*, y dos estaciones de trabajo ocupadas para procesamiento de cálculos tipo *Altix 350* con dos procesadores *Itanium 2* cada una.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### a. ciclohexanona

Para el proceso de inversión topomerización de la ciclohexanona se encontraron tres estados de transición diferentes (fig. 1), de los cuales, las semisillas 2 y 6 son parte del proceso de inversión y el bote 4 pertenece al proceso de topomerización. Estos estados estacionarios se muestran en la figura 1.

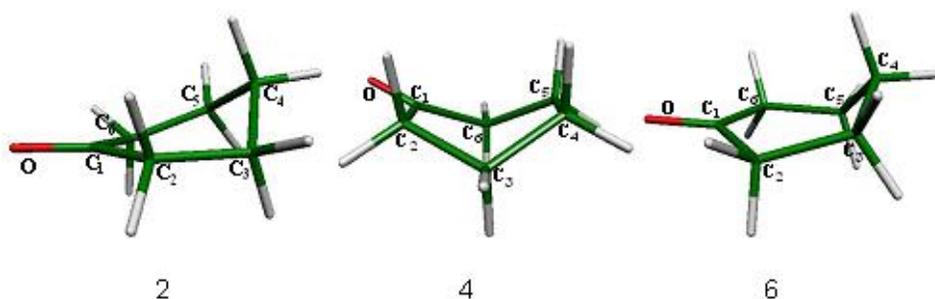


Figura 1. Estados de transición semisilla 2, bote 4 y semisilla 6 de la ciclohexanona.

Asimismo existen tres mínimos energéticos en el proceso, la silla 1 que es idéntica a la silla 7 y dos botes torcidos (3 y 5) que están interconectados por el bote 4. Los cuatro mínimos en la superficie se presentan en la figura 2.

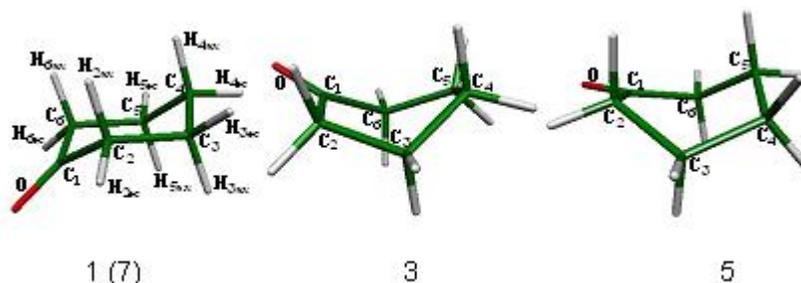
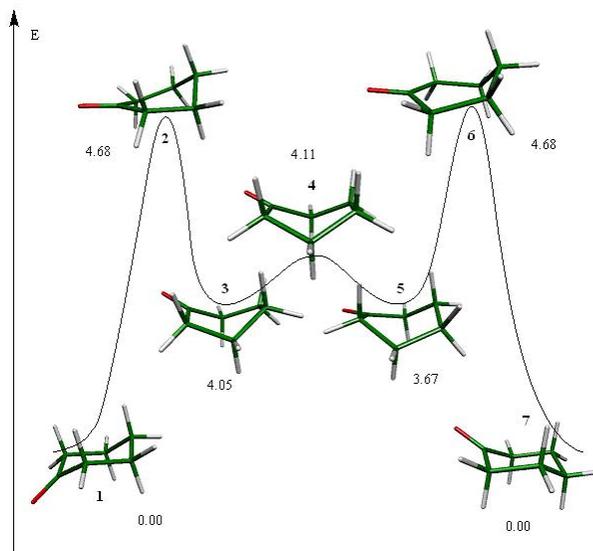


Figura 2. Confórmeros silla 1 (7) y botes torcidos 3 y 5

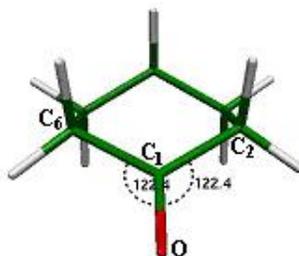
Como resultado de los estados estacionarios ubicados, se preparó el esquema 3 en donde se presenta la inversión de la ciclohexanona.



**Esquema 3. Proceso de inversión de la ciclohexanona y diferencias de energía (kcal/mol) con respecto al conformero de mínima energía.**

La silla 1 tiene una energía potencial de  $-309.90523$  Hartrees y es el arreglo conformacional más estable para esta molécula, por lo que este valor de energía será utilizado para calcular la diferencia energética ( $\Delta E$ ) de todos los conformeros asociados a este sistema (véase esquema 3).

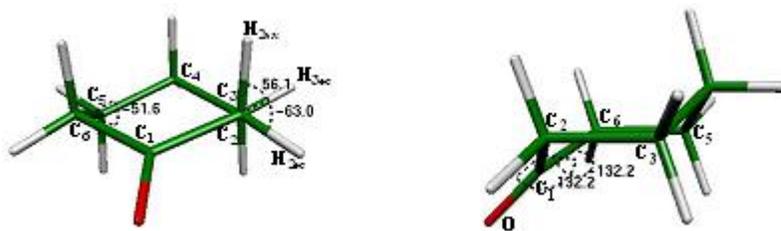
Los ángulos que forma el grupo carbonilo en este conformero son  $O-C_1-C_6 = 122.4^\circ$  y  $O-C_1-C_2 = 122.4^\circ$ , valores muy cercanos a los  $120^\circ$ , que normalmente se presentan en la hibridación  $sp^2$  del carbonilo y son de igual magnitud por tratarse de una molécula simétrica (fig. 3).



**Figura 3. Ángulos de valencia  $O-C_1-C_6 = 122.4^\circ$  y  $O-C_1-C_2 = 122.4^\circ$  del grupo carbonilo del conformero silla 1 de la ciclohexanona.**

En el caso del ciclohexano, debido a la tensión anular, los ángulos de torsión para los hidrógenos del anillo sufren una desviación pequeña con respecto a los  $60^\circ$  óptimos que se observan en el propano, [14] reportándose ángulos de torsión  $H_{ec}-C-C-H_{ax} = 54.9^\circ$ ,  $H_{ec}-C-C-H_{ec} = 65.1^\circ$  y  $C-C-C-C = 54.9^\circ$ . En el caso de la ciclohexanona, se espera una desviación aún mayor, originada por la hibridación  $sp^2$  del grupo carbonilo encontrándose los ángulos de torsión  $H_{3ec}-C_3-C_2-H_{2ax} = 56.1^\circ$ ,  $H_{3ec}-C_3-C_2-H_{2ec} = -63.0^\circ$ ,  $C_4-C_5-C_6-C_1 = -51.6^\circ$ . En estos datos, se observa que el grupo carbonilo obliga al ángulo de torsión formado por los carbonos  $C_4-C_5-C_6-C_1$  a cerrarse. En un centro tetraédrico, cuando se cierra el ángulo  $C-C-C-C$ , obliga a la apertura del ángulo formado por los hidrógenos axial y ecuatorial enlazados a carbonos adyacentes con el ángulo de torsión  $H_{3ec}-C_3-C_2-H_{2ax}$ ; que a su vez hace que el ángulo de torsión entre hidrógenos ecuatoriales  $H_{3ec}-C_3-C_2-H_{2ec}$  se cierre y así quedan alternados los cambios en la magnitud de estos ángulos.

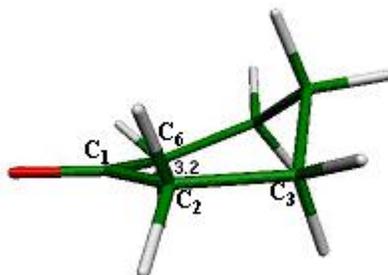
Algunos ángulos de torsión formados por átomos que cambian notablemente su arreglo geométrico durante el primer proceso conformacional para la inversión en este sistema son  $O-C_1-C_2-C_3 = 132.2^\circ$  y  $O-C_1-C_6-C_5 = -132.2^\circ$ , los cuales muestran la simetría de la silla 1 (fig. 4).



**Figura 4. Ángulos de torsión  $H_{3ec}-C_3-C_2-H_{2ax} = 56.1^\circ$ ,  $H_{3ec}-C_3-C_2-H_{2ec} = -63.0^\circ$ ,  $C_4-C_5-C_6-C_1 = -51.6^\circ$ ,  $O-C_1-C_2-C_3 = 132.2^\circ$  y  $O-C_1-C_6-C_5 = 132.2^\circ$  del conformero silla 1 de la ciclohexanona.**

En esta superficie de energía potencial existe un estado estacionario a 4.68 kcal/mol por arriba de la silla, que corresponde a la semisilla 2 (fig. 5). Los datos que se han obtenido de manera experimental establecen una energía de inversión de 4.0 kcal/mol, [8] valor próximo al obtenido en el presente trabajo.

Normalmente, los estados de transición de inversión presentan un segmento aplanado como se observa en el ángulo de torsión  $C_6-C_1-C_2-C_3 = 3.2^\circ$ , donde estos átomos se ubican en el plano de la molécula.



**Figura 5. Ángulo de torsión  $C_6-C_1-C_2-C_3 = 3.2^\circ$  del conformero semisilla 2 de la ciclohexanona.**

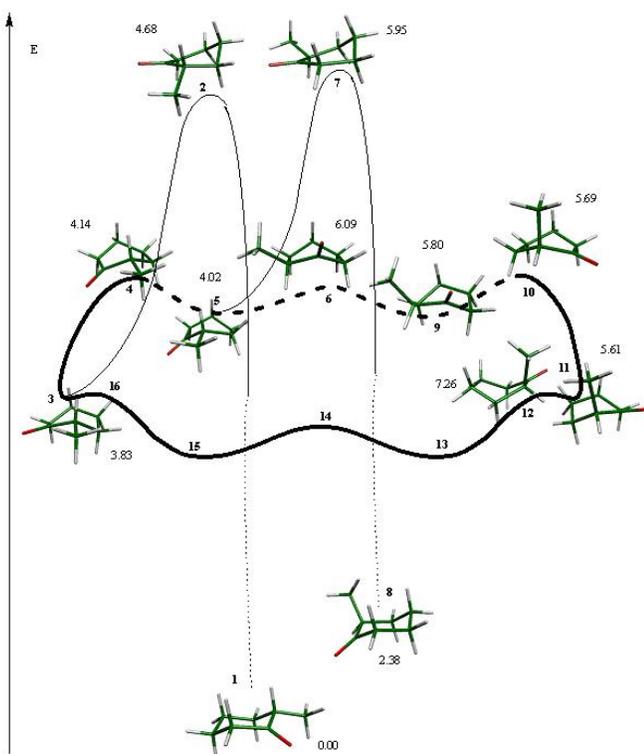
La frecuencia imaginaria de este estado de transición es de  $-102.79 \text{ cm}^{-1}$  en donde el grupo que controla la inversión es el metileno  $C_6$  con vibración por arriba y abajo del plano, lo que obliga a la redistribución del resto de los átomos de la molécula en sentido opuesto, de tal manera que si  $C_6$  se dirige hacia abajo del plano, los dos carbonos adyacentes lo hacen hacia arriba para generar un bote torcido. De suceder lo opuesto el sistema evoluciona para generar la silla 1 ya descrita.

La secuencia que siguen los conformeros y estados de transición en el proceso de inversión de la ciclohexanona es: la silla 1 que es el mínimo global del sistema, continuado por el estado de transición que promueve la inversión del ciclo, la semisilla 2, que conduce a un bote torcido que es un mínimo en la superficie y forma parte del proceso de topomerización y el cual está conectado a otro bote torcido (5) a través de un estado de transición, el bote 4. Finalmente el bote torcido 5 lleva a otro estado de transición de inversión que conecta con la silla 7, que es el conformero invertido de la silla

Las diferencias energéticas con respecto al mínimo energético del sistema, la silla 1, para todos los conformeros que componen el proceso se muestran en el esquema 3.

## b. 2-metilciclohexanona

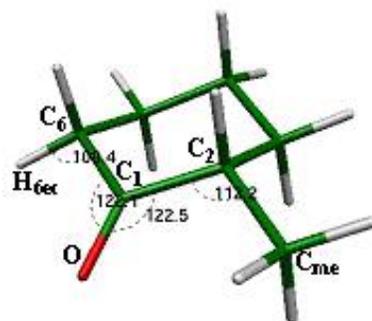
En el esquema 4 se presenta la inversión topomerización de la 2-metilciclohexanona. La silla en la que el grupo metilo se localiza en posición ecuatorial es el mínimo global, siendo el confórmero axial 2.38 kcal/mol menos estable al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d,p). Algunos resultados experimentales publicados indican que la preferencia conformacional de la 2-metilciclohexanona es de 1.58, [15] 2.16, [16] 1.57, [17] 1.8 [18] y 1.33 [19] kcal/mol y los resultados reportados en la literatura obtenidos por métodos de mecánica molecular y *ab initio* son de 2.92 y 2.38 respectivamente, [15] por lo que el valor encontrado en el presente trabajo está en concordancia con publicaciones anteriores.



**Esquema 4. Proceso de inversión topomerización de la 2-metilciclohexanona y diferencias de energía (kcal/mol) con respecto al confórmero de mínima energía.**

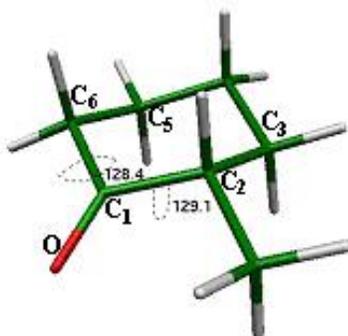
La energía resultante del cálculo de energías a nivel B3LYP para el confórmero silla ecuatorial de la 2-metilciclohexanona tiene un valor de  $-349.22393$  Hartrees; este valor será utilizado como referencia para la obtención de las diferencias energéticas ( $\Delta E$ ) del resto de los confórmeros que constituyen todas las etapas del proceso, ya que resultó ser el mínimo global del sistema (véase esquema 4).

Los ángulos que forma el grupo carbonilo en este confórmero son  $O-C_1-C_6 = 122.1^\circ$  y  $O-C_1-C_2 = 122.5^\circ$ , valores muy cercanos a los  $120^\circ$  que se presenta normalmente en la hibridación  $sp^2$  del carbonilo (fig. 6). Por otro lado, los ángulos que forman los carbonos adyacentes, es decir, en posición  $\alpha$  al grupo carbonilo, son cercanos al valor del ángulo tetraédrico para los carbonos  $sp^3$  de  $109.2^\circ$  con valores de  $C_1-C_2-C_{me} = 112.2^\circ$  y  $C_1-C_6-H_{6eq} = 108.4^\circ$ , aunque se observa una ligera deformación en la que el ángulo que se forma con el sustituyente metilo es mayor, obligando al ángulo formado por los átomos  $C_1-C_6-H_{6eq}$  a cerrarse; esto debido posiblemente a la presencia del sustituyente, aunado al efecto Thorpe-Ingold, el cual establece que en un carbono tetraédrico, cuando el ángulo entre un par de sustituyentes se distorsiona en un sentido, el ángulo formado por el otro par de sustituyentes se distorsionará de manera opuesta; [20,21] es decir, si un ángulo se abre, el otro deberá cerrarse.



**Figura 6. Ángulos  $O-C_1-C_6 = 122.1^\circ$ ,  $O-C_1-C_2 = 122.5^\circ$ ,  $C_1-C_2-C_{me} = 112.2^\circ$  y  $C_1-C_6-H_{6eq} = 108.4^\circ$  del conformero silla ecuatorial 1 de la 2-metilciclohexanona.**

Los ángulos de torsión formados por los átomos que rigen el proceso de inversión de la silla ecuatorial 1 son  $O-C_1-C_2-C_3 = 129.1^\circ$  y  $O-C_1-C_6-C_5 = -128.4^\circ$  como se muestra en la figura 7.



**Figura 7. Ángulos de torsión  $O-C_1-C_2-C_3 = 129.1^\circ$  y  $O-C_1-C_6-C_5 = -128.4^\circ$  del conformero silla ecuatorial 1 de la 2-metilciclohexanona.**

La silla 1, (con el grupo metilo en posición ecuatorial) es el conformero más estable del sistema y está interconectada por medio de la semisilla 2 (fig. 8) con el conformero de topomerización bote torcido 3; el proceso de topomerización está compuesto por 4 estados de transición, los botes 4, 6, 10 y 12, y por 4 mínimos en la superficie de potencial: los botes torcidos 3, 5, 9 y 11. De estos mínimos energéticos, los botes torcidos 3 y 5 generan los dos estados de transición semisillas 2 y 7, asociados a la inversión del ciclo y que están conectados con las sillas 1 (sustituyente en posición ecuatorial) y 8 (sustituyente en posición axial) respectivamente, como se observa en el esquema 4. Cabe señalar que no todos los conformeros de topomerización esperados pudieron ser calculados al nivel de energía B3LYP/6-31G(d,p), quedando sin interconexión dentro del proceso de topomerización los estados estacionarios 3 y 12.

La inversión de este derivado se lleva a cabo cuando se supera la barrera energética de 4.68 kcal/mol, que es ligeramente mayor que la requerida para la inversión de la ciclohexanona y ésta sucede a través de los estados de transición de inversión semisilla 2 que interconecta a la silla 1 y al bote torcido 3 y de la semisilla 7 que interconecta al bote torcido 5 y a la silla 8 (fig. 8). Es importante hacer notar, según mostraron los modos vibracionales calculados, que son el carbono 2, enlazado al sustituyente metilo, y el carbono 6, los que controlan el proceso de inversión para los casos de ambas semisillas.

Las diferencias de energía con respecto al mínimo global de todos los estados estacionarios que componen el proceso se muestran en el esquema 4.

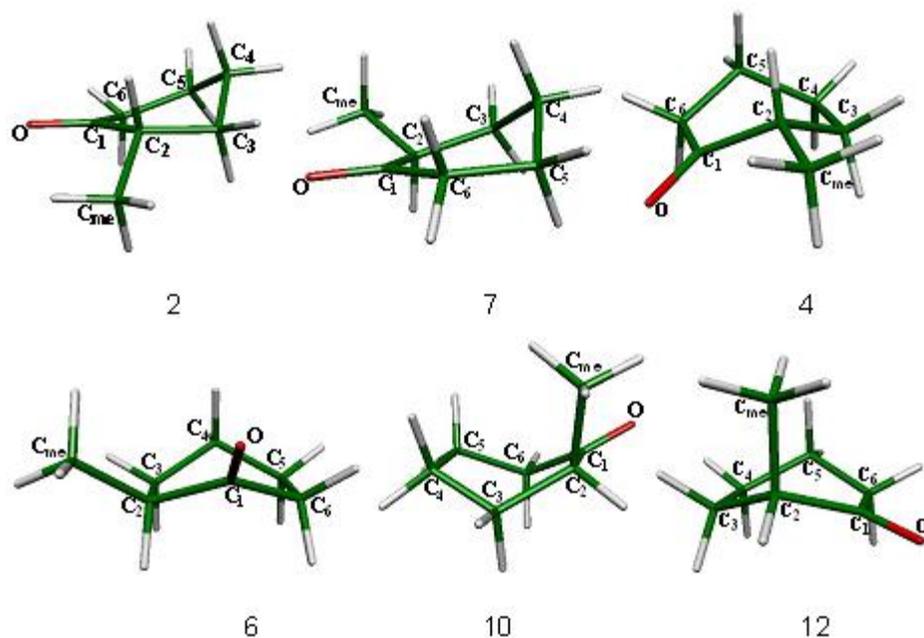


Figura 8. Estados de transición semisillas 2 y 7 y botes 4, 6, 10 y 12 de la 2-metilciclohexanona.

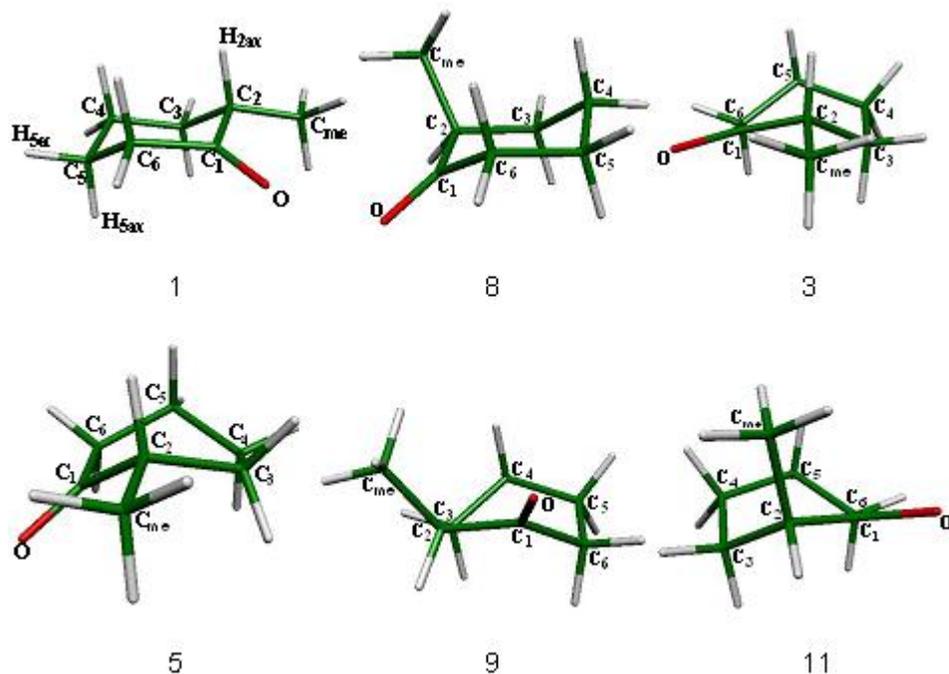


Figura 9. Mínimos en la superficie sillas 1 y 8 y botes torcidos 3, 5, 9 y 11 de la 2-metilciclohexanona.

La silla axial 8, con una energía potencial de  $-349.22014$  Hartrees tiene una  $\Delta E$  de  $2.38$  kcal/mol con respecto al conformero 1. Esta energía está de acuerdo con el valor descrito en la literatura. [15] Una diferencia de  $2.38$  kcal/mol no es despreciable, y equivale a una proporción de entre 95 y 99% del conformero ecuatorial en el equilibrio a una temperatura de  $25^\circ\text{C}$ .



Los conforméros que forman parte del proceso de inversión topomerización de la 3-metilciclohexanona se presentan en las figuras 11 y 12.

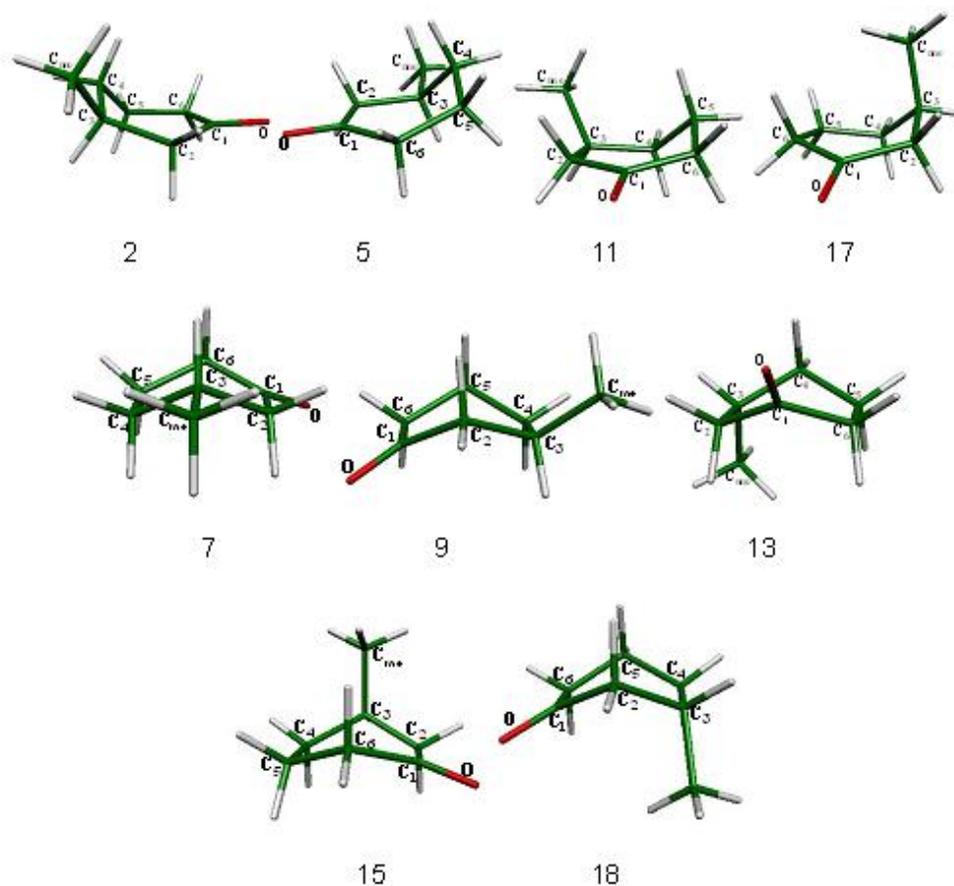


Figura 11. Estados de transición semisillas 2, 5, 11 y 17 y botes 7, 9, 13 (a nivel MP2/6-31G(d,p)), 15 y 18 (a nivel MP2/6-31G(d,p)) de la 3-metilciclohexanona.

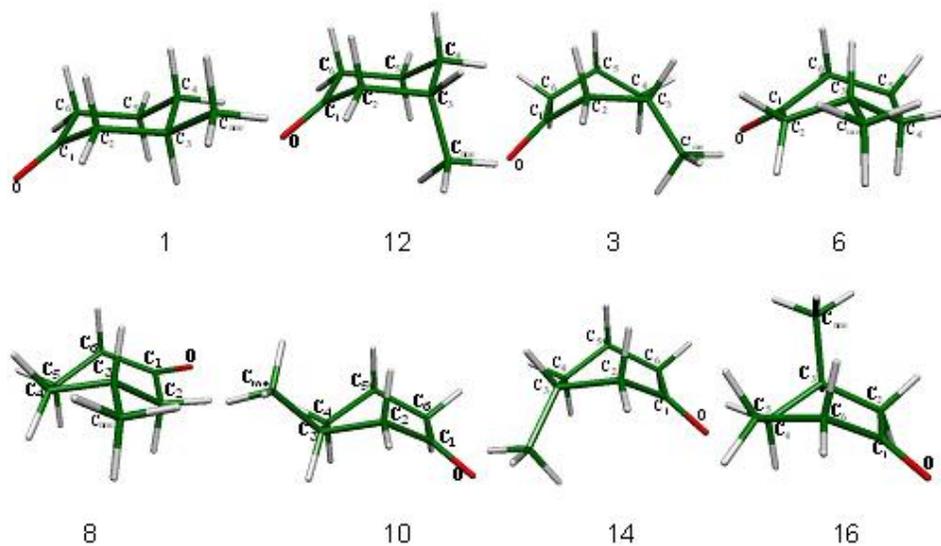


Figura 12. Mínimos en la superficie sillas 1 y 12 y botes torcidos 3, 6, 8, 10, 14 y 16 de la 3-metilciclohexanona.

La silla ecuatorial del conformero 3-metilciclohexanona tiene una energía potencial de  $-349.22331$  Hartrees, valor que será utilizado para obtener la diferencia energética de todos los conformeros que participan en la inversión (véase esquema 5). Los ángulos de torsión que caracterizan a la silla con el sustituyente metilo en posición 3 ecuatorial son  $O-C_1-C_2-C_3 = 131.2^\circ$ ,  $O-C_1-C_6-C_5 = -131.9^\circ$  y  $C_{me}-C_3-C_2-C_1 = 176.7^\circ$ . El ángulo de torsión que forma el oxígeno con respecto a los carbonos  $C_3$  y  $C_5$  es de alrededor de los  $130^\circ$  como se ha observado en los derivados monometilados de la ciclohexanona estudiados en el presente trabajo, debido a la hibridación  $sp^2$  del grupo carbonilo.

Aunado a que los cicloalcanos presentan una tensión angular en la conformación tetraédrica de los carbonos que constituyen el ciclo, es posible que la hibridación  $sp^2$  del carbono  $C_1$  ocasione un cambio en el ángulo torsional del sustituyente metilo con respecto a los hidrógenos unidos al carbono adyacente al metino que lo soporta gracias a una interacción  $\sigma_{C-H} \rightarrow \pi_{C=O}$  entre el hidrógeno axial de la posición dos ( $H_{2ax}$ ) y el carbonilo, observándose los ángulos de torsión  $C_{me}-C_3-C_2-H_{2ax}$  y  $C_{me}-C_3-C_2-H_{2ec}$  con valores de  $-57.6^\circ$  con respecto al hidrógeno axial  $H_{2ax}$ , y de  $60.9^\circ$  con respecto al ecuatorial  $H_{2ec}$  como se observa en la figura 13. Sin embargo, estos valores están dentro del rango que ubica a este metilo en la posición ecuatorial para los conformeros silla en cicloalcanos. [2]

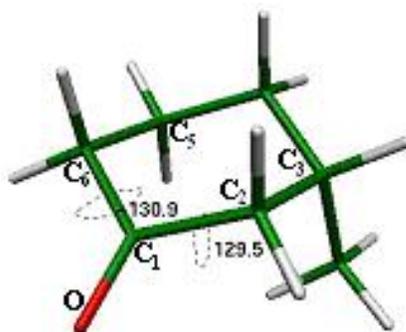


**Figura 13. Ángulos de torsión  $O-C_1-C_2-C_3 = 131.2^\circ$ ,  $O-C_1-C_6-C_5 = -131.9^\circ$ ,  $C_{me}-C_3-C_2-H_{2ax} = 57.6^\circ$  y  $C_{me}-C_3-C_2-H_{2ec} = -60.9^\circ$  del conformero silla ecuatorial (1) de la 3-metilciclohexanona.**

La silla ecuatorial se asocia a dos puntos de silla de la superficie de potencial que describen la geometría de las dos semisillas 2 y 6. La barrera energética del conformero silla ecuatorial para comenzar el proceso de inversión es de  $5.06$  kcal/mol o de  $4.71$  kcal/mol para llegar a los estados de transición semisilla 2 y semisilla 5, respectivamente.

La silla axial 12 tiene una energía de  $-349.22088$  Hartrees y una diferencia de  $1.53$  kcal/mol que representa entre el 5 y el 10% de ésta con respecto al isómero más estable.

Los ángulos de torsión que caracterizan a la silla con el sustituyente metilo en posición 3 axial son  $O-C_1-C_2-C_3 = 129.5^\circ$ ,  $O-C_1-C_6-C_5 = -130.9^\circ$ . El ángulo de torsión que forma el oxígeno con respecto a los carbonos  $C_3$  y  $C_5$  es también de alrededor de los  $130^\circ$  como sucedió en el caso del conformero ecuatorial correspondiente, y es causado de igual manera por la hibridación  $sp^2$  del grupo carbonilo. Estos ángulos de torsión se encuentran desplazados en el mismo sentido que los ángulos correspondientes en la silla ecuatorial, es decir, el ángulo de torsión  $O-C_1-C_2-C_3$ , que se encuentra más alejado del metino  $C_3$  para el conformero con sustituyente ecuatorial es de  $131.9^\circ$ , y el ángulo formado por los átomos más cercanos al metino que soporta al sustituyente metilo  $O-C_1-C_6-C_5$  es de  $-131.2^\circ$ . Esto podría deberse a que el sustituyente ocasiona que el ángulo de torsión sobre el que influye se cierre, produciendo en consecuencia la apertura del ángulo opuesto.



**Figura 14. Ángulos de torsión  $O-C_1-C_2-C_3 = 129.5^\circ$  y  $O-C_1-C_6-C_5 = -130.9^\circ$  de la silla axial 12.**

Este confórmero está interconectado a través de las semisillas 11 y 17 con los botes torcidos 10 y 16, respectivamente (fig. 14).

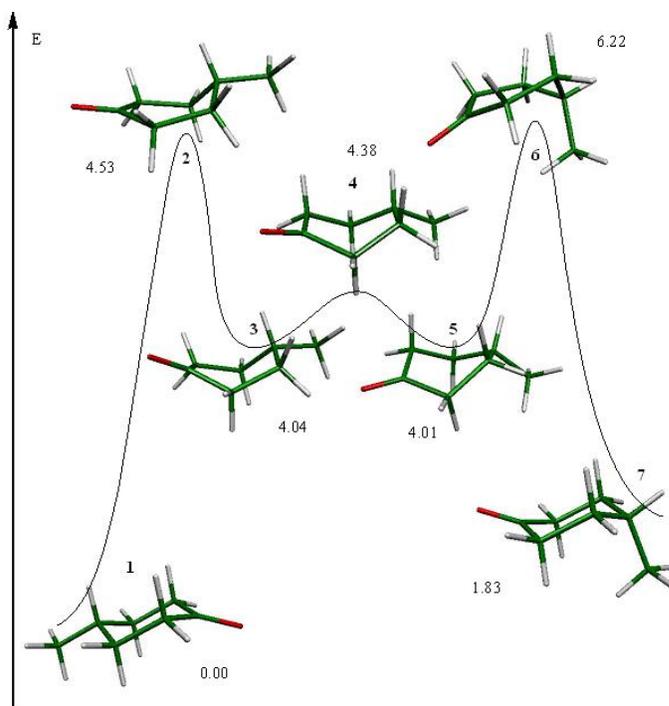
En este sistema, al igual que ha sucedido en los sistemas descritos anteriormente, los carbonos que rigen el proceso son los que se encuentran en posición alfa al carbonilo, es decir, los metilenos  $C_2$  para las semisillas 2 y 11 y  $C_6$  para las semisillas 5 y 17.

El bote torcido 3 no pudo interconectarse con el bote torcido 6, ya que el bote que se esperaba en función de la razón de cambio entre los ángulos de ambos botes torcidos no pudo determinarse a ninguno de los dos niveles de teoría empleados. La secuencia de los confórmeros dentro del proceso de topomerización son botes torcidos 6 y 8 interconectados por medio del bote 7, botes torcidos 8 y 10 interconectados a través de bote 9, botes torcidos 10 y 14 interconectados por el bote 13, el cual únicamente logró optimizarse con el método MP2. Los botes torcidos 14 y 16 están asociados al bote 15 y finalmente los botes torcidos 16 y 3 están interconectados por medio del bote 18 que al igual que el bote 13 únicamente se encontró a nivel MP2. Las diferencias energéticas con respecto a la silla 1 (mínimo global), para todos los confórmeros que componen el proceso se muestran en esquema 5. En el caso de los botes 13 y 18 no es posible hacer una comparación entre su valor de energía y el valor correspondiente al mínimo global ya que están calculados a un nivel de cómputo diferente.

#### **d. 4-metilciclohexanona**

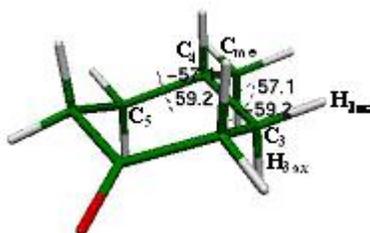
En el esquema 6 se presenta la inversión topomerización de la 4-metilciclohexanona. La silla en la que el grupo metilo se localiza en posición ecuatorial es el mínimo global, siendo el confórmero axial 1.83 kcal/mol menos estable. Los resultados experimentales publicados indican que este valor es de  $2.10 \pm 0.20$  kcal/mol, mientras que otros datos obtenidos por métodos teóricos reportan valores de 1.67 kcal/mol para MMX, 1.87 kcal/mol para MM3 y 2.00 kcal/mol para B3LYP/6-31G(d), los cuales son muy cercanos al obtenido al nivel de teoría ocupado en el presente trabajo. [24]

El proceso de inversión del derivado 4-metilciclohexanona es muy parecido al proceso de inversión de la ciclohexanona observándose nuevamente que los átomos que controlan el proceso son los que se encuentran adyacentes al grupo carbonilo como se describirá más adelante.



**Esquema 6. Proceso de inversión de la 4-metilciclohexanona y diferencias de energía (kcal/mol) con respecto al conformero de mínima energía.**

La silla ecuatorial 1 tiene una energía potencial de  $-349.22303$  Hartrees, valor que será utilizado para obtener la diferencia energética de todos los conformeros que participan en la inversión (ver esquema 6). Los ángulos de torsión que caracterizan a este arreglo conformacional en el que el metilo se encuentra en posición axial son los hidrógenos enlazados a los metilenos adyacentes al metino que soporta al sustituyente  $C_{me}-C_4-C_3-H_{3ax} = -59.2^\circ$ ,  $C_{me}-C_4-C_3-H_{3ec} = 57.1^\circ$ ,  $C_{me}-C_4-C_5-H_{3ax} = 59.2^\circ$ ,  $C_{me}-C_4-C_5-H_{3ec} = -57.1^\circ$ , ya que sus valores son muy cercanos a los valores indicados para la relación equivalente en los hidrógenos axiales y ecuatoriales del ciclohexano que son de  $54.9^\circ$  para hidrógeno ecuatorial con respecto a hidrógeno axial y  $65.1^\circ$  para hidrógeno ecuatorial con respecto al hidrógeno ecuatorial adyacente. [2]

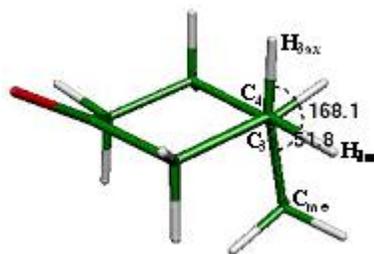


**Figura 15. Ángulos de torsión  $C_{me}-C_4-C_3-H_{3ax} = -59.2^\circ$ ,  $C_{me}-C_4-C_3-H_{3ec} = 57.1^\circ$ ,  $C_{me}-C_4-C_5-H_{3ax} = 59.2^\circ$ ,  $C_{me}-C_4-C_5-H_{3ec} = -57.1^\circ$  del conformero silla ecuatorial 1 de la 4-metilciclohexanona**

La silla axial 7 por su parte tiene una energía de  $-349.22012$  Hartrees y  $\Delta E$  de  $1.83$  kcal/mol, que equivale a una proporción del 1 al 5% de ésta con respecto a su isómero ecuatorial. [1]

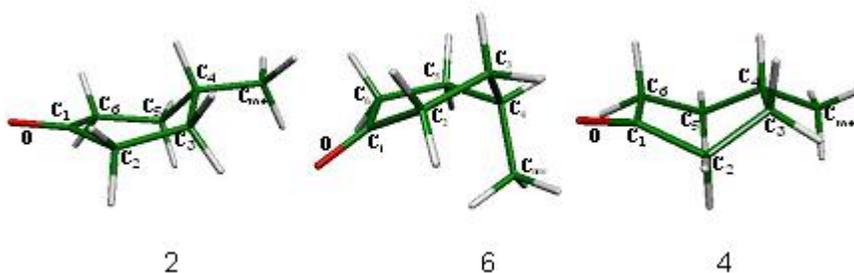
Los ángulos que caracterizan a la silla axial son los que relacionan al sustituyente metilo axial con los hidrógenos enlazados al metileno vecino (fig. 15). Los valores de

estos ángulos de torsión son  $C_{me}-C_4-C_3-H_{3ax} = 168.1^\circ$  y  $C_{me}-C_4-C_3-H_{3ec} = 51.8^\circ$ , relación de valores muy parecida a la reportada para los hidrógenos en el ciclohexano de  $174.9^\circ$  entre hidrógenos axiales y  $54.9^\circ$  entre un hidrógeno axial y uno ecuatorial.

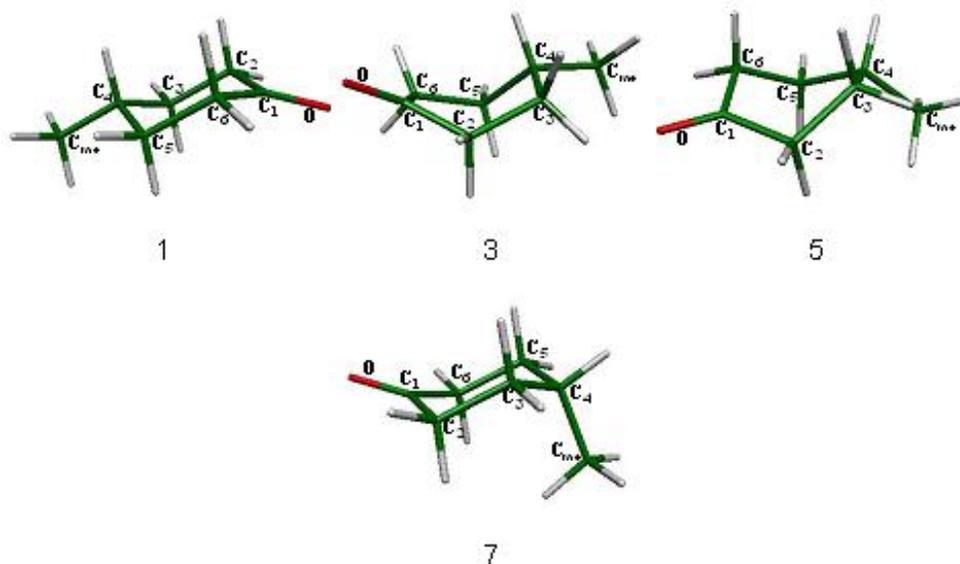


**Figura 16.** Ángulos de torsión  $C_{me}-C_4-C_3-H_{3ax} = 168.1^\circ$  y  $C_{me}-C_4-C_3-H_{3ec} = 51.8^\circ$  del conformero silla 7 de la 4-metilciclohexanona.

Este sistema tiene una secuencia de inversión similar a la de la ciclohexanona, observándose mejor en este sistema el cambio en la posición del sustituyente de la posición ecuatorial a la posición axial. De igual forma, en este sistema se cumple el hecho de que los átomos que controlan el proceso de inversión son los que se encuentran en posición alfa al carbonilo, es decir, los metilenos  $C_2$  y  $C_6$ , como se observa en los modos vibracionales calculados para los máximos de inversión, las semisillas 2 y 6 y no participa el metino que soporta al metilo. Los conformeros que integran el proceso de inversión de la 4-metilciclohexanona se muestran en las figuras 17 y 18.



**Figura 17.** Estados de transición semisillas 2 y 6 y bote de la ciclohexanona.



**Figura 18.** Conformeros silla 1, botes torcidos 3 y 5 y silla 7.

## CONCLUSIONES

Los cálculos a nivel B3LYP/6-31G(d,p) y MP2/6-31G(d,p) permiten reproducir satisfactoriamente tanto las barreras conformacionales como la diferencia en energía conformacional de la ciclohexanona y de sus tres derivados monometilados. En principio se esperaría que los grupos metileno y el mismo grupo carbonilo pudieran participar en el proceso de inversión de las ciclohexanonas estudiadas aquí; sin embargo, como se analizó en cada uno de los casos de inversiones se encontró que únicamente participan los metilenos adyacentes al grupo carbonilo. Aún cuando se buscó optimizar conformaciones en las que el carbono con el sustituyente o el grupo carbonilo pudieran regir la inversión, no se encontraron estos estados estacionarios para ninguno de los sistemas estudiados, contrastando estos esquemas generales de inversión con los reportados anteriormente, en los que el heteroátomo de la posición 1 y el metileno de la posición 4 controlan el proceso de inversión. [5]

Los métodos teóricos no permitieron encontrar todos los estados estacionarios esperados para la 2 y 3-metilciclohexanona. Esto implica serias limitaciones en los métodos teóricos empleados y sería conveniente estudiar los procesos a un nivel de teoría que represente de manera más adecuada el comportamiento de todos los sistemas. Una propuesta para mejorar la descripción de estos dos sistemas es ocupar el método MP2 para la búsqueda de todos los conformeros que participan en el proceso de inversión, ya que este método describe las interacciones electrónicas de mejor forma, y se vio que funcionó para encontrar algunos de los estados de transición que no fue posible optimizar a nivel B3LYP como en el caso de conformeros 13 y 18 pertenecientes al proceso de inversión-topomerización de la 3-metilciclohexanona.

## REFERENCIAS

- [1] Juarista, E. (1998). *Introducción a la estereoquímica y al análisis conformacional*, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, México.
- [2] Eliel, E., Wilen, S. (1994). *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., E.U.A.
- [3] Kolossvary, I., Guida, W. C. (1993). *J. Am. Chem. Soc.*, 115, 2107.
- [4] Fernández-Alonso, M. C., Cañada, J., Jiménez-Barbero, J., Cuevas, G. (2005). *Chem. Phys. Chem.*, 6, 671.
- [5] Fernández-Alonso, M. C., Asensio, J. L., Cañada, F. J., Jiménez-Barbero, J., Cuevas, G. (2003). *Chem. Phys. Chem.*, 4, 754.
- [6] Notario, R., Roux, M. B., Cuevas, G., Cárdenas, J., Leyva, V., Juarista, E. (2006). *J. Phys. Chem. A*, 110 7703.
- [7] Pillen, J., Geise, H. J. (1980). *Journal of Molecular Structure*, 69, 137.
- [8] Anet, F. A. L., Cheng, A. K., Jostein, Krane. (1973). *J. Am. Chem. Soc.*, 95:13, 4423.
- [9] Anet, F. A. L., Bourn, A. J. R. (1967). *J. Am. Chem. Soc.*, 89:4, 760.
- [10] Cuevas, G., Cortés, F. (2003). *Introducción a la Química Computacional*, Fondo de Cultura Económica, México.

- [11] Dennington II, R., Keith, T., Millam, J., Eppinnett, K., Hovell, W. L., Gilliland, R. (2003). *GaussView, Version 3.09*, Semichem, Inc., Shawnee Mission, KS.
- [12] Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Gill, P. M. W., Johnson, B. G., Robb, M. A. J., Cheeseman, R., Keith, T., Petersson, G. A., Montgomery, J. A., Raghavachari, K., Al-Laham, M. A., Zakrzewski, V. G., Ortiz, J. V., Foresman, J. B., Cioslowski, J., Stefanov, B. B., Nanayakkara, A., Challacombe, M., Peng, C. Y., Ayala, P. Y., Chen, W., Wong, M. W., Andres, J. L., Replogle, E. S., Gomperts, R., Martin, R. L., Fox, D. J., Binkley, J. S., Defrees, D. J., Baker, J., Stewart, J. P., Head-Gordon, M., Gonzalez, C., Pople, J. A. (1995). *Gaussian 94, Revision D.4*, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA., E.U.A.
- [13] Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Montgomery, Jr., J. A., Vreven, T., Kudin, K. N., Burant, J. C., Millam, J. M., Iyengar, S. S., Tomasi, J., Barone, V., Mennucci, B., Cossi, M., Scalmani, G., Rega, N., Petersson, G. A., Nakatsuji, H., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Klene, M., Li, X., Knox, J. E., Hratchian, H. P., Cross, J. B., Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R. E., Yazyev, O., Austin, A. J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J. W., Ayala, P. Y., Morokuma, K., Voth, G. A., Salvador, P., Dannenberg, J. J., Zakrzewski, V. G., Dapprich, S., Daniels, A. D., Strain, M. C., Farkas, O., Malick, D. K., Rabuck, A. D., Raghavachari, K., Foresman, J. B., Ortiz, J. V., Cui, Q., Baboul, A. G., Clifford, S., Cioslowski, J., Stefanov, B. B., Liu, G., Liashenko, A., Piskorz, P., Komaromi, I., Martin, R. L. D., Fox, J., Keith, T., Al-Laham, M. A., Peng, C. Y., Nanayakkara, A., Challacombe, M., Gill, P. M. W., Johnson, B., Chen, W., Wong, M. W., González, C., Pople, J. A. (2004). *Gaussian 03, Revision C.02*, Gaussian, Inc., Wallingford CT., E.U.A.
- [14] Dunitz, J. D. (1970). *Journal of Chemical Education*, 47(7), 488.
- [15] Abraham, R. J., Chadwick, D. J., Griffiths, L., Sancassan, F. (1980). *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 5128.
- [16] Cotterill, W. D., Robinson, M. J. T. (1964). *Tetrahedron*, 20, 777.
- [17] Allinger, N.L., Blatter, H.M. (1961). *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 994.
- [18] Abraham, R. J., Chadwick, D. J., Griffiths, L., Sancassan, F. (1980). *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 5128.
- [19] Servis, K. L., Bowler, D. J., Ishii, C. (1975). *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 73.
- [20] Baker, J. W. (1934). *Tautomerism*, 179.
- [21] Beeslev, R. M., Ingold, C. K., Thorpe, J. F. (1915). *J. Chem. Soc.*, 107, 1080.
- [22] Potts, A. R., Baer, T. (1997). *J. Phys. Chem. A*, 101, 8970.
- [23] Allinger, N., Freiberg, L. A. (1962). *J. Am. Chem. Soc.*, 84, 2201.
- [24] Potts, A. R., Baer, T. (1998). *J. Chem. Phys.*, 108, 869.

# *Diseño de una red de intercambio de calor utilizando la metodología supertargeting del punto de pliegue*

Xavier Bacha Álvarez<sup>1</sup>, María Concepción Fortes-Rivas<sup>2</sup> y Rodolfo A. Aguilar-Escalante<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Carrera de Ingeniería Química, Escuela de Ciencias Químicas

<sup>2</sup>Dirección de Posgrado e Investigación

E-mail: [cfortes@ci.ulsal.mx](mailto:cfortes@ci.ulsal.mx)

<sup>3</sup>Escuela de Ciencias Químicas

E-mail: [raguilar@ci.ulsal.mx](mailto:raguilar@ci.ulsal.mx)

Universidad La Salle

Recibido: Febrero 22, 2007. Aceptado: Julio 12, 2007

## RESUMEN

La integración de procesos es un campo en crecimiento en la ingeniería de procesos. El análisis de punto de pliegue es una metodología para el diseño de sistemas de intercambio de calor más eficientes que llevan a un mejor diseño del proceso a través de consideraciones sistemáticas para el mejor consumo de la energía, en la inversión de capital y en la reducción de emisiones. La tecnología ha evolucionado para obtener los costos de capital previos al diseño, la cual recibe el nombre de *SUPERTARGETING*. El objetivo del trabajo es diseñar una red de intercambio de calor de un proceso utilizando la metodología *SUPERTARGETING*. Para poder seleccionar una red de intercambio de calor se requieren diferentes criterios, los cuales son especificados por las necesidades del diseño y por la flexibilidad de cada diseño. Se analizan diferentes criterios de selección y se propone uno. El uso de la metodología de punto de pliegue da un acercamiento al desarrollo de redes de intercambio de calor óptimas. La metodología es muy efectiva dado que permite utilizar en su valor mínimo los servicios auxiliares manteniendo un área mínima de intercambio de calor. Conjuntamente, proporciona una gran variedad de redes de intercambio de calor y una gran flexibilidad en el diseño de las redes, con lo que da la posibilidad de poder escoger de los diferentes diseños cuál es el óptimo para la planta que se está armando.

*Palabras clave: Pinch, Tecnología, Supertargeting, Intercambiadores de calor, redes.*

## ABSTRACT

Process integration is a growth field in Process Engineering. The Pinch Technology is a methodology to design heat exchanger networks in a more efficient way leading to a better process design through systematic considerations for better energy consumption, for capital investment, and in reducing emissions. Technology has evolved to obtain capital costs previous to the design; its name is *SUPERTARGETING*. The aim of this work is to design a process heat exchanger network using *SUPERTARGETING* methodology. In order to select a heat exchanger network several criteria are required, which are specified by the needs of design and by the flexibility of each design. Diverse

selection criteria are analyzed and one is proposed. The use of the Pinch Technology provides an approach to optimal heat exchangers networks development. Methodology is rather effective as it allows using in its minimum value the auxiliary services keeping a minimum area of heat exchange. It also provides a great variety of heat exchange networks and a great flexibility in designing networks, generating the possibility of choosing out of the various designs, which one is the optimum for the plant being assembled.

*Key words: Pinch, Technology, Supertargeting, Heat exchangers, Network.*

## INTRODUCCIÓN

El elevado crecimiento de la economía en los últimos años se traduce en una extraordinaria expansión del consumo de energía, por lo que la eficiencia energética se ha convertido en un tema importante en el sector industrial. Los costos energéticos representan una proporción elevada en los presupuestos globales de producción en distintos sectores industriales. Al mismo tiempo, éstos enfrentan una severa competitividad en el mercado y en las regulaciones ambientales.

Bajo estas premisas la mayoría de las compañías se centran en incrementar el uso eficiente de energía que, junto con la diversificación energética, es la principal herramienta para disminuir el consumo de energía en el mundo.

El incremento en los precios de la energía, las limitaciones de capital, los recursos humanos y la incertidumbre del suministro de energía, han hecho que los estudios integrales de energía sean una estrategia de gran importancia para la división industrial.

La integración de procesos es un campo en crecimiento en la ingeniería de procesos. Este término fue desarrollado hace más de veinte años por distintas universidades como UMIST, ICI, ETH Zurich, Leeds University, entre otras y representa opciones para optimizar energéticamente las operaciones unitarias del proceso, así como la interacción de estas unidades, maximizando la eficiencia energética del proceso. En todos estos años se han podido identificar una gran variedad de objetivos cuando se utilizan como:

- Minimizar el costo total anual identificando el punto óptimo entre los costos de operación y los de inversión.
- Incrementar la producción a través de esta forma para quitar los cuellos de botella de la planta.
- Minimizar emisiones indeseables del proceso.

Ante esto, el análisis de punto de pliegue es una metodología para el diseño de sistemas de intercambio de calor más eficientes que llevan a un mejor diseño del proceso a través de consideraciones sistemáticas para el mejor consumo de la energía, en la inversión de capital y en la reducción de emisiones. Esta tecnología demuestra que es posible el establecimiento de diseños de intercambio térmico con un número mínimo tanto de unidades de intercambio de calor como de área de transferencia de calor maximizando la recuperación de calor y distribuyendo de forma óptima el uso de los servicios auxiliares.

Linnhoff [1] y Robin Smith [2] presentan una metodología que es un acercamiento gráfico que permite entender cómo se comporta el proceso termodinámico y cómo se utilizan las leyes de la termodinámica para alcanzar el diseño óptimo de la red de intercambio de calor. Esta metodología se basa en identificar metas en el uso de la energía de un proceso [3] e identificar el punto de pliegue [4]. Este punto es un nivel de temperatura en el que el proceso presenta un cuello de botella para la recuperación de energía. El procedimiento predice el funcionamiento óptimo de ésta, considerando los costos de capital y de energía, haciéndose previo al diseño. Después, se desarrolla el

esquema alcanzando la meta [5]. Finalmente, se optimiza tanto para los costos de capital como para los de energía.

La tecnología ha evolucionado para obtener los costos de capital previos al diseño [6]. Por lo que, esta nueva metodología termodinámica ha surgido para alcanzar los mínimos en el uso de la energía y en los de capital previos al diseño [7], la cual recibe el nombre de *SUPERTARGETING*.

Así, el objetivo del trabajo es diseñar una red de intercambio de calor de un proceso utilizando la metodología *SUPERTARGETING* de punto de pliegue y para efectuar el diseño se utilizará el software desarrollado por la compañía Linnhoff & March llamado *SUPERTARGET*.

## METODOLOGÍA

### **Conceptos básicos y características de la metodología de punto de pliegue.**

El diseño de procesos inicia con el sistema de reacción. Una vez determinados los flujos de alimentación y del producto y la recirculación de las corrientes, se diseñan los separadores. Posteriormente, se continúa con el diseño del sistema de intercambio de calor. Los servicios auxiliares se utilizarán para satisfacer el calentamiento y enfriamiento que no se pudo satisfacer con la red de intercambio de calor entre corrientes de proceso.

### **El papel de los principios termodinámicos en la tecnología de punto de pliegue (pinch).**

En general, la tecnología de punto de pliegue se basa en el diseño de redes de intercambio de calor (HEN, por sus siglas en inglés) y en los servicios auxiliares. El concepto clave para realizar el análisis se presenta en la construcción de curvas compuestas que son diagramas de temperatura (T) contra entalpía (H). Éstas se usan para realizar metas energéticas precediendo al diseño o al rediseño del proceso y predice la localización del punto de pliegue [1].

Antes de llevar a cabo cualquier diseño, esta técnica se enfoca en obtener metas prácticas como incrementar el funcionamiento energético del sistema y alcanzar un número óptimo en los equipos que conformen la red de unidades de transferencia de calor (o intercambiadores) [1]. Para mucha gente, la termodinámica está asociada con costos energéticos y sus argumentos sólo son prácticos si el costo de capital es bajo [1].

Hay dos efectos termodinámicos básicos que influyen en el costo de capital. El primero es la fuerza impulsora en el diseño del intercambiador de calor que se refleja en el gradiente de temperatura para la transferencia de calor [8] y el otro efecto es el de la carga total de energía (servicios auxiliares).

Cuando los diseños son estrechos se reduce la diferencia de temperatura, por lo que se necesitan menos servicios y disminución en la carga de energía del proceso, pero el costo de capital se incrementa. Sin embargo, cuando decrece la diferencia de temperatura, la carga de energía mengua.

Estas opciones apuntan hacia posibles ahorros de energía, de capital o diferentes alternativas de integración (diferentes opciones de redes de intercambio de calor).

La técnica de punto de pliegue permite estudiar puntos óptimos entre la recuperación de energía contra el área total de intercambio de calor. El número de unidades individuales de intercambio de calor (enfriadores, calentadores, intercambiadores) necesarios para satisfacer los requerimientos energéticos del proceso son más importantes que el de reducir la recuperación de calor [1], independientemente del área total de intercambio.

### **Metas energéticas.**

La tecnología de punto de pliegue se caracteriza por proporcionar metas energéticas previas al diseño de las redes de intercambio de calor [1].

### **Curvas compuestas.**

El calor que se intercambi6 entre varias corrientes de proceso ya sean calientes o frías se analiza de la misma manera que se analiza el intercambio de calor entre dos corrientes. Cuando se efectúa entre varias corrientes se realiza una curva compuesta de las calientes y una de las frías las cuales se grafican en un diagrama Temperatura vs. Entalpía (T/H).

La naturaleza de éstas muestra que la diferencia mínima de temperatura puede ocurrir en cualquier punto de la zona de intercambio de calor entre ellas. Para un valor mínimo de  $\Delta T_{\min}$ , la cantidad de servicios que se muestran son los requeridos para satisfacer el proceso y es el valor del punto de pliegue del proceso [1]. Esto quiere decir que es posible diseñar una red de intercambio de calor que utilice sólo el mínimo de los servicios auxiliares indispensables en este punto el intercambiado de calor y opere a valores de  $\Delta T$  inferiores a  $\Delta T_{\min}$ .

### **La curva compuesta Grand. [1]**

La curva compuesta Grand (GCC, por sus siglas en inglés) es una representación gráfica de la cascada de energía del proceso. Ayuda a entender las fuentes de energía y los sumideros de energía del proceso. El punto de pliegue divide en 2 regiones características al proceso: el sumidero de energía localizado arriba y la fuente de energía en la parte inferior del mismo [1].

Al mismo tiempo, es una herramienta del análisis del punto de pliegue que proporciona los requerimientos de los servicios auxiliares.

### **Algoritmo de la Tabla Problema.**

El algoritmo de la tabla problema es un procedimiento donde no es necesario realizar gráficas y se lleva a cabo en tres pasos:

1. Convertir las temperaturas del proceso en intervalos incrementando o disminuyendo por  $\Delta T_{\min}$  el valor de la corriente, según sea fría o caliente, respectivamente.
2. Realizar el balance de energía de las corrientes que forman los intervalos de temperatura.
3. Proporcionar el flujo de calor del servicio auxiliar de calentamiento sobre la base del valor más negativo de la cascada producida.

Con este ajuste de la cascada se puede identificar que uno de los intervalos tiene valor cero (punto de pliegue). Y se muestran dos temperaturas de pliegue (caliente y fría) ya que el valor de la tabla anterior es un intervalo.

Los valores que salen y entran en esta misma columna (cascada corregida) son las cantidades necesarias de calentamiento y enfriamiento del problema para el valor de  $\Delta T_{\min}$  que se usó.

### **Costos energéticos del proceso.**

Una vez que se escogió la  $\Delta T_{\min}$  y que los requerimientos energéticos del proceso son evaluados por las curvas compuestas, se procede a obtener los costos energéticos para los niveles de servicios auxiliares requeridos por el proceso.

## Metas de Capital.

### Obtención del área mínima de la red de intercambio de calor.

La tecnología de punto de pliegue permite crear una meta que sirva para comparar qué tan ideal es el diseño de la red de intercambio de calor. Ésta es el área mínima de la red de intercambio de calor.

Ésta se obtiene de las curvas compuestas balanceadas, las cuales se dividen en regiones verticales llamadas intervalos de entalpía. Con ello, el balance de energía, se puede encontrar el valor del cambio de entalpía del intervalo y las temperaturas que conforman el intervalo y emplear la ecuación de diseño de las unidades de intercambio de calor para obtener el área mínima suponiendo que es una unidad de intercambio totalmente vertical (intercambiadores a contracorriente) y considerando coeficientes de película individuales independientes de los tipos de fluidos que interactúan.

### Número mínimo de unidades de transferencia de calor.

Para obtener el número mínimo de unidades de transferencia de calor ( $U_{\min}$ ) requeridas para la recuperación máxima de energía, la red de intercambio de calor se evalúa previa al diseño de la red utilizando una simplificación del teorema general de redes de Euler, el cual se aplica al diseño de la red de intercambio de calor por medio de la siguiente fórmula:

$$U_{\min} = N - 1 \quad (\text{eq. 1})$$

Donde:

$U_{\min}$  = Número mínimo de unidades de intercambio de calor.

$N$  = Número de corrientes de proceso junto con las corrientes de los servicios auxiliares.

Un acercamiento real del número mínimo de unidades de transferencia de calor para alcanzar la máxima recuperación de calor ( $U_{\min\text{MER}}$ ) en la red de intercambio de calor es la suma de las unidades obtenidas por este teorema, evaluando por separado las regiones de arriba y de abajo del punto de pliegue.

## Costos de capital.

### Costo de la red de intercambio de calor.

Cuando se obtiene el área de la red de intercambio de calor y las unidades de transferencia de calor, se puede estimar el costo de la red de intercambio de calor a través de la siguiente fórmula [7]:

$$\text{Costo} = \left[ N_{\min} \left( a + b \left( \frac{A_{\min}}{N_{\min}} \right)^c \right) \right]_{\text{Arriba}} + \left[ N_{\min} \left( a + b \left( \frac{A_{\min}}{N_{\min}} \right)^c \right) \right]_{\text{Abajo}} \quad (\text{eq. 2})$$

Donde:

$A_{\min}$  = área mínima de transferencia de calor

$N_{\min}$  = número mínimo de unidades de transferencia de calor

$a, b, c$  = constantes de la ecuación que permiten calcular el costo del intercambiador:

$$\text{Intercambiador}(\$) = a + b(\text{área})^c \quad (\text{eq. 3})$$

En este trabajo se utilizarán los siguientes valores de las constantes:

**Tabla 1. Constantes de la ecuación de costo de un intercambiador de calor.**

CONSTANTE	VALOR
A	16000 USD
B	3200 USD / Área
C	0.7

### **Estimación del valor óptimo de $\Delta T_{\min}$ .**

En este punto recae la importancia de utilizar la metodología de *SUPERTARGETING* y por medio de la optimización de  $\Delta T_{\min}$  se puede encontrar el costo total mínimo de la red de intercambio de calor.

Cuando la diferencia de temperaturas mínima disminuye, el área de la red de intercambio de calor aumenta, disminuyendo el costo de la energía (servicios). Y si la diferencia de temperaturas mínima aumenta, los costos de la energía aumentan y los del área disminuyen.

La diferencia mínima de temperaturas óptima se obtiene con el costo mínimo total de la red de intercambio de calor.

### **Desarrollo de la red de intercambio de calor óptima.**

#### **Diseñando para alcanzar la máxima recuperación energética del proceso.**

Por arriba del punto de pliegue las corrientes calientes son enfriadas desde la temperatura suministrada hasta la temperatura donde se presenta el punto de pliegue, y las frías calentadas desde la del punto de pliegue hasta la final. Por debajo del punto de pliegue la posición es invertida con las corrientes calientes, enfriadas desde la temperatura del punto hasta la requerida por el proceso y las corrientes frías son calentadas desde la suministrada hasta la del punto de pliegue.

El diseño se ejecuta por medio de los siguientes puntos:

- Dividir el problema en el punto de pliegue.
- Diseñar por separado las dos regiones.
- Empezar el diseño en el punto de pliegue.
- Seguir las desigualdades de los CPs.
- Maximizar las cargas de calor de las unidades de intercambio.
- Sólo poner servicios de calentamiento por arriba del punto de pliegue, y de enfriamiento por debajo del punto de pliegue.

El método que se usa en este punto para diseñar la red de intercambio de calor [5] lleva a encontrar las redes de intercambio de calor que satisfagan las metas de energía, pero no se cumplen las de área. Para aproximarse al valor óptimo dentro del 10% de las metas se propuso una extensión al método de punto de pliegue [9]. Esto se hace utilizando el número mínimo (o cerca del mínimo) de unidades de intercambio de calor y manteniendo los requerimientos de servicios auxiliares del proceso. En la práctica no se diseña queriendo alcanzar un intercambio de calor vertical porque esto llevaría a un diseño demasiado complejo para llevarlo a la práctica (muchas unidades de intercambio de calor y muchas divisiones de corrientes). No obstante, se tratará de alcanzar un diseño de red de intercambio de calor lo más vertical posible con el número mínimo de unidades de intercambio y de divisiones de corrientes.

En otras palabras, se sacrificará una pequeña cantidad del área para alcanzar una mayor simplificación en la estructura de la red manteniendo las metas energéticas que se alcanzaron en el proceso. Para lo anterior es necesario utilizar la metodología de punto de pliegue junto con las técnicas que utiliza *SUPERTARGET* e ir sondeando el diseño hasta hallar el óptimo. Esto puede llevar a más de dos corridas, por lo que se irá detallando cómo se pueden comparar los diseños con las metas descritas anteriormente.

Las dos técnicas propuestas por el software son:

- Desarrollar la gráfica de fuerzas impulsoras de las unidades de intercambio propuestas en la red de intercambio y

- Explicar un análisis cuantitativo para identificar si el intercambiador propuesto es factible en términos de costo de capital.

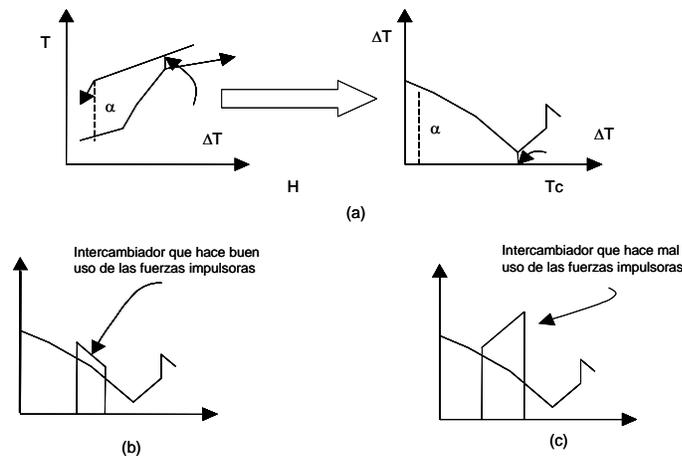
**Gráfica de la fuerza impulsora de las unidades de intercambio de calor.**

El área mínima que se alcanzó por medio de las curvas compuestas está basada en diferencias de temperaturas verticales. Idealmente se necesita cuantificar éstas de las unidades de intercambio propuestas en el diseño de la red de intercambio contra las fuerzas impulsoras disponibles en las curvas compuestas del proceso. Un método simple para realizar el objetivo anterior es representar la diferencia de temperatura vertical entre las curvas compuestas y analizar el cambio que presenta este valor con respecto a la curva compuesta fría ( $T_{fría}$ ), por ejemplo. Esta línea se considera la línea "ideal" de  $\Delta T$ , es decir, a la que se debieran aproximar los cambiadores de calor.

Después se grafican las unidades de intercambio propuestas en la red de intercambio de calor. Lo que se busca con esta comparación es utilizar correctamente las fuerzas impulsoras de las unidades de intercambio de la red, como lo de la figura 1, que se explica a continuación:

Para alcanzar el valor del área mínima propuesta por el método es necesario que cada intercambiador en la red alcance la diferencia de temperatura que se muestra en la figura 1(a).

El intercambiador propuesto de la figura 1(b) se acerca mucho a la línea "ideal" de  $\Delta T$  de la gráfica por lo que es una propuesta de intercambio que tiene un buen uso de las fuerzas impulsoras. Mientras que el propuesto en la gráfica 1(c) no se acerca a la línea "ideal" de  $\Delta T$  y hace un mal uso de las fuerzas impulsoras.



**Figura 1. Obtención de la gráfica de fuerzas impulsoras.**

**Análisis cuantitativo del problema.**

El análisis que hace la gráfica de las fuerzas impulsoras sólo analiza la diferencia de temperatura sin considerar el efecto de la carga térmica en el área de intercambio. Con lo que se necesita una valoración cuantitativa de la gráfica de las fuerzas impulsoras, mediante una mejor aproximación al área mínima.

Cuando se diseña la red y se propone un intercambiador, es importante cuantificar si el propuesto traerá un incremento en el uso de los servicios (se hará una penalidad) sin terminar el diseño de la red. Este análisis se realiza proponiendo un intercambiador y analizando otra vez la red (obtener los requerimientos mínimos de la "nueva red") solamente con lo que queda. Haciendo esto, dos resultados pueden ocurrir al obtener otra vez todos los requerimientos:

1. La cantidad necesaria de servicios auxiliares para satisfacer el proceso no cambia. En este caso, el usuario conoce que el intercambiador propuesto no trae una penalización que significa incrementar el uso de los servicios auxiliares.
2. Se incrementa el uso de servicios auxiliares. En este caso, el intercambiador está transfiriendo calor a través del punto de pliegue o puede traer otra propuesta que cambie calor a través de este punto y se siga el diseño. Si la propuesta no transfiere calor, entonces el incremento en los servicios recae en que el intercambiador es demasiado grande respecto al que se propuso.

El uso más importante del análisis cuantitativo es alcanzar la meta de área mínima.

Después de realizar el análisis anterior, se puede hacer una comparación entre las diferentes redes de intercambio de calor obtenidas, a lo que llamamos “análisis de Unidades Auxiliares (UA)”.

El análisis de UA es una comparación de los valores de UA entre las diferentes redes de intercambio, el cual muestra los posibles cambios que se pueden llevar a cabo en el área total de la red de intercambio de calor.

#### **Optimización de la red de intercambio de calor.**

La metodología utiliza dos herramientas para poder alcanzar un valor de UA cercano al ideal, las cuales son:

- Encontrar los ciclos y las trayectorias de la red de intercambio.
- Proponer un valor de la diferencia mínima en un intercambiador (EMAT, por sus siglas en inglés).

La ventaja de utilizar estas dos herramientas es la de simplificar el diseño, obteniendo una red con un número mínimo de unidades de intercambio y mantener el uso de servicios auxiliares al mínimo posible.

#### **Ciclos y caminos en la red de intercambio de calor.**

Como se mencionó anteriormente, la metodología de punto de pliegue se enfoca en diseñar la red de intercambio de calor que consuma la mínima cantidad de energía mientras se mantenga el número de unidades de intercambio de calor en su mínimo. La gráfica de fuerzas impulsoras y el análisis cuantitativo ayudan al usuario a minimizar el área de la red, pero el costo total no está en su valor mínimo y se requiere de una optimización final.

Los grados de libertad disponibles para realizar la optimización son los siguientes:

- Mientras que la red inicial se obtiene respetando la descomposición del punto de pliegue y el no violar la diferencia mínima de temperaturas, se encontrarán más unidades de intercambio que las mínimas propuestas. Esto quiere decir que existen ciclos en la red, donde se pueden encontrar más de dos unidades de intercambio y teniendo capacidades de transferencia de calor que pueden ser modificadas de modo sistemático sin cambiar las temperaturas de las corrientes. Estos ciclos pueden ser empleados para quitar unidades de intercambio pequeños o simplemente para distribuir el área de la red bajando el costo total anual del proceso.
- El otro son las trayectorias que se pueden encontrar en la red y se definen como la ubicación de dos servicios auxiliares (caliente y frío) que se conectan con un intercambiador de calor del proceso. Se utilizan para restaurar las fuerzas impulsoras que fueron afectadas por utilizar los ciclos, los cuales al quitar un intercambiador cambian su capacidad y sus temperaturas. Ayudando a restablecer el  $\Delta T_{\min}$ , ubicar mejor el área y la capacidad de transferencia de calor del

intercambiador. Sin embargo, hay un incremento en el consumo de servicios auxiliares.

La segunda herramienta propuesta por la metodología es: utilizar una diferencia mínima en un intercambiador (EMAT). Ésta permite proponer un EMAT para un intercambiador permitiendo que existan entrecruzamientos de temperaturas en el diseño de la red de intercambio de calor. Su uso crea nuevos diseños para mantener un número de unidades de intercambio bajo y evita que existan divisiones en las corrientes. También se puede utilizar con los ciclos.

El *SUPERTARGET* utiliza el EMAT para simplificar la red de intercambio de calor y proporciona el valor de UA para cada red que se diseña y comparando el diseño que se realiza con el "ideal". Este valor da una idea de qué tan eficiente es el diseño en términos del costo de capital manteniendo el del energético constante.

## RESULTADOS

### Aplicación de la metodología de punto de pliegue a un caso simple de cuatro corrientes.

En la figura 2 se presenta un diagrama de flujo simplificado del proceso.

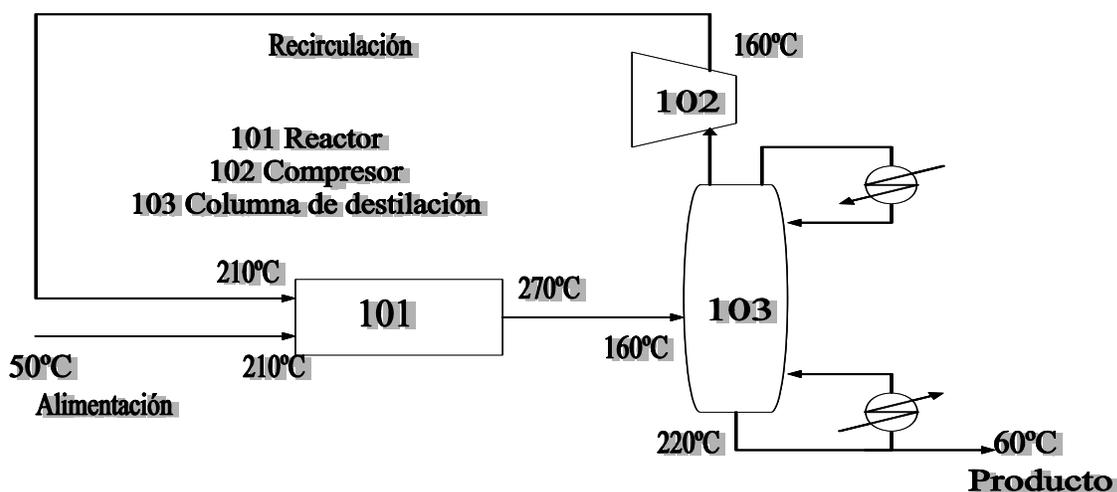


Figura 2. Diagrama de flujo del caso base para aplicar la metodología.

Las corrientes que se considerarán para la aplicación de la metodología son las que se presentan en la tabla 2 y los servicios de calentamiento y enfriamiento en la tabla 3.

Tabla 2. Corrientes de proceso y de servicios del caso base.

CORRIENTES DE PROCESO	Ts (°C)	Tt (°C)	Tipo	MCp (kW/°C)	ΔQ (kW)
Salida del reactor	270	160	Caliente	18	1980
Producto	220	60	Caliente	22	3520
Alimentación	50	210	Fría	20	3200
Recirculación	160	210	Fría	50	2500

Tabla 3. Corrientes de proceso y de servicios del caso base

CORRIENTES DE SERVICIOS	Ts (°C)	Tt (°C)	Costo (\$/kW*año)
Vapor de alta presión	250	249	71.1
Agua de enfriamiento	15	20	6.7

### Selección del valor de $\Delta T_{\min}$ inicial.

En la tabla 4 se presentan valores recomendados de  $\Delta T_{\min}$  para diferentes sectores industriales. Para este proceso se utilizará una  $\Delta T_{\min}$  inicial de 20°C.

Tabla 4. Valores de  $\Delta T_{\min}$  recomendados [1]

Número	Sector Industrial	$\Delta T_{\min}$ inicial (°C)
1	Refinería	20-40
2	Petroquímica	10-20
3	Química	10-20
4	Procesos de baja temperatura	3-5

### Curvas compuestas.

Con la información anterior, se obtienen las curvas compuestas caliente y fría del proceso. En la figura 3 se presenta la gráfica de las curvas compuestas del caso base y en la figura 4, la de Grand.

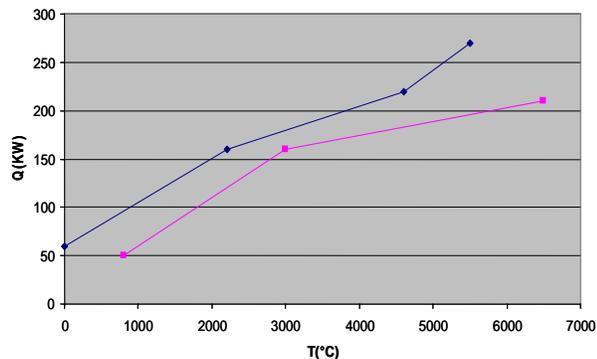


Figura 3. Gráfica de la curva compuesta caso base.

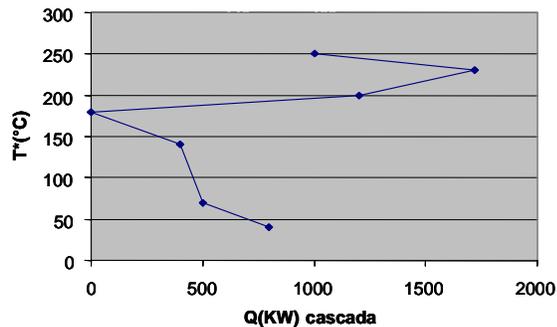


Figura 4. Curva compuesta Grand

### Costos energéticos.

Se manejarán 1000 KW de vapor de alta presión con un costo de 71.10 dólares por KW al año y se emplearán 800 KW de agua de enfriamiento con un costo de 6.7 dólares por KW al año.

### Número mínimo de unidades de intercambio de calor.

Usando la ecuación de Hohmann, se determina el número mínimo de unidades de transferencia de calor para cada sección del punto de pliegue.

$$\begin{aligned} \text{Arriba del punto de pliegue:} & \quad NUT_{\min} = (5 - 1) = 4 \\ \text{Abajo del punto de pliegue:} & \quad NUT_{\min} = (4 - 1) = 3 \\ \text{Por lo tanto:} & \quad NUT_{\min \text{Red}} = 4 + 3 = 7 \end{aligned}$$

### Obtención del área mínima de la red de intercambio de calor.

Mediante la propuesta del arreglo vertical, se obtiene el valor del área mínima y el de UA de toda la red, que servirá de comparación cuando se realice el diseño de la red de intercambio de calor (véase tabla 5).

**Tabla 5. Áreas mínimas arriba y abajo del punto de pliegue y valor de UA del caso base.**

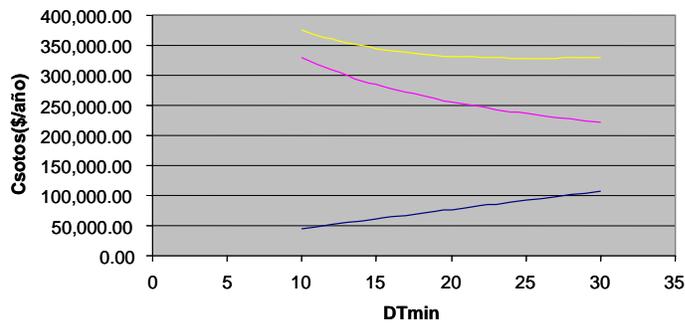
Área arriba del pinch, (m <sup>2</sup> )	350.260
Área abajo del pinch, (m <sup>2</sup> )	282.020
Área total, (m <sup>2</sup> )	632.286
UA <sub>tot</sub>	169.2021

### Costos de capital.

Utilizando la ecuación (2), se tiene que el costo de capital de la red, el cual es de 255,875 USD/año.

### Optimización del valor de $\Delta T_{\min}$ .

Para calcular este valor es necesario obtener, para varios valores de  $\Delta T_{\min}$ , el de costo total de la red de intercambio de calor. El óptimo de  $\Delta T_{\min}$  es el que tenga los costos mínimos. La siguiente gráfica presenta la curva de optimización de  $\Delta T_{\min}$ .



**Figura 5. Curva de optimización de  $\Delta T_{\min}$**

El valor óptimo de  $\Delta T_{\min}$  es 26°C. En este punto se presenta un área mínima de 537.86m<sup>2</sup>. Los requerimientos de servicios auxiliares de calentamiento son 1,240KW y para los servicios de enfriamiento 1,040KW dando un costo de 95,132 USD/año, y para los de capital, aunque se necesitan las mismas unidades de intercambio, disminuye a 233,184.9 USD/año.

### Diseño de la red de intercambio de calor óptima.

En esta sección se diseñarán tres redes de intercambio de calor. El objetivo es demostrar qué red de intercambio de calor da los mejores resultados tanto para el costo de capital como para el energético.

Las redes de intercambio de calor que se presentarán serán las siguientes:

- Primer caso, con el valor inicial de  $\Delta T_{\min}$  y UA menor.
- Segundo caso, con el valor óptimo de  $\Delta T_{\min}$  y UA menor.
- Tercer caso, con el valor óptimo de  $\Delta T_{\min}$  y unidades de transferencia mínimas.

Para cada red se dará tanto el costo de capital como el de servicios y su distribución de áreas para escoger cuál es mejor.

La primera red de intercambio presenta el valor más pequeño de UA. La figura 6 es la representación de las unidades de intercambio y la figura 7 presenta la gráfica de las

fuerzas impulsoras. Para el análisis cuantitativo, *SUPERTARGET* hace un arreglo que mantiene el uso de los servicios auxiliares requeridos y permite una violación del punto de pliegue para optimizar la red de intercambio de calor, por lo que el análisis cuantitativo está ligado al valor de UA de la red de intercambio.

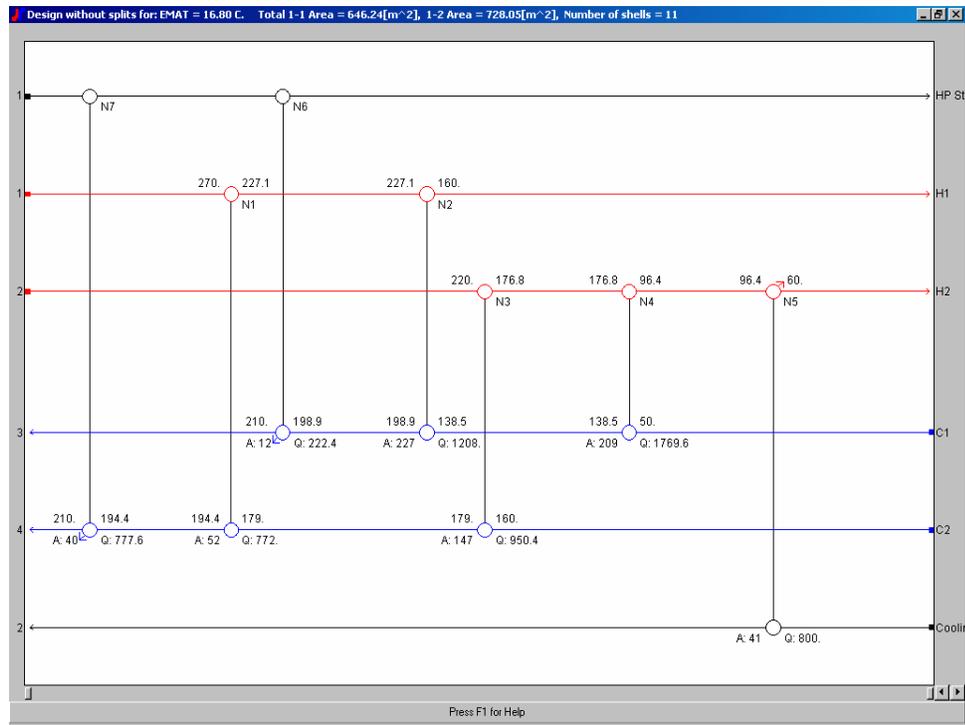


Figura 6. Red de intercambio de calor de la primera propuesta.

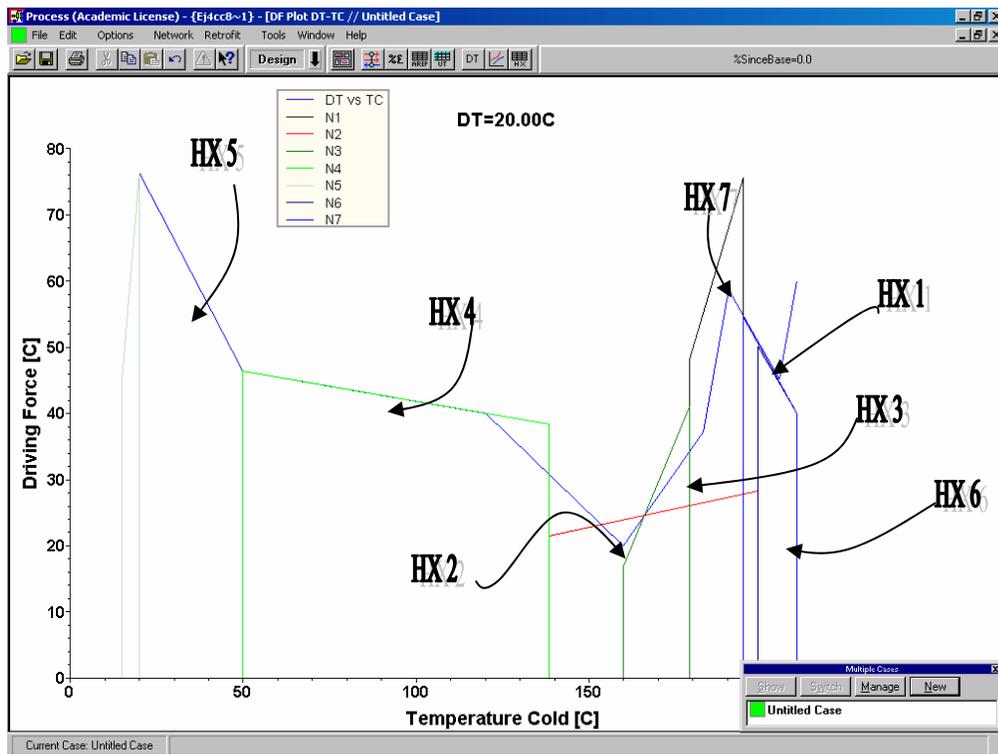


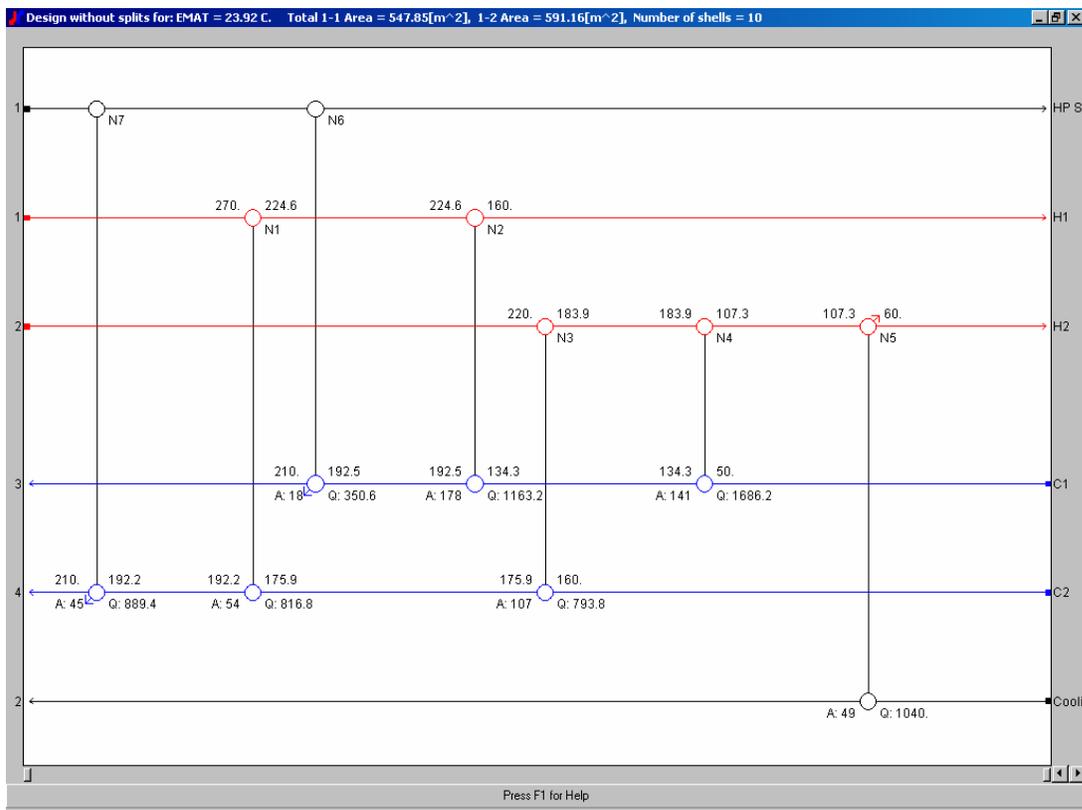
Figura 7. Fuerzas impulsoras de la primera propuesta.

En la gráfica anterior se puede ver que la red presenta un buen comportamiento con lo que respecta a las fuerzas impulsoras. El costo de esta red se presenta en la Tabla 6:

**Tabla 6. Valores de la primera opción**

UA <sub>ideal</sub>	UA <sub>nueva</sub>	%UA	Costos meta (\$/año)		Cambio de costos		CT (\$/año)	HX	EMAT (°C)
			Capital	Energético	Capital	Energético			
163.89	167.73	0.02	255875	76460	261873	76460	338333	7	19

La segunda y la tercera opción se analizan de la misma manera. Las figuras 8 y 9 presentan la red de intercambio de calor y la gráfica de fuerzas impulsoras de la segunda opción, respectivamente, mientras que las figuras 10 y 11, la red de intercambio de calor y la gráfica de las fuerzas impulsoras de la tercera opción.



**Figura 8. Red de intercambio de calor de la segunda opción.**

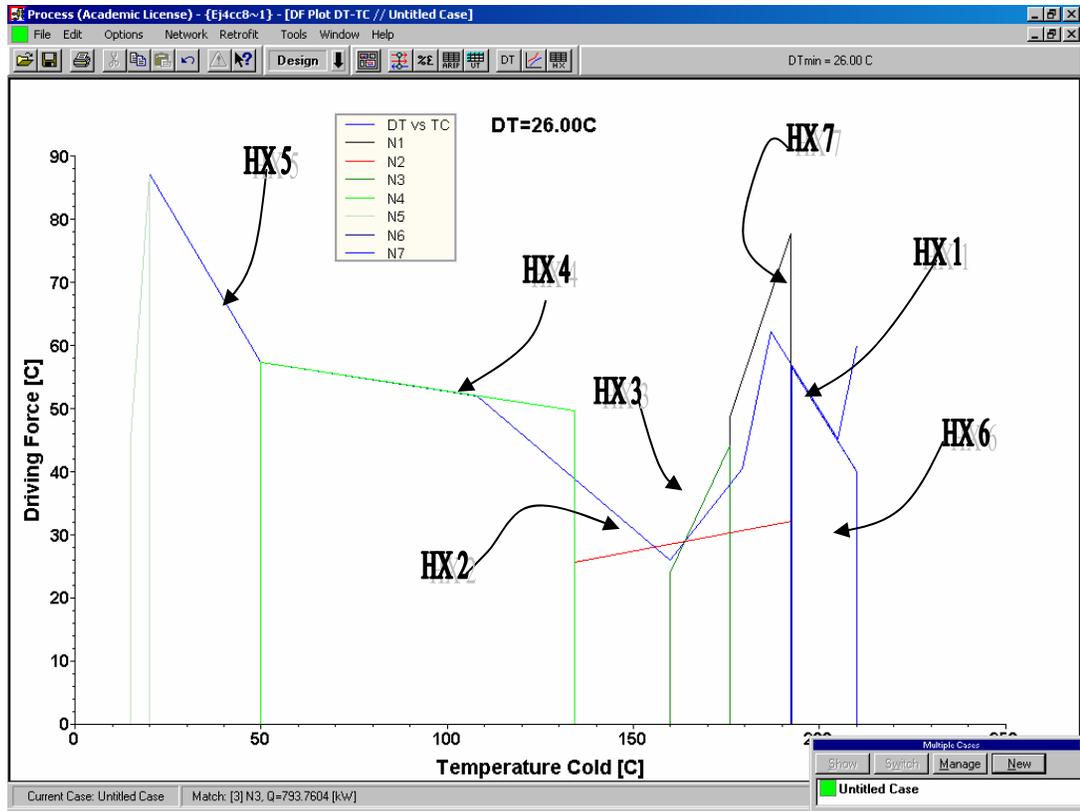


Figura 9. Fuerzas impulsoras de la segunda opción.

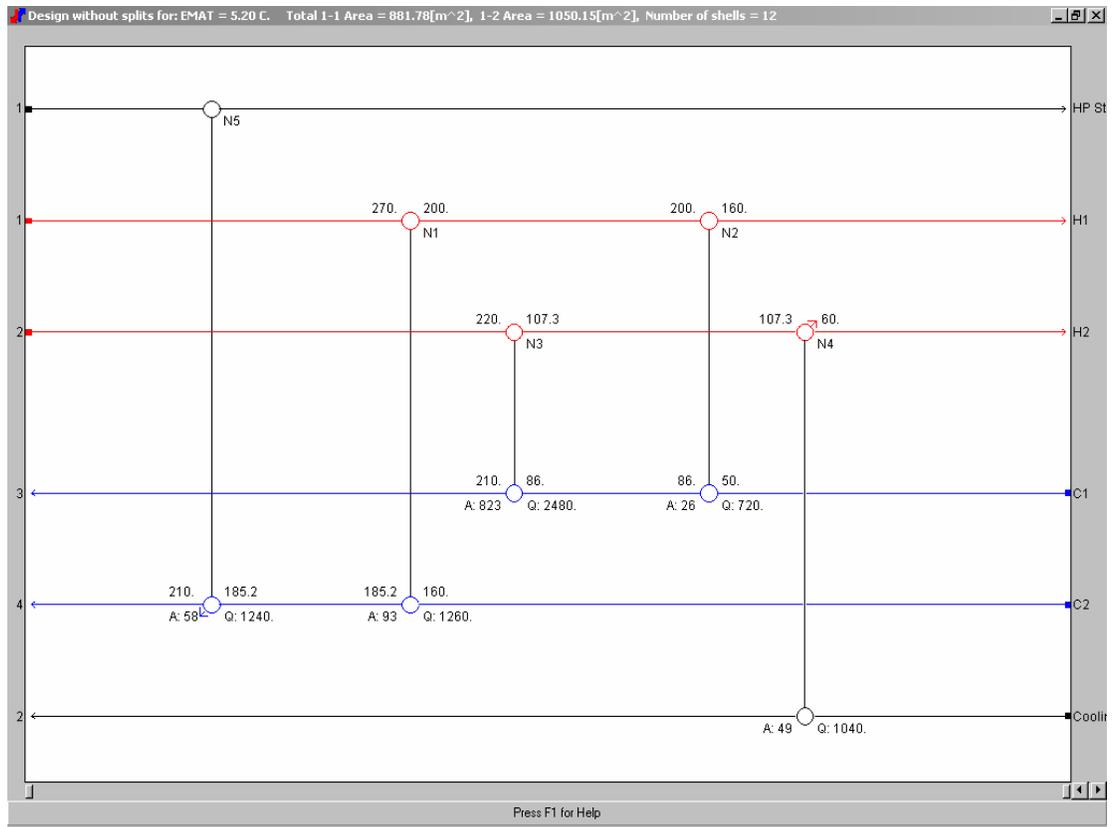
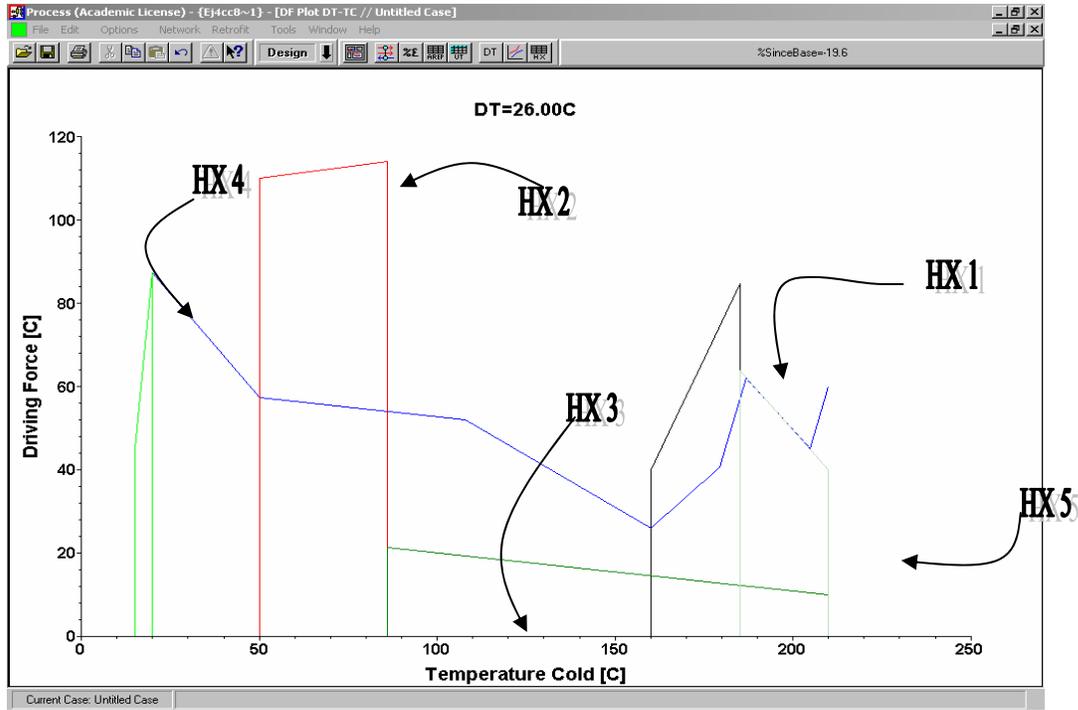


Figura 10. Red de intercambio de calor de la tercera opción.



**Figura 11. Fuerzas impulsoras de la tercera opción.**

En la figura 9 se observa que la segunda opción hace buen uso de las fuerzas impulsoras, mientras que para la tercera opción (fig. 11), las unidades de transferencia HX2 y HX3 hacen mal uso de las fuerzas impulsoras, originando un exceso de área de esta red.

En la tabla 7 se presentan los resultados para las tres opciones analizadas:

**Tabla 7. Valores de costos, UA y número de cambiadores de las opciones analizadas.**

Opción	UA <sub>ideal</sub>	UA <sub>nueva</sub>	%UA	Costos meta (\$/año)		Cambio de costos		CT (\$/año)	HX	EMAT (°C)
				Capital	Energético	Capital	Energético			
Primera	163.89	167.73	0.02	255875	76460	261873	76460	338333	7	19
Segunda	138.56	141.53	0.02	233185	95132	238178	95132	333310	7	23.9
Tercera	138.56	225.03	0.62	233185	951332	378713	95132	473845	5	5.2

## ANÁLISIS DE RESULTADOS

### Selección de la red de intercambio de calor óptima.

Para poder seleccionar una red de intercambio de calor se requieren diferentes criterios, los cuales son especificados por las necesidades del diseño y por la flexibilidad de cada diseño.

En esta sección se analizarán diferentes criterios de selección. Se hará una breve explicación de los criterios y se propondrá uno más.

### Opción propuesta por Bodo Linnhoff [1] y Robin Smith. [2]

El método propuesto por estos investigadores se basa en la selección de dos tipos diferentes de intercambiadores. El primer tipo es un intercambiador a contracorriente de

coraza y tubos, el cual presenta una coraza y un paso en los tubos (intercambiador del tipo 1-1). Los investigadores descubrieron que este tipo de cambiador presenta poca área pero es más complicado el mantenimiento y la eficiencia; mientras que con el segundo tipo que es una coraza y dos pasos de tubos, sólo se necesita mayor área de intercambio pero presenta ventajas prácticas cuando se consideran (mantenimiento y eficiencia).

Los intercambiadores 1-2 (una coraza y dos pasos por los tubos) muestra un flujo a contracorriente y uno a corriente, por lo que la eficiencia en las fuerzas impulsoras se reduce a comparación al intercambiador 1-1. Por eso se introduce un factor de corrección ( $F_t$ ), que se obtiene a partir de dos valores que se relacionan con las temperaturas de entrada y de salida del intercambiador. Cuando se utiliza este factor se encuentran tres posibilidades:

- i. Existe una aproximación: la temperatura inicial de la corriente caliente es mayor que la final de la corriente fría.
- ii. La aproximación es cero: la temperatura inicial de la corriente caliente es igual a la de salida de la corriente fría.
- iii. Hay un cruzamiento en las temperaturas: la temperatura de salida de la corriente fría es mayor a la inicial de la corriente caliente.

Para cada caso se dará un valor de  $F_t$  y el valor mínimo permitido es de 0.8, que es lo aceptable para un cruzamiento de temperaturas. Valores de  $F_t$  menores al propuesto caen en una zona en la que no es posible el intercambiador. Aquí, se requiere diseñar un intercambiador donde existan más pasos por los tubos y más corazas.

Esta opción considera que la mejor red será la que contenga un número mínimo de unidades de intercambio de calor.

**Opción propuesta por Badr Abdullah Al-Riyami y Jiri Klemes [10], del departamento de integración de procesos de la Universidad de Manchester.**

Esta opción considera dos tamaños diferentes de intercambiadores, obteniendo el número de corazas y la relación del área total de la red de intercambio de calor. Se asignan a los cambiadores 1-1 con la coraza del mismo tamaño. Asimismo, se toma en cuenta la red óptima que es la que tenga menos área total, y el arreglo de los cambiadores de dos tamaños cada uno con el tamaño de coraza promedio. Una consideración importante es que el arreglo debe de respetar el uso mínimo de servicios auxiliares que se tomó al principio.

**Opción que se propone en este trabajo.**

Se basa principalmente en el aspecto práctico del diseño de la red de intercambio de calor. Cuando se analiza la red de intercambio de calor se denota que las unidades de transferencia de calor diseñadas presentan una distribución de áreas. Al estudiarlo se vio que cada unidad contiene una cantidad determinada de intercambiadores de calor. Este trabajo propone que la red que tenga una distribución de áreas más estable en las unidades de intercambio de calor, será la más sencilla de colocar y la que no contenga gastos extras por diseño de materiales especiales para satisfacer la que se propuso en *SUPERTARGET*.

Este análisis se fundamenta en que cuando queremos diseñar sólo podemos encontrar intercambiadores existentes (áreas estándar) y los accesorios para éstos. Por lo que mandar a hacerlos especiales traería un costo adicional en los accesorios y en el mantenimiento para cada uno.

Así, la propuesta presente simplifica el diseño de la red después de los resultados que nos proporciona el *SUPERTARGET*, ya que mantiene los costos de servicios

auxiliares al mínimo con el área lo más estable posible (prácticamente realizable). Por lo que esta opción se derivó de las dos anteriores. De la opción de Bodo Linnhoff [1] se toma cómo se colocarían las unidades de transferencia de calor (serie o paralelo) por medio del valor de Ft y de la segunda se consideró el uso de los 2 intercambiadores estándar para hacer el diseño de la red.

### Aplicación de las opciones.

#### Opción de este trabajo.

Se puede ver que por medio de las gráficas de las fuerzas impulsoras la distribución de áreas que se propone es mejor para la primera y la segunda opción. Si en estos dos casos se toma la unidad de intercambio de calor más pequeña y se le asigna a un tamaño de cambiador se puede demostrar que es más factible para ambas. Ahora el criterio de selección se convierte en que la segunda es más barata, porque la efectividad de la metodología encontró el uso mínimo de servicios auxiliares para el valor óptimo de  $\Delta T_{\min}$ .

#### Opción de Bodo Linnhoff [1] y Robin Smith. [2]

Para ésta se debe hacer un análisis de la red que presenta el número mínimo de unidades que son la segunda y la tercera propuesta. La siguiente tabla da el análisis de las redes y la distribución de los cambiadores en la red:

**Tabla 8. Consideraciones para escoger la red por medio de Linnhoff [1] y Smith [2].**

Red de intercambio de calor 2			EMAT = 23.9°C	$\Delta T_{\min} = 26^\circ\text{C}$
Unidades	Ft	Número de corazas	A 1-1	A 1-2
1	0.960	1	52.58	54.38
2	0.910	3	161.56	177.64
3	0.903	1	96.22	106.55
4	0.897	2	126.43	140.97
5	0.999	1	48.89	49.38
6	0.999	1	17.61	17.63
7	0.999	1	44.56	---

Red de intercambio de calor 3			EMAT = 5.2°C	$\Delta T_{\min} = 26^\circ\text{C}$
Unidades	Ft	Número de corazas	A 1-1	A 1-2
1	0.908	1	84.52	93.20
2	0.981	1	25.72	26.33
3	0.807	8	664.28	822.97
4	0.990	1	49.38	49.38
5	0.980	1	58.47	58.47

La segunda red de intercambio de calor nos muestra más unidades de intercambio de calor pero menos corazas. Al analizar las áreas si queremos que nuestra red de intercambio sea práctica debemos utilizar los intercambiadores 1-2, por lo que se escogió la segunda que nos da un número menor de corazas y el área de los intercambiadores 1-1 y el área de los intercambiadores 1-2 son muy parecidas y los valores de Ft cercanos a uno. Esto quiere decir que el área es menor y se ajusta a un diseño práctico. Con lo que, el mejor arreglo es la segunda opción.

#### Opción de la Universidad de Manchester. [10]

Para ésta la consideración del área mínima es para la segunda red de intercambio de calor, tomando un tamaño de coraza promedio para las unidades de intercambio. Las áreas de cada red, se muestran en la Tabla 9:

**Tabla 9. Representación de la opción de la Universidad de Manchester.**

RED	ÁREA A 1-1	ÁREA 1-2	COSTO TOTAL (\$/AÑO)
2	547.8	591.16	333310.08
3	881	1050	473845.42

Esta opción también nos demuestra que la segunda es la mejor red de intercambio de calor.

## CONCLUSIONES

El uso de la metodología de punto de pliegue da un acercamiento al desarrollo de redes de intercambio de calor óptimas. La metodología es muy efectiva dado que permite utilizar en su valor mínimo los servicios auxiliares manteniendo un área mínima de intercambio de calor. Conjuntamente, proporciona una gran variedad de redes de intercambio de calor y una gran flexibilidad en el diseño de las redes, con lo que da la posibilidad de poder escoger de los diferentes diseños cuál es el óptimo para la planta que se está armando.

## REFERENCIAS

- [1] Linnhoff, B. *et al.* (1982). "A user guide on process integration for efficient use of energy", *Chem. Eng.*
- [2] Smith Robin. (1995). "Chemical Process Design", McGraw Hill, Nueva York.
- [3] Linnhoff, B and Flower, J. R. (1978). "Synthesis of HEN. Part 1: Systematic generation of energy optimal networks", *AIChE Journal*, 24 (4), 642.
- [4] Linnhoff, B., Mason, D. R., and Wardle, I. (1979). "Understanding heat exchanger networks", *Comp Chem Eng*, 3, 295.
- [5] Linnhoff, B. y Hindmarsh, E. (1983). "The pinch design method of heat exchanger networks", *Chem Eng Science*, 38 (5).
- [6] Townsend y Linnhoff. (1984). "Surface area targets for heat exchangers networks". I. Chem. E. 11<sup>th</sup> Annual Res. Meeting, Bath, UK.
- [7] Ahmad, S. (1985). "Heat exchanger Networks: Cost tradeoffs in energy and capital", Ph. D. thesis, University of Manchester Institute of Science and technology, England.
- [8] Linnhoff, B. y Vredeveld, D. R. (1984). "Pinch technology has come of age", *Chem Eng Prog*, 33-40.
- [9] Linnhoff, B. y Ahmad S. (1990). "Cost Optimum Heat Exchanger Networks – I Minimum Energy and Capital using Simple Models for Capital Cost", *Comp. Chem. Eng.* 14 (7), 729-750.
- [10] Al Riyami, (2001). "Heat Integration retrofit analysis of a heat exchanger network of a fluid catalytic cracking plant", *Applied Thermal Eng*, 21, 1449-1487.

# *La aminación reductiva sobre eritromicina como ruta alternativa para la obtención de eritromicilamina, intermediario en la síntesis de diritromicina*

J. Rubén Gómez Castellanos<sup>1</sup> y Gustavo A. Madrid Sánchez<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Escuela de Ciencias Químicas, Universidad La Salle.

E-mail: [keyran\\_halcyon@yahoo.com](mailto:keyran_halcyon@yahoo.com)

<sup>2</sup> Huntsman Textile Effects, Basilea, Suiza.

E-mail: [gustavo\\_alonso\\_madrid@huntsman.com](mailto:gustavo_alonso_madrid@huntsman.com)

[Recibido: Marzo 1, 2007. Aceptado: Julio 12, 2007](#)

## RESUMEN

La eritromicina es un antibiótico macrólido de amplio espectro, producido por una cepa de *Streptomyces erythreus*. Ha alcanzado gran importancia gracias a su actividad contra patógenos prevalentes como *Legionella*, *Heliobacter*, *Mycoplasma* y *Chlamydia*.

En los últimos veinte años, se han dedicado esfuerzos sustanciales a las modificaciones estructurales de la eritromicina para mejorar sus propiedades biológicas. La diritromicina es el derivado 9-N-11-O-oxazina, obtenido de la condensación de la 9(S)-eritromicilamina con el 2-(2-metoxietoxi)acetaldehído. Es un antibiótico macrólido de nueva generación; su espectro de acción es similar al de la eritromicina, aunque la diritromicina presenta concentraciones más altas y prolongadas en los tejidos. La eritromicilamina es el intermediario sintético clave en la síntesis de la diritromicina y, comúnmente, se deriva de la eritromicina vía su oxima o su hidrazona lo que implica varios pasos de síntesis.

En este trabajo se planteó acortar el mecanismo de síntesis obteniendo la eritromicilamina directamente de la vía eritromicia, una reacción de aminación reductiva, formando la imina correspondiente con amoníaco y reduciéndola con cianoborohidruro de sodio, de acuerdo a un método propuesto por Borch y colaboradores. Se obtuvieron dos productos, de extracciones ácido-base. Al ser sometidos a espectrometría IR los productos revelaron la presencia del grupo carbonilo que se deseaba aminorar, y la ausencia de las bandas del grupo amino. Esto indica que la aminación no se realizó y que la eritromicina fue degradada por mecanismo desconocido a productos aún no caracterizados.

*Palabras clave:* eritromicilamina, diritromicina, reducción aminativa, cianoborohidruro de sodio.

## ABSTRACT

The erythromycin is a macrolide antibiotic of ample spectrum, produced by a stock of *Streptomyces erythreus*. It has reached great importance thanks to its activity against prevalent pathogens like *Legionella*, *Helicobacter*, *Mycoplasma*, and *Chlamydia*.

In the last twenty years, the erythromycin has been committed with substantial efforts to improve its structural and biological properties. Dirithromycin is the 9N-11-O-oxazine derivative, obtained out of condensation of 9(S)-erythromycyclamine with the 2-(2-methoxyethoxy) acetaldehyde. It is a macrolide antibiotic of new generation; its spectrum of action is similar to that of erythromycin, although dirithromycin presents higher and more prolonged concentrations in the weaves. Erythromycyclamine is the synthetic intermediary key in the synthesis of dirithromycin and, commonly, derived from the eritromicina via oxime or his hydrazones implying several passages of synthesis.

In this work, it was considered to shorten the synthesis mechanism obtaining erythromycyclamine directly via erythromycin, a reaction of reductive amination forming the corresponding amina with ammonia and reducing it with Sodium Cyanoborohydride, according to a method proposed by Borch and collaborators.

Two products of acid-base extractions were obtained. When subject to IR spectrometry, they revealed the presence of the group carbonyl wanted to be aminated, and the absence of the bands of the amino group. This indicates that the amination was not made and that the erythromycin was degraded by an unknown mechanism to products not characterized yet.

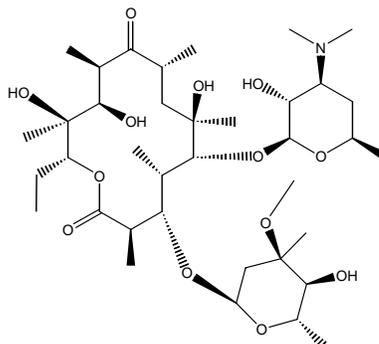
*Key words:* Erythromycyclamine, Dirithromycin reductive amination, Sodium Cyanoborohydride.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Brockmann y Henckel [1] aislaron el primer antibiótico macrólido de una cepa de *Streptomyces* en 1950, al que llamaron picromicina, por su sabor amargo. Las características físicas de la picromicina y de otros antibióticos relacionados aislados subsecuentemente mostraban una característica en común, una lactona macrocíclica. De ahí que Woodward [2] propusiera el término macrólido para describir a esta clase de compuestos.

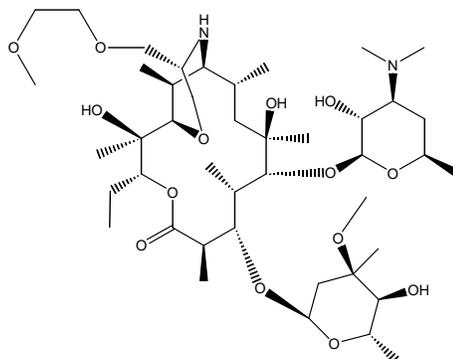
Los antibióticos macrólidos están clasificados, de acuerdo con el tamaño del anillo de la lactona macrocíclica, como anillos macrólidos de 12-, 14- o 16- miembros. Son de gran interés por su actividad antibiótica, en especial contra bacterias gram-positivas, cocos *gram*-negativos, y micoplasmas.

La eritromicina (fig. 1) es un importante agente antibiótico en quimioterapia, macrólido de 14 miembros, de amplio espectro, producido por una cepa de *Streptomyces erythreus*. Ha alcanzado gran importancia gracias a su actividad contra patógenos prevalentes como *Legionella*, *Helliobacter*, *Micoplasma* y *Chlamydia* [3,4,5]. En los últimos veinte años, se han dedicado esfuerzos sustanciales a las modificaciones estructurales de la eritromicina para mejorar sus propiedades biológicas.



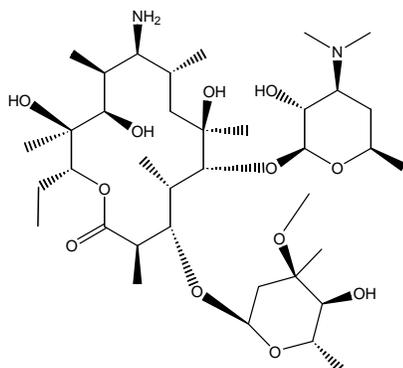
**Figura 1. Eritromicina.**

La diritromicina (fig. 2) es un antibiótico macrólido de nueva generación derivado de la eritromicina A, inicialmente descubierto en Karl Thomae GmbH [6]. Aunque su espectro de acción es similar al de la eritromicina, la diritromicina presenta concentraciones más altas y prolongadas en los tejidos [7,8]. Es el derivado 9-*N*-11-*O*-oxazina, obtenido de la condensación de la 9(*S*)-eritromicilamina (fig. 3) con el 2-(2-metoxietoxi)acetaldehído. [9]



**Figura 2. Diritromicina.**

La aminación reductiva es el proceso mediante el cual los grupos carbonilos de aldehídos y cetonas son reducidos a la amina correspondiente en presencia de amoníaco, o una amina primaria.



**Figura 3. Eritromicilamina.**

Con base en lo anterior, creemos que el grupo carbonilo que se encuentra en la posición 9 del anillo macrólido de eritromicina, es susceptible a este procedimiento, para dar directamente la eritromicilamina (precursor de la diritromicina).

Borch y colaboradores [10], estudiaron la versatilidad y la notable selectividad del ion  $\text{BH}_3\text{CN}^-$  como agente reductor de aldehídos y cetonas a pH 6-7, y en el caso de nuestro interés, como agente reductor de la imina que se forma en presencia de amoníaco (aminación reductiva).

## JUSTIFICACIÓN

El método común de síntesis de la eritromicilamina es preparando la oxima [11] o la hidrazona [12] de la eritromicina. Esto implica varios pasos de síntesis entre la eritromicina y la eritromicilamina, que deriva en altos costos.

Debido a la imperante necesidad que ha surgido de obtener derivados de la eritromicina para formular medicamentos de segunda y tercera generación, se propuso un método de aminación reductiva en la eritromicina A, utilizando el método propuesto

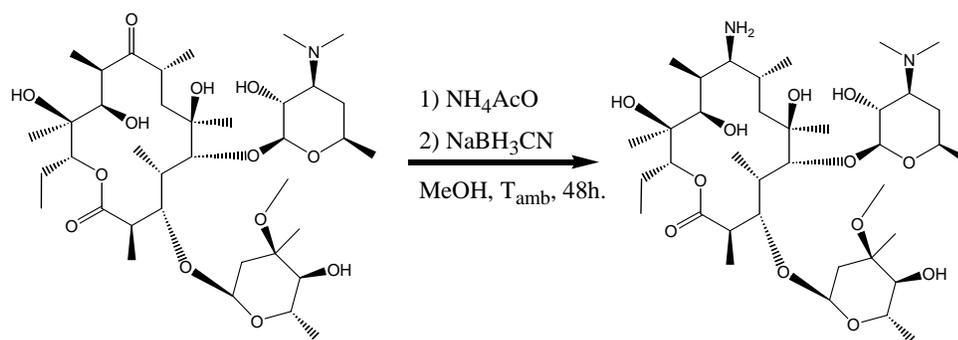
por Borch y colaboradores con cianoborohidruro de sodio ( $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ) como agente reductor, lo que hace más corta la ruta sintética descrita arriba, con los beneficios en costos y tiempo que esto implica.

## OBJETIVOS

1. Obtener la eritromicilamina en un paso, a partir de la eritromicina A por una reacción de aminación reductiva.
2. Constatar la eficacia del ion cianoborohidruro como agente reductor en esta reacción.

## METODOLOGÍA

La reacción global que se plantea en este trabajo es la siguiente:



**Figura 4. Aminación reductiva sobre eritromicina A, de acuerdo al método de Borch y colaboradores.**

Se realizaron dos series de pruebas de la siguiente manera: dos soluciones de eritromicina A (7.34 g, 10 mmol), acetato de amonio, como fuente de amoníaco, (7.7 g, 100 mmol) y  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (0.44 g, 7 mmol) en 30 ml de metanol puro fueron puestas en agitación por 48 horas a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico concentrado hasta obtener un  $\text{pH} < 2$ . Se procedió a remover el metanol a presión reducida. El residuo se llevó a 10 ml de agua y se extrajo con tres porciones de 20 ml de éter. La solución acuosa se llevó a  $\text{pH} > 10$  con hidróxido de sodio sólido y se extrajo con tres porciones de 15 ml de éter.

Los extractos etéreos se secaron con sulfato de sodio anhidrido, se decantaron y se eliminó el disolvente a presión reducida.

## RESULTADOS

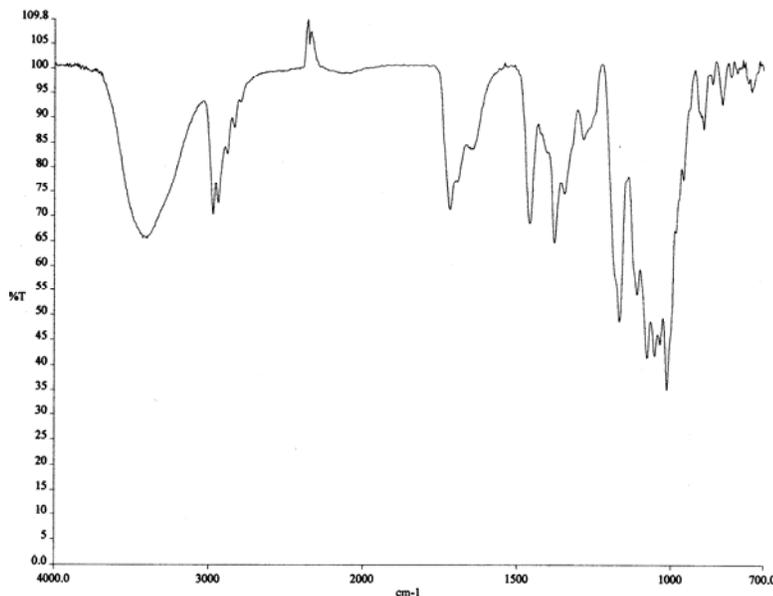
Durante la acidificación, las soluciones sufrieron un inesperado cambio de aspecto: la formación de una sustancia verde oscuro.

De manera similar, durante la basificación, las soluciones se tornaron a un color café amarillento.

Por tanto, se obtuvieron dos clases de productos: uno, el obtenido de la extracción en medio ácido, un sólido resinoso, verde brillante, con ligero olor a apio; otro, el obtenido de la extracción en medio básico, un sólido resinoso, café amarillento.

La eritromicina empleada, así como los productos, fueron sometidos a análisis por espectrofotometría de IR en un espectrofotómetro Perkin-Elmer RX I FT IR System y se compararon con estándares de eritromicina y eritromicilamina.

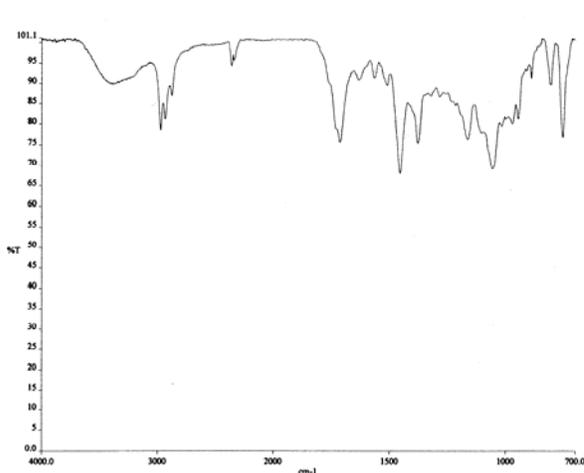
El espectro IR de la eritromicina (fig. 5) muestra las bandas características de los grupos funcionales que nos interesan. [13]. El espectro se caracteriza por tener bandas intensas en la región de 1000-1200  $\text{cm}^{-1}$ . Estas bandas se deben, probablemente, a la presencia de grupos de enlaces C—O—C. En la región de 1800-1600  $\text{cm}^{-1}$  se observan dos bandas. El primero, a 1716  $\text{cm}^{-1}$ , es comparable en intensidad y posición a la banda del grupo carbonilo. La segunda está a 1700  $\text{cm}^{-1}$  y tiene una intensidad aproximadamente de la mitad de la banda de 1716  $\text{cm}^{-1}$ ; probablemente, por su posición, sea debida al carbonilo lactónico, aunque su intensidad no es característica. La banda a 3404  $\text{cm}^{-1}$  indica la presencia de grupos hidroxilo en la molécula.



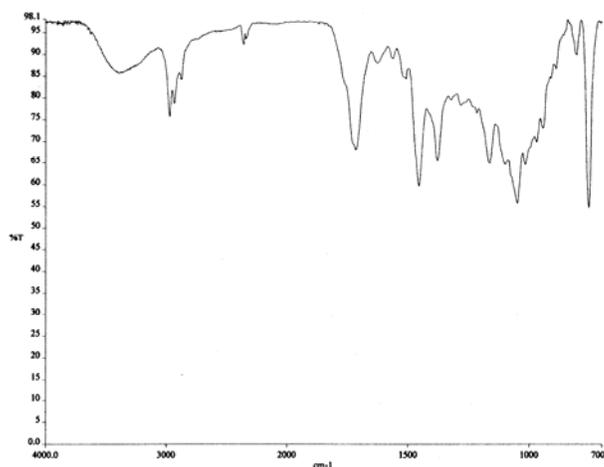
**Figura 5. Espectro IR en metanol de la eritromicina A.**

Los espectros de los productos obtenidos de la extracción ácida (fig. 6 y 7) muestran similitud con el de eritromicina en la región de 1720-1370  $\text{cm}^{-1}$ . Aquí, se observa la presencia de la banda del grupo carbonilo de la posición 9 a 1716  $\text{cm}^{-1}$ , mientras que la banda a 1700  $\text{cm}^{-1}$  del grupo carbonilo lactónico, desapareció. Estos resultados indican, con la presencia de la banda de 1716  $\text{cm}^{-1}$ , que la aminación reductiva no tuvo lugar, y en la desaparición de la banda del carbonilo lactónico, que, posiblemente, el anillo macrólido se abrió.

Por otra parte, si la aminación reductiva tuvo lugar, se deberían de apreciar dos bandas de absorción, una cerca de 3500  $\text{cm}^{-1}$ , y otra cerca de 3400  $\text{cm}^{-1}$ . Estas bandas representan, respectivamente la tensión libre de los enlaces N—H simétrico y asimétrico. La banda de la vibración de flexión (tijereteo) del enlace N—H se debería percibir en la región de 1650-1580  $\text{cm}^{-1}$ . Los espectros no muestran las bandas esperadas si estuviera presente el grupo amino.



**Figura 6. Espectro IR en  $\text{CHCl}_3$  del producto ácido 1.**



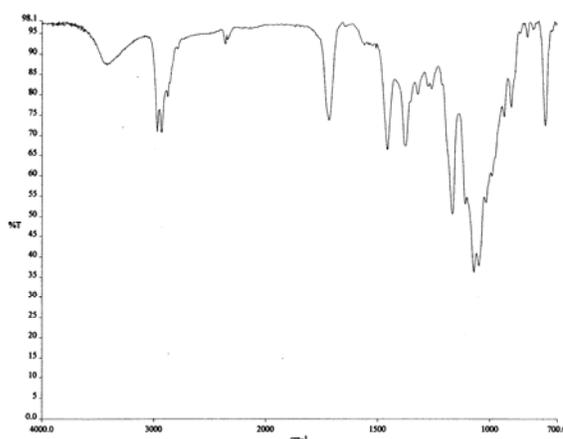
**Figura 7. Espectro IR en  $\text{CHCl}_3$  del producto ácido 2.**

Los espectros de los productos obtenidos de la extracción básica (fig. 8 y 9) muestran también una similitud con el espectro de eritromicina en la región de  $1720\text{-}1000\text{ cm}^{-1}$ . Este rango es mucho mayor que el de los productos ácidos, lo que indica una mayor similitud entre estos productos y la eritromicina original.

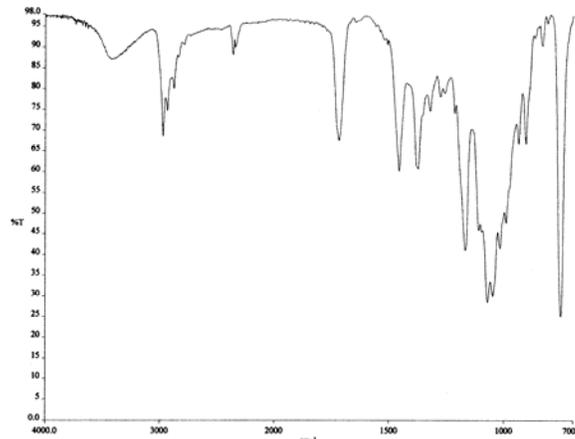
La degradación de la eritromicina ha sido estudiada [13]. Se ha observado que bajo hidrólisis ácida se obtienen numerosos compuestos, entre ellos eritralosamina, cladinosa y desosamina.

En cambio se ha observado que la degradación en medio básico produce compuestos nuevos de carácter zwitteriónico, dependiendo de la concentración de base.

Las características físicas descritas para cualquiera de estos productos de degradación, ácido y básico, no concuerda con los productos obtenidos en nuestro experimento.



**Figura 8. Espectro IR en  $\text{CHCl}_3$  del producto básico 1.**



**Figura 9. Espectro IR en  $\text{CHCl}_3$  del producto básico 2.**

## CONCLUSIONES

Al momento de realizar la primera serie del experimento, se creyó que el cambio de color de los extractos se debía a un manejo incorrecto de los reactivos, lo que accidentalmente

derivó en productos de degradación indefinidos. Pero, cuando en la segunda serie, los mismos resultados se obtuvieron, y los espectros IR mostraron que los mismos productos se obtuvieron tanto en la extracción ácida como en la básica, resultó obvio que la reacción de aminación reductiva no estaba procediendo como fue previsto y que, en su lugar, otra reacción se estaba llevando a cabo, posiblemente como resultado, ya sea de las extracciones ácido-base, o por el poco calor suministrado durante la evaporación del metano, *in vacuo*.

Esto último fue propuesto, ya que en los primeros experimentos el cambio de coloración se daba hasta que se realizaba la evaporación, no inmediatamente después de acidificar. Aunque no fue el mismo caso con la fase básica, que sí cambió de color en cuanto se añadió la base.

Los espectros de IR arrojaron información interesante, aunque no concluyente. Como ya se dijo, podemos saber que la aminación reductiva no se llevó a cabo, ya que se observa la permanencia del grupo carbonilo y no la presencia de los enlaces N—H.

Los resultados reportados por Borch y colaboradores indican que, en la reacción de aminación reductiva, el primer paso consistente en la formación de la imina por la reacción del amoniaco y el grupo carbonilo. Reacción lenta a causa de las cetonas lineales. Es desconocido el efecto que una molécula del tamaño de la eritromicina, con todos los efectos estéricos que pueden tener sus grupos funcionales, en la formación de la imina. De manera similar, la iminación pudo haberse dado, pero no así la reducción por motivos desconocidos, y al momento de acidificar el medio, la imina se hidrolizaba a la cetona original.

Los productos obtenidos de las extracciones ácida y básica no fueron caracterizados, al no ser éste el objetivo de este trabajo. Pero en futuros trabajos, esta información podría arrojar luz acerca de la ruta que está siguiendo la reacción, lo que nos ayudaría a mejorar las condiciones de trabajo o los reactivos utilizados para intentar obtener la síntesis de la eritromicilamina por medio de la aminación reductiva de la eritromicina, o descartar definitivamente este procedimiento.

## REFERENCIAS

- [1] Brockmann, H., Henkel, W (1950). *Naturwissenschaften*, 37, 138.
- [2] Woodward, R. B. (1957). *Angew. Chem.*, Alemania, 69, 50.
- [3] Brittain, D.C. (1987). "Erythromycin." *Med. Clin. N. Am.*, 71, 1147-1154.
- [4] Nelson, J.D. (ed.) (1986). "Proceedings of a Symposium: The Evolving Role of Erythromycin in Medicine." *Pediatr. Infect. Dis. J.*, EUA, 5(1), 118-176.
- [5] Washington, J. A., II, Wilson, W. R. (1985). Erythromycin: A Microbial and Clinical Perspective after 30 Years of Clinical Use." *Mayo Clin. Proc.* EUA, 60, 189-203, 271-278.
- [6] Luger, P., Maier, R. (1979). "Molecular Structure of 9-deoxy-11-deoxy-9,11-(imino(2-(methoxyethoxy)ethylidene)oxy)-(9S)-erythromycin. A New Erythromycin Derivative". *J. Cryst. Mol. Struct.* EUA, 9, 329-338.
- [7] Busch, U., *et al.* "Pharmacokinetic Properties of Dirithromycin (AS-E 136), A New Macrolide with High Tissue Penetration in Animals." *8<sup>th</sup> Int. Symp. Future Trends Chemother.*, Italy, abstr. 29.
- [8] Brogden, R. N., Peters, D.H. *Drug. Eval.* EUA, 48, 599-616.

[9] Counter, F. *et al.* (1991). "Synthesis and Antimicrobial Evaluation, of Dirithromycin (AS-E 136; LY237216), a New Macrolide Antibiotic Derived from Erythromycin." *Antimicrob Agents Chemother.*, EUA, 35(6), 1116-1126.

[10] Borch, R. F., Bernstein, M. D., Durst, H. D. "The Cyanohydridoborate Anion as a Selective Reducing Agent." *J. Am. Chem. Soc.* EUA, 93(12), 2897-2904.

[11] Leeds, J. P., Kirst, H. A., *Synth. Commun.* EUA, 18, 777-782.

[12] Wildsmith, E. (1972). "The Reaction of Erythromycin Hydrazone with Nitrous Acid A New Route to Erythromycylamine" *Tetrahedron Lett.* 13(1), 29-30.

[13] Flynn, E. H., *et al.* (1954). "Erythromycin. I. Properties and Degradation Studies", *J. Am. Chem. Soc.*, 76(12), 3121-3131.

#### BIBLIOGRAFÍA

Ömura, S., Tanaka, H. *Macrolide Antibiotics. Chemistry, biology and practice*, EUA, Academic Press, 3-84.

# Obtención de derivados 1-N-Sustituídos de Melatonina<sup>1</sup>

Carlos Armando Zepeda Velázquez<sup>1</sup> y Alfonso Sebastián Lira Rocha<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Escuela de Ciencias Químicas, Universidad La Salle

E-mail: [cazepeda@gmail.com](mailto:cazepeda@gmail.com)

<sup>2</sup>Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México

E-mail: [lira@servidor.unam.mx](mailto:lira@servidor.unam.mx)

[Recibido: Noviembre 30, 2006. Aceptado: Julio 12, 2007](#)

## RESUMEN

La Melatonina (*N*-acetil-5-metoxitriptamina), producida por la glándula pineal, es uno de los muchos sensores endógenos del cuerpo humano, la cual tiene las siguientes funciones: actúa como mediador de la información fotoperiódica, regula los ritmos circadianos en reptiles, aves y mamíferos incluyendo al hombre (en este último caso su mecanismo de acción no está elucidado), actúa como inductor del sueño en humanos, regula funciones endócrinas, neurofisiológicas y del comportamiento en vertebrados. La melatonina es de interés farmacéutico ya que puede sincronizar los disturbios circadianos como son el "Jet-lag", los ciclos del sueño, desórdenes estacionales y la depresión invernal.

Se ha propuesto la existencia de varios tipos de receptores a melatonina. Sin embargo, no existen ligandos específicos para cada tipo de receptor. Los estudios encaminados a obtener compuestos con alta especificidad y que puedan funcionar como agonistas o antagonistas han comprendido la síntesis de derivados del indol, de derivados de 2-amidotetralinas, de derivados del naftaleno, de bencimidazoles y de derivados del cromano.

De los modelos teóricos propuestos para la interacción melatonina-sitio receptor se ha postulado que son esenciales el grupo 5-metoxilo y el grupo acetamido, pero también se ha considerado al núcleo indólico como punto importante, debido a que éste puede formar una interacción del tipo transferencia de carga con los residuos de los aminoácidos aromáticos. Lo anterior condujo a Lira *et al.*, a investigar las propiedades electrónicas de diversos derivados de melatonina y su relación con la actividad biológica. Continuando con este estudio, en el presente trabajo se propone la preparación de derivados de melatonina, a los cuales se ha incorporado un sustituyente en la posición 1 del anillo indólico de la melatonina con el fin de modificar sus propiedades electrónicas y que dicha modificación se refleje en sus propiedades biológicas.

*Palabras Clave: Melatonina, receptores, indólico, sueño, actividad biológica.*

## ABSTRACT

The Melatonin (5-methoxy-N-acetyltryptamine), produced by the pineal gland, is one of the many endogenous sensors of the human body, which has the following functions: it acts like mediator of the photoperiodic information, regulates the circadian rhythm in reptiles, birds and mammals including man (in this last case its mechanism of action has not been elucidated), acts as sleep inducer in humans, regulates endocrine functions, neurophysiologic and of the behavior in vertebrates. The melatonin is of pharmaceutical

<sup>1</sup>, Trabajo ganador de la Medalla "Hno. Salvador González 2006", Nivel: Licenciatura, Categoría: Avanzada, Áreas Multidisciplinarias: Ciencias Naturales y Exactas, *XIII Jornadas de Investigación*, Universidad La Salle, Mayo 2006.

interest since it can synchronize the circadian disturbances as “Jet-lag”, the sleep cycles, seasonal disorders, and winter depression.

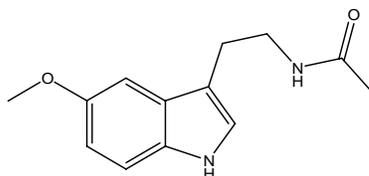
The existence of several types of melatonin recipients has been proposed. Nevertheless, they are not specific bounds for each type of receiver. Studies directed to obtain compounds with high specificity and able to work as agonists or antagonists have included the synthesis of derivatives of indol, of 2-amidotetralines derives, of naphthalene derives, of benzimidazoles and cromano derives.

Of the theoretical models proposed for the interaction receiving melatonin-site. It has been postulated that group 5-metoxile and group acetamide are essential, but the indolic nucleus -as important point- has been considered also. The latter can form an interaction of load transference type with the residues of aromatic amino acids. The aforementioned lead Lira *et al.* to investigate the electronic properties of diverse derivatives of melatonin and their relation with the biological activity. Continuing the study, the aim of this work is to prepare melatonin derivatives, to which a substitute in position 1 of the indolic ring of the melatonin has been incorporated, with the purpose of modifying its electronic properties that such modification is reflected in its biological properties.

*Key words: Melatonin, receiver, indolic, sleep, biological activity.*

## INTRODUCCIÓN:

La Melatonina (*N*-acetil-5-metoxitriptamina), producida por la glándula pineal (GP), es uno de los muchos sensores endógenos del cuerpo humano. Ésta tiene las siguientes funciones: actúa como mediador de la información fotoperiódica [1,2], regula los ritmos circadianos en reptiles, aves y mamíferos incluyendo al hombre (en este último caso su mecanismo de acción no está elucidado), actúa como inductor de sueño en humanos, [3] regula funciones endocrinas, neurofisiológicas y del comportamiento en vertebrados. [3,4,5] La melatonina (fig. 1) es de interés farmacéutico ya que puede sincronizar los disturbios circadianos como son el “Jet-lag” (disturbios del sueño), [6] los ciclos de sueño, [7] los desórdenes estacionales [8] y la depresión invernal [9,10]



**Figura 1. Melatonina.**

Se ha propuesto la existencia de varios tipos de receptores a melatonina (MT<sub>1</sub> - MT<sub>2</sub>, - MT<sub>3</sub>). Sin embargo, no existen ligandos específicos para cada tipo de receptor. Los estudios encaminados a obtener compuestos con alta especificidad y que puedan funcionar como agonistas o antagonistas han comprendido la síntesis de derivados del indol, de derivados de 2-amidotetralinas, de derivados del naftaleno, de bencimidazoles y de derivados del cromano.

De los modelos teóricos propuestos para la interacción melatonina-sitio receptor se ha postulado que son esenciales el grupo 5-metoxilo y el grupo acetamido, pero también se ha considerado al núcleo indólico como punto importante, debido a que éste puede formar una interacción del tipo transferencia de carga con los residuos de los aminoácidos aromáticos. Lo anterior condujo a Lira *et al.* [11] a investigar las propiedades electrónicas de diversos derivados de melatonina y su relación con la actividad biológica. Continuando con este estudio, en el presente trabajo se propone la preparación de derivados de melatonina, a los que se ha incorporado un sustituyente en

la posición 1 del anillo indólico de la melatonina, con el fin de modificar sus propiedades electrónicas y que dicha modificación se refleje en sus propiedades biológicas.

## ANTECEDENTES

Hace más de 2,500 años, Hipócrates (460-370 a.C.) escribió que la causa de las enfermedades radicaba en los cambios de estación; después, Aristóteles (384-322 a.C.) escribió acerca del papel que desempeña la variación del calor y frío sobre la “bilis negra” y cómo está ligada con la enfermedad. Desde esas épocas se ha buscado una relación entre el cambio de estación y el efecto natural del medio ambiente con las enfermedades, esto llevó, muchos años después, al descubrimiento de la glándula pineal (GP). Los primeros indicios de la existencia de la GP (*epíffisis cerebri*) se remontan a la cultura hindú (2,000 a. C.), en la que se le consideraba como el órgano de la clarividencia. Los griegos creían que su función era regular el flujo del espíritu a través de los ventrículos cerebrales. En el siglo XVIII, Descartes la consideró el “asiento del alma”, esta aseveración influyó para que se considerara a la GP en el plano filosófico-científico hasta el siglo XIX.

En el siglo XX se lograron avances sobre el conocimiento de la GP en donde se descubrió la existencia de melatonina (MEL) por el profesor de dermatología de la universidad de Yale, Aaron B. Lerner en 1958. Su síntesis química permitió establecer de manera inequívoca su estructura en 1959. [12] A la MEL se le han atribuido diversas propiedades como la restauración del sistema inmune, [13] la eficacia contra los daños por radicales libres, [14,15] la prevención de numerosas enfermedades [16,17,18], además de considerársele auxiliar contra el envejecimiento, [19] etc. Actualmente, se investigan diversas propiedades terapéuticas potenciales que se analizarán más adelante.

### Melatonina

La hormona melatonina (5-metoxi-*N*-acetiltriptamina), (*N*-[2-(5-Metoxi-1H-indol-3-yl)etil]acetamida) es sintetizada principalmente por la GP, y en tejidos extrapineales como la retina y el tracto gastrointestinal pero en menor proporción. La GP está localizada en el centro del sistema nervioso central (SNC) de mamíferos y está relacionada con otras estructuras como la retina, el hipotálamo y el sistema nervioso autónomo (SNA) en el control de la secreción de esta hormona [20]. Su biosíntesis está directamente ligada a la secreción, ambas inician después del ocaso, continúan durante la noche y finalizan después del amanecer. Este patrón de secreción es de naturaleza circadiana (un periodo de aproximadamente 24 horas) y depende en última estancia del principal reloj biológico que reside en el núcleo supraquiasmático (NSQ) de los mamíferos.

La MEL es una indolamina endógena que tiene como precursor a la serotonina, que es a su vez un metabolito del triptófano. [21,22]

### Producción y Regulación de Melatonina

En algunos mamíferos, la luz actúa directamente sobre la GP inhibiendo la producción de MEL, que es usualmente producida en ausencia de luz, [23] a excepción del humano, ya que en éste el sistema de producción de MEL es más complicado.

La luz entra al ojo y viaja a través de dos vías principales: el tracto retino-hipotalámico (TRH) y el prospecto intergenicular (IGL).

En los fotorreceptores de la retina, células ganglio retinales y trayectos retino-neuronales se inicia el TRH [24]. Aún en ausencia de la mayoría de estos fotorreceptores, se lleva a cabo la señalización. La información alcanza a un subtipo específico de célula ganglionar y la proyecta al nervio óptico, donde dos tercios de la proyección la atraviesan. Esta señalización eventualmente hará sinapsis sobre el NSQ u otra estructura hipotalámica, el proceso de sinapsis es aún desconocido.

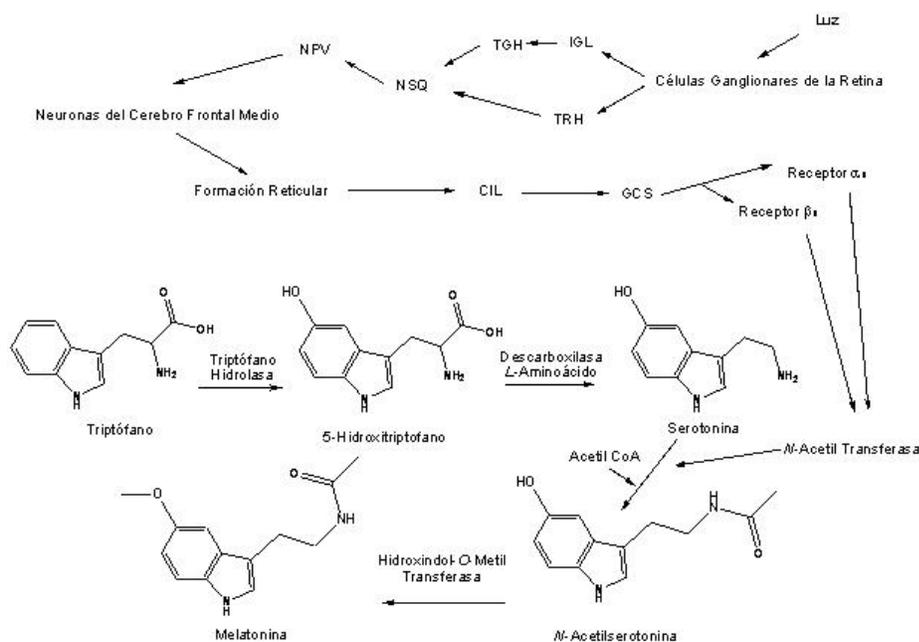
La señal vía IGL es proyectada a través del tracto geniculohipotalámico (TGH), al igual que el TRH, éste hace sinapsis sobre el NSQ, el IGL probablemente debe tener funciones relacionadas con una reseñalización responsable de los estímulos de larga duración, [25] pero esto no se ha demostrado.

En adición al TRH y IGL/ TGH existe otro camino de señalización al NSQ. La información es llevada vía neuronas serotoninérgicas localizadas en el cerebro medio, [25] pero no se ha realizado el estudio adecuado de esta ruta, por tanto la relación entre la serotonina y la señalización es incierta.

El NSQ proyecta la información al núcleo paraventricular (NPV), lo que ha sido demostrado por Kalsbeek *et al.* [26] quienes propusieron que esta ruta es principalmente de tipo GABAérgico. El NPV proyecta la información al paquete de neuronas del cerebro frontal medio; estas neuronas inician la formación reticular, (un generador activo de vigilancia del sueño), que hace sinapsis sobre la columna intermediolateral medular del cordón espinal superior (CIL). Estas células se conectan al ganglio cervical superior (GCS), la señal llega a la GP vía receptores  $\alpha_2$ , que a través de la norepinefrina (noradrenalina), activa a los receptores  $\alpha_1$  y  $\beta_1$ . Esto induce la producción de la *N*-acetiltransferasa (NAT). La conversión de la serotonina (5-hidroxitriptamina) a *N*-acetilserotonina por NAT, es el factor limitante en la producción de MEL. [27]

La serotonina (5-HT) proviene del aminoácido triptófano que es captado por los pinealocitos, éste es oxidado en la posición 5 del anillo indólico por la triptófano hidroxilasa [28] para formar el 5-hidroxitriptófano, el que es descarboxilado por acción de la descarboxilasa de *L*-aminoácidos y forma la 5-HT. [29]

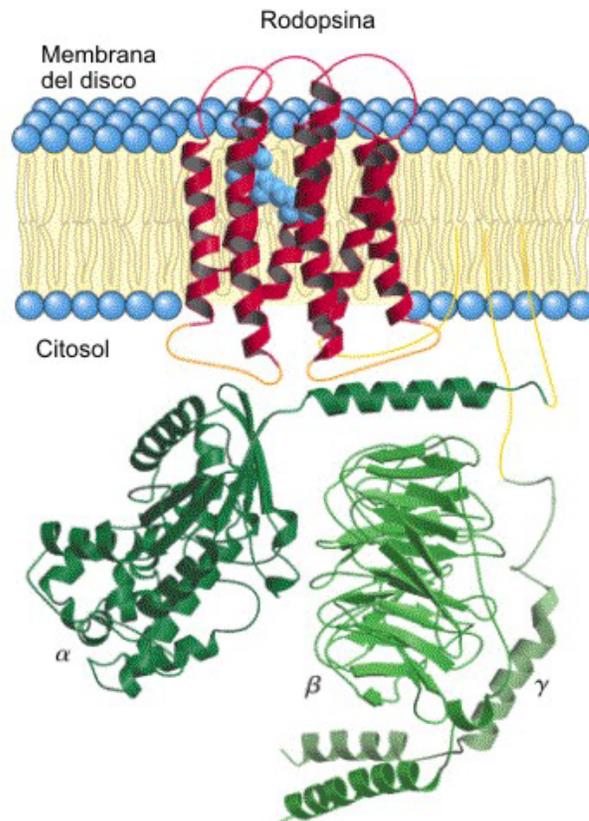
La 5-HT sigue, por una parte, la ruta catabólica para formar diversos metoxindoles como son el ácido 5-metoxi-indol acético y 5-metoxi-triptofol y por otra, la formación de MEL. En esta última vía, como ya se mencionó, la 5-HT es acetilada en el nitrógeno de la etilamina por la acción de la enzima NAT [30] para formar la *N*-acetilserotonina, la que es a su vez *O*-metilada por efecto de la enzima hidroxindol-*O*-metil-transferasa (HIOMT); esta enzima está presente en el citoplasma de las células parenquimatosas de la GP y transfiere el grupo metilo activo de la *S*-adenosil metionina al grupo hidroxilo de la posición 5 del núcleo indólico para formar la *N*-acetil-5-metoxitriptamina o MEL.[31] El sistema se muestra en la figura 2.



**Figura 2. Biosíntesis de la melatonina (5-acetil-N-metoxitriptamina).<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> La luz entra a través de la retina hacia el núcleo supraquiasmático (NSQ) vía el tracto retino-hipotalámico (TRH) o el prospecto intergenicular (IGL) y el tracto geniculohipotalámico (TGH), hacia el núcleo paraventricular

El mecanismo de fototransducción en vertebrados inicia con la iluminación que activa la molécula rodopsina (fig. 3), ésta transforma el 11-*cis*-retinal en 11-*trans*-retinal, esto provoca una modificación de la conformación de toda la molécula de rodopsina, lo que induce la activación de la subunidad alfa de transducción ( $T\alpha$ ) que cambia de difosfato de guanosina (GDP) a trifosfato de guanosina (GTP). Ésta induce la disociación de la subunidad  $\beta$ - $\gamma$ . La  $T\alpha$  activada se une y activa a la monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) fosfodiesterasa, la cual provoca una disminución en los niveles de GMPc, lo que abre el canal catiónico de la membrana externa del pinealocito durante la fase de oscuridad. La iluminación incrementa la posibilidad de que el canal permanezca cerrado (fig. 4).

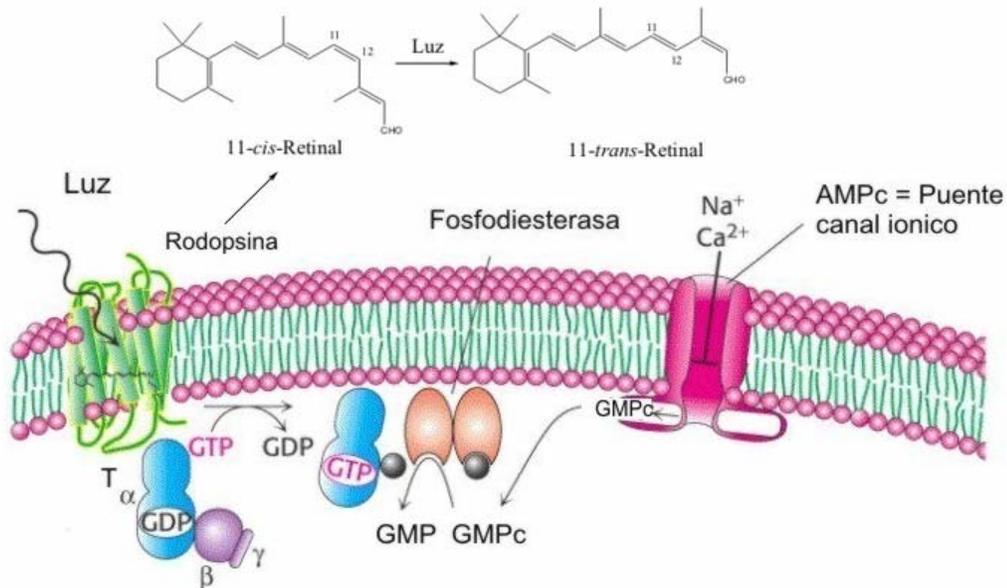


**Figura 3. Molécula de Rodopsina.**

La corriente que se produce durante las condiciones de oscuridad es debida en un 80% a la entrada de iones sodio, sin embargo el canal también es permeable para los iones de calcio y magnesio [32]. Además, en la fase de oscuridad debe existir un mecanismo para eliminar tanto el calcio como el exceso de sodio. Este mecanismo parece consistir en un intercambiador sodio/calcio al nivel de la membrana de los segmentos externos, además, el calcio tiene un papel importante en todo el proceso de la fototransducción, ya que, aunque no participa directamente en la cascada de la fototransducción, mejora la capacidad de los bastones para recuperarse después de la iluminación, teniendo un importante papel regulador en los fenómenos de adaptación a las condiciones de luz/oscuridad.

---

(NPV), hacia las neuronas del cerebro frontal medio, a la formación reticular, que hace sinapsis sobre la columna intermediolateral medular del cordón espinal superior (CIL), al ganglio cervical superior (GCS), activa a los receptores  $\alpha_1$  y  $\beta_1$ , esto induce la liberación de *N*-acetiltransferasa (NAT). El triptófano se metaboliza a serotonina, que a través de NAT, metaboliza a *N*-acetilserotonina, la cual es la precursora de la MEL.



**Figura 4. Mecanismo de fototransducción de vertebrados.<sup>1</sup>**

La MEL circulante tiene una vida media de 10-40 minutos [33] ya que en el hígado se hidroxila a 6-hidroximelatonina, que posteriormente es excretada libre o conjugada con ácido glucurónico o con sulfato (6-sulfatoximelatonina), este último compuesto sirve como trazador en la medición de la hormona y de su ritmo circadiano. [34]

También se ha determinado la presencia de MEL en el tracto gastrointestinal [35] y al parecer está asociada a funciones endócrinas, parácrinas y autócrinas, así como al sistema inmune y la actividad muscular. La periodicidad de la producción de la MEL gastrointestinal debe estar relacionada con la ingesta alimenticia más que con la exposición a la luz.

#### Actividad Fisiológica de Melatonina

La MEL puede afectar un gran número de procesos al ser liberada en la corriente sanguínea. Las funciones biológicas y los procesos que pueden ser afectados por la MEL son mencionados en la tabla 1. [36]

**Tabla 1. Función biológica y procesos que pueden ser afectados por la melatonina y su posible mecanismo de acción en humanos. [36]**

Función o Proceso	Efecto	Mecanismo Propuesto
Sueño	Efecto hipnótico e incremento en la propensión al sueño	Acción mediada en el receptor del sistema límbico
Ritmo circadiano	Control del ritmo circadiano y acción en el ciclo luz-oscuridad	Secreción de melatonina en respuesta a un impulso neuronal de la retina y del NSQ; Termorregulación
Humor	Posible acción en desórdenes del humor como es el (TEA y SFSR)	Desconocido
Maduración sexual y reproducción	Inhibición del proceso de reproducción	Inhibición del eje hipotálamo-pituitaria-gónadas; efecto sobre la esteroidogénesis de ovarios

<sup>1</sup> La luz activa la rodopsina, la subunidad alfa de transducción (T $\alpha$ ) se activa por cambio de GDP a GTP, se disocian las subunidades  $\beta$ -y de ésta, esto induce la activación del guanosina monofosfato cíclico (GMPc), lo cual permite la apertura del canal catiónico.

<b>Función o Proceso</b>	<b>Efecto</b>	<b>Mecanismo Propuesto</b>
Cáncer	Efectos antiproliferativos	Secuestro de radicales libres y posible aumento en la respuesta inmune
Respuesta inmune	Aumenta la respuesta inmune	Incremento en la producción de interleuquinas
Envejecimiento	Posible efecto de protección y decaimiento de muerte celular	Secuestro de radicales libres

### **Principales Fuentes Alimenticias de Melatonina**

La MEL existe en pequeñas cantidades en muchas especies de plantas, incluyendo la avena, el maíz dulce, el arroz, el jengibre, los tomates, los plátanos y la cebada. La ingestión de otros alimentos como son las algas marinas, el frijol de soya, las semillas de calabaza, las semillas de sandía, las almendras, el cacahuate, la levadura, la malta, el pollo, el queso “cottage”, el yogurt y la leche, ayuda a incrementar la producción de MEL en el cuerpo ya que estos alimentos son ricos en triptófano, el cual, como ya se mencionó, es el aminoácido esencial a partir del cual se metaboliza la MEL.

### **Trastornos del Tiempo y el *Jet-Lag***

El *Jet-Lag* es el resultado de viajes de larga distancia que cruzan varios husos horarios en un corto periodo de tiempo. Síntomas como disturbios del sueño, pérdida de apetito, reducción de la eficiencia psicomotora y malestar general, están relacionados con este fenómeno.

El problema se ha tratado de resolver utilizando sincronizadores o *zeitgebers* (del alemán “dadores de tiempo”), que son factores ambientales que ayudan al organismo a mantenerse en fase. El viajar de una manera rápida y cruzar varios husos horarios altera el ritmo normal del cuerpo, se ha observado que el cuerpo se adapta de una mejor manera a estos viajes si se realizan hacia el oeste, esto se explica porque el día es más largo y éste se adapta mejor a nuestro reloj biológico que es de aproximadamente 25 horas. Los ritmos circadianos necesitan aproximadamente un día para adaptarse a cada huso horario cruzado. En otras palabras 3 horas de diferencia de tiempo requerirán 3 días de adaptación aproximadamente. [36] La MEL ha sido utilizada como un *zeitgeber* para disminuir el tiempo de recuperación al *Jet-lag*.

### **Melatonina en el Trastorno Estacional Afectivo**

El trastorno estacional afectivo (TEA), conocido también como depresión invernal, es considerado un subtipo clínico de una depresión mayor y afecta principalmente a habitantes de países pertenecientes al hemisferio norte, donde el periodo de luz es menor en el invierno. Actualmente, uno de los principales tratamientos contra el TEA, es el uso de la fototerapia, ya que estudios previos han mostrado su efectividad. El TEA y la terapia con luz fueron identificados por estudios básicos del ritmo circadiano y estacional en animales. Como ya se ha mencionado, muchos ritmos estacionales son mediados a través de cambios en la secreción de MEL, la cual es regulada por el reloj circadiano endógeno y puede ser suprimida por la exposición a la luz, por esta razón se cree que existe una relación entre el TEA y la MEL, aunque este trastorno está relacionado de una igual forma a desórdenes psicológicos, fallas en la secreción de algún neurotransmisor o hasta por factores genéticos, entre otros. Actualmente se realizan mayores esfuerzos en el estudio de este trastorno, para determinar su causa principal y encontrar una terapia adecuada. [10]

### **Melatonina en el Síndrome de Fase de Sueño Retardada**

El síndrome de fase de sueño retardada (SFSR) es una causa común del insomnio severo, que se le caracteriza por una dificultad para dormir y la incapacidad de hacerlo en horas socialmente aceptables; si una persona con SFSR se acuesta a las 11:00 p.m. no se dormirá hasta que el cuerpo esté listo. Usualmente, estos individuos entran en fase de

sueño hasta las 3:00 o 4:00 a.m.; el SFSR podría deberse a una desregulación del ritmo circadiano del ciclo sueño vigilia. Un estudio realizado recientemente mostró que la administración oral de MEL disminuye el SFSR. [37]

### **Melatonina en la Enfermedad de Alzheimer**

Se ha propuesto que las proteínas  $\beta$ -amiloides ( $A\beta$ ), juegan un papel central en la neurodegeneración observada en la enfermedad del Alzheimer. Algunas propiedades patológicas de estas proteínas son la neurotoxicidad y la resistencia a la degradación proteolítica, éstas dependen de la habilidad de  $A\beta$  de formar estructuras  $\beta$  o fibrillas amiloides. Se ha reportado que la MEL interactúa sobre  $A\beta$ 1-40 y  $A\beta$ 1-42 e inhibe la formación progresiva de estructuras  $\beta$  y fibrillas amiloides, por tanto MEL constituye un posible agente terapéutico en la enfermedad de Alzheimer. [38]

### **Melatonina como Antioxidante**

Los radicales libres son moléculas que tienen un par de electrones desapareados, si un electrón es adicionado a  $O_2$  entonces se forma el radical superóxido  $O_2^-$ , éste es reducido por la superóxido dismutasa a  $H_2O_2$  que es tóxico a altas concentraciones y puede ser reducido a  $\cdot OH$ . El radical hidroxilo ( $\cdot OH$ ) daña a las células. La MEL es probablemente un neutralizador de  $\cdot OH$ . [14]

Una de las principales causas relacionadas con el proceso de destrucción del tejido neuronal son los radicales libres, que son el resultado natural del metabolismo aerobio. El cerebro es particularmente susceptible al ataque de los radicales libres. [14,15] Los antioxidantes vitamínicos como son la vitamina E (principalmente el alfa-tocoferol) y la vitamina C (ascorbato) ayudan a proteger al cerebro del estrés oxidativo por secuestro directo de radicales libres. La MEL también es utilizada por el cerebro para su protección, pero el mecanismo de acción de ésta no se ha elucidado. La MEL ha sido probada *In Vitro* comparándola contra la vitamina E y en algunos casos ha mostrado mayor actividad en la neutralización del radical peróxido, pero en los últimos años ha existido una discrepancia sobre estos resultados. [40]

Además, la MEL promueve la actividad de la principal enzima antioxidante del cerebro, la glutathion peroxidasa, lo que contribuye a reducir el daño producido por el metabolismo oxidativo. Los estudios *In Vivo* han sido contradictorios sobre esta actividad pero se requieren más de estos para comprobar la actividad antioxidante de la MEL. [40]

Como ya se mencionó la MEL es un "agente secuestrador" (*scavenger*) de los radicales libres, protege no sólo a las células neuronales sino también a diversas macromoléculas y al ácido desoxirribonucleico (ADN), lo que podría ser un factor determinante en el ritmo de envejecimiento. [14]

### **Melatonina y Cáncer**

Los campos electromagnéticos (CEM) han sido relacionados con gliomas ya que, al someter una rata a un CEM, ésta desarrolla un tumor, principalmente un glioma, si la glándula pineal es removida del cerebro de una rata y es sometida al CEM, la incidencia de gliomas aumenta. [16] Una inhibición del crecimiento del cáncer se ha observado al utilizar MEL; existen datos que indican que la MEL es antagónica a los efectos de los estrógenos. [17] La inhibición de los agentes antioxidantes por agentes reductores como el glutathion elimina la actividad oncostática de MEL en algunas líneas celulares de cáncer de mama humano.

La inmunidad celular frente a los tumores puede potenciarse expresando coestimuladores y citoquinas en las células tumorales y tratando a los pacientes portadores de tumores con citoquinas que estimulen la proliferación y la diferenciación de los linfocitos T y las células citocidas naturales (NK). Las citoquinas se pueden administrar por vía sistémica para el tratamiento de diversos tumores humanos. Este tipo

de terapia experimental se hizo factible cuando se dispuso de preparaciones puras de citoquinas en cantidades suficientes. La experiencia clínica más amplia corresponde a la IL-2, administrada en dosis elevadas. Después de la administración de IL-2, aumenta el número de linfocitos sanguíneos y de células NK, aumenta la actividad de las células NK y amplifican en el suero el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleuquina 1 (IL-1) y el interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Cabe suponer que la IL-2 actúa estimulando la proliferación y la actividad antitumoral de las células NK y de los linfocitos T citotóxicos (CTL). La IL-2 ha sido eficaz en la inducción de respuestas medibles de regresión tumoral en aproximadamente el 10% de enfermos con melanoma y carcinoma de células renales avanzados, y actualmente es un tratamiento aprobado para estos cánceres. La MEL debe aumentar la actividad antitumoral de la interleuquina 2 (IL-2) por inhibición del factor de crecimiento tumoral. Un estudio piloto fue realizado utilizando una dosis baja de IL-2 combinada con MEL en 14 pacientes que tenían tumores endócrinos y cuyos tratamientos anteriores no habían sido eficaces; los resultados mostraron que la terapia de IL-2 junto con la MEL es tolerada por los pacientes con los tumores antes mencionados sumado al bajo costo de este tratamiento. Tres de estos catorce pacientes mostraron una regresión en el crecimiento del tumor. Esto es importante ya que la terapia de IL-2 en altas dosis, es tóxica, provoca fiebre, edema pulmonar y *shock* vascular. [18]

### **Melatonina en Desórdenes Endócrinos**

La MEL ha sido relacionada en la regulación del metabolismo del calcio y del fósforo por estimular la glándula paratiroides e inhibiendo la liberación de calcitonina y la síntesis de prostaglandinas. La menopausia está asociada con un decaimiento en la secreción de MEL y un incremento en la calcificación pineal. [41]

La GP ha sido relacionada con el sistema inmune y la inmunodepresión, esta última ha sido tratada con el uso de la MEL. El timo es uno de los principales blancos de la MEL y sus efectos inmunoestimulantes pueden ser mediados por derivados de las células T colaboradoras, lipoquinas y posiblemente hormonas pituitarias. Las lipoquinas como el IFN- $\gamma$ , y la IL-2 así como las hormonas tóxicas pueden modular la síntesis de la MEL en la GP. [13]

La relación entre la GP y la pubertad ha sido especulada durante muchos años. Es conocido que la GP comienza a acumular calcio después de la pubertad, aunque ello no influye en su actividad, esto debido a que la enzima HIOMT se mantiene intacta desde el inicio de la juventud hasta edades avanzadas. La pubertad precoz que suele darse cuando existen tumores originados en el parénquima de la GP, da lugar a un adelanto de la pubertad y se ha demostrado un aumento en la concentración de la HIOMT en los pacientes con pubertad precoz. Esto es el motivo de que la GP pueda influir en el desarrollo prematuro de la pubertad y la función sexual. [42] También se ha demostrado que en la amenorrea hipotalámica existe una alteración en los niveles de MEL. [43]

### **Efectos Adversos de Melatonina**

La MEL puede producir mareos, fatiga, cefalea, confusión, disminución de la temperatura corporal y disforia en pacientes depresivos.

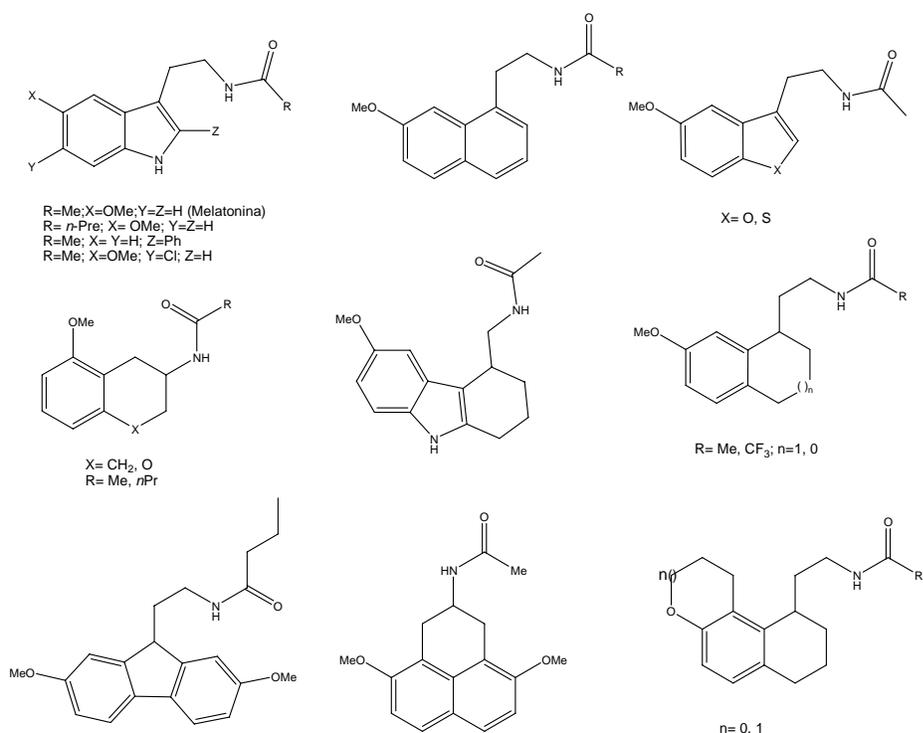
Se han observado las siguientes reacciones adversas:

- Cardiovasculares: se ha reportado la producción de taquicardia por MEL, aunque la relación causa-efecto es dudosa. [44]
- SNC: sedación, modorra y fatiga son efectos frecuentes. [44,45,46]
- Cefalea y confusión: pueden ocurrir ocasionalmente; en pacientes con depresión mayor, la MEL ha producido disforia y pérdida del sueño. [44,47].
- Piel: se ha reportado prurito en uno de cada 12 pacientes geriátricos con insomnio. La imputabilidad del fármaco es dudosa. [48]

- Se han reportado numerosos efectos adversos durante la terapia combinada de melatonina/IL-2 en el tratamiento del cáncer, incluyendo fiebre, vómitos y rash; aunque los efectos pueden ser atribuidos a la IL-2. [49]

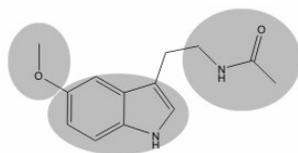
Como se puede apreciar la MEL presenta diversas actividades fisiológicas y sus posibles aplicaciones terapéuticas son amplias; sin embargo, la MEL tiene el inconveniente de ser metabolizada rápidamente por lo cual no se puede emplear como agente terapéutico eficaz. Otro inconveniente es que no existen sustancias que sean selectivas hacia los diferentes tipos de receptores de la MEL.

En este sentido se han realizado estudios para hallar sustancias que permitan determinar los sitios de los diferentes subtipos de receptores  $MT_1$ ,  $MT_2$  y  $MT_3$ . Las variantes estructurales han sido diversas tales como la incorporación de un átomo de halógeno, un grupo metilo o un grupo fenilo en la posición 2 de la estructura de la MEL. También se ha cambiado el anillo indólico por un anillo naftalénico o un anillo de benzofurano o de benzotiofeno (fig. 5). [50]



**Figura 5. Agonistas de receptores de melatonina.**

Los puntos farmacofóricos importantes que se han mantenido constantes son el grupo metoxilo en la posición 5 del anillo indólico y el grupo acetamido de la cadena lateral en la posición 3. Otro punto farmacofórico es el anillo indólico. La razón por la cual se mantienen estos puntos farmacoforos es que, el grupo 5-metoxilo es responsable de la afinidad al sitio receptor y el grupo acetamido es responsable de la actividad biológica, mientras que el anillo aromático coadyuva a la fijación del sitio receptor. Los puntos farmacofóricos importantes se indican en la figura 6.

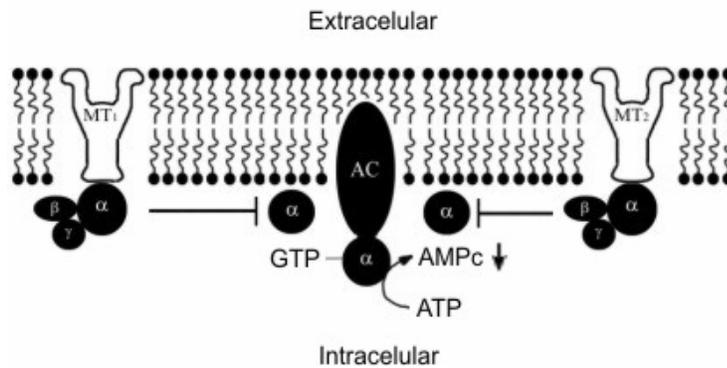


**Figura 6. Puntos farmacofóricos de melatonina.**

### Sitios de Unión de Melatonina

A finales de 1970 el sitio de unión de la MEL fue determinado utilizando el radioligando [<sup>3</sup>H]-melatonina [13,44], el cual es de baja especificidad; después fue remplazado por el radioligando 2 [<sup>125</sup>I]-yodomelatonina que mostró una mayor especificidad [51] y es el que actualmente se usa. La primera clasificación de los supuestos receptores de MEL en los tipos ML<sub>1</sub> y ML<sub>2</sub> se basó en las diferencias cinéticas y farmacológicas de unión de la 2 [<sup>125</sup>I]-yodomelatonina. Estudios de clonación revelaron dos receptores recombinantes de MEL, Mel<sub>1a</sub> y Mel<sub>2a</sub>, actualmente llamados MT<sub>1</sub> y MT<sub>2</sub>; utilizando 2 [<sup>125</sup>I]-yodomelatonina, estos receptores mostraron la misma farmacología general que los ML<sub>1</sub> y fueron definidos como entidades únicas con base en su estructura molecular y su localización cromosomal. Posteriormente se caracterizó un tercer tipo de receptor de melatonina que se denominó MT<sub>3</sub>, el cual es una quinona reductasa de tipo II (QR<sub>2</sub>) y está localizado principalmente en los cerebros de hámsteres. Al contrario de los receptores MT<sub>1</sub> y MT<sub>2</sub> que muestran una alta afinidad de unión a MEL ( $K_{d\text{ MT}_1} = 26\text{-}56\text{ pM}$ ;  $K_{d\text{ MT}_2} = 160\text{ pM}$ ), [52] la del receptor MT<sub>3</sub> es menor ( $K_{d\text{ MT}_3} = 1.48\text{ nM}$ ), por tanto corresponde a un sitio de baja afinidad.

Los receptores MT<sub>1</sub> y MT<sub>2</sub> están acoplados a proteína G y en concentraciones bajas (1-10 picomolar), llevando a una disminución en la actividad de la adenilato ciclasa (fig. 7), mientras que la activación de MT<sub>3</sub> inicia la hidrólisis del fosfatidilinositol.



**Figura 7. Inhibición de adenosina trifosfato cíclico (AMPc) a través de la activación de un receptor.<sup>2</sup>**

### Receptores MT<sub>1</sub>

Muchos agonistas y antagonistas no selectivos del receptor de MEL han sido identificados, estos compuestos han sido utilizados en la caracterización farmacológica de los receptores de MEL en tejidos nativos (*pars tuberalis* de oveja, cerebro y arteria caudal de rata). [52]

Como ya se mencionó, la transducción del receptor MT<sub>1</sub> es vía la inhibición de la adenilato ciclasa, posiblemente por la estimulación del fosfato de inositol en sistemas recombinantes y estimulación de la acumulación del Ca<sup>+2</sup> intracelular. La caracterización de los receptores MT<sub>1</sub> mediante señalización en tejidos nativos no ha sido reportada. [52]

Los receptores MT<sub>1</sub> se encuentran distribuidos en NSQ, *pars tuberalis*, NPV, cerebelo, hipotálamo, riñón, corteza occipital, corteza parietal, corteza temporal, corteza frontal y tálamo (humanos). [52,53]

<sup>2</sup> Proteínas G proteínas que unen a guanil nucleótidos y cuya función es el intercambio de moléculas catalizando la sustitución de difosfato de guanósina (GDP) unido por trifosfato de guanósina (GTP). Las proteínas G con GTP unido activan a diversas enzimas celulares en diferentes cascadas de señalización. Las proteínas triméricas de unión al GTP se asocian a las porciones citoplásmicas de muchos receptores de la superficie celular.

### Receptores MT<sub>2</sub>

Recientemente, un número de agonistas y antagonistas parciales selectivos del receptor MT<sub>2</sub> han sido identificados. La activación de los receptores recombinantes de MEL (humana) inhibe la formación de AMPc y GMPc.

La expresión del receptor MT<sub>2</sub> por reacción inversa en la cadena de polimerasa RT-PCR (RT-PCR, del inglés *reverse transcription polymerase chain reaction*) e hibridación *in situ* en mamíferos sugiere que este receptor puede expresarse en la retina de mamíferos, en áreas selectas del cerebro y en algunos canales arteriales. [52]

La existencia de un antagonista del receptor MT<sub>2</sub> ha llevado a la identificación de receptores funcionales MT<sub>2</sub> en la retina (inhibición de la liberación de dopamina), en la sincronización del sistema circadiano y en la arteria caudal en ratas (vasodilatación). [52]

### Receptores MT<sub>3</sub>

Agonistas y antagonistas no selectivos del receptor de MEL han sido identificados, éstos han sido utilizados en la caracterización farmacológica de los receptores de MEL en tejidos nativos de hámster, pero los sitios MT<sub>3</sub> muestran un perfil farmacológico diferente a los receptores MT<sub>1</sub> y MT<sub>2</sub>.

A un nivel funcional, los receptores MT<sub>3</sub> parecen señalar a través de un incremento en la activación del fosfoinositol. El receptor se encuentra localizado principalmente en el cerebro de hámster e hígado humano. [52,54]

### Estudios de Afinidad de Análogos 1-*N*-sustituídos de Melatonina

De los modelos teóricos propuestos para la interacción melatonina-sitio receptor se ha postulado que son esenciales el grupo 5-metoxilo y el grupo acetamido, pero también se ha considerado al núcleo indólico como punto importante, debido a que éste puede formar una interacción del tipo transferencia de carga con los residuos de los aminoácidos aromáticos del sitio receptor. [11]

Lira *et al.* [11] investigaron las propiedades electrónicas de diversos derivados de MEL y su relación con la actividad biológica, en particular su afinidad a los receptores de la MEL; su intención fue modificar las propiedades electrónicas sobre el núcleo indólico de la MEL. Inicialmente determinaron las zonas de mayor densidad de carga en la estructura de la MEL, en especial calcularon el potencial molecular electrostático (PME). Los resultados indicaron que existen tres zonas con alta densidad de carga; una localizada sobre el grupo 5-metoxilo, otra sobre el átomo de oxígeno del grupo acetamido y una tercera que comprende al anillo indólico. La zona aromática está compuesta por un lóbulo superior (región A) y un lóbulo inferior (región B) de proporciones similares, ubicados en ambas caras del núcleo indólico (fig. 8). Estos lóbulos abarcan los átomos N<sub>1</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>3a</sub>, C<sub>4</sub> y C<sub>7a</sub>.

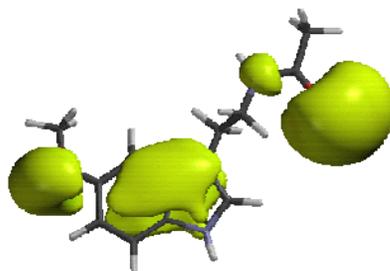
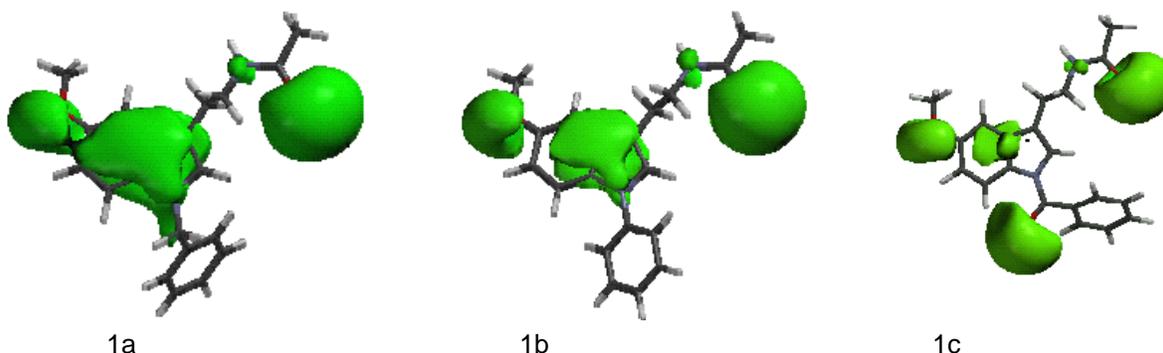


Figura 8. Grafico del isovalor del PME de Melatonina.<sup>3</sup>

<sup>3</sup> Se observa el volumen de PME en las regiones A y B.

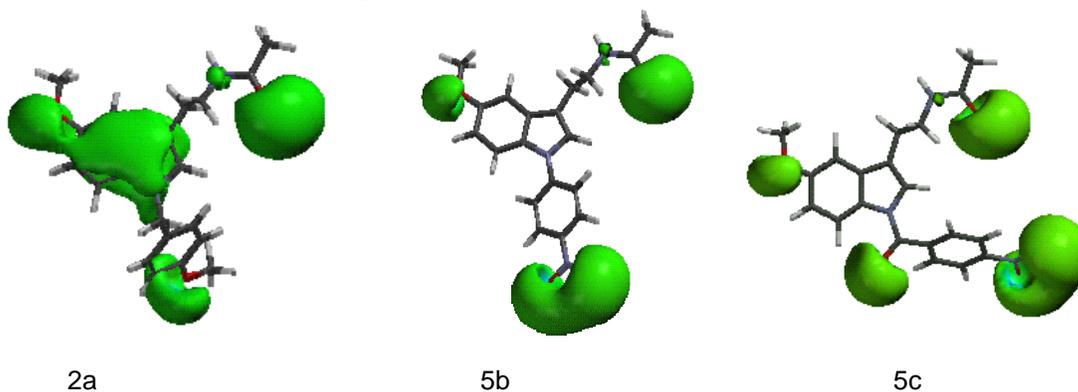
Posteriormente, incorporaron en la posición 1 del anillo indólico grupos bencilo, benzoilo y fenilo sustituidos en posición "para" con grupos tales como  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{OCH}_3$ , etc., realizando un estudio de sus propiedades electrónicas de manera similar a la MEL.

Al comparar las regiones A y B de la MEL, con las mismas regiones obtenidas de los compuestos 1a (1-*N*-bencilmelatonina), 1b (1-*N*-fenilmelatonina) y 1c (1-*N*-benzoilmelatonina), se observa una disminución significativa en el caso del sustituyente benzoilo (1c), también, se observó que el sustituyente bencilo (1a) muestra un incremento en el volumen de estas regiones (fig. 9).



**Figura 9. Gráfico del isovalor del PME de 1-*N*-bencilmelatonina (1a), 1-*N*-fenilmelatonina (1b) y 1-*N*-benzoilmelatonina (1c).**

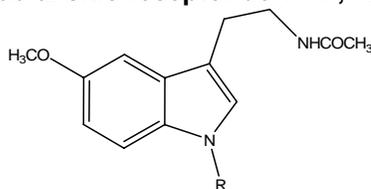
La comparación de las regiones A y B de la MEL contra las mismas regiones de la serie "a", permite observar que el sustituyente bencilo (1a) y el *p*-metoxibencilo (2a) incrementan el volumen de estas regiones. Para el caso de la serie "b", se observó que las regiones A y B con el sustituyente *p*-nitrofenilo (5b) desaparecen totalmente, en el caso de la serie "c" al igual que la serie "b" las regiones A y B con el sustituyente *p*-nitrobenzoilo (5c) desaparecen (fig. 10).



**Figura 10. Gráfico del isovalor del PME de 1-*N*-(4-metoxibencil)melatonina (1a), 1-*N*-(4-cianofenil)melatonina (5b) y 1-*N*-(4-cianobenzoil)melatonina (5c).**

Como regla, se observó que un sustituyente con un grupo nitro siempre disminuye la región A y B para todas las series, por lo que se esperaba, *a priori*, una menor actividad biológica de los derivados nitrados, ya que aquellos compuestos que mantengan el volumen de las regiones A y B, tendrán una actividad biológica parecida a la MEL y los que presenten una disminución en estas regiones presentarán una actividad biológica o una afinidad menor a los sitios receptores de la MEL. Con esta premisa Lira *et al.* propusieron un estudio en el que se cuantificó la afinidad de la MEL y de los análogos propuestos. Los compuestos obtenidos y sus datos de afinidad se muestran en la tabla 2.

**Tabla 2. Afinidad al sitio receptor de 1<sup>a</sup>-4<sup>a</sup>, 1b-5b, 1c-5c. [11]**



Compuestos	R	Unión al Receptor ( <i>K<sub>i</sub></i> , nM)
MEL	H	0.82
1a	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1640
2a	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - <i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	737
3a	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - <i>p</i> -CH <sub>3</sub>	738
4a	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - <i>p</i> -F	3290
1b	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	60.4
2b	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - <i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	52.6
3b	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - <i>p</i> -CH <sub>3</sub>	3020
4b	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - <i>p</i> -F	748
5b	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - <i>p</i> -NO <sub>2</sub>	408
1c	-CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	538
2c	-CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub>	1090
3c	-CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub>	477
4c	-CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -F	423
5c	-CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -NO <sub>2</sub>	82.4

Con respecto a los valores de las constantes de disociación para los análogos de MEL, se observa que la incorporación de un grupo voluminoso en la posición 1 del anillo del indol muestra una disminución en la afinidad. Aunque esto es variable para cada serie.

La comparación entre los valores de 1a, 1b y 1c indica que el grupo fenilo muestra una mayor afinidad. Este comportamiento está de acuerdo a lo pronosticado. Sin embargo, la explicación para el valor del compuesto 1a se atribuye a un posible impedimento estérico por parte del grupo bencilo.

En el caso de la serie "a", los compuestos que poseían un grupo electrodonador incrementaron la afinidad (compuestos 2a y 3a); para la serie "b" se observó que la incorporación de un grupo metoxilo (compuesto 2b) mejora la afinidad en comparación con el compuesto 1b. Una situación similar sucede al comparar los compuestos 2a y 1a.

Este fenómeno no sucede para los compuestos de la serie "c", en la que, por el contrario, el compuesto con el grupo electroattractor (compuesto 5c) mostró el mejor valor de afinidad.

Lira *et al.* concluyeron que no sólo la presencia de un grupo voluminoso es necesaria, sino que también la presencia de un grupo polar es determinante. Una posible explicación de esto es que exista una interacción entre el grupo polar y los residuos de aminoácidos del receptor. [11]

Tomando en consideración los hallazgos anteriormente mostrados, se propuso continuar con la síntesis de derivados 1-*N*-sustituidos de MEL, ya que se deseaba corroborar que la presencia de un grupo voluminoso, la presencia de un grupo polar o la presencia de un grupo electroattractor, muestra una influencia en su afinidad al sitio receptor de la MEL.

Dada la afinidad del compuesto "5c" reportado por Lira *et al.* se propuso la síntesis de un compuesto similar que mantenga las propiedades de un grupo electroattractor y polar, el compuesto propuesto es 1-*N*-(4-cianobenzoil)melatonina y sus demás análogos, los cuales pretenden disminuir el volumen de PME en las regiones A y B de MEL, pero en un menor grado en comparación a los compuestos con un grupo nitro.

También se propuso la síntesis de derivados que posean un átomo de cloro siguiendo el mismo patrón que los derivados desarrollados por Lira *et al.*, con el fin de contribuir al establecimiento de los requerimientos estructurales responsables de la unión al sitio receptor de la MEL.

## OBJETIVOS

### Objetivos General:

Sintetizar y caracterizar análogos 1-*N*-sustituídos de Melatonina (5-metoxi-*N*-acetilriptamina).

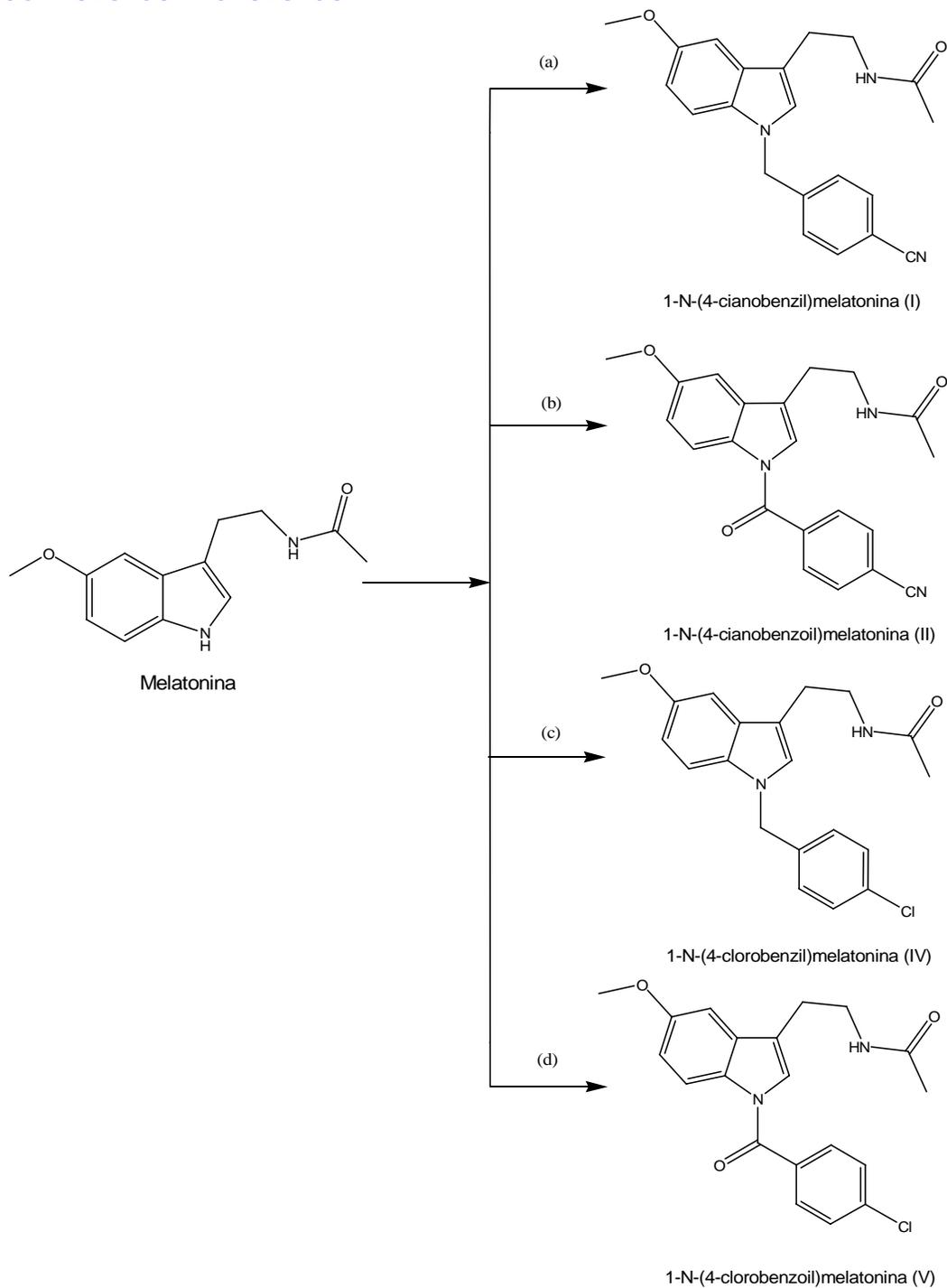
### Objetivo Particular:

a) Sintetizar los derivados propuestos:

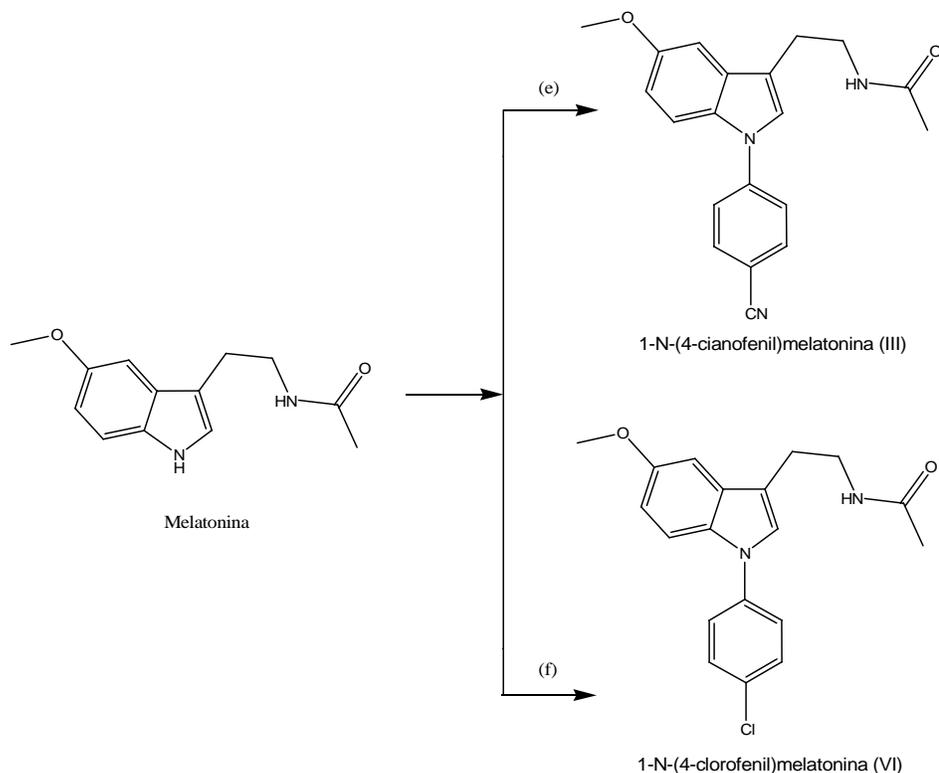
1. 1-*N*-(4-cianobenzil)melatonina (I)
2. 1-*N*-(4-cianobenzoil)melatonina (II)
3. 1-*N*-(4-cianofenil)melatonina (III)
4. 1-*N*-(4-clorobenzil)melatonina (IV)
5. 1-*N*-(4-clorobenzoil)melatonina (V)
6. 1-*N*-(4-clorofenil)melatonina (VI)

b) Caracterizar los derivados obtenidos mediante sus constantes físicas y propiedades espectroscópicas (Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear) y Espectrometría de Masas.

## COMPUESTOS PROPUESTOS



- (a): THF/NaH/ $\alpha$ -bromo-*p*-toluenitrilo  
(b): THF/NaH/cloruro de 4-cianobonzoilo  
(c): THF/NaH/ $\alpha$ ,4-diclorotolueno  
(d): THF/NaH/cloruro de 4-clorobonzoilo



(e): DMF/CuI/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/*p*-yodo-benzonitrilo (IIIb)/4 h/↑↓.  
 (f): DMF/CuI/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/1-cloro-4-iodobenzeno/4 h/↑↓.

## CONCLUSIONES

Con base en los datos espectroscópicos y sus constantes físicas de los compuestos sintetizados, puede decirse que los siguientes compuestos fueron obtenidos:

1. 1-*N*-(4-cianobenzil)melatonina (I)
2. 1-*N*-(4-cianobenzoil)melatonina (II)
3. 1-*N*-(4-cianofenil)melatonina (III)
4. 1-*N*-(4-clorobenzil)melatonina (IV)
5. 1-*N*-(4-clorobenzoil)melatonina (V)
6. 1-*N*-(4-clorofenil)melatonina (VI)

Los derivados del 5-metoxi-*N*-acetiltryptamina propuestos se obtuvieron de una manera pura y fue caracterizada su estructura por evidencias espectroscópicas (Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear) y Espectrometría de Masas.

Los rendimientos obtenidos se muestran en la tabla 3:

**Tabla 3. Rendimientos obtenidos mediante la ruta sintética propuesta**

Compuesto	Rendimiento
1- <i>N</i> -(4-cianobenzil)melatonina (I)	41.20 %
1- <i>N</i> -(4-cianobenzoil)melatonina (II)	34.09 %
1- <i>N</i> -(4-cianofenil)melatonina (III)	20.93 %
1- <i>N</i> -(4-clorobenzil)melatonina (IV)	53.43 %
1- <i>N</i> -(4-clorobenzoil)melatonina (V)	37.16 %
1- <i>N</i> -(4-clorofenil)melatonina (VI)	48.42 %

La ruta de purificación empleada para los compuestos: 1-*N*-(4-clorobenzil)melatonina (IV), 1-*N*-(4-clorobenzil)melatonina (V) y 1-*N*-(4-clorofenil)melatonina (VI), fue modificada para obtener un incremento en el promedio de los rendimientos de 14.26% con respecto de los demás compuestos, lo cual nos indica que se deben realizar mayores modificaciones en la purificación para aumentar los rendimientos.

Resta por determinar la constante de afinidad de los compuestos obtenidos en el presente estudio.

## REFERENCIAS

- [1] Carter, D. S. and Goldman, B. D. (1983). *Endocrinology*, 113, 1261-1267.
- [2] Bittman, E. L., Karsch, F. J. (1984). *Biol. Reprod*, 30, 585-593.
- [3] Underwood, H., Goldman B.D. (1987). *J. Biol. Rhythms*, 2, 279.
- [4] Cassone, V. M. (1990). *Trends Neurosci*, 13, 457.
- [5] Krause, D. L., Dubocovich M. L. (1991). *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 31, 549.
- [6] Petrie, K., Conagle J. V., Thompsom L., Chamberlain, K. (1989). *Br Med J*, 298, 707.
- [7] Wher, T. A., J. (1991). *Clin Endocrinol Metab*, 73, 1276.
- [8] Guardiola-Lemaitre, B *Adv Pineal Res*. P. 351.
- [9] Wetterberg L., Beck-Friis J., Kielmann B. F. (1990). *Biological Rhythms Mood Disorders*, Light Therapy and the Pineal Gland, American Psychiatric: Washington, 69.
- [10] Lam. R., Levitan R. (2000). *Psychiatry Neurosci*, 25(5), 469-480.
- [11] Lira R. A., Espejo G. O., Naranjo R. E. (2002). *European Journal of Medicinal Chemistry*, 37, 945-951.
- [12] Szmuszkoviz *et al.* (1960). *J. Org. Chem*, 25, 857.
- [13] Maestroni G. J. (1993). *Journal of Pineal Research*, 14(1), 1-10.
- [14] Reiter R. J. *et al.* (1993). *Journal of pineal research*, 18(1), 1-11.
- [15] Reiter R. J. (1995). *FASEB Journal*, 9(7), 526-533.
- [16] Hughes J.T. (1994). *Carcinogenesis and Mutagenesis*, 14(5), 213-217.
- [17] Webb S. y Puig D. M. (1995). *Clinical endocrinology*, 42, 221-234.
- [18] Lissoni P., *et al.* (1994). *Oncology*, 51(4), 344-347.
- [19] Poeggeler, B., Reiter, R.J., Tan D. X., Chen L.D., -CO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NO<sub>2</sub>.
- [20] Cardinali D.P., Pevet P. (1998). *Med. Rev.*, 2, 175-190.
- [21] Weissbach, H., Redfield B.G., and Axelrod J. (1960). *Biochim. Biophys. Acta*, 43, 352-353.

- [22] Lewy A. J., R. Relkin Ed., (1989). *The Pineal Gland*, 77-128.
- [23] Lewy A. J., Wehr, T. A., Goodwin F. K., Newsome D. A. y Markey S., *Science*, 210, 1267-1269.
- [24] Miller J. D., *et al.* (1996). *Sleep*, 19, 641-667.
- [25] Miller J., Morin L.P., *et al.* (1994). *Brain Res Rev*, 67, 102-127.
- [26] Kalsbeek *et al.* (2000). *Eur J Neurosci*, 12, 3146-3154.
- [27] Klein, Berg & Weller J. (1960). *Biochim. Biophys. Acta*, 65, 352-353.
- [28] Lovenberg W., Jequire E. y Sjoerdsma A. (1967). *Science*, 155, 217.
- [29] Snyder S.N., Axelrod J., Wurtman R.T. y Fischer J.E. (1965). *J. Pharmacol. Exptl Therap*, 147, 371.
- [30] Wurtman R.J y Antón T. F. (1969). *Recent Progress in Hormone Research*, 25, 493.
- [31] Axelrod J. y Lauber J.K. (1962). *Biochem Pharmacol*, 17, 828.
- [32] Yau K.W. (1994). *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 35, 9-32.
- [33] Kelly T. L., Smith D. y Naitoh P. (1989). *Melatonin, Light and Circadian Cycles*, San Diego: Naval Health Research Center.
- [34] Malacara J. M. (1991). *Fundamentos de Endocrinología. La glándula pineal*, 4ª ed. México, Editorial Salvat, 113-121.
- [35] Bubenik G. A. (2002). *Digest Dis and Sci*, 47, 2336-2348.
- [36] Brzezinski A. (1997). *The New England Journal of Medicine*, 336(3), 186-195.
- [37] Harding R. M., Mills J. (1983). En: "Aviation Medicine Articles", BMJ.
- [38] Dahlitz M., Alvarez B., *et al.* (1991). *Lancet*, 337, 1121-1124.
- [39] Pappolla M., *et al.* (1999). *J. Biol. Chem*, 273, 7185-7188.
- [40] Atunes F., *et al.* (1999). *Free Radical Biology & Medicine*, 26, 117-128.
- [41] Anastasiadis S. *et al.* *International Journal of Neuroscience* (1992). 62(3-4) 215-25.
- [42] Labhart A., *Endocrinología Clínica Teórica y Práctica*, 1a. Ed México, Salvat. 67-69.
- [43] Cavallo A. (1993). *Journal of Pineal Research*, 15(3), 115-121.
- [44] Claustrat B., Brun J., David M. *et al.* (1992). *Biol Psychiatry*, 32, 705-711.
- [45] Cavallo A. (1993). *J. Pediatr*, 123, 843-851.
- [46] Dollins A. *et al.* (1993). *Psychopharmacology*, 112, 490-496.
- [47] Carman J. *et al.* (1976). *Am J. Psychiatry*, 133, 1181-1186.

- [48] Garfinkel D, Laudon M, *et al.* (1995). *Lancet*, 346, 541-544.
- [49] Deacon S. (1994). *Neuroscience*, 178, 32-34.
- [50] Avendaño C. (2001). *Introducción a la Química Farmacéutica*, McGraw-Hill Interamericana 2a edición, 400-401.
- [51] Vakkuri O., Leppaluoto J. y Vuolteenaho O. (1984). *Acta Endocrinol.*(Copenh),106, 152-157.
- [52] Dubocovich M. L., Cardinali D. P., Delgrange P. *et al.* Melatonin Receptors. En "The IUPHAR Compendium of Receptor Characterization and Classification." IUPHAR Media, London, 271-275.
- [53] Scher J., Wankiewicz E., Brown G. y Fujieda H. (2002). *Investigative Ophthalmology and visual Science*, 43, 3.
- [54] Nosjean O., Ferro M., Coge F., Philippe Beauverger P., Jean-Michel Henlin, *et al.* (2000). *The Journal of Biological Chemistry*, 275(40), 31311–31317.

#### BIBLIOGRAFÍA

Cardinali D. P., Vacas M. I. y Boyer E.E., *Endocrinology* (1979). 105, 437-441.

Marco M., Gilberto S., Franco F. *et al.* (1998). *J. Med. Chem*, 41, 3831-3844.

Miranda Morales, Marcela (2002). *Efecto Ansiolítico de Análogos 1-N sustituidos de melatonina, en ratas con el modelo de plus-maze*, Tesis, Facultad de Química, UNAM, México, D.F.

Prestch E., Clerc T., Seibl J., Simon W. (1980). *Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos*, Alhambra, España, 189 y 200.

Pérez, Victor Hugo (2002). *Síntesis Alternativa y Evaluación de la Actividad Contráctil de la Agomelatonina* Tesis, Facultad de Química, UNAM, México, D.F.

# *Métricas de complejidad para la transformación del problema de la detección de cáncer basado en mamografías<sup>1</sup>*

Núria Maciá Antolínez<sup>1</sup> y Ester Bernadó Mansillas<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Estudiante de doctorado

E-mail: [nmacia@salle.uri.edu](mailto:nmacia@salle.uri.edu)

<sup>2</sup>Profesora Asociada

E-mail: [esterb@salle.uri.edu](mailto:esterb@salle.uri.edu)

Departamento de Informática, Ingeniería i Arquitectura La Salle,  
Universitat Ramon Llull, Barcelona España

[Recibido: Noviembre 30, 2006. Aceptado: Julio 12, 2007](#)

## RESUMEN

Desde el GRSI (por sus siglas en inglés), Grupo de Investigación en Sistemas Inteligentes de la Salle, se trabaja en diferentes vertientes del problema de la detección de cáncer de mama. Las líneas de investigación han abordado el procesado de la imagen de las mamografías, la extracción de datos para configurar la descripción de los atributos relevantes y la predicción del diagnóstico médico con clasificadores aplicando técnicas de aprendizaje automático.

El problema parte de una base de datos en la cual se describen las microcalcificaciones presentes en una mamografía. Cada paciente dispone de un conjunto variable de microcalcificaciones que para ser tratadas deben resumirse en un caso sintético. Clásicamente, este aspecto se ha resuelto realizando la media de las descripciones de todas las microcalcificaciones y de este modo obtener un único caso. Sin embargo, este procedimiento, conocido como aplanamiento de los datos, no está respaldado por ningún fundamento. Por lo tanto, este proyecto pretende evaluar posibles transformaciones y determinar cuál es la mejor para sintetizar un caso.

En una primera fase, se presenta el estudio de diferentes métodos para transformar las microcalcificaciones y, en una segunda fase, el análisis que indica cuál es la transformación que aporta más información para la clasificación. Para ello, se aplican varias métricas de complejidad que caracterizan la dificultad del problema basándose en el conjunto de datos propuesto. Para completar el proyecto y extraer las conclusiones sobre las propuestas de transformación y la garantía que ofrecen las

---

<sup>1</sup> Trabajo ganador de la Medalla "Hno. Salvador González 2007", Área: Ingeniería y Tecnología, Nivel: Licenciatura, Categoría: Avanzada., *XIVI Jornadas de Investigación*, Universidad La Salle, Mayo 2007.

métricas, los resultados obtenidos se validan con los resultados generados por sistemas clasificadores.

*Palabras clave: microcalcificaciones, mamografías, clasificadores, métricas de complejidad.*

## ABSTRACT

In Intelligent Systems Research Group, at La Salle University (GRSI, for its initials in English) a work on the mammal cancer detection problem is developed from several approaches of the problem. The research lines have addressed the mammography images, processing the data extraction to configure the relevant attributes description, and the medical diagnose prediction with classifiers, applying techniques of automate learning.

The starting point of the problem is a data base where present micro-calcifications in a mammography are described. Each patient has at her disposal a variable set of micro-calcifications that, in order to be treated must be summarized in a synthetic case. Classically, this aspect has been solved proceeding to measure the descriptions of all micro-qualifications to obtain, under these terms, a unique case. Nevertheless, this procedure, known as data flattening, is not supported by any foundation. Thus, this project aims to evaluate possible transformations and determine which is best to synthesize a case.

In a first phase, the study of different methods to transform micro-calcifications is presented; and, in a second phase, the analysis indicating, which is the transformation that provides more information for classification. In order to do so, several complexity metrics characterizing the problem's difficulty based on the proposed set of data are presented. To complete the project and extract conclusions on the transformation proposals and the guarantee offered by metrics, the achieved results are validated against results generated by classifying systems.

*Key Words: micro-calcifications, mammography, classifiers, complexity metrics*

## 1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama es el cáncer de mayor incidencia entre las mujeres y, aunque en general se atribuye al género femenino, también se declara en un 1% de los hombres.

El índice de superación de esta enfermedad depende de la fase en que se encuentra el tumor en el momento de su detección; por este motivo, médicos y especialistas recomiendan revisiones y exámenes radiológicos periódicos, siendo la mamografía una de las pruebas más solicitadas en el diagnóstico precoz. Se trata de una radiografía de la mama, donde pueden localizarse posibles lesiones en el tejido mamario. Lo que revela la posibilidad de cáncer son las calcificaciones casi microscópicas de los vasos de la mama, conocidas como microcalcificaciones, que pueden corresponder a tumores malignos o benignos, o pertenecer simplemente a un proceso natural. El principal problema es que no existe un único indicio para determinar la presencia de este cáncer y se desconocen sus causas, aunque se hayan catalogado una serie de factores de riesgo que pueden predisponer a sufrirlo.

Algunos de ellos son antecedentes familiares por línea materna, inicio precoz de la menstruación, menopausia tardía, gestación después de los 30 años, no haber tenido hijos y haber estado expuesta a radiaciones ionizantes. No obstante, el 80% de los casos no presentan ninguno de estos cuadros. Entonces a partir de varios estudios se han destacado cuáles son los atributos relevantes de las microcalcificaciones, como el tamaño y la distribución. Sin embargo, no han sido suficientes para que la medicina haya podido elaborar una sintomatología que permita establecer un diagnóstico fiable sin la necesidad de acudir a pruebas invasivas como la biopsia quirúrgica.

Para reducir la aplicación de estas técnicas, la investigación científica ha propuesto el aprendizaje automático, con métodos de aprendizaje supervisado donde el material de base son los históricos de pacientes. El procedimiento consiste en digitalizar la mamografía y, mediante técnicas de procesado de la imagen, extraer el valor de los atributos que previamente oncólogos y radiólogos han considerado características relevantes de las microcalcificaciones para la construcción del conjunto de datos. Todos los casos que participan en la extracción de atributos disponen del diagnóstico real obtenido mediante biopsia. Para diagnosticar a una nueva paciente, se utiliza un sistema clasificador, que determina el resultado a partir de la base de datos, que maneja dos tipos de clase: benigno y maligno. Por lo tanto, la extracción y el análisis de las microcalcificaciones requieren cuatro fases: digitalizar las mamografías, detectar las áreas sospechosas, extraer los valores de los atributos de las microcalcificaciones de la mamografía digitalizada y analizar los atributos aplicando técnicas de aprendizaje automático como clasificadores. El éxito de estos últimos depende de la complejidad de la base de datos; una condición necesaria es resumir los datos de cada paciente en un único caso, de aquí el uso de las métricas de complejidad. En este proyecto<sup>2</sup> se quiere comprobar la posible relación lineal entre la complejidad de una base de datos y el error cometido por el clasificador.

## 2 JUSTIFICACIÓN

El problema de la detección de cáncer de mama es un problema de clasificación en el cual hay que predecir, a partir de un conjunto de microcalcificaciones, si el paciente puede desarrollar o no la enfermedad. Las microcalcificaciones agrupadas en mamografías pueden constituir lesiones malignas y por consiguiente se consideran como la anticipación de un proceso canceroso. La caracterización de las lesiones supone un problema complejo independientemente de la experiencia del radiólogo y esto queda demostrado por la gran cantidad de biopsias que se realizan, todas ellas para solventar situaciones dudosas. La asistencia por computadora aparece como una solución que proporciona soporte al diagnóstico del especialista y disminuye tanto falsos positivos como negativos.

### 2.1 *Proceso de diagnosis precoz*

El análisis de las mamografías engloba diferentes áreas de investigación como el tratamiento y procesado de la imagen, la manipulación de conjuntos de datos y las técnicas de aprendizaje automático. La figura 1 presenta las fases del proceso de diagnosis precoz.

---

<sup>2</sup> Este trabajo de investigación es fruto del Proyecto Final de Carrera (PFC), defendido el pasado 16 de octubre de 2006 en la ETSEEI La Salle, Universitat Ramon Llull.

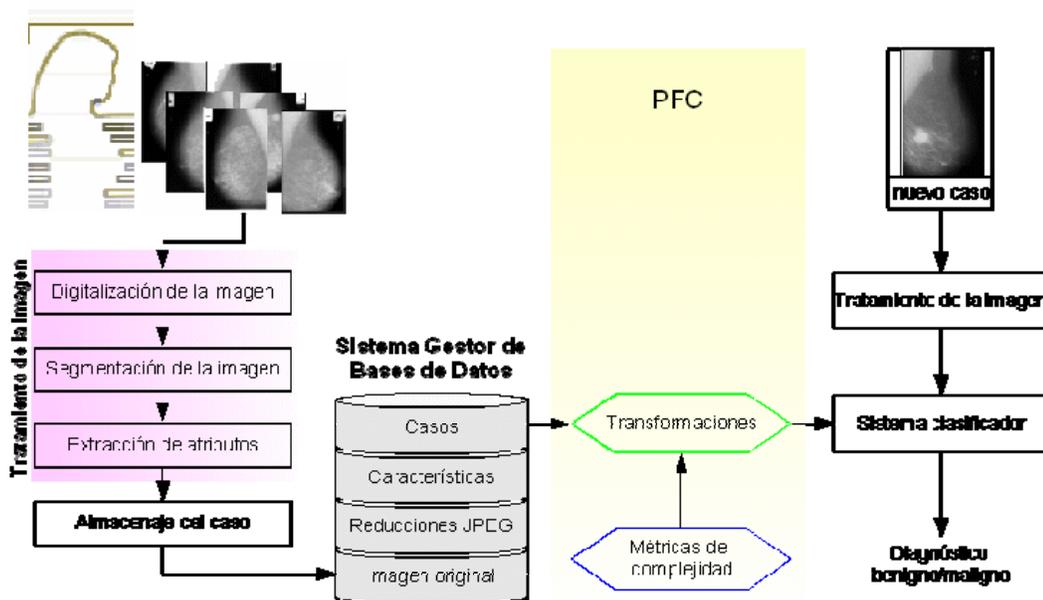


Figura 1. Proceso de diagnóstico precoz.

Se diferencian cuatro etapas: la recopilación de datos, la transformación del conjunto de datos, el entrenamiento del sistema clasificador y la predicción de un nuevo caso. En primer lugar, se efectúa el tratamiento de la imagen de todas las mamografías de cada paciente para obtener una base de datos donde se almacena el conocimiento. El siguiente paso consiste en transformar el conjunto de casos resultante para aplanar los datos y que éstos puedan ser tratados por el sistema clasificador. Con este proceso se intenta simplificar la estructura geométrica del conjunto sin perder información. La calidad de la transformación se determina utilizando las métricas de complejidad y se verifica con el porcentaje de aciertos del sistema clasificador, entrenado con el conjunto de datos transformado. Finalmente, el diagnóstico de un nuevo caso se realiza con el motor de clasificación generado en la fase de entrenamiento. Cada nueva entrada ha de ser sometida al tratamiento de la imagen para extraer la descripción del caso. El detalle de las diferentes etapas del proceso se referencia al estudio realizado por el GRSI en [1].

#### Extracción de atributos

La forma y la distribución son características de las microcalcificaciones que ayudan a elaborar el diagnóstico sobre la probabilidad de cáncer y se definen a partir de un conjunto de 21 atributos (tabla 1).

Tabla 1. Atributos descriptores de una microcalcificación.

ATRIBUTO	Descripción
<b>Etiqueta</b>	Identificador numérico de la microcalcificación.
<b>Área</b>	Número de píxeles que forman la $\mu\text{Ca}$ <sup>3</sup> .
<b>Perímetro</b>	Longitud total de los límites de la $\mu\text{Ca}$ .
<b>Compacidad</b>	Esfericidad, derivada del perímetro (P) y del área (A) de la $\mu\text{Ca}$ , se calcula como $P^2/4\pi A$ .
<b>Caja mínima X,Y</b>	Coordenadas del extremo inferior izquierdo de la $\mu\text{Ca}$ .
<b>Caja máxima X,Y</b>	Coordenadas del extremo superior derecho de la $\mu\text{Ca}$ .

<sup>3</sup> Microcalcificación.

ATRIBUTO	Descripción
<b>Feret X,Y</b>	Dimensiones mínimas de los límites de la caja de la $\mu$ Ca en dirección horizontal y vertical, respectivamente.
<b>Diámetro mínimo del feret</b>	Menor diámetro del feret después de verificar un cierto número de ángulos (máximo 64).
<b>Diámetro máximo del feret</b>	Mayor diámetro del feret después de verificar un cierto número de ángulos (máximo 64).
<b>Diámetro medio del feret</b>	Promedio del diámetro del feret de todos los ángulos verificados.
<b>Elongación del feret</b>	Forma de la $\mu$ Ca: DiámetroMaxFeret/DiámetroMinFeret.
<b>Número de agujeros</b>	Número de agujeros en la $\mu$ Ca.
<b>Perímetro convexo</b>	Aproximación del perímetro del casco convexo de la $\mu$ Ca.
<b>Aspereza</b>	Aspereza de la $\mu$ Ca: Perímetro/PerímetroConvexo.
<b>Longitud</b>	Medida de la largada de la $\mu$ Ca.
<b>Ancho</b>	Medida del ancho de la $\mu$ Ca.
<b>Elongación</b>	Equivale a Longitud/Ancho.
<b>Centroide X,Y</b>	Coordenadas de la posición del centro de gravedad de la $\mu$ Ca.
<b>Eje principal</b>	Ángulo en el cual, la $\mu$ Ca está en el instante de mínima inercia, en el eje de simetría. Las $\mu$ Ca que presentan elongación se alinean con el eje de mayor longitud.
<b>Eje secundario</b>	Ángulo perpendicular al eje principal.
<b>Micras/píxel</b>	Permite la conversión a unidades de micras de los atributos expresados en píxeles. Dado que durante la digitalización de las mamografías la cámara no se ha situado siempre a la misma distancia, esta medida es necesaria para comparar los valores posteriormente.

Existe una gran diversidad de microcalcificaciones y posibles clasificaciones. Una de ellas las separa en dos categorías, según la distribución en grupo y según la morfología individual. [2] Las microcalcificaciones pueden ser benignas o sospechosas de malignidad según el tamaño, el aspecto, y la distribución. Las malignas acostumbra a destacar por ser numerosas, agrupadas y pequeñas, con forma de punto o alargadas, pero su tamaño, forma y densidad puede variar. Contrariamente, las microcalcificaciones benignas, más homogéneas en tamaño y forma, con una distribución más difusa, se distinguen por ser grandes, redondas y menos numerosas que las malignas. Sin embargo, su caracterización es un problema complejo ya que en muchos casos la estructura de las microcalcificaciones malignas no difiere de las benignas (véase figura 2).

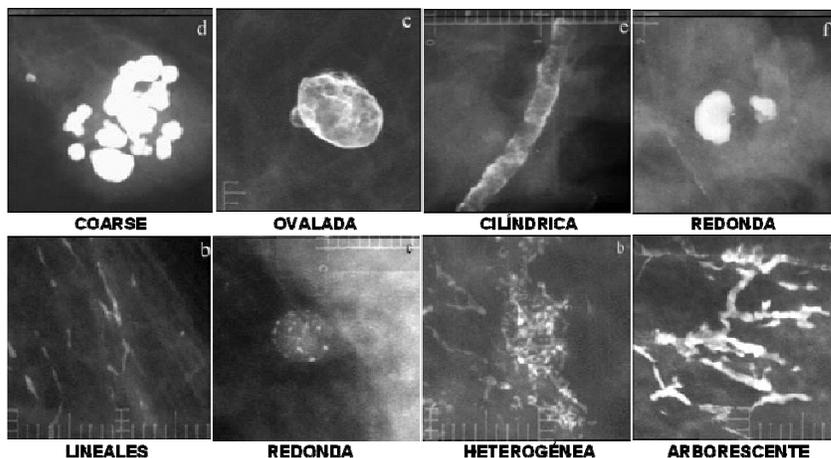


Figura 2. Ejemplos de microcalcificaciones.

### Base de datos del conjunto original

El conjunto de datos suministrado en la fase de requerimientos ha sido cedido por el Hospital Universitario de Girona, Doctor Josep Trueta. Está compuesto por 216 instancias donde destacan 121 casos benignos y 95 malignos diagnosticados por biopsia quirúrgica. Las características de las microcalcificaciones se describen mediante 21 atributos comentados en la tabla 1 (fig. 3).

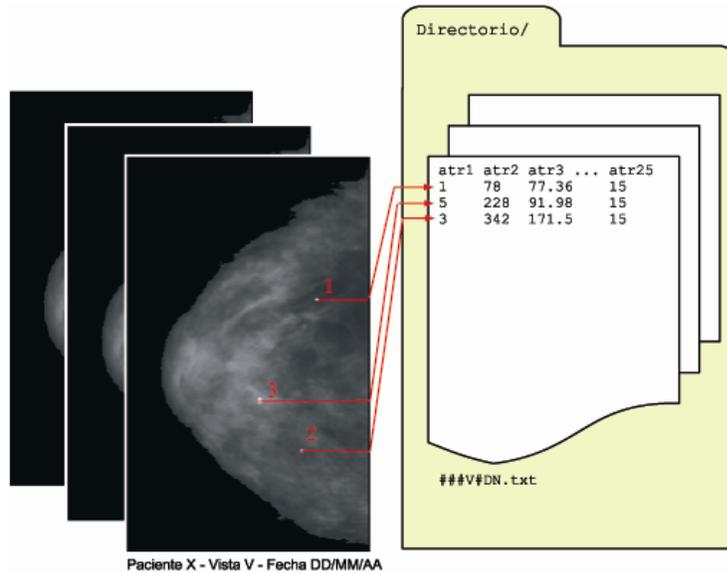


Figura 3. Estructuración de los datos.

### 2.2 Complejidad de la clasificación

El error promedio cometido por el clasificador y/o el porcentaje de aciertos son los estimadores hasta ahora utilizados para determinar la corrección del sistema. Cuando se aplica un clasificador en un determinado problema y se mide su porcentaje de aciertos (o errores), esta medida depende de dos factores:

- La complejidad del problema.
- La calidad del clasificador propiamente.

Típicamente se ha centrado la atención en la construcción de clasificadores intentando que éstos sean cada vez más precisos y rápidos, olvidando el estudio de la complejidad inherente al problema que a menudo es la causa del error del clasificador.

La dificultad de un problema está sujeta a tres causas [3,4]:

- **Ambigüedad de las clases:** Algunos problemas de clasificación contienen clases que no se pueden distinguir dado que hay instancias que, para clases opuestas, presentan los mismos valores en todos los atributos. Este fenómeno es debido a la ambigüedad intrínseca de la clase o a la falta de atributos discriminantes. Para este último caso, se puede redefinir o ampliar el conjunto de atributos. La ambigüedad de las clases fija un límite inferior de la tasa de error, llamado error de Bayes. Estas propiedades se cumplen independientemente del tamaño o la dimensión del espacio de atributos (ver fig. 4).



(a) La forma de la letra minúscula "l" y del número "1" es parecida en varias fuentes y no se pueden distinguir sólo por ésta. Saber a qué clase pertenece un ejemplo depende del contexto.

(b) Aquí el atributo de la forma es suficiente para clasificar las conchas pero no se podrían clasificar a partir de la hora del día a la cual fueron recolectadas por qué.

Figura 4. Clases ambiguas a causa de (a) la definición de la clase; (b) la falta de atributos.

- **Complejidad de la frontera:** Otros problemas pueden tener una frontera de separación entre clases muy compleja que requiere un conjunto de descripción más amplio o un algoritmo complejo para representarla. La complejidad de la frontera se puede caracterizar con la complejidad de Kolmogorov o la longitud mínima del programa que se necesita para reproducirla. Esto es independiente de la ambigüedad de las clases y del tamaño del conjunto de entrenamiento, ya que disponiendo de suficientes puntos sin ambigüedad en la clase, la descripción de la frontera puede ser todavía compleja. En el peor de los casos se puede necesitar una enumeración de todos los puntos con la clase relativa (fig. 5).

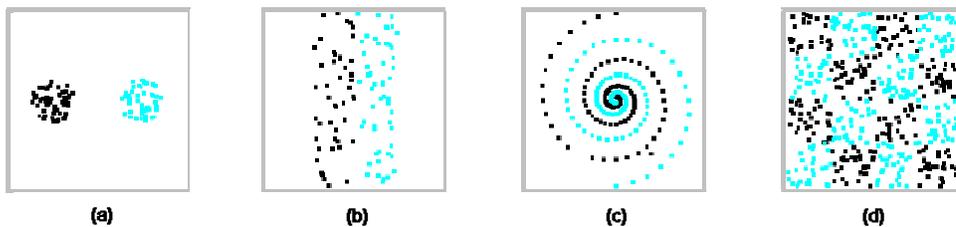
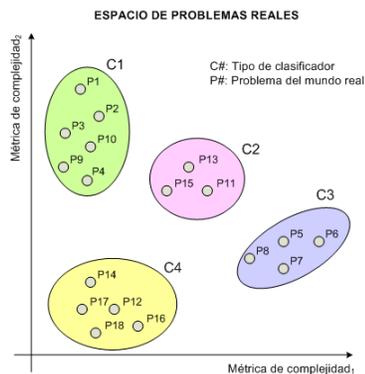


Figura 5. Problemas de clasificación de diferente complejidad geométrica: (a) problema linealmente separable con márgenes anchos y clases compactas; (b) problema linealmente separable con márgenes estrechos y clases dispersas; (c) problema con frontera de clases no lineal; (d) clases entrelazadas con una distribución de tablero de ajedrez.

- **Conjunto de ejemplos reducido y dimensión del espacio de atributos:** La cantidad y representatividad de las instancias del conjunto de entrenamiento influye en la capacidad de generalización del clasificador. Con un conjunto de entrenamiento pequeño se puede errar en la estimación de la complejidad del problema y catalogarlo de simple; es probable que los datos no sean suficientemente representativos y no reflejen la totalidad del problema. Si el número de ejemplos de entrenamiento es insuficiente y la dimensionalidad en número de atributos es elevada, pueden provocar que, aunque se obtenga un buen resultado de clasificación en entrenamiento, los aciertos en la fase de *test* con nuevas instancias sea pobre e inestable.

Las imperfecciones en la precisión de los clasificadores son una consecuencia de la combinación de estos aspectos, lo que indica que la mejora no está tanto en la construcción del clasificador sino en el análisis de la complejidad del conjunto de datos. En definitiva, nace un nuevo ámbito de estudio que centra su atención en los datos y no sólo en la calidad del clasificador. Las métricas muestran la geometría del conjunto de datos y destacan su complejidad para poder determinar su naturaleza, como por ejemplo si el problema es linealmente separable.

Empíricamente se ha observado que los resultados de los sistemas clasificadores dependen de las características del conjunto de datos [5]. El desconocimiento de esta dependencia ha comportado que en los estudios, tanto teóricos como prácticos realizados hasta la fecha, se hayan obtenido resultados poco determinantes e insatisfactorios en los límites de las clases. De hecho, las métricas actuales se basan en aspectos estadísticos y descripciones teóricas de la información cuando en realidad deberían evaluar la geometría de los datos. El objetivo de las métricas de complejidad consiste en destacar las características geométricas de la distribución de las clases y proporcionar un indicador que estime cómo están separadas o entrelazadas, es un factor que puede resultar crítico en la precisión de la clasificación. A partir del estudio del conjunto de datos, se puede predecir el comportamiento de varios clasificadores que se basan en el mismo modelo geométrico. Una medida clásica de la dificultad del problema es el error medio cometido por el clasificador elegido. Pero las métricas van más allá de esta elección. Tin Kam Ho, en sus estudios, [6,7] intenta representar los problemas del mundo real como puntos en un espacio, de tal manera que las agrupaciones de los puntos creen dominios de resolución de un determinado clasificador y permitan identificar un catálogo de problemas con una complejidad equivalente. Tanto en el aprendizaje supervisado como no supervisado, las estructuras agrupadas son características esenciales en los problemas de discriminación. La figura 6 ofrece una perspectiva en sólo dos dimensiones para poder ilustrar la idea de dominio de competencia de los clasificadores, pero conceptualmente el espacio podría construirse sobre  $n$  dimensiones correspondientes a diferentes métricas de complejidad calculadas.



**Figura 6. Representación espacial de la complejidad de problemas reales.**

En este esquema confluyen dos conceptos, la complejidad asociada a un problema y el nivel de complejidad que admite un clasificador para conseguir el máximo rendimiento. En el espacio de la complejidad de los problemas se muestran las diferentes zonas de influencia de cada

clasificador. De esta manera, cada vez que se trata un nuevo problema, éste se sitúa en el espacio y se conoce el clasificador que mejor se adapta a su geometría y que permite obtener mejores resultados de clasificación. Por ejemplo, idealmente los problemas P11, P13 y P15 según las métricas de complejidad MC1 y MC2 se encuentran en el dominio del clasificador C2.

El estudio de los datos para determinar la complejidad de un problema es una disciplina reciente. Las métricas de complejidad se reparten en tres grandes familias que se centran en diferentes aspectos de los datos: el nivel de discriminación de los atributos individualmente, la separabilidad de las clases y la topología de las clases como su grado de solapamiento y su distribución en hiperesferas. La literatura recopila estas métricas pero se intuye la dificultad de su comprensión puesto que es difícil representar gráficamente qué significa cada medida. La extracción de información de los datos no permite establecer exactamente la relación entre la geometría real y la medida numérica. Ciertamente, algunas métricas se muestran más estables que otras y son éstas las que intervendrán en la fase de experimentación.

### 3 OBJETIVOS

Los objetivos del proyecto se concentran en tres bloques:

1. Realizar el estudio y la implementación de diferentes métodos para transformar el conjunto de datos extraídos de las mamografías de cada paciente.
2. Estudiar las diferentes métricas de complejidad que recoge la literatura e implementar las más destacadas para aplicarlas a los conjuntos de transformación generados.
3. Validar los resultados de las métricas de complejidad con el *test* de los conjuntos transformados mediante sistemas clasificadores.

### 4 METODOLOGÍA

El alcance del proyecto queda delimitado por tres fases: (i) la transformación del conjunto de datos original que se ha proporcionado en la fase de requerimientos, (ii) la medida de la complejidad de los conjuntos transformados y, finalmente, (iii) la validación de las métricas con sistemas clasificadores.

Las métricas de complejidad son una herramienta polivalente que ha sido utilizada para:

1. Predecir el error del clasificador, donde se ha hallado una relación casi lineal entre la complejidad estimada del problema con métricas de complejidad geométrica y el error cometido y
2. Caracterizar la dificultad de los problemas de clasificación y estipular un dominio de competencia de los clasificadores.

Sin embargo, este proyecto se interesa por una nueva línea que utiliza las métricas para modelar un problema y se asimila al preprocesado de la Minería de Datos o *Data Mining*, donde las métricas de complejidad guían la elección del sistema clasificador en problemas específicos, generando subproblemas formados gracias a la transformación de vectores de atributos. La figura 7 muestra las

diferentes fases que configuran la minería de datos, comentadas a continuación:

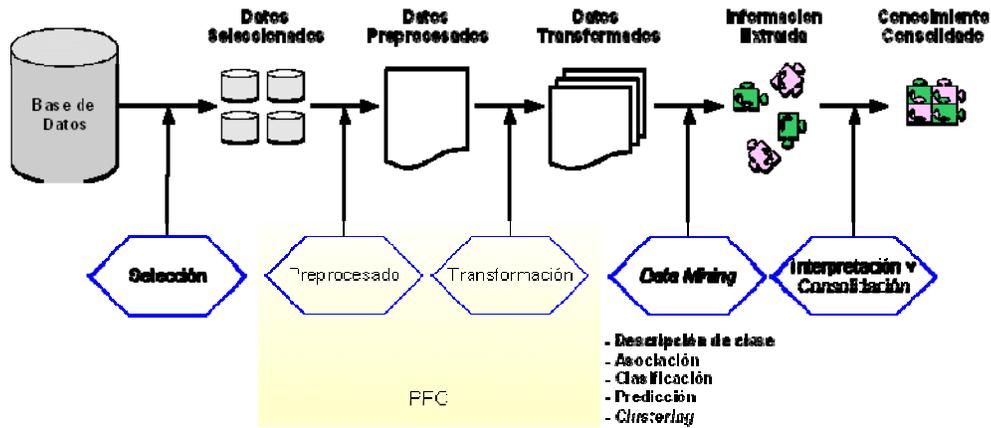


Figura 7. Minería de datos.

- **Selección:** creación del conjunto de datos o muestras sobre el cual se realiza el análisis.
- **Preprocesado:** limpieza de los datos preprocesando la información ruidosa, errónea, faltante e irrelevante, así como la integración de múltiples fuentes de datos en una única.
- **Transformación:** búsqueda de las características más significativas de los datos y la representación más adecuada para su tratamiento, como el proceso de aplanamiento.
- **Minería de Datos:** aplicación de diversos métodos para extraer patrones de datos.
- **Interpretación y consolidación:** análisis y evaluación de los patrones obtenidos para generar un modelo que permita clasificar correctamente.

En esta secuencia de operaciones, las métricas se ubican en la fase de preprocesado con el objetivo de aportar información sobre los datos para proceder a su transformación. La propuesta de este proyecto se traslada esquemáticamente a la figura 8. Se recupera el espacio de problemas reales propuesto por Tin Kam Ho, pero esta vez como instrumento para situar los problemas a estudiar. Si para su complejidad no está disponible ningún clasificador, se efectúa una serie de transformaciones para desplazar el problema hacia la región que interese.

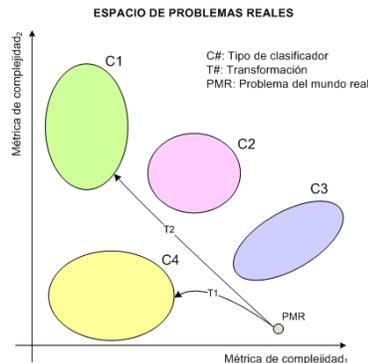


Figura 8. Nuevo enfoque de las métricas de complejidad.

Esta metodología constituye la parte innovadora del uso de las métricas, pero el planteamiento del problema comienza por encontrar un conjunto de transformaciones del problema de la detección de cáncer de mama. Si las métricas de complejidad alcanzan una correlación lineal, se podría establecer el dominio de competencia para los clasificadores utilizados en la experimentación. En el croquis, el problema PMR se encuentra en un agujero del espacio de complejidad para el cual no existe ningún clasificador que asegure el éxito de la predicción. Entonces, aplicando las transformaciones T1 y T2, se desplaza la complejidad del problema al dominio del clasificador C4 y C1, respectivamente.

El esquema de la figura 9 resume la globalidad del proyecto con todos sus componentes y diferencia claramente los tres bloques – transformación, complejidad y validación– sobre los cuales se ha ido insistiendo.

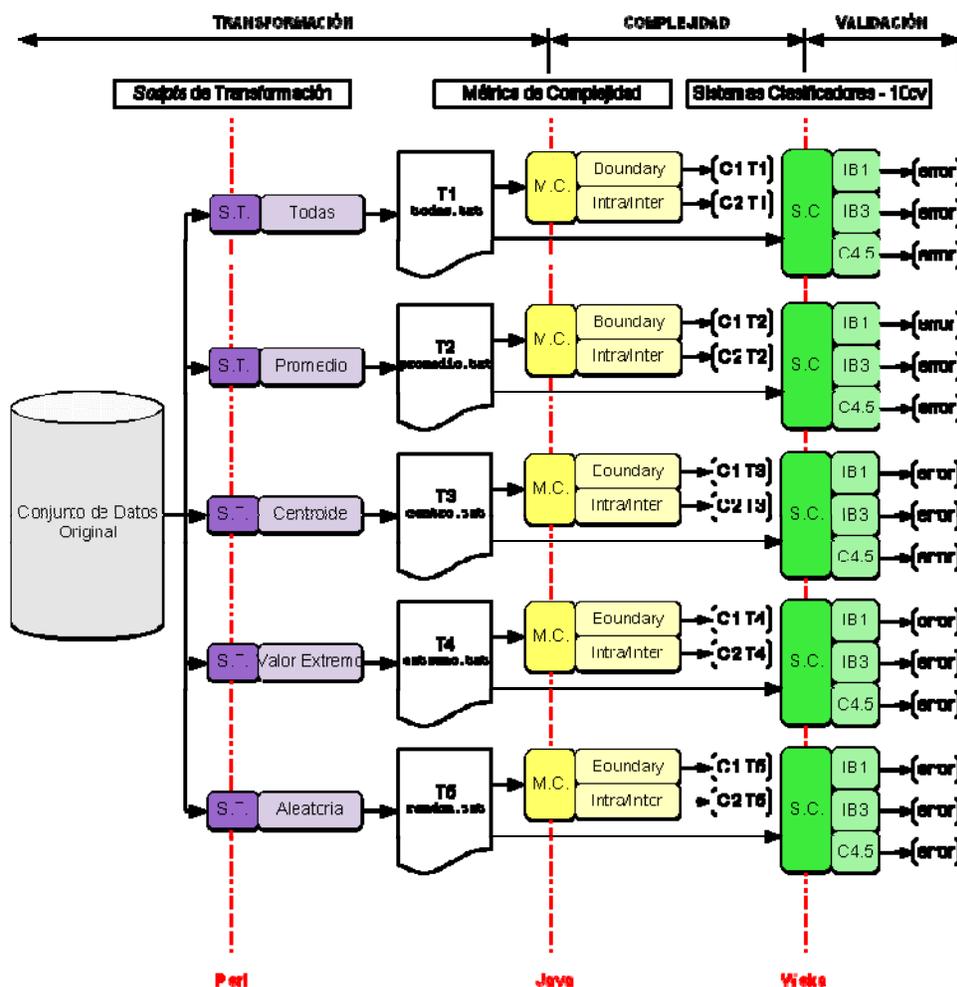


Figura 9. Enfoque general de la transformación del problema de las mamografías según la complejidad del problema.

#### 4.1 Transformaciones

En la extracción de atributos (tabla 1) se indica que el problema está definido por 21 atributos, pero en los conjuntos resultantes de las transformaciones no se tienen en cuenta ni la etiqueta ni la medida de

micras/píxel puesto que solamente son datos informativos que no participan propiamente en la definición de las microcalcificaciones. El objetivo de las transformaciones es aplanar cada mamografía en un único vector de atributos siguiendo dos estrategias:

1. Una única microcalcificación determina si la mamografía es cancerígena o no.
2. La globalidad de las microcalcificaciones determina si la mamografía es cancerígena o no.

#### 4.1.1 Agrupación de todas las microcalcificaciones

En una primera aproximación no se realiza ninguna transformación y se recogen en un único conjunto todas las microcalcificaciones de las mamografías seleccionadas por el oncólogo.

#### 4.1.2 Promedio

Esta transformación corresponde al método clásico, donde un caso sintético es la media de todos los valores de cada atributo de todas las microcalcificaciones de una mamografía.

#### 4.1.3 Centroide

De todas las microcalcificaciones de una mamografía se calcula el centroide, es decir, el punto con mínima distancia euclidiana respecto al resto. A continuación se muestra un ejemplo de localización del centroide, donde según el cálculo de distancias el punto B, con el valor más pequeño, se considera el centro del grupo (fig. 10).

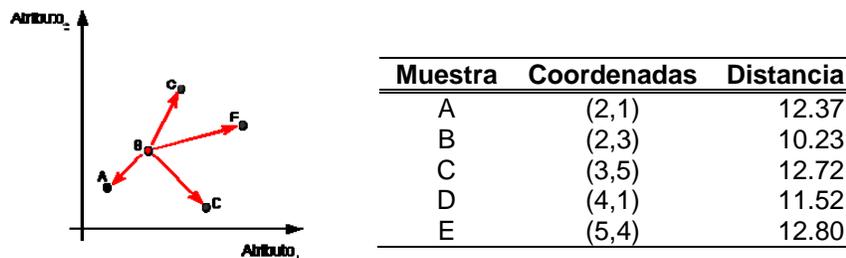


Figura 10. Ejemplo de centroide.

#### 4.1.4 Valores extremos

El caso sintético queda especificado por el valor extremo del atributo seleccionado. Para identificar la malignidad de éste se ha consultado el estudio estadístico (tabla 2). [8]

Tabla 2: Valores extremos de malignidad.

ATRIBUTO	Malignidad
Área	MÍNIMO Las microcalcificaciones pequeñas son más informativas en la diagnosis médica y acostumbran a ser más peligrosas.
Aspereza	MÁXIMO Cuanto más rugosa y menos esférica, más sospechosa es.
Compacidad	MÁXIMO Cuanto mayor es el valor, más indicios de malignidad. Una microcalcificación redonda tiene valor 1 y el índice se incrementa cuanto más alargada es.
Elongación del feret	MÁXIMO Cuanto más alargada es la microcalcificación, más sospechosa desde un punto de vista médico.
Número de agujeros	MÁXIMO Cuantos más agujeros presenta una microcalcificación, más sospechosa.

#### 4.1.5 Aleatoria

Se selecciona de manera aleatoria una microcalcificación de cada mamografía. Se propone esta transformación como estimador de dificultad del problema. Si la métrica de complejidad asociada a esta transformación da un valor equivalente a las otras medidas puede suponer un indicio de la alta complejidad del problema y de su estructura aleatoria.

#### 4.1.6 Conjunto reducido

Se repiten todas las transformaciones propuestas con el conjunto reducido a seis atributos: área, compacidad, número de agujeros, elongación del feret, aspereza y eje principal, que tienen un papel significativo según el artículo [9].

### 4.2 Métricas de complejidad

La experimentación se centra en los métodos de la familia de separación de clases y más concretamente en los de identificación mixta: *boundary* e *intra/inter class*, teniendo en cuenta que son los que mejor aproximan una relación lineal entre el error cometido por el clasificador y la métrica, como se demuestra en el estudio [3].

#### 4.2.1 Distancia de la frontera entre clases

También conocida como *boundary*, surge del *test* propuesto por Friedman y Rafsky. Proporciona el porcentaje de nodos que conectan clases opuestas en un árbol de expansión mínimo (*Minimum Spanning Tree*, MST). La construcción del árbol se origina a partir del grafo que se obtiene de las relaciones de cada entrada entre ellas, mediante la distancia euclidiana. Esta métrica es un indicador de la separación de las clases y de la tendencia a los *clusters*. Para  $n$  puntos de entrenamiento se generan  $n-1$  conexiones en el MST, pero el cómputo se normaliza como si fuera sobre un porcentaje de  $n$ . Cuanto mayor es el valor de la medida, más se acentúa la presencia de puntos cercanos de diferente clase. El peor caso es cuando el árbol de expansión mínimo no contiene ninguna arista que conecte dos puntos de la misma clase. Por el contrario, cuanto menor es el valor, más agrupadas están las clases y menos dificultad aparente denota el problema. Esta métrica no es adecuada para diferenciar si los problemas son linealmente separables. En el caso de dos clases considerablemente entrelazadas, la mayoría de puntos se sitúan cerca de la frontera de las clases. Lo mismo puede ocurrir en un problema linealmente separable donde los márgenes sean más estrechos que la distancia entre puntos de la misma clase.

Para obtener el mapa de conexiones binarias se transforma el grafo que generan todas las muestras en un MST mediante el algoritmo de Kruskal.

PASO 1. Calcular todas las distancias de las aristas del grafo.

PASO 2. Ordenar las conexiones en sentido ascendente.

PASO 3. **mientras** la lista ordenada de distancias no esté vacía

**hacer**

3.1 Conectar los nodos de distancia mínima.

3.2 **si** la conexión deriva en un grafo cíclico

**entonces**

3.2.1 Deshacer la conexión.

**fsi**

**fmientras**

La figura 11 muestra la construcción del árbol binario. El punto de partida es un grafo con todos los nodos conectados entre ellos y a cada arista su distancia euclidiana asociada. Se empieza por ordenar las distancias de

manera creciente. El paso 1 siempre corresponde a la arista de distancia mínima, para este caso  $d=5$ . En el paso 2, la siguiente distancia a analizar es colindante con la primera y no forma ningún círculo cerrado, por lo tanto se unen. Los pasos 3 y 4 ilustran las uniones siguientes. A partir del paso 4, el resto de iteraciones tratan todas las aristas, que no prosperan porque sus conexiones derivan en grafos cíclicos.

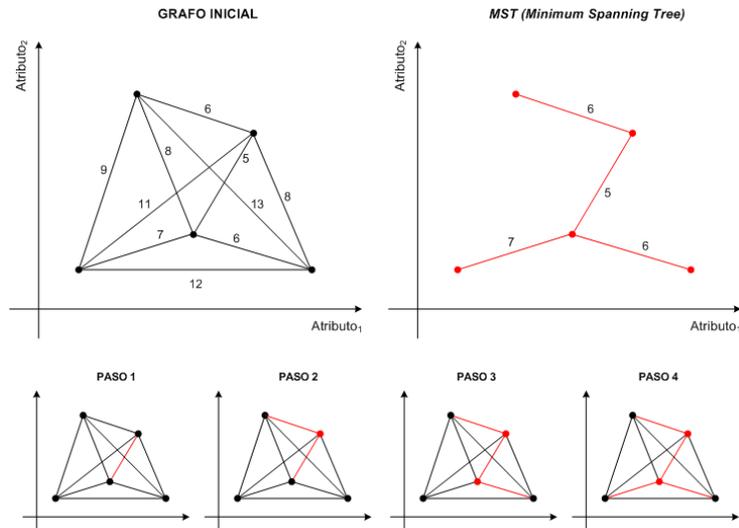


Figura 11. Obtención del MST según el algoritmo de Kruskal.

Generado el MST, se contabilizan las conexiones entre nodos de diferentes clases. En el ejemplo de la figura 12, los enlaces rojos unen clases opuestas y representan las fronteras que delimitan las agrupaciones de puntos (microcalcificaciones). En resumen, la medida se calcula como:

$$boundary = \frac{3}{17} = 0.18$$



Figura 12. Distancia de *boundary*.

#### 4.2.2 Ratio entre las distancias del vecino más próximo de la misma clase y de fuera de la clase

Conocida también por *intra/inter class*, compara la dispersión dentro de las clases respecto a la separabilidad entre clases distintas. El cálculo se computa como:

$$\frac{\left( \sum_{r=1}^n d_{intra}(x_i, x_j) \right) / n}{\left( \sum_{r=1}^n d_{inter}(x_i, x_j) \right) / n}$$

donde  $d_{intra}$  es la mínima distancia euclidiana entre dos instancias vecinas  $x_i$  y  $x_j$  de la misma clase.  
 $d_{inter}$  es la mínima distancia euclidiana entre dos instancias vecinas  $x_i$  y  $x_j$  de clases opuestas.  
 $n$  es el número de instancias del problema.

Se calculan las distancias euclidianas de cada punto con el vecino más próximo de su misma clase y con el de fuera de la clase. Se promedian todas las distancias del vecino más próximo entre puntos de la misma clase (*intra*class) y también las distancias del vecino más próximo entre puntos de clases opuestas (*inter*class). La ratio de las medias constituye la métrica de complejidad. La proximidad de puntos opuestos afecta la tasa de error de un sistema clasificador k-NN. Es decir, cuanto más dispersión presenta el conjunto de datos, mayor es el error cometido por el clasificador. El valor de la medida puede ser superior a 1 si la distancia entre el vecino más cercano de la misma clase es mayor que la del vecino más cercano de la clase opuesta. Cuando menor es su valor, más agrupadas están las instancias de la misma clase y más separadas de la clase opuesta (fig. 13)

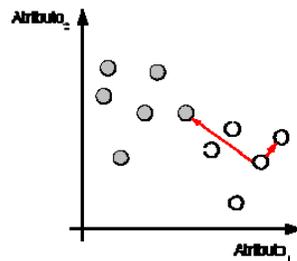


Figura 13. Distancias entre el vecino más próximo de la misma clase y el vecino más próximo de fuera de la clase.

A continuación se muestra un ejemplo del cálculo como lo muestra la figura 14:

Muestra	Vecino más próximo	Clase
A	B - 9	Misma
B	D - 6	
C	E - 6	
D	B - 6	
E	C - 6	
A	C - 7	Opuesta
B	C - 8	
C	D - 5	
D	C - 5	

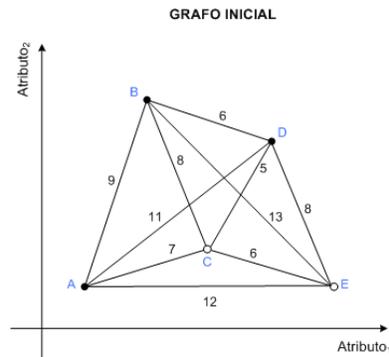


Figura 14. Cálculo de la *intra/inter* class.

### 4.3 Validación con clasificadores

Para llevar a cabo la validación con clasificadores se utiliza la herramienta WEKA [10]. Es un proyecto dirigido por la Universidad de Waikato de Nueva Zelanda que ofrece una colección de algoritmos de aprendizaje automático. Implementa numerosas técnicas de procesado de datos, clasificación, regresión, *clustering*, asociación de reglas y visualización. En este proyecto se aplican concretamente los algoritmos clasificadores IB1, IB3 y J48, este último más conocido como C4.5.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Métricas de complejidad

La tabla 3 resume los resultados de las dos métricas de complejidad estudiadas, el límite entre clases y la distancia *intra/inter* entre clases, sobre

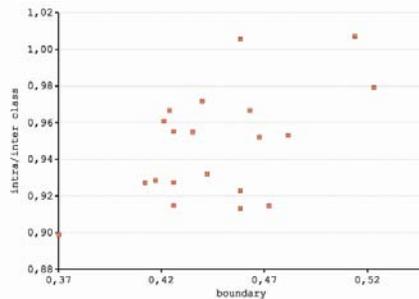
dos juegos de pruebas. La primera aproximación se efectúa sobre un conjunto de 23 atributos y la segunda sobre el conjunto reducido a 6.

**Tabla 3: Resultados de las métricas de complejidad.**

	23 atributos		6 atributos	
	Boundary	Intra/Inter	Boundary	Intra/Inter
Promedio'	0.370	0.898	-	-
Número de agujeros	0.412	0.927	0.458	0.922
Todas	0.417	0.928	0.442	0.931
Aleatoria	0.421	0.960	0.467	0.952
Compacidad	0.423	0.966	0.472	0.914
Promedio	0.425	0.955	0.425	0.914
Aspereza	0.435	0.954	0.458	0.913
Centroide	0.439	0.971	0.481	0.953
Elongación del feret	0.458	1.005	0.425	0.927
Elongación	0.462	0.966	0.458	0.913
Área	0.523	0.979	0.513	1.007

Los valores obtenidos se sitúan en el intervalo [0.37-0.52] para la *boundary* y [0.89-1.00] para la *intra/inter class*, en ambos se destaca la poca amplitud. Esto significa que todas las transformaciones conllevan una complejidad similar. La mejor medida se consigue con la transformación del promedio facilitada con el conjunto original y para la cual se utilizan únicamente 21 atributos que no se han podido identificar (Promedio'). La peor corresponde a la área en la *boundary* y a la elongación del feret en la *intra/inter class*. Estos resultados cambian cuando se reduce el conjunto pero la área se mantiene como la peor de las transformaciones, tal y como se detectó con el conjunto de 23 atributos.

En general las dos métricas han obtenido resultados en la misma dirección, es decir que cuando la *boundary* predice una determinada complejidad, la métrica *intra/inter class* la confirma. La gráfica de la figura 15 representa la complejidad del problema sobre las dimensiones de las dos métricas: *boundary* e *intra/inter class*.



**Figura 15. Complejidad del problema respecto a las métricas *boundary* e *intra/inter class*.**

Se constata que las dos métricas de complejidad presentan un cierto grado de correlación. Esta relación también se observa en los estudios [3,7]. Además, se detecta que las medidas de las transformaciones se agrupan en círculo, delimitando un posible dominio de competencia del clasificador.

## 5.2 Clasificadores

Las tablas 4 y 5 presentan el porcentaje de aciertos y la raíz del error cuadrático cometido por los sistemas clasificadores IB1, IB3 y C4.5

desarrollados por el WEKA sobre los conjuntos transformados. Al igual que en las métricas de complejidad, los resultados se dividen en dos grupos.

**Tabla 4: Resultados de los clasificadores para el conjunto de 23 atributos.**

	IB1		IB2		IB3	
	Acierto <sup>4</sup>	Error <sup>5</sup>	Acierto	Error	Acierto	Error
Promedio'	62.963	0.608	65.277	0.504	62.500	0.507
Número de agujeros	60.185	0.631	60.648	0.523	62.037	0.520
Todas	58.941	0.640	60.595	0.529	65.083	0.479
Aleatoria	57.870	0.649	60.648	0.521	54.629	0.519
Compacidad	52.777	0.687	55.092	0.568	55.555	0.566
Promedio	59.722	0.634	54.629	0.563	62.500	0.533
Aspereza	57.870	0.649	54.166	0.553	64.351	0.491
Centroide	54.166	0.677	54.166	0.555	53.240	0.533
Elongación del feret	53.240	0.683	57.870	0.551	71.296	0.452
Elongación	52.777	0.687	55.092	0.568	55.555	0.566
Área	52.777	0.687	54.629	0.554	57.407	0.519

Tal y como se intuye en los resultados de las métricas de complejidad (tabla 3), los valores obtenidos se mantienen homogéneos dentro de un estrecho intervalo [52%-65%], con la excepción del clasificador C4.5 que alcanza un acierto del 71,29% en la transformación de la elongación del feret. Por lo que respecta a los clasificadores de la familia IBk, cabe destacar la relación de la métrica de complejidad con la precisión de clasificación. La métrica de complejidad más favorable ha obtenido el mejor resultado de clasificación (Promedio' [*boundary*: 0.37, *intra/inter*: 0.89, acierto: IB1: 62.9% IB3: 65.2% C4.5: 62.5%]) y la peor ha coincidido con uno de los resultados más bajos (Área [*boundary*: 0.52, *intra/inter*: 0.97, acierto: IB1: 52.7% IB3: 54.6% C4.5: 57.4%]).

En el segundo juego de pruebas, el porcentaje de aciertos tiende a empeorar para los IBk y mejorar para el C4.5, aunque sería necesario aplicar un *test* estadístico para determinar si la diferencia es significativa. El área se mantiene como la peor transformación.

**Tabla 5: Resultados de los clasificadores para el conjunto de 6 atributos.**

	IB1		IB3		C4.5	
	Acierto	Error	Acierto	Error	Acierto	Error
Número de agujeros	56.018	0.663	56.481	0.555	64.351	0.494
Todas	55.870	0.664	57.311	0.540	65.698	0.474
Aleatoria	55.092	0.670	50.463	0.569	52.314	0.524
Compacidad	55.092	0.670	56.018	0.559	59.722	0.507
Promedio	61.111	0.623	56.481	0.436	65.740	0.489
Aspereza	60.185	0.631	54.629	0.554	63.888	0.496
Centroide	53.703	0.680	47.685	0.572	51.851	0.516
Elongación del feret	56.018	0.662	63.425	0.524	71.296	0.451
Elongación	55.092	0.670	56.018	0.559	59.722	0.507
Área	45.370	0.739	49.537	0.583	61.574	0.491

<sup>4</sup> Porcentaje de aciertos.

<sup>5</sup> Raíz del error medio cuadrático.

### 5.3 Análisis

Se representan gráficamente las métricas de complejidad y el porcentaje de aciertos de los tres clasificadores. (fig. 16)

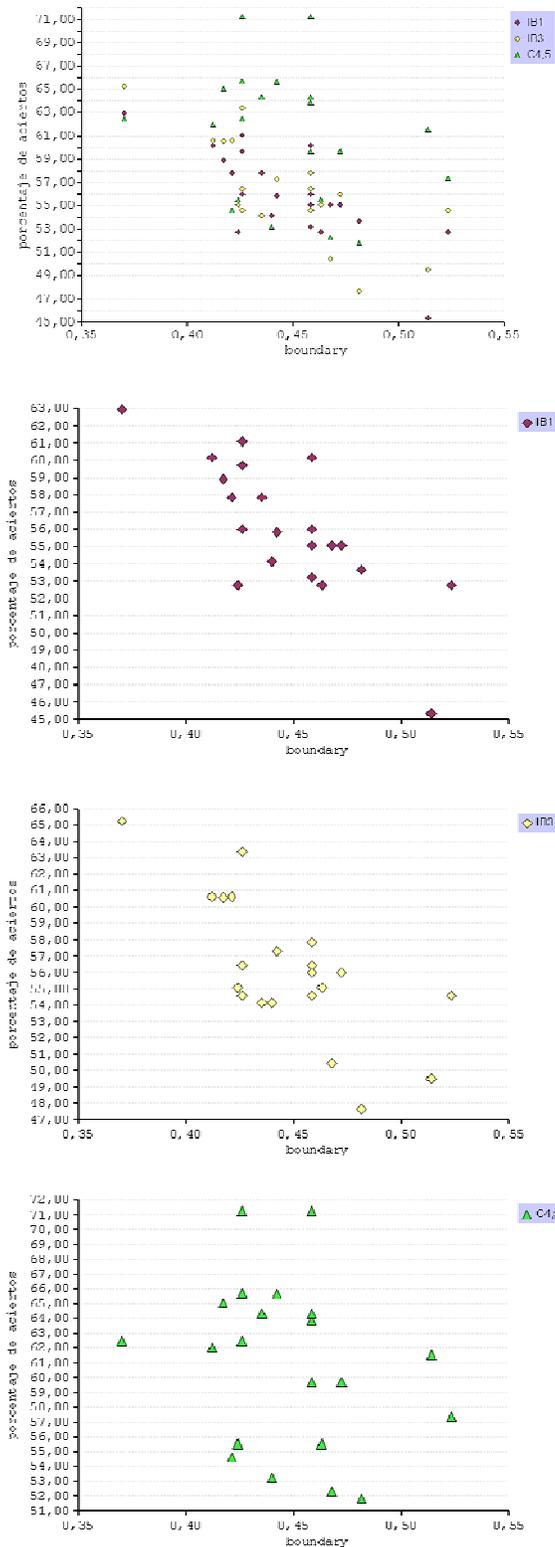


Figura 16. Correlación entre el porcentaje de aciertos y la *boundary*.

En general el C4.5 presenta una eficiencia mayor en comparación al k-NN. Esto se debe a que el algoritmo del árbol de decisión clasifica aplicando un proceso de selección de atributos discriminantes. Incluso así, este método presenta una distribución irregular pero en cambio el IB1 e IB3 se aprecian correlatos.

La representación en función del error confirma la buena correlación con el IB1 y permite observar cómo se agrupan los resultados de cada método. El comportamiento del C4.5, obteniendo una buena predicción, es errático y no ha establecido una relación con las métricas de complejidad. Inexplicablemente, en el caso de la transformación de la elongación del feret, se obtiene la mejor clasificación cuando la métrica de complejidad indica lo contrario (fig. 17).

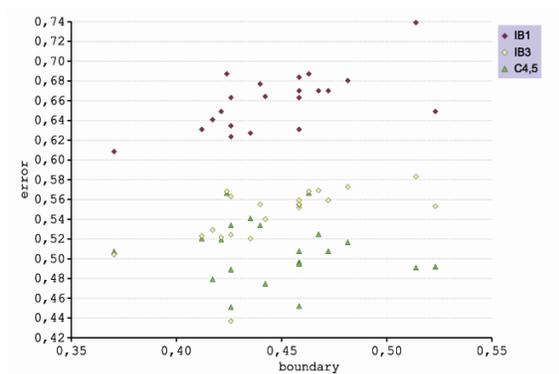
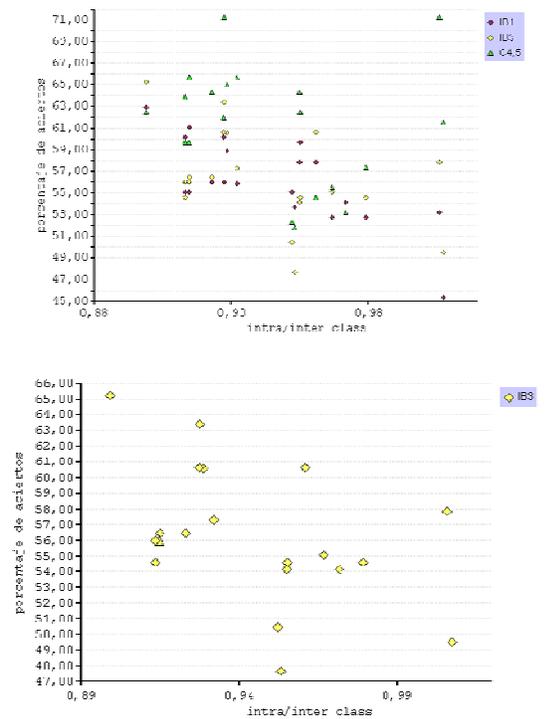
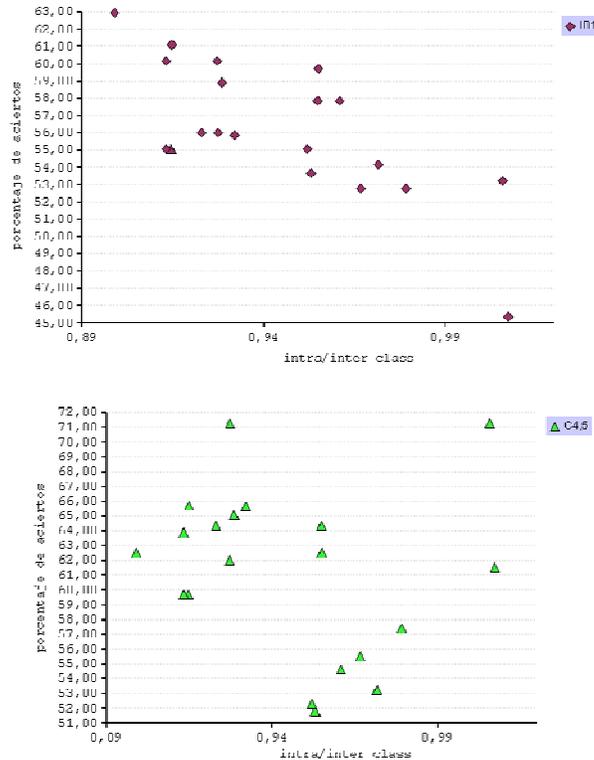


Figura 17. Correlación entre el error del clasificador y la *boundary*.

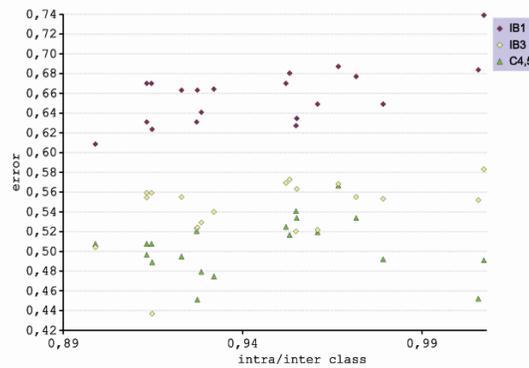
La gráfica de la figura 16 que reúne el porcentaje de aciertos y la métrica *intra/inter class* dibuja una tendencia lineal en los tres clasificadores, pero se identifica muy claramente para el IB1 (fig. 18).





**Figura 18. Correlación entre el porcentaje de aciertos y la *intra/inter class*.**

Se recurre a la gráfica del error (fig. 17) para demostrar una relación lineal con los otros dos métodos, pero sólo se resalta en IB3. El C4.5 sigue con una oscilación variada. En este análisis también se detecta que los resultados de cada clasificador se agrupan entre ellos (fig. 19).



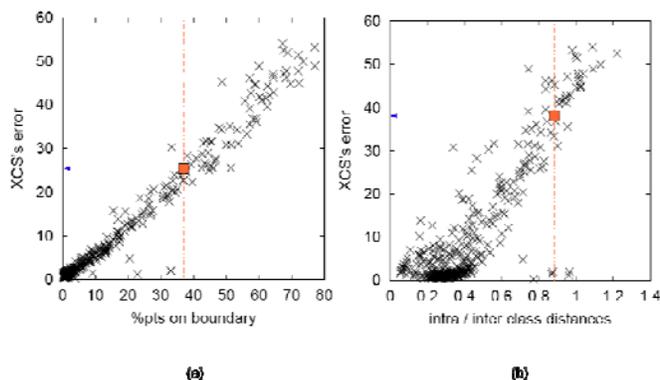
**Figura 19. Correlación entre el error del clasificador y la *intra/inter class*.**

La experimentación ha producido valores interesantes como la correlación entre métricas y la relación entre la métrica de la frontera (*boundary*) y el error del clasificador IB1.

#### 5.4 Error respecto al clasificador XCS

Sobre las gráficas de la métrica *boundary* (fig. 16) y de la *intra/inter class* (fig. 19) del estudio, [3] se puede situar el problema de cáncer de mama, utilizando los resultados de la transformación Promedio' obtenidos en este

proyecto. El error se expresa como *1-accuracy*, que corresponde al porcentaje de instancias mal clasificadas y no al error cuadrático (fig. 20).



**Figura 20** Porcentaje de errores cometido por el clasificador XCS según las métricas: (a) *boundary* e (b) *intra/inter class*.

Según la relación lineal, el error en la predicción que cometería el XCS sería del 24% para la *boundary* y del 39% para la *intra/inter class*, sabiendo que los valores de la métrica en la transformación son de un 37% y un 0.89, respectivamente.

**Tabla 6: Resultados de la clasificación de la transformación Promedio'**

Clasificador	Acierto (%)	Error (%)
IB1	62.96	37.03
IB3	65.27	34.72
C4.5	62.50	37.50

Comparando el valor de la gráfica y los porcentajes de errores de la Tabla 6, se constata que la métrica *intra/inter class* aproxima un error de clasificación parecido al obtenido para los clasificadores IB1, IB3 y C4.5 y, justifica que esta métrica sirve de estimador del error.

## 6 CONCLUSIONES

Este proyecto se ha centrado en el problema de detección de cáncer de mama, una de las líneas de investigación del GRSI<sup>6</sup>. Actualmente esta enfermedad afecta un gran colectivo de mujeres y puede llegar a ser mortal. Su superación depende del estado del tumor en el momento de su detección, de aquí la insistencia en la prevención: autoexploraciones mamarias y visitas periódicas al especialista. Pero la mejor prevención es la diagnosis precoz a partir de las microcalcificaciones, un proceso que requiere el tratamiento de la imagen y la extracción de características. En esta última fase, un paciente dispone de un conjunto variable de microcalcificaciones. Esto supone un primer problema, ya que para que esta información pueda ser tratada por un clasificador debe ser sintetizada en un único caso. Hasta ahora, esta síntesis se ha realizado promediando todas las microcalcificaciones, pero este procedimiento no tiene base teórica por lo que este proyecto intenta evaluar si hay otras transformaciones mejores que puedan aportar mayor información o por el contrario confirmar el uso de la primera.

Esta evaluación se realiza mediante métricas de complejidad. Esta parte es la más innovadora del proyecto, ya que habitualmente se evalúa si un problema se modela correctamente o no a partir del porcentaje de aciertos en

<sup>6</sup> Grupo de Investigación en Sistemas Inteligentes, Ingeniería i Arquitectura la Salle (Universitat Ramon Llull).

la clasificación, lo cual puede estar demasiado vinculado a resultados de un clasificador en particular.

Los objetivos definidos al inicio del proyecto se engloban en tres áreas diferentes pero a la vez entrelazadas: la transformación de los datos, el cálculo de la complejidad con métricas de complejidad y la validación de los resultados aplicando sistemas clasificadores.

### 6.1 Transformaciones

Las transformaciones propuestas se resumen en la tabla 7:

**Tabla 7: Resumen de las transformaciones propuestas.**

TRANSFORMACIONES	Resumen
<b>Todas</b>	Recopila todas las microcalcificaciones presentes en una mamografía.
<b>Promedio</b>	Calcula la media de cada atributo de todas las microcalcificaciones de una mamografía.
<b>Centroide</b>	Busca la microcalcificación que constituye el centro de gravedad respecto al resto.
<b>Valores extremos</b>	Selecciona la microcalcificación según el valor máximo o mínimo de malignidad del atributo especificado.
<b>Aleatoria</b>	Escoge una microcalcificación aleatoria de cada mamografía.

Sobre los conjuntos generados de cada transformación se han aplicado dos métricas de complejidad: *boundary* e *intra/inter class* dado que en el estudio [3] muestran una relación casi lineal con el error del clasificador. Los resultados no han destacado diferencias significativas entre las transformaciones. Las métricas de *boundary* han oscilado entre los márgenes de [0.37-0.52] y las de *intra/inter class* entre los márgenes [0.89-1.00].

En la transformación que agrupa todas las microcalcificaciones, se esperaba que las métricas revelasen la dificultad de establecer una relación entre un volumen tan grande de datos y su diagnóstico, lo que hubiera indicado la presencia de microcalcificaciones irrelevantes. Sin embargo, los resultados no han sido esclarecedores y permanece un conjunto igual de válido que los demás. Para la transformación aleatoria, los resultados obtenidos se asemejan al resto de transformaciones estudiadas, siendo un síntoma de la complejidad del problema y su posible estructura aleatoria.

Por otro lado, la experimentación se ha dividido en dos partes diferenciadas por el número de atributos del conjunto de datos: uno de 23 y el otro reducido a 6 según su relevancia especificada en [9]. Teniendo en cuenta que las transformaciones propuestas no han generado resultados destacables, se confirma la complejidad del problema. En las pruebas realizadas, los valores no cambian visiblemente entre el conjunto de 23 atributos y el de 6, lo que indica que el conjunto reducido está formado por las características realmente relevantes. No obstante, el porcentaje de aciertos no es extremadamente elevado y, por lo tanto se podría interpretar que faltan otras características más significativas para incrementar la información y que podrían haberse omitido durante la selección dirigida por los oncólogos.

Finalmente, en el presente proyecto y dadas las condiciones expuestas, la transformación basada en la elongación del feret, resuelta por el C4.5, es la mejor con diferencia. Para el clasificador IBk, la transformación con mejor rendimiento es la media que se proporcionó al inicio del proyecto y que está compuesta por 21 atributos.

### 6.2 Métricas de complejidad

Las métricas de complejidad fijan la dificultad de la clasificación a partir de la estructura geométrica de la separación de las clases, aunque el análisis de la

complejidad de los problemas es todavía una disciplina reciente donde hay una falta de comprensión de las métricas. De hecho es difícil representar gráficamente el significado de cada métrica. Por ejemplo, determinar el porcentaje de puntos en la frontera de las clases da una idea general de la proximidad entre puntos de diferentes clases pero no necesariamente un valor elevado de ésta implica que el problema sea extremadamente complejo.

Algunas de estas métricas de complejidad se han utilizado antes, de manera separada, para caracterizar problemas de clasificación, pero hay pocos estudios sobre su efectividad. Se han obtenido métricas que son buenas para determinados tipos de conjuntos de datos como es el caso del ratio del discriminante de Fisher, útil para indicar la separación de clases que siguen una distribución de Gauss pero no para dos clases que forman anillos concéntricos, uno dentro del otro sin solaparse. Es por este motivo, que las líneas de estudio prevén que otras métricas aplicadas de manera combinada deberían ofrecer una noción más completa de la separación de las clases y de la dificultad de la clasificación.

En este proyecto, la experimentación ha revelado una correlación lineal entre la *boundary* y la *intra/inter class*. No hay que precipitarse con esta conclusión puesto que otros estudios indican que no en todos los casos se produce y podría ser fruto de resultados *ad hoc* al problema analizado.

También se observa que una buena métrica de complejidad no garantiza que los resultados del clasificador sean buenos, pero la premisa contraria sí se cumple. Una medida mala de complejidad implica malos resultados en clasificación y por lo tanto permite descartar aquellos conjuntos de datos.

### **6.3 Validación de los resultados**

Las primeras pruebas se han realizado con el conjunto de datos completo y los resultados han sido satisfactorios, aunque el estudio con los 23 atributos haya conseguido valores ligeramente inferiores a los del artículo [9]. Se esperaba una variación de valores superior a la obtenida, el porcentaje de aciertos se sitúa en un rango que varía entre 41 y 71% pero la gran mayoría de valores se encuentran alrededor del 55%. No son resultados muy destacables pero sí comparables a los resultados de [9]. Con el fin de extender el estudio y comprobar el comportamiento de las métricas, las transformaciones se han repetido con un conjunto reducido a 6 atributos relevantes. La relevancia de estos atributos se ha determinado a partir del análisis realizado en [9]. Los resultados han sido equivalentes y, por lo tanto se confirma que los atributos escogidos son discriminantes respecto al resto del conjunto. La experimentación se alinea con otros estudios y confirma la linealidad entre la métrica *boundary* y la *intra/inter class*. También, se puede asegurar la correlación lineal entre el error cometido y las dos métricas de complejidad con el clasificador IB1.

Este estudio revela que las métricas de complejidad sirven para predecir el error cometido por el sistema clasificador, y se desprende una futura línea de investigación acerca de la representación de la complejidad y su relación con la precisión de la clasificación.

## **REFERENCIAS**

- [1] Golobardes, E. (2005). *Apuntes de la asignatura de Inteligencia Artificial*. Documento interno. Ingeniería i Arquitectura La Salle.
- [2] Blanch Carles, M. (2004). "Detecció automàtica de microcalcificacions i grups de microcalcificacions a partir de l'anàlisi de les imatges mamogràfiques". J. Freixenet i Bosch (dir.); D. Raba Sánchez (tut.) Proyecto final de carrera. Universitat de Girona. Escola Politècnica Superior.
- [3] Bernardó Mansilla, E.; Ho, T.K. (2005). "Domain of competence of XCS classifier system in complexity measurement space". *IEEE Transaction Evolutionary Computation*. núm. 1, 9, 82-104.

- [4] Ho, T.K. (2006). *Geometrical complexity of classification problems*. [En línea]. Disponible en: [arxiv.org/pdf/cs.CV/0402020](http://arxiv.org/pdf/cs.CV/0402020).
- [5] Ho, T.K. (2002). "A data complexity analysis of comparative advantages of decision forest constructors". *Pattern Analysis and Applications*. 5, 102-112.
- [6] Ho, T.K.; Basu, M. (2002). "Complexity measures of supervised classification problems". *IEEE Transaction on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 3(24), 289-300.
- [7] Ho, T.K.; Bernardó Mansilla, E. (2006). "Data complexity and domains of competence of classifiers". *Pattern Recognition*.
- [8] Barceló, C.; Thió, S. (1997). "Estudio piloto sobre el diagnóstico de benignidad o malignidad de las microcalcificaciones mamarias mediante digitalización y análisis estadístico". Sección de Estadística y Análisis de Datos del Departamento de I.M.A.
- [9] Golobardes, E. *et al.* (2001). "Classifying microcalcifications in digital mammograms using machine learning techniques". *Proceedings del 4rt Congrés Català d'Intel·ligència*. 92-99.
- [10] Witten, I.A.; Frank, E. (2000). *Data mining. Practical machine learning tools and techniques with Java implementations*. 1a ed. Morgan Kaufmann Publishers.

## BIBLIOGRAFÍA

- Aha, D.W.; Kibler, D.; Albaert, M.K. (1991). "Instance-based learning algorithms". *Machine Learning*. 6(1), 37-66.
- Bernardó Mansilla, E. (2002). "Contributions to genetic based classifier systems". Tesis doctoral. Universitat Ramon Llull. Enginyeria i Arquitectura La Salle.
- Blake, C.L.; Merz, C.J. (2006). "UCI Repository of machine learning databases. 1998" [En línea]. Universitat de California. Irvine. Department of Information and Computer Sciences. Disponible en: [http://www.ics.uci.edu/~sim\\$mllearn/MLRepository.html](http://www.ics.uci.edu/~sim$mllearn/MLRepository.html).
- Dietterich, T.G. (1998). "Approximate statistical tests for comparing supervised classification learning algorithms". *Neural Computation*, 7(10), 1895-1924.
- Ho, T.K. (2000). "Complexity of classification problems and comparative advantages of combined classifiers". *Proc. First International Workshop on Multiple Classifier Systems*. Lecture Notes in Computer science, 1857, 97-106.
- Ho, T.K. (2006). *Geometrical complexity of classification problems*. [En línea]. Presentación PPT. Disponible en: [www.disi.unige.it/person/MasulliF/ricerca/school2002/contributions/vietri02-lect-ho1.pdf](http://www.disi.unige.it/person/MasulliF/ricerca/school2002/contributions/vietri02-lect-ho1.pdf).
- Molina López, J.M.; García Herrero, J. (2004). *Técnicas de análisis de datos*. Universidad Carlos III de Madrid.
- Quinlan, R. (1993). *C4.5: Programs for machine learning*. 1a ed. San Mateo [California]: Morgan Kaufmann Publishers, ISBN: 1-55860-238-0.
- Servente, M. (2002). "Algoritmos TDIDT aplicados a la minería de datos inteligente". Tesis doctoral, Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ingeniería.
- Wall, L. (1996). *Programming Perl*. 3a ed. O'reilly & associates, ISBN: 1-56592-149-6.

# *Sobre el origen del código Genético*

Fumiyoshi Watanabe<sup>1</sup>, Michelle Robles<sup>1</sup> y José A. García<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Keck Graduate Institute of Applied Life Sciences,

<sup>2</sup> Laboratorio de Biología Teórica,

Dirección de Posgrado e Investigación, Universidad La Salle

E-mail: [jgarcia@keck.com](mailto:jgarcia@keck.com)

Recibido: Febrero 22, 2007. Aceptado: Julio 12, 2007

## RESUMEN

Existen ciertas evidencias experimentales que sugieren un mundo primitivo en el que la molécula de ácido ribonucleico (RNA) era la molécula responsable de codificar la información genética y de catalizar un número limitado de reacciones. En este "mundo de RNA" pudo darse el origen del código genético actual. En este manuscrito se presenta una breve discusión sobre las principales teorías que se han propuesto sobre el origen del código genético.

*Palabras clave: código genético, mundo de RNA.*

## ABSTRACT

There are several experimental evidences suggesting a primeval world where ribonucleic acid (RNA) was responsible of both code for genetic information, and of catalyze a limited number of reactions. Within this "RNA world" the origin of the current genetic code could happen. In this paper, a brief discussion on the main theories about the origin of the genetic code is discussed.

*Key words: genetic code, RNA world.*

## INTRODUCCIÓN

A mediados del siglo XX se conoció la estructura del ácido desoxirribonucleico (DNA, por sus siglas en inglés) así como la manera en que la información genética era transmitida a las siguientes generaciones. Posteriormente, uno de los problemas que motivaron a la comunidad científica fue el dilucidar cómo se relacionaba la información genética contenida en el DNA con la secuencia de proteínas, necesarias para llevar a cabo los procesos celulares.

Era conocido que el alfabeto genético consistía de sólo cuatro nucleótidos, mientras que el alfabeto de proteínas consistía de veinte aminoácidos. Varios modelos teóricos fueron propuestos para establecer el llamado código genético que permitiría a las células traducir la información genética en proteínas. [1,2,3] A finales de la década de los años 50 ya existía evidencia experimental sobre la posible participación del ácido ribonucleico mensajero (mRNA) en el proceso de traducción. Francis Crick propuso la hipótesis de la "molécula adaptadora", en la que se consideraba que los aminoácidos interactuaban con el mRNA mediante un adaptador. Dado que para esos tiempos se consideraba que el código no podría contener traslapes [2], Crick sugirió un código libre de comas, en el cual se tendrían que descartar todos los tripletes que se prestaran a traslapes (e.g. AAA), con lo que restarían, precisamente, 20 posibles combinaciones, correspondientes a las moléculas adaptadoras con significado [3]. Es decir, un código libre de comas se construye de tal manera que cuando dos codones con significado (con traducción) se

encuentran juntos, entonces los tripletes obtenidos por el traslape entre ellos, se descartan y se consideran sin significado.

En 1961, Marshall Nirenberg y Heinrich Matthaei publicaron sus estudios en los que utilizaron un sistema libre de células donde mRNA artificial puede usarse para la síntesis de proteínas [4]. El primer mRNA utilizado fue poli-U, obteniéndose un polipéptido de poli-fenilalanina. Hay que hacer notar, que el triplete UUU se consideraba sin sentido en los códigos libres de comas. [3] En los años posteriores, se siguieron asignando codones, hasta que el código genético quedó totalmente establecido para 1965. [5]

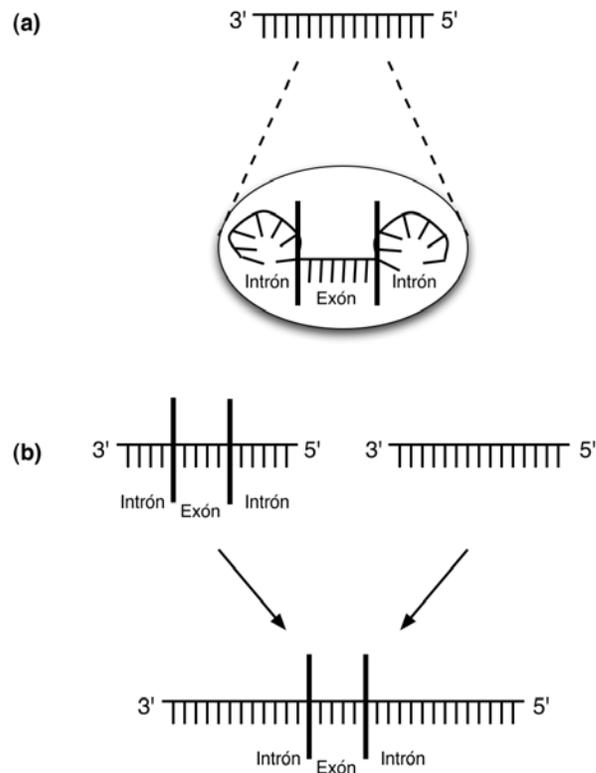
Una vez descifrado el código genético, se desecharon todos los modelos teóricos que previamente se habían formulado. Sin embargo, años más tarde, Crick propuso que probablemente los códigos libres de comas fueran antecedentes de uno primitivo, que posteriormente diera origen al código actual [6]. Estas especulaciones llevaron a formular diferentes escenarios, que al ser enriquecidos con cierta evidencia experimental [7], llevaron a Gilbert a proponer al mundo del RNA, como un evento importante en el origen de la vida [8]. En este manuscrito se presenta una breve revisión sobre las principales teorías acerca del origen del código genético, bajo el contexto del mundo del RNA.

## EL MUNDO DEL RNA

La composición molecular del código genético primitivo era ciertamente confuso, hasta que se descubrió la actividad enzimática en las moléculas de RNA de *Escherichia coli*, en la cual la ribonucleasa-P cortaba enlaces fosfodiéster durante la maduración de la molécula del RNA de transferencia (tRNA). [9-11]

Este descubrimiento, en conjunción con el establecimiento de que el RNA ribosomal (rRNA) contenía exones de auto-procesamiento en la *Tetrahymena* [7,12,13], dieron inicio a la idea del mundo del RNA, en el que todo el conjunto de actividades primitivas de almacenamiento y catalíticas eran llevadas a cabo por cadenas de ribonucleótidos. Tal idea proponía que moléculas de RNA desempeñaban las actividades catalíticas necesarias para ensamblarse ellos mismos a partir de la sopa de nucleótidos. Aún más, se propone que las cadenas de RNA tenían capacidad de auto-procesamiento, es decir, los intrones se podían expulsar o introducir en una cadena de RNA, por sí mismos, sin ayuda de enzimas proteínicas como ocurre en la actualidad. Dicho proceso de auto-procesamiento podría generar que si dos intrones separados entre sí por un exón, se auto-liberaban de la cadena de RNA simultáneamente, se llevarían consigo al exón intermedio, el cual por medio de una auto-introducción en otra cadena no relacionada de RNA, generaría una mezcla de información genética primitiva, equivalente a procesos actuales como la recombinación, habilidad para producir nuevas combinaciones de genes, o mutaciones [8] (véase fig. 1).

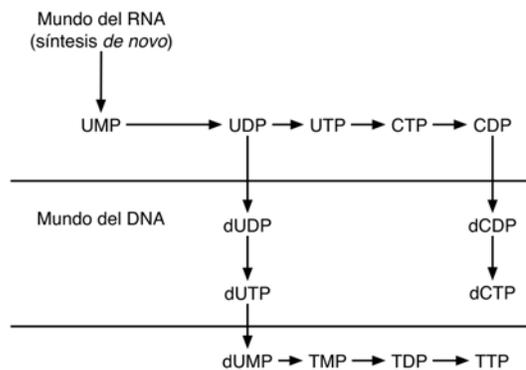
Así, se propone que la evolución de dicho mundo al actual fue en etapas evolutivas, partiendo del mundo del RNA, en el que las moléculas de RNA fueron evolucionando en patrones de auto-replicación utilizando la recombinación y la mutación. Por medio de la utilización de RNA como cofactores desarrollaron entonces un rango completo de actividades enzimáticas. En la etapa posterior, el RNA comenzó a sintetizar proteínas, las cuales desempeñaban las mismas actividades catalíticas del RNA de manera más efectiva y rápida; siendo la última de las etapas la introducción de la doble hélice de DNA, que sirve actualmente como material de almacenaje de información genética.



**Figura 1. Generación de nuevas secuencias en el mundo del RNA.**  
**(a) Cadena original de RNA con secuencia de procesamiento. (b) Introducción de la cadena original en otra secuencia no relacionada, dando origen a una cadena híbrida.**

### Contradicciones sobre las bases originales del código genético primitivo

Como se ha venido mencionando, la idea de que el código primitivo fue un código de RNA y no de DNA, como es en la actualidad, se puede observar por la relación biosintética de ribonucleótidos y desoxirribonucleótidos, ya que éstos últimos son sintetizados después de los ribonucleótidos (véase fig. 2).



**Figura 2. Esquema de la biosíntesis de los nucleótidos pirimidínicos.**

Según Jiménez-Sánchez [14], dicho código de RNA estaba formado por únicamente dos nucleótidos como son la A y el U, ya que de acuerdo a la vía biosintética de los nucleótidos, A y U preceden a la biosíntesis de los nucleótidos G y C, asimismo, el análisis del código genético contemporáneo, muestra que la mayor cantidad de información genética recae en las dos primeras letras de los tripletes. De igual forma, se ha visto que los cuatro nucleótidos contienen información diferente (véase tabla 1).

**Tabla 1. Código genético estándar.  
Organización de acuerdo con el número de aminoácidos codificados y/o señales de término por número de dobletes considerados.**

	Doblete	Tercer nucleótido				Significado/ Doblete
		G	A	U	C	
<b>Nucleótidos Primitivos</b>	AA	Lys		Asn		<b>2</b>
	AU	Met	Ile			
	UA	---			Tyr	
	UU	Leu		Phe		
<b>Nucleótidos Primitivos + Nucleótidos Recientes</b>	AG	Arg		Ser		1.6
	AC	Thr				
	UG	Trp	---	Cys		
	UC	Ser				
	GA	Glu		Asp		
	GU	Val				
	CA	Gln		His		
	CU	Leu				
<b>Nucleótidos Recientes</b>	GG	Gly				1
	GC	Ala				
	CG	Arg				
	CC	Pro				

Podemos observar que cuando las letras A y/o U se encuentran en la primera y segunda posición, 4 diferentes dobletes dan información para ocho diferentes significados (siete aminoácidos y un codón de paro), siendo la relación de significado/doblete de 2.

Cuando los dobletes se encuentran conformados por un nucleótido viejo (A o U) y un nucleótido nuevo (G o C), se crean ocho dobletes, codificando para 13 significados (12 aminoácidos y un codón de paro), dando una relación de significado/doblete de 1.6. Finalmente cuando los dobletes se encuentran conformados por nucleótidos recientes se forman 4 dobletes, codificando para 4 aminoácidos, siendo la relación significado/doblete de 1.

De acuerdo con la comparación de las relaciones significado/doblete para los tres tipos de dobletes formados (nucleótidos primitivos, nucleótidos mezclados y nucleótidos recientes), podemos observar que los dobletes formados únicamente por nucleótidos primitivos, codifican para una mayor cantidad de información, en relación con la cantidad de dobletes que éstos generan. Los segundos en cuanto a la cantidad de información que codifican, son aquellos dobletes que contienen por lo menos un nucleótido primitivo en la primera o segunda posición; y los que contienen la menor cantidad de información son aquellos dobletes formados únicamente por nucleótidos recientes. [14] Esto sugiere que el mundo del RNA comenzó con polinucleótidos formados por las bases A y U, dada la propiedad de dichos nucleótidos para contener una gran cantidad de información.

Otras de las hipótesis que soportan la idea del autor es que si el código original estaba formado por A y U, dicho código contendría tanto el codón de iniciación (AUG) así como el codón de paro (UAA).

El siguiente paso evolutivo introdujo dos nuevos nucleótidos (G y C) de forma gradual, que causaron un incremento de ocho veces en el contenido informativo (de 8 a 64 codones), sin cambios en la maquinaria primitiva de traducción ni en el tamaño de los

genes. Dicho paso evolutivo es supuesto por la teoría de que ambas bases otorgarían una mayor estabilidad fisicoquímica al código genético, sin generar grandes cambios entre las propiedades de los aminoácidos, ya que dichos nucleótidos (G y C) tienen mayor propensión a formar puentes de hidrógeno (A y U forman 2 puentes de hidrógeno mientras G y C pueden formar 3 puentes de hidrógeno).

Por otro lado, Hyman Hartman [15] propone la idea de que el origen del código genético está relacionado tanto a la evolución de los tRNAs como al origen de la membrana. En cuanto a la idea del origen del código genético a partir de la evolución del tRNA, propone que según el modelo de expansión de vocabulario propuesto en 1975, el código primitivo era un código de G y C exclusivamente, cuyos aminoácidos codificados eran: glicina (GG), prolina (CC), alanina (GC) y arginina (CG), posteriormente el código evolucionó al adicionarse la A para formar un código de GCA, el cual codificaba para nuevos aminoácidos como: ácido glutámico, ácido aspártico, glutamina, asparagina, lisina, histidina, treonina y serina. Finalmente se adicionó la U al código para formar el código de cuatro bases (GCAU), codificando los últimos aminoácidos: valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, tirosina, triptófano y cisteína. Esto es, la evolución del código genético fue a partir de un código de GC que codificaba para polipéptidos estructurales, dichos polipéptidos evolucionaron en enzimas complejas conforme se fueron incorporando la A y la U al código. Esta propuesta es apoyada por artículos sobre la evolución del tRNA, uno de los cuales establece la existencia de remanentes del código primitivo en los bucles del tRNA actual [15].

Por otro lado en cuanto a la idea del origen del código genético a partir del origen de la membrana se establece que, considerando que las membranas deben poseer dominios hidrofílicos e hidrofóbicos, [16] de acuerdo con el código dinucleótido de GC, el polipéptido con dominio hidrofílico-hidrofóbico, más simplemente codificable por dicho código, eran los polipéptidos de alanina-arginina los que, se cree, pudieron funcionar como aminoacil-tRNA sintetasas, de acuerdo con el descubrimiento reciente de las propiedades catalíticas que poseen dichos tipos de polipéptidos. [17]

Otro de los experimentos propone que la membrana en realidad funcionaba para cubrir superficies, no para encapsular, si éste era el caso para la membrana primitiva, entonces un código aún más simple podría generar un oligómero de glicina o prolina capaz de desempeñar dicha función. Esto lleva a proponer que el código inicial fue únicamente de G o C, al cual, posteriormente, se le incorporó el nucleótido C o G para generar un nuevo código de GC. [18] El soporte experimental es que la reacción de montmorillonita-cuprosa (o ión zinc) en presencia de dímeros de glicina, incorpora el nucleótido C o G, a una cadena mononucleótida de G o C, respectivamente. [19,20]

### **RNA catalítico y el origen de las coenzimas**

Es ampliamente aceptado que hubo una era en el origen de la vida en la que el RNA tenía el papel tanto de material genético como de agente principal de la actividad catalítica, [21-35] dicha era es conocida como "El mundo del RNA". [8]

Las evidencias a favor de esta etapa se pueden subdividir en 2 categorías: evidencia de naturaleza histórica-evolutiva y evidencia obtenida a partir de estudios para conocer el rango de actividad catalítica del RNA [35], la primera de las evidencias es sustentada por todas aquellas observaciones y sugerencias que pueden implicar un papel aún más fundamental del RNA en ciertos momentos evolutivos, tales como la existencia de coenzimas de bases nitrogenadas cíclicas, involucradas en la catálisis moderna en complejos enzima-coenzima, que pueden ser vestigios de enzimas originalmente formadas en el mundo del RNA. [23,36]

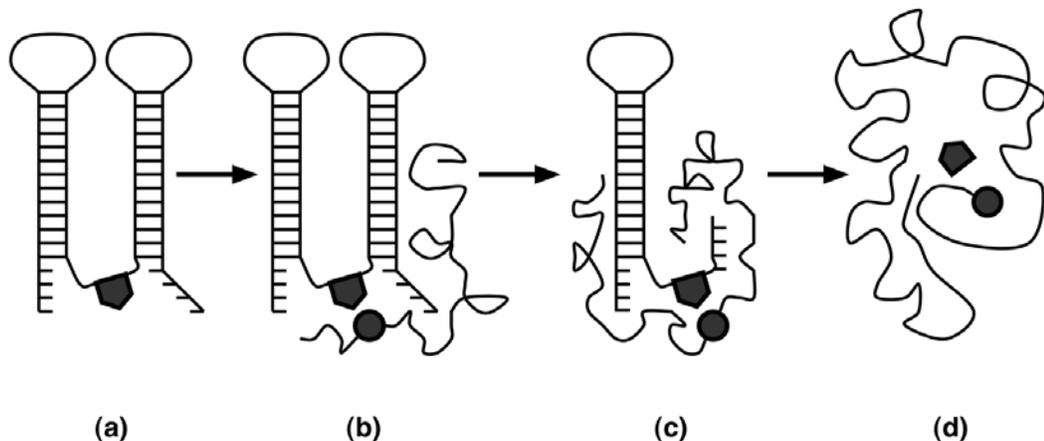
En cuanto a la segunda evidencia, existen experimentos con ribozimas artificiales, construidas usando experimentos de evolución directa, las que pueden catalizar

numerosas reacciones. [37] Aunque estos experimentos se basan en la posible participación del componente 23S del rRNA en la actividad peptidil-transferasa, no se demuestra la actividad catalítica del rRNA *per se*. [38] Por ello, este reporte tiene una escasa implicación en el hecho de que existiera un mundo de RNA. [38]

De acuerdo con lo anterior y debido a evidencias como el hecho de que las proteínas actuales utilizan coenzimas nucleotídicas como cofactores, y no los RNAs a los aminoácidos como cofactores, se propone la existencia de un mundo mixto de RNA y péptidos, y no de un mundo de sólo RNA como sostienen otros autores. [38]

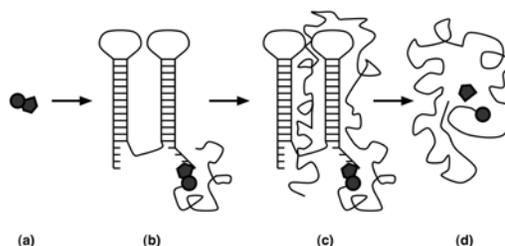
White [23] propone que las enzimas ancestrales eran moléculas de RNA y que las coenzimas son los vestigios de este sistema. Sin embargo, estudios han demostrado que a pesar de que algunas coenzimas pueden tener una actividad catalítica muy reducida (aún sin la presencia de la enzima), son necesarias las enzimas para que aquellas tengan una mayor actividad catalítica. [23,39-45] Aún más, se han hecho estudios que indican que otras coenzimas son incapaces de presentar tal actividad sin la presencia de la subunidad proteínica [45,46], por lo tanto, Di Giulio [35], propone que las coenzimas nucleotídicas y sus derivados utilizaban aminoácidos desde una era muy temprana.

White [47] propone un modelo para la evolución de los complejos enzima-coenzima. Dicho modelo comienza con una molécula de RNA, que posee un sitio activo (semejante a una coenzima) covalentemente unido en el interior de ésta. Las subsecuentes dos etapas son ribonucleoproteínicas, siendo la tercera etapa, la que muestra la expansión del componente proteínico y a su vez la reducción del componente polinucleótido para, finalmente, en la cuarta etapa llegar a la situación actual en la que se observa una enzima proteínica con una coenzima nucleotídica o derivada de ésta (véase fig. 3).



**Figura 3. Modelo de White para la formación de los complejos enzima-coenzima. (a) Polinucleótido con sitio activo. (b) Formación del complejo ribonucleotido-proteína. (c) Expansión del componente proteínico y reducción del componente ribonucleotídico. (d) Enzima con una coenzima nucleotídica o derivada de ésta.**

Por otro lado, Di Giulio [35], propone un modelo que comienza a partir de una coenzima nucleotídica con uno o más aminoácidos unidos a él, dichas coenzimas pueden generar tanto la síntesis de péptidos como la del RNA, por lo cual jugaban un papel catalítico muy importante en el metabolismo primitivo. La segunda y tercera etapa muestran a dicha coenzima unida a partir de uno de los extremos a una molécula de RNA desencadenando así la doble síntesis (péptido y RNA). Finalmente, en la cuarta etapa se observa la situación actual con la coenzima interactuando con el sitio activo de la enzima proteínica (véase fig. 4).



**Figura 4. Modelo de Di Giulio para la formación de complejos enzima-coenzima.**  
**(a) Nucleótido con uno o más residuos de aminoácidos unidos covalentemente.**  
**(b) Asociación con una molécula de RNA. (c) Síntesis de RNA y proteína.**  
**(d) Coenzima interactuando con el sitio activo de la enzima.**

A diferencia del modelo de White [47], en el modelo de Di Giulio [35] la coenzima nucleotídica está posicionada al final de la molécula del RNA y no dentro de ésta, lo que se soporta con evidencia experimental donde la estructura de algunas coenzimas nucleotídicas (Coenzima A, FAD, NAD, cobalamida y F420) sugieren que la coenzima debió de haberse situado en el extremo 5' de los RNAs. Otra de las diferencias es que en el modelo de White [47] no se explica el surgimiento de la peptidil-tRNA, que es una estructura fundamental para el origen de la síntesis de proteínas, mientras que Di Giulio, sugiere la presencia de las peptidil-tRNAs desde una fase temprana del mundo ribonucleopéptico.

### Teoría de la Coevolución

La teoría de la coevolución propuesta inicialmente por Wong [48], propone que existió una relación biosintética entre los aminoácidos y la estructura del código genético. Es decir, esta teoría propone la existencia de escasos aminoácidos codificados en la temprana etapa del desarrollo del código genético; dichos aminoácidos precursores, pronto generarían nuevos aminoácidos productos, los cuales acaparaban los codones de sus precursores por medio de moléculas semejantes a tRNAs. [48,49]

Como apoyo a la teoría evolutiva, algunos autores han aportado descubrimientos importantes como Nirenberg [50] quien reconoció la existencia de contigüidad entre codones que codifican para aminoácidos sintetizados por un precursor común y Dillon [51], quien reconoció que la distribución de codones-aminoácidos pudo ser guiado por relaciones biosintéticas entre los últimos. Actualmente esta teoría se ve reforzada por evidencias de transformaciones de aminoácidos precursores en aminoácidos productos, como se observa, con la vía  $\text{Met-tRNA}^{\text{fMet}} \rightarrow \text{fMet-tRNA}^{\text{fMet}}$  que está presente en el dominio de las bacterias y en organelos celulares. [52]

Otro de los artículos que apoyan fuertemente a esta teoría es el estudio del nivel de optimización de las propiedades fisicoquímicas de los aminoácidos en el código genético por medio de la medición de las polaridades, masas moleculares y distancias entre los aminoácidos dispuestos en grupos biosintéticamente relacionados obteniéndose así la mínima distancia entre los aminoácidos. Esto llevó a proponer que el código genético no posee características que lo puedan clasificar como un mínimo local y mucho menos como un mínimo absoluto, al menos en el sentido matemático. Por lo que, el código genético podría estar aún en una etapa evolutiva, cuya evolución se ha visto disminuida. [53] Se puede pensar que fue una interacción aminoácido-anticodón, lo que llevó al código a su nivel de optimización actual. Esto parece favorecer la teoría de la coevolución del código genético, la cual predice que las propiedades fisicoquímicas de los aminoácidos deben estar ligadas a la organización del código genético. [54]

### Metabolismo coevolutivo primitivo.

Propone que la sucesión de los codones de aminoácidos precursores a aminoácidos producto era llevada a cabo por moléculas similares al RNA, como los aminoacetil-tRNA

sintetasas, los que se cree eran las moléculas encargadas de unir los aminoácidos a los tRNAs. Dichos aminoacetyl-tRNA sintetasas que provienen filogenéticamente de un tronco común a las tRNA sintetasas [55,56], se encuentran subdivididas en dos grupos aparentemente no relacionados entre sí, cada uno de los cuales contiene un total de 10 aminoácidos diferentes entre los grupos. [57-59]

La división de los 20 aminoácidos entre las dos clases de aminoacetyl-tRNA sintetasas quedaría de la siguiente forma:

- Clase I: valina, leucina, isoleucina, metionina, tirosina, triptofano, ácido glutámico, glutamina, arginina y cisteína.
- Clase II: histidina, fenilalanina, aparagina, ácido aspártico, alanina, glicina, prolina, treonina, serina y lisina.

Experimentalmente se ha comprobado que las aminoacetyl-tRNA sintetasas de clase II son más primitivas que las de clase I, basándose en la teoría de que el código primitivo era predominantemente constituido por los nucleótidos G y C. Para esto, se midió la variable  $\xi$  que representa la abundancia relativa de los nucleótidos C y G sobre los nucleótidos A y U en los nucleótidos codificantes de los aminoácidos pertenecientes a ambas clases de aminoacetyl-tRNA sintetasas, observándose que los aminoácidos pertenecientes a la clase II tenían un valor de  $\xi$  mayor que la de los aminoácidos de la clase I. [60]

### **Teoría Estereoquímica**

Esta teoría sugiere una interacción estereoquímica entre codones o anticodones y aminoácidos, lo que pudo haber proporcionado una fuerte influencia espacial dentro de la evolución del código genético; es decir, que sólo los aminoácidos que tuvieran una conformación espacial complementaria o similar a la estructura codón-anticodón serían los candidatos para formar parte del código genético.

Algunos modelos que apoyan a esta teoría son:

Gamow [1], propuso una relación de "llave y cerradura" entre varios aminoácidos y los espacios de un rombo formado por cuatro nucleótidos en la cadena del DNA. Este modelo está dotado con la propiedad de ser capaz de codificar, como máximo, para 20 aminoácidos y corresponde al primer modelo teórico propuesto para un código genético.

Melcher [61] construyó modelos estableciendo una correlación estereoquímica entre aminoácidos y sus correspondientes anticodones. El aspecto principal de estos modelos fue, por un lado, la intercalación del aminoácido y, por el otro, el enlace entre el átomo de hidrógeno alifático del aminoácido, a través de enlaces de hidrógeno a los electrones  $\pi$  de las bases. Posteriormente, Balasubramanian [62] propuso modelos basados en oligorribonucleótidos de cinco residuos, teniendo un U en el extremo 5', una purina en el extremo 3' y cualquier combinación de las tres bases en el medio (UNNNR). Estos oligorribonucleótidos, que son considerados por el autor como un tRNA primitivo, han demostrado poseer una conformación capaz de interactuar con sus correspondientes aminoácidos.

De manera similar, Shimizu [63] propuso un modelo basado en complejos de 4 nucleótidos en los tRNAs, que están constituidos por las bases de los anticodones y la base discriminadora en la cuarta posición del extremo 3'. Estos complejos demostraron poseer una relación de llave-cerradura con el correspondiente aminoácido.

Finalmente, en apoyo a la teoría estereoquímica, Yarus [64-67] descubrió la existencia de una interacción estereoselectiva entre el sitio de la guanosina en el centro

catalítico de un RNA y la arginina. Esto parece sugerir un origen esteroquímico para el código genético.

### **Teoría Físicoquímica**

Es una variante de la teoría estereoquímica que propone que la fuerza detrás del origen de la estructura del código genético es la que tendía a reducir las distancias físicoquímicas entre aminoácidos codificados por codones que difieren en una sola base. Entre los autores que apoyan a este modelo destacan Sonneborn, quien identificó la presión selectiva que tendía a reducir los efectos deletereos de las mutaciones como la fuerza detrás de la definición de la localización de aminoácidos en la tabla del código genético, [68] así como Woese *et al.*, quienes propusieron que la fuerza detrás de la definición de la organización del código genético es la presión selectiva que tendió a reducir los errores de traducción de los mensajes genéticos primitivos. [69]

### **La hidrofobicidad y el código genético**

Las observaciones en la hidrofobicidad de los compuestos moleculares del sistema de codificación del código genético han sugerido una organización no aleatoria de ésta. [70-77] Se ha medido la hidrofobicidad de los 4 nucleótidos y de los 20 aminoácidos codificados, dando como resultado un orden de hidrofobicidad ascendente de U, C, G, A, siendo U el más hidrofílico y A el más hidrofóbico. [71,73] Asimismo, se encontró la mayor correlación de hidrofobicidad entre el segundo nucleótido del codón y su correspondiente aminoácido y por ende, con su correspondiente anticodón, dando como resultado que el nucleótido más hidrofílico (U) tiene como anticodón al más hidrofóbico (A); esto sugiere que los codones que codifican para los aminoácidos más hidrofílicos tienen como segundo nucleótido a la A, y por el otro lado, los que codifican para los aminoácidos más hidrofóbicos tienen como segundo nucleótido a la U. [74,75]

En otras palabras, esta teoría propone que el código genético se debió de organizar de modo tal, que cada segundo nucleótido de los codones tuviese una relación hidrofóbica inversa a la de los aminoácidos codificados, así como a los segundos nucleótidos de sus anticodones respectivos. A manera de ejemplo, la lisina, que es un aminoácido muy hidrofílico, tiene como segundo nucleótido en su codón a la A que es un nucleótido muy hidrofóbico, y siendo que el anticodón es el triplete complementario del codón, éste tendría en su segunda posición a la U que es un nucleótido muy hidrofílico.

### **Volumen de los aminoácidos y su relación con la organización del código genético**

Utilizando predicciones de asociación de RNA dobles por medio de cambios en la energía libre [78-80], se encontró que los aminoácidos pequeños eran codificados por los codones más fuertes mientras que los aminoácidos más largos eran codificados por los codones más débiles, esto sugiere que dentro de la organización del código genético también se ven involucradas algunas propiedades físicas como son el volumen de los aminoácidos, aunque existen ciertas excepciones como: asparagina, arginina y triptofano. [81]

De acuerdo con los dos puntos precedentes, se establece la hipótesis de que únicamente los aminoácidos que satisfacen los requerimientos expresados por las dos correlaciones anteriores, deben de entrar a la tabla del código genético en la que los parámetros de hidrofobicidad y volumen determinan sus posiciones respectivas. [81]

### **Experimentos prebióticos y secuencias codificadas**

Al hacer experimentos prebióticos para generar aminoácidos, se observó que hay una gran prevalencia de ocupación de purinas (A o G) denominadas por la letra R, en la primera posición de los codones formados; es decir, un 99.4% de los codones formados, tenían una R como nucleótido inicial, mientras que sólo un 0.6% presentaron una pirimidina, Y (C o U) en el primer nucleótido del codón. Considerando que los codones no mostraban una prevalencia ocupacional tan remarcada ni en la segunda ni en la

tercera posición del codón, se puede establecer que los codones presentaban la forma RNN, siendo N cualquier tipo de nucleótido tanto pirimidina como purina. [81]

La forma RNN también puede verse en secuencias codificantes actuales. Estas observaciones parecen favorecer la hipótesis de que el código genético no es aleatorio, debido a que una asignación aleatoria de aminoácidos a codones no se espera que afecte el patrón general de codificación de secuencias.

### ***Correlación de volumen / energía***

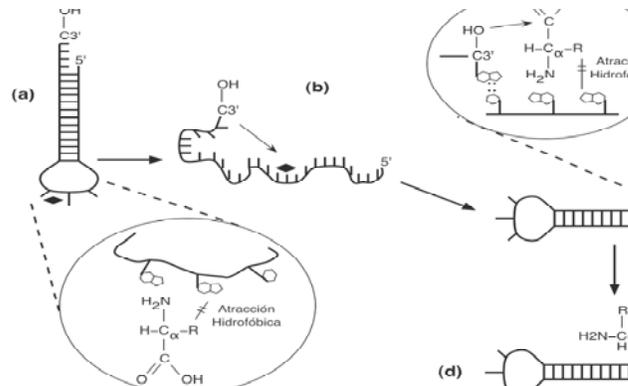
La asignación de aminoácidos a los codones del código genético se cree que ocurrió en 2 diferentes etapas, es decir, la correlación de volumen y la de hidrofobicidad no ocurrieron en el mismo momento sino que son fenómenos de diferentes fases de la estructuración del código genético.

Se ha hipotetizado la existencia de una estructura de tRNA en forma de bucle (anticodón), que era estabilizado por un tronco de RNA de cierta longitud, dicha molécula se cree que era la estructura de RNA más simple, con propiedades de polimerización de aminoácidos. [82] Suponiendo que a dicha estructura se le uniera un aminoácido con cierto volumen, en el extremo 3' del tronco estabilizador, el volumen total de la unión tRNA-aminoácido, no sería muy diferente del tRNA solo, lo cual indica que no se afectan las propiedades del tRNA, dependiendo del tipo de aminoácido (volumen) que se una al tRNA; sin embargo, lo que sí se ve afectado por el volumen del aminoácido, es la energía libre dependiente del tiempo, es decir, entre más pequeño es el aminoácido, éste permanece un tiempo más prolongado unido al tRNA, siendo que un aminoácido de mayor volumen permanece unido un tiempo menor. Esto nos indica que un aminoácido de volumen pequeño necesita mayor tiempo que un aminoácido de mayor volumen, en generar el enlace covalente para unirse a la cadena peptídica y generar la proteína, es decir, un aminoácido de mayor volumen tiene una mayor tasa de reactividad que un aminoácido de volumen pequeño. [81]

Experimentos realizados para comprobar la tasa de reactividad dependiente del volumen de la molécula, han demostrado que la reactividad de la molécula depende de la cadena variable de la misma. [83] De esta forma, al extrapolar estos resultados, a las estructuras de los aminoácidos, se puede decir que la tasa de reactividad de los aminoácidos depende de la longitud de la cadena asociada al carbono alfa, así la glicina que tiene un H como cadena variable, tendrá menor tasa de reactividad que la alanina que tiene un radical metilo. [81]

### ***Interacción aminoácido-tRNA de acuerdo a la hidrofobicidad***

El parámetro de hidrofobicidad entra en juego para formar el enlace covalente entre el aminoácido y el extremo 3' del tRNA. [81] El proceso anterior comienza con un tRNA que posee un tronco estabilizador de 6 pares de bases de longitud y 4 nucleótidos libres en el extremo 3', mientras que por el extremo cerrado (bucle) correspondiente al anticodón del RNA, posee 3 nucleótidos libres, de los cuales, el segundo nucleótido tiene la mayor carga en la determinación de la hidrofobicidad de la molécula; así, cuando los aminoácidos libres son reconocidos por el extremo anticodón del tRNA, y ambos (aminoácido y segundo nucleótido anticodón) muestran tener una correspondencia de hidrofobicidad, la estructura general del tRNA pierde estabilidad termodinámica, generando que se disocie de manera que el extremo 3' de la misma pueda alcanzar al aminoácido para generar así el enlace covalente entre ambos. Una vez unido el aminoácido al extremo 3', la estructura completa regresa a su estado natural (bucle-tronco-aminoácido), ya que ésta tiene una mayor estabilidad termodinámica que la cadena disociada (véase fig. 5).

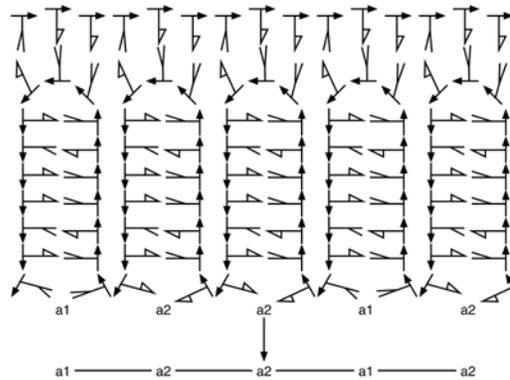


**Figura 5. Formación de los tRNA.**

- (a) Interacción hidrofóbica entre un aminoácido y una molécula de RNA.**  
**(b) Desnaturalización de la cadena de RNA. (c) Ataque nucleofílico del hidroxilo terminal en la cadena del RNA al aminoácido. (d) Formación del enlace covalente.**

### Modelo de horquillas

Hans Kuhn y Jürg Waser [82] proponen una teoría sobre el origen y evolución del código genético, partiendo de la explicación del mecanismo de síntesis de proteínas primitivo. El modelo propuesto para dicha síntesis contenía una hebra abierta de RNA, que servía como molde para la unión de estructuras tipo horquilla, en cuyos extremos cerrados, poseían los nucleótidos complementarios a la hebra molde (anticodón) que se unían a dicha hebra. Por otro lado, en el extremo abierto (en sentido opuesto al cerrado), la horquilla, poseía un aminoácido; así, un alineamiento de dichas estructuras, a lo largo de toda la hebra molde, generaba un aparato completo de síntesis de proteínas, y dicha alineación al ser muy estrecha (no había casi espacios entre horquilla y horquilla), generaba una leve atracción entre los aminoácidos decodificados facilitando de esta manera la formación de cadenas oligoméricas de péptidos (véase fig. 6).



**Figura 6. Modelo de bucles para el origen del código genético.**

Posteriormente, al evolucionar la maquinaria de síntesis de proteínas, la hebra molde evolucionó hacia lo que hoy se conoce como el mRNA, mientras las estructuras tipo horquilla se transformaron en tRNA, y todo el sistema completo, es decir, cadena molde y estructura horquilla, se convirtió en el ribosoma. [82]

El origen de la maquinaria de síntesis propuesta, fue a partir de dos tipos de monómeros diferentes capaces de generar puentes de hidrógeno entre sí, con el objeto de alinearse lateralmente y crear una hebra (molde), posteriormente dicha hebra podría servir como molde para formar nuevas. Los monómeros propuestos por Kuhn y Waser para producirla fueron G y C, por su mayor capacidad de hacer puentes de hidrógeno. [82]

Una vez generada la hebra molde (código genético primitivo), ésta iba evolucionando debido a errores replicativos que se confirmaban a lo largo del tiempo, es decir, errores no letales, sino del tipo que proporcionaban una ventaja selectiva sobre las hebras molde sin error.

Así, el código genético primitivo propuesto, estaba constituido por los nucleótidos G y C, que codificaban únicamente para los aminoácidos glicina y alanina; las posteriores evoluciones del código, fueron gobernadas por varios factores, siendo uno de los más importantes la polaridad de los aminoácidos codificados, que se traducía por el tipo de nucleótido que daba origen a los aminoácidos, es decir, la polaridad dependía del nucleótido en la posición 2 del codón. Así, la A está asociada con una alta polaridad, la G con aminoácidos menos polares, la C con aminoácidos muy débilmente polares y por último, la U con aminoácidos no polares. [82]

### **EL código RNY y el mundo del RNA**

Dentro de los patrones que garantizan una lectura sin traslapes (libre de comas), Crick propuso la secuencia de bases RRY, es decir, purina–purina–pirimidina para que fuera igual para todos los codones que especificaban un mensaje. [6] Sin embargo, debido al exceso de purinas en esta secuencia, su estructura es termodinámicamente más inestable. Gracias a esto, y a otros argumentos, Eigen y Schuster propusieron como alternativa de código primitivo, a uno que siguiera el patrón RNY, en donde N, representa cualquiera de los cuatro nucleótidos. [84]

Crick y cols. habían descartado este modelo porque presentaba como desventaja el que si la N fuese una pirimidina, el bucle del anticodón tenía que usar sus cinco nucleótidos centrales para formar pares de bases estables con el mensajero. [6] Eigen y Schuster, por su parte, argumentan que este código da lugar a ocho aminoácidos por lo que uno puede excluir ciertas combinaciones que no satisfacen los requisitos de estabilidad del complejo mensajero-peptidil-tRNA. [84] Aparte de esto, también mencionan que el código RNY presenta las siguientes ventajas: carece de comas, es simétrico con respecto a las cadenas positiva y negativa, puede desarrollar simetría interna en una sola cadena y por lo tanto, se permite la formación de estructuras secundarias.

La propuesta de Eigen y Schuster es consistente con resultados experimentales, donde se observa la abundancia de 8 aminoácidos bajo condiciones que asemejan a la Tierra primitiva [85], así como por su amplia presencia en genes actuales. [86-88] Asimismo, el patrón RNY ha sido considerado por Konecny y cols. como el código que pudo emplearse en el mundo del RNA. [89] Finalmente, análisis matemáticos sugieren que este código está más cercano al código genético estándar, cuando se compara con otros códigos alternativos. [90]

### **DISCUSIÓN**

Una de las características mejor conservadas a lo largo de la evolución es el código genético. Aunque existen ligeras variaciones en algunos genomas mitocondriales, podemos considerarlo como universal. Esta universalidad, llevó a Francis Crick a proponer que el código genético actual es resultado de un "accidente congelado", es decir, que surgió por procesos estocásticos en determinado tiempo en la historia, y que una vez seleccionado quedó congelado en el sentido que no sufrió posteriores modificaciones. [91] Los cambios observados en genomas mitocondriales pueden explicarse, bajo esta perspectiva, en una menor presión selectiva por conservar la misma codificación.

La distribución de codones a aminoácidos sugiere que el origen del código genético dista de ser aleatorio. Como se mencionó en las secciones anteriores, existen evidencias experimentales que soportan ciertos aspectos de las teorías estereoquímica y fisicoquímica que contradicen la hipótesis del accidente congelado. Asimismo, análisis matemáticos muestran que el código genético actual supera en varios parámetros estadísticos a códigos alternativos con componentes de origen aleatorio. [90]

Todo esto nos lleva a pensar, que aunque pueden existir componentes aleatorios dentro del origen del código genético, también deben de haber jugado un papel importante otro tipo de componentes relacionados ya sea con las características fisicoquímicas de los aminoácidos codificados, así como con la evolución de otras macromoléculas.

En general, las teorías presentadas no son mutuamente exclusivas, aunque en lo particular tengan contradicciones importantes. Esto nos lleva a proponer la hipótesis de que eventos de diferente naturaleza jugaron algún tipo de papel en la conformación del código genético actual.

## REFERENCIAS

[1] Gamow, G. (1954). "Possible relation between deoxyribonucleic acid and protein structures". *Nature*, 173, 318.

[2] Brenner, S. (1957). "On the impossibility of all overlapping triplet codes in information transfer from nucleic acid to proteins". *Proc. Natl. Acad. Sci.*, EUA, 43, 687-694.

[3] Crick, FHC, Griffith, JS (1957). Orgel, LE. "Codes without commas". *Proc. Natl. Acad. Sci.*, EUA, 43, 416-421.

[4] Nirenberg, MW, Matthaei, JH. (1969). "The dependence of cell-free protein synthesis in *E. coli* upon naturally occurring or synthetic polyribonucleotides". *Proc. Natl. Acad. Sci.*, EUA, 47, 1588-1602.

[5] Hayes, B. (1998). "The invention of the genetic code". *American Scientist*, 86, 8-14.

[6] Crick, FHC, Brenner, S, Klug, A, Piecznik, G. (1976). "A speculation on the origin of protein synthesis". *Origins of Life*, 7. 389-397.

[7] Cech, TR, Zaug, AJ, Grabowski, PJ. (1981). "*In vitro* splicing of the ribosomal RNA precursor of *Tetrahymena*: involvement of a guanosine nucleotide in the excision of the intervening sequence". *Cell*, 27, 487-496.

[8] Gilbert, W. (1986). "The RNA world". *Nature*, 319, 618.

[9] Westheimer, FH. (1986). "Polyribonucleic acids as enzymes". *Nature*, 319, 534-535.

[10] Guerrier-Takada, C, Gardiner, K, Marsh, T, Pace, N, Altman, S. (1983). "The RNA moiety of ribonuclease P is the catalytic subunit of the enzyme". *Cell*, 35, 849-857.

[11] Guerrier-Takada, C., Altman, S. (1984). "Catalytic activity of an RNA molecule prepared by transcription *in vitro*". *Science*, 223, 285-286.

[12] Kruger, K, Grabowski, PJ, Zaug, AJ, Sands, J, Gottschling, DE, Cech, TR. (1982). "Self-splicing RNA: autoexcision and autocatalyzation of the ribosomal RNA intervening sequence of *Tetrahymena*". *Cell*, 31, 147-167.

- [13] Cech, TR. (1985). "Self-splicing RNA: implications for evolution". *Int. Rev. Cytol.* 93, 3-22.
- [14] Jiménez-Sánchez, A. (1995). "On the origin and evolution of the genetic code". *J. Mol. Evol.* 41, 712-716.
- [15] Hartman, H. (1983). "Speculation on the evolution of the genetic code III: the evolution of tRNA". *Orig. Life*, 14, 643-648.
- [16] Orgel, L. (1987). "Evolution of the genetic apparatus: a review". *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 52, 9-16.
- [17] Brack, A. (1993). "Liquid water and the origin of life". *Orig. Life Evol. Biosph.* 23, 3-10.
- [18] Hartman, H. (1995). "Speculations on the Origin of the Genetic Code". *J. Mol. Evol.* 40, 541-544.
- [19] Saito, R, Terashima, R, Sakai, T, Tomita, K. (1974). "The cristal structure of cytosine-glycyl-glycine-copper(II) complex, a biologically important ternary coordination complex". *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 61, 83-86.
- [20] Szalda, DJ, Marzilli, LG, Kistenmacher TJ. (1975). "Dipeptide-metal-nucleoside complexes as models for enzyme-metal-nucleic acid ternary species. Synthesis and molecular structure of the cytidine complex of glycyglycinatocopper(II)". *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 63, 601-605.
- [21] Brachet, J. (1959). "Les acides nucléiques et l'origine des protéines". En: Oparin AI, Pasynskii AG, Braunshtein AE, Pavlovskaya TE (eds). *The origin of life on the earth*. Londres, Pergamon Press, 361-367.
- [22] Woese, CR. (1967). *The genetic code*. New York, Harper and Row.
- [23] White, HB III. (1976). "Coenzymes as fossils of an earlier metabolic state". *J. Mol. Evol.*, 7, 101-104.
- [24] Pace, NR, Marsh, TL. (1985). "RNA catalysis and the origin of life". *Orig. Life*, 16, 97-116.
- [25] Sharp, PA. (1985). "On the origin of RNA splicing and introns". *Cell*, 42, 397-400.
- [26]. Alberts, BM. (1986). "The function of the hereditary materials: biological catalyses reflect the cell's history". *Am. Zool.*, 26, 781-796.
- [27] Cech, TR. (1986). "A model for the RNA-catalyzed replication of RNA". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83, 4360-4363.
- [28] Lewin, R. (1986). "RNA catalysis gives fresh perspective on the origin of life". *Science*, 231, 545-546.
- [29] Weiner, AM, Maitzels, N. (1987). "3' Terminal tRNA-like structures tag genomic RNA molecules for replication: implications for the origin or protein synthesis". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 84, 7383-7387.
- [30] Benner, SA., Ellington, AD., Tauer, A. (1989). "Modern metabolism as a palimpsest of the RNA world". *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 86, 7054-7058.

- [31] Gibson, TJ, Lamond, AI. (1990). "Metabolic complexity in the RNA world and implications for the origin of proteins synthesis". *J. Mol. Evol.*, 30, 7-15.
- [32] Joyce, GF. (1989). A evolution and the origins of life". *Nature*, 338, 217-224.
- [33] Joyce, GF. (1991). "The rise and fall of the RNA world". *New Biol.*, 3, 399-407.
- [34] James, KD, Ellington, AD. (1995). "The search for missing links between self-replicating nucleic acids and the RNA world". *Orig. Life Evol. Biosph.*, 25, 515-530.
- [35] Di Giulio, M. (1997). "On the RNA world: evidence in favor of an early ribonucleopeptide world". *J. Mol. Evol.*, 45, 571-578.
- [36] Orgel, LE. (1986). "RNA catalysis and the origins of life". *J. theor. Biol.*, 123, 127-149.
- [37] Lohse, PA, Szostak, JW. (1996). "Ribozyme-enzyme catalysed amino-acid transfer reactions". *Nature*, 381, 442-444.
- [38] Di Giulio, M. (1997). "On the origin of the genetic code". *J. theor. Biol.*, 187, 573-581.
- [39] Metzler, DE, Ikawa, M, Snell, EE. (1954). "A general mechanism for vitamin B6-catalized reactions". *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 648-654.
- [40] Mizuhara, S., Handler, P. (1954). "Mechanism of thiamine-catalized reactions". *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 571-573.
- [41] Snell, EE. (1958). "Structure in relation to biological activities of vitamin B6". *Vitam. Horm.*, 16, 77-125.
- [42] Breslow, R. (1958). "On the mechanism of thiamine action". *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 3719-3725.
- [43] Hajdu, J., Sigman, DA. (1977). "Model dehydrogenase reactions. Catalysis of dehydronicotinamide reduction by non-covalent interactions". *Biochemistry*, 16, 2841-2846.
- [44] Haas, W, Hemmerich, A. (1979). Flavin-dependent substrate photooxidation as a chemical model of the dehydrogenase action". *Biochem. J.*, 181, 95-105.
- [45] King, GAM. (1980). "Evolution of the coenzymes". *Biosystems*, 13, 23-45.
- [46] Hoffmann-Ostenhof, O. (1959). "Der ursprung der enzyme". En: Oparin AI, Pasyanskii AG, Braunshtein AE, Pavlovskaya TE (eds). *The origin of life on the earth*. Londres, Pergamon Press, 197-206.
- [47] White, HB III. (1982). "Evolution of coenzymes and the origin of pyridine nucleotides". En: *Pyridine nucleotide coenzymes*. Everse, J. (ed), New York, Academic Press, 1-17.
- [48] Wong, JT. (1975). "The co-evolution theory of the genetic code". *Proc. Natl. Acad. Sci.*, EUA, 72, 1909-1912.
- [49] Di Giulio, M, Medugno, M. (1999). "Physicochemical optimization of the genetic code origin as the number of codified amino acids increases". *J. Mol. Evol.*, 49, 1-10.

- [50]. Nirenberg, MW, Jones, OW, Leder, P, Clark, BFC, Lsy, WS, Pestka, S. (1966). "On the coding of the genetic information". *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 28, 549-557.
- [51] Dillon, LS. (1973). "The origins of the genetic code". *Bot. Rev.*, 39, 301-345.
- [52] Di Giulio, M. (2001). "The non-universality of the genetic code: the universal ancestor was a progenote". *J. theor. Biol.*, 209, 345-349.
- [53] Ardell, DH. (1998). "On error minimization in a sequential origin of the standard genetic code". *J. Mol. Evol.*, 47, 1-13.
- [54] Di Giulio, M., Medugno, M. (2000). "The robust statistical bases of the coevolution theory of genetic code origin". *J. Mol. Evol.*, 50, 258-263.
- [55] Holmquist, R, Jukes, TH, Pangburn, S. (1973). "Evolution of transfer RNA". *J. Mol. Biol.*, 78, pp. 91-116.
- [56] Eigen, M, Lindemann, BF, Tietze, M, Winkler-Ostwatisch, R, Dress, A, von Haeseler, A. (1989). "How old is the genetic code? Statistical geometry of tRNA provides an answer". *Science*, vol. 244, pp. 673-679.
- [57] Eriani, J, Delarue, M, Poch, O, Gangloff, J, Moras, D. (1990). "Partition of tRNA synthetases into two classes based on mutually exclusive sets of sequence motifs". *Nature*, 347, 203-206.
- [58] Cusack, S, Berthet-Colominas, C, Härtle, M, Nassar, N, Leberman, R. (1990). "A second class of synthetase structure revealed by X-ray analysis of Escherichia coli seryl-tRNA synthetase at 2.5 Å". *Nature*, 347, 249-255.
- [59] Nagel, GM, Doolittle, RF. (1991). "Evolution and relatedness in two aminoacyl-tRNA synthetase families". *Proc. Natl. Acad. Sci.*, EUA, 88, 8121-8125.
- [60] Ferreira, R, Calvacanti, AR. (1997). "Vestiges of early molecular processes leading to the genetic code". *Orig. Life. Evol. Biosph.*, 97, 397-403.
- [61] Melcher, G. (1974). "Stereospecificity of the genetic code". *J. Mol. Evol.*, 3, 121-141.
- [62] Balasubramanian, R, Seetharamulu, P, Raghunathan, G. (1980). "A conformational rationale for the origin of the mechanism of nucleic acid-directed protein synthesis of "living" organisms". *Origins Life*, 10, 15-30.
- [63] Shimizu, M. (1982). "Molecular bases for the genetic code". *J. Mol. Evol.*, 18, 297-303.
- [64] Yarus, M. (1988) "A specific amino acid binding site composed of RNA". *Science*, 240, 1751-1758.
- [65] Yarus, M. (1989). "Specificity of arginine binding by the tetrahymena intron". *Biochemistry*, 28, 980-988.
- [66] Yarus, M. (1991). "An RNA-amino acid complex and the origin of the genetic code". *New Biologist*, 3, 183-189.
- [67] Yarus, M. (1993). An RNA-amino acid affinity. En: *The RNA World*. Gesteland, RF, Atkins, JF (eds). New York, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 205-217.

- [68] Sonneborn, TM. (1965). Degeneracy of the genetic code, extent, nature, and genetic implications. En: *Evolving genes and proteins*. Bryson, V, Vogel, HJ (eds). New York, Academic Press, 377-397.
- [69] Woese, CR, Dugre, DH, Dugre, SA, Kondo, M, Saxinger, WC. (1966). "On the fundamental nature and evolution of the genetic code". *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 31, 723-736.
- [70] Woese, CR. (1965). "Order in the genetic code". *Proc. Nat. Acad. Sci.*, EUA, 54, 71-75.
- [71] Webber, AL, Lacey, JC. (1978). "Genetic code correlations: amino acids and their anticodon nucleotides". *J. Mol. Evol.*, 11, 199-210.
- [72] Jungck, JR. (1978). "The genetic code as a periodic table". *J. Mol. Evol.*, 11, 211-224.
- [73] Lacey, JC, Mullins, DW. (1983). "Experimental studies related to the origin of the genetic code and the process of protein synthesis - a review". *Origins Life*, 13, 3-42.
- [74] Blalock, JE, Smith, EM. (1984). "Hydropathic anticomplementarity of amino-acids based on the genetic code". *Biochem. Biophys. Rev. Commun.*, 121, 203-207.
- [75] Taylor, FJR, Coates, D. (1989). "The code within the codons". *Biosystems*, 22, 177-187.
- [76] Lacey, JC, Wickramasinghe, NS, Cook, GW. (1992). "Experimental studies on the origin of the genetic code and the process of protein synthesis a review". *Origins Life Evol. Biosphere.*, 22, 243-275.
- [77] Lacey, JC, Wickramasinghe, NS, Cook, GW, Anderson, G. (1993). "Coupling of character and of chirality in the origin of the genetic system". *J. Mol. Evol.*, 37, 233-239.
- [78] Freier, SM, Kierzek, R, Jaeger, JA, Sugimoto, N, Caruthers, MH, Neilson, T, Turner, DH. (1986). "Improved free-energy parameters for prediction of RNA duplex stability". *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 83, 9373-9377.
- [79] Turner, DH, Sugimoto, N, Jaeger, JA, Longfellow, CE, Freier, SM, Kierzek, R. (1987). "Improved parameters for prediction of RNA structure". *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, 52, 123-133.
- [80] Turner, DH, Bevilacqua, PC. (1993). Thermodynamic considerations for evolution by RNA. En: *The RNA world*. Gesteland, RF, Atkins, JF (eds). New York, Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- [81] Lehman, J. (2000). "Physico-chemical constraints connected with the coding properties of the genetic system". *J. theor. Biol.*, 202, 129-144.
- [82] Kuhn, H, Waser, J. (1994). "On the origin of the genetic code". *FEBS*, 352, 259-264.
- [83] Milstien, S, Cohen, LA. (1970). "Rate acceleration by stereopopulation control: models for enzyme action". *Proc. Nat. Acad. Sci.*, EUA, 67, 1143-1147.
- [84] Eigen, M, Schuster, P. (1979). *The hypercycle. A principle of natural self-organization*. Berlin, Springer-Verlag.

- [85] Miller, SL, Orgel, LE. (1974). *The origins of life on Earth*. New Jersey, Prentice Hall,.
- [86] Jukes, TH. (1996). "On the prevalence of certain codons ("RNY") in genes for proteins". *J. Mol. Evol.*, 42, 377–381.
- [87] Shepherd, JCW. (1981). "Periodic correlations in DNA sequences and evidence suggesting their evolutionary origin in a comma-less genetic code." *J. Mol. Evol.*, 17, 94–102.
- [88] Shepherd, JCW. (1990). "Ancient patterns in nucleic acid sequences". *Methods. Enzymol.*, 183, 180–192.
- [89] Konecny, J, Schöniger, M, Hofacker, L. (1995). "Complementary coding conforms to the primeval comma-less code". *J. theor. Biol.*, 173, 263–270.
- [90] García, JA, Alvarez, S, Flores, A, Govezensky, T, Bobadilla, JR, José, MV. (2004). "Statistical analysis of the distribution of amino acids in *Borrelia burgdorferi* genome under different genetic codes". *Physica A*, 342, 288-293.
- [91] Crick, FHC. (1968). "The origin of the genetic code". *J. Mol. Biol.*, 38, 367-379.

# *The Born Global phenomenon in Mexico: A Bright start for technology intensive start-ups*

Silvia Lozano<sup>1\*</sup>, Professor Robert E. Morgan<sup>2</sup>, Mathew Robson<sup>3</sup>

<sup>1</sup>PhDc, Cardiff University,

Dirección de Posgrado e Investigación, Universidad La Salle

E-mail: [LozanoS@cardiff.ac.uk](mailto:LozanoS@cardiff.ac.uk)

<sup>2</sup>Associate Dean (External Relations) and

Sir Julian Hodge Chair in Marketing & Strategy

E-mail: [morganre@cardiff.ac.uk](mailto:morganre@cardiff.ac.uk)

<sup>3</sup>Senior Lecturer in International Management and Marketing

<sup>2,3</sup> Cardiff Business School, Cardiff University

E-mail: [RobsonMJ@Cardiff.ac.uk](mailto:RobsonMJ@Cardiff.ac.uk)

[Recibido: Enero 30, 2007. Aceptado: Julio 12, 2007](#)

## RESUMEN

Un número cada vez mayor de empresas en el mundo no ha seguido el proceso tradicional de internacionalización, en tanto que cruzan sus fronteras nacionales desde una edad muy temprana, cuestionando el concepto gradualista para acercarse a mercados extranjeros. El rápido crecimiento del fenómeno de las empresas nacidas globales también se encuentra en México. Como una de las economías más abiertas del mundo, México ha creado una adecuada constelación abrigadora de iniciadores tecnológicos intensivos.

*Palabras clave: Empresas nacidas globales, iniciadores tecnológicos intensivos, iniciadores globales.*

## ABSTRACT

An increasing number of firms worldwide have not been following the traditional internationalization process as they cross their national borders from a very young age, questioning the gradualist concept to approach foreign markets. The rapid growth of the born global firm's phenomenon is also founded in Mexico. As one of the most open economies in the world, Mexico has created an adequate nebula brighten up technology intensive start-ups.

*Key Words: Born global firms, technology intensive start-ups, global start-ups*

## INTRODUCTION

TRALCOM is a Mexican leading company in E-Learning based solutions targeting both the academic and corporate markets. With over 378,000 licenses sold in Mexico and in

---

\* We gratefully acknowledge the great value of the suggestions from Javier Fernández Arrachea, Director of International Business and Entrepreneurs of NAFINSA. (NAFINSA is Mexico's development bank for SMEs). Thanks are also due to the insightful comments of Alex de Kerpel, Commercial Attaché of BANCOMEXT, Netherlands. (BANCOMEXT is a development bank in charge of encouraging Mexican international trade). And above all our warmest thanks to the invaluable support and advice of Dr. A. Luna, Chancellor of Universidad La Salle, Mexico City.

foreign countries, the company became a worldwide E-Learning Content Carrier, providing academic and corporate communities with a continuous learning environment and supplying content providers with the experience and services necessary to convert or transport their content into those communities. With its unique business model, this firm categorized as small and medium enterprise (SME), allows organizations to establish their own E-learning portals without worrying about the investment risk, and allows content providers to bring their offers into TRALCOM's communities. Recently established, in the year 2000, this young small firm was focused on international markets from inception, attracted by the bright lights of the major leagues of competition from the beginning.

By targeting the market of large and small corporations, governments and educational entities, TRALCOM is based in the need of the customers to modernize and remain competitive in their market. This is the reason why this firm includes extramural services via the Internet/Intranet in order to guarantee a modern mean of learning and communicating for its customers, such as global financial institutions, international pharmaceutical firms, local and foreign universities. After becoming the leader in E-Learning solutions new related services have been developed by TRALCOM, such as E-Meeting by offering a more organized work scheme eliminating geographical boundaries. Additionally E-Consulting service based on tools that facilitate contact between consultants and customer in less time. Finally, Content Development service focused on offering pedagogic consulting, instructional design, digital recording and video streaming technology with Digital Rights Management in order to protect the customers' intellectual property.

TRALCOM represents a new growing phenomenon of technology-intensive start-ups that think and act global from a very young age, describing one more example of new venture start-ups that are breaking the conventional paradigm of internationalization.

Traditionally the internationalization process of the firms has been conceived as a gradual process with incremental stages during a long period of time [1]. However, during the last ten years, an increasing number of firms have followed the tendency to get involved in international markets, from their creation, questioning the gradualist conception of internationalization. These firms do not follow the traditional incremental and gradual international expansion pattern, and some of them are born with a world perspective being characterized by an instant internationalization.

As noted by Luostarinen and Gabriellson [2], such companies, have been termed Born Globals [2-10], Global start-ups [11], High technology Start-ups [12] and International New Ventures. [13,14] Born Global firms aim at the global market right from inception [8] and start their globalization immediately without any preceding domestic operations, or simultaneously with domestic business, or exceptionally soon after domestic operations. [5]

While different authors have treated the born global firms as synonymous with international new ventures and global start-ups, authors such as Knight and Cavusgil [15] make a distinction in terms of the age of the firm at exporting, identifying more than 1,000 Born Globals in the United States that were crossing national borders within three years of founded. This parameter is being supported by other studies that indicate similar findings. [7,9,16,17]

Both popular business press and academic research carried out independently around the world believe that the phenomenon of Born Global firms is important. [14] The formation of Born Global firms has been identified in more than 10 countries in all parts of the world. [13,14] The fact the Born Global firms seem to be a worldwide phenomenon suggests that the process is not unique to a firm or country. [18] In Canada, an empirical study of 75 early stage technology-based firms found that 93 percent of the companies

had foreign sales shortly after establishment. [19] In Norway and France, an empirical study of small firms found that more than half of exporting firms established since 1990 could be classified as Born Globals. [20] In Australia, a McKinsey study found that 20 percent of new trade growth is raised from Born Global SMEs. [9]

The impact of technological, social and economic changes propels firms into international markets soon after the firms' inception.[21] Born Global firms are primarily in technology-intensive business, and some others are found in a variety of industries.[3,13] The importance of new technology-based firms is evident as can be seen through the cases of Finland. During the economic recession of the early 1990s, new technology-based firms in Finland increased in number faster than firms in low-technology industrial sectors. New technology based firms also had a role in technology transfer between the research sphere and industry, between and within different industry clusters, and in adapting advance technology to the needs of traditional firms. [22]

Although small numbers of Born Global firms have existed for centuries, their increasing occurrence and importance in global markets indicates a need for greater understanding of the phenomenon. [13] Many Born Globals have been successfully competing against larger established players, and manage profitable, fast growing business systems in a way that was impossible twenty or even ten years ago. [9]

It is expected that the phenomenon of Born Globals will become more widespread in the future. [7] As Born Globals are increasing in numbers, their importance in terms of innovation, employment and economic growth is also ascending, combined with the challenges facing Born Globals' managers and the limitations of existing theory, makes the Born Global field an interesting area of research. [20]

Given the importance of the Born Global phenomenon worldwide, this study is based in the technology-intensive Born Global Mexican firms, with two years of age by the time they started exporting. In Mexico, as in other countries of Latin America such as Argentina and Brazil, the rapid growth in high-tech manufacturing occurred as these countries opened their economies to trade and foreign investment; they even privatized their state-owned enterprises to spur economic growth. [23]

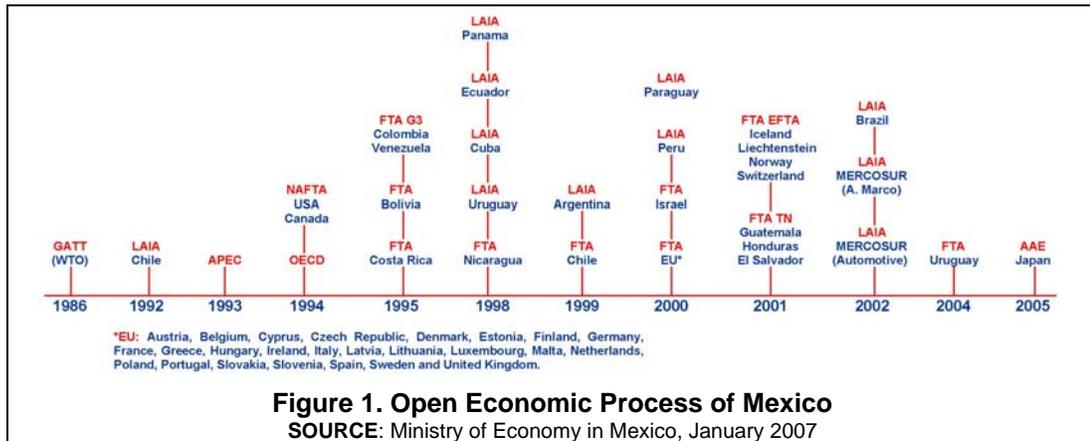
In this conceptual paper we begin by an understanding of the international market environment changes in Mexico that formed an adequate space triggering Born Global firms. Next, we integrate insights of established theory associated with the process of internationalization, the recent appearance of the Born Global phenomenon and international entrepreneurship. Furthermore we propose a model for high-tech intensive start ups after having completed qualitative fieldwork and literature based insights to specify relevant constructs. Finally we describe our research design and the data collection process in Mexico.

#### Creation of the adequate Arena in Mexico for Born Globals to Grow

In Mexico, there have been tremendous efforts to generate an economic open process and to diversify the export products looking to raise the participation of other industry sectors different from petroleum, identifying high technology as a vital sector.

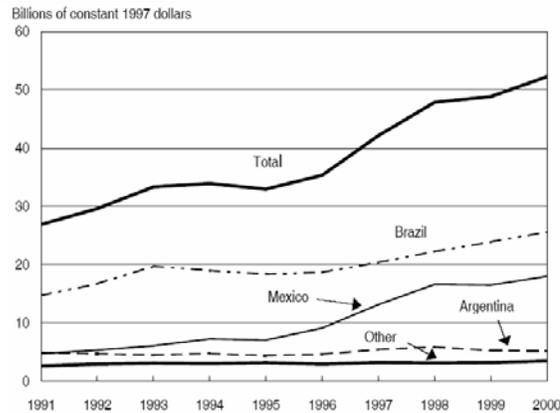
The past two decades have seen dramatic changes in the Mexican economy. Appearing as a closed economy until mid 80s, after more than three decades of pursuing import substitution policies, Mexico embarked on a serious program of trade liberalization, which has led the country to become the thirteenth largest exporter and the tenth largest importer in the world. [24] Tariffs were reduced substantially, import licenses were gradually rescinded, and export promotion policies were pursued, particularly through the *Maquiladoras* sector. The advent of the General Agreement of Tariffs and Trade (GATT)

in 1986 initiated the economic opening process of the country, followed by several agreements from which is important to mention the North America Free Trade Agreement (NAFTA) that came into effect on January 1<sup>st</sup>, 1994. Up to now, Mexico has negotiated a total of 12 free trade agreements with 43 countries from North America, Europe, Latin America and Asia. This net of agreements offers a preferential access to a market higher than 1.3 billion of consumers (see figure 1). The process of trade liberalization continues, and Mexico is an active participant on the current discussion regarding the formation of a Free Trade Area of the Americas (FTAA).



The major purpose of the change in trade policy regime, in the wake of the debt crisis of the early 1980s, was to accelerate economic development and to “grow out” of debt. This remained the purpose of further trade liberalization programs. Great expectations were raised with the signing of NAFTA that somehow Mexico would embark on a “new golden age” of economic growth and prosperity. [25,26] It is also important to mention that different opinions have emerged regarding this argument. [27,28]

The net of agreements signed by Mexico has offered Mexican firms access to diversified markets and new prospects for long term economic growth. As Mexico has grown to become a considerable exporter, more importantly is to underline how the export economy has substantially diversified. In 1985, 70 percent of *non-Maquiladora* exports were classified as petroleum products. Ten years later, over 50 percent of *non-Maquiladora* exports were classified in groups as diverse as automotive and transport equipment, chemical products, iron and steel, electronic equipment and textiles. [29] The high-tech manufacturing grew substantially over the last decade in Mexico as the same did in Latin America, and has become an important source of economic growth. The combined production of seven Latin American countries –Argentina, Brazil, Chile, Colombia, Costa Rica, Mexico, and Venezuela– increased 93 percent between 1991 and 2000, rising from \$27 to \$52 billion US dollars. Within such a frame, high-tech manufacturing in Latin America has been dominated by Argentina, Brazil and Mexico accounting for over 90 percent of total high-tech production in 2000, [23] see figure 2.



**Figure 2. High-Tech manufacturing production in selected Latin American countries: 1991-2000**

**SOURCE:** DRI-WEFA World Industry Monitor, World Industry Service database, October 2001

High-Tech manufacturing has become more reliant on trade than any other manufacturing industry in Latin America. Over the decade of the nineties, high-tech trade expanded more than 460 percent, rising from \$15.4 to \$85.6 billion of U.S. dollars. Measured by trade intensity –the combined value of exports and imports as a share of production— the sector reflect an increment of more than 150 percent by the year 2000, compared to 62 percent in the entire manufacturing sector. [23] Through this extent it is important to remark that in the 90s Mexico shifted from net importer to net exporter of high-tech goods. [30]

Therefore, the strong forces that drive globalization worldwide have also reached Mexico and have triggered the need to create new flexible firms that could take advantage of this recent framework by integrating the access to international business in the high tech sector. Furthermore, the challenge to create Born Globals in Mexico has been of great magnitude regarding the nearly recent openness of the economy and the new high tech manufacture exporter position of the country.

### Research Gap

While many authors have addressed the significance of SMEs as engines of growth, innovation and economic development [4], their international presence is also considerable. In particular, it is important to notice the increasing tendency in the number of Mexican SMEs exporters registered in the National Export List, ranged from more than 34 thousand in the year 2000 to 36.4 thousand SMEs five years later. From that total of Mexican SMEs exporters, the percentage of firms that sell more than 100 thousand US dollars have also increased, from 36.05 to 38.08 percent of SMEs in the same period. [31]

Although SMEs provide a substantial share of current employment and future growth prospects in many countries worldwide, [4,32-34] traditional literature on internationalization was developed primarily through research on large, mature, multinational manufacturing companies. [14,35,36] These traditional theories from the field of international business fail to explain the globalization process of Born Globals. Monopolistic advantage theory, product cycle theory, stage theories of internationalization, oligopolistic reaction theory and internalization theory assume that firms become international long after they have been formed. [13] Therefore, research related to the globalization process of Born Globals is still in its early stages. [3]

As the number of Born Globals has increased dramatically since the start of the 90s, more and more researchers have recognized the importance of this new phenomenon

and a new stream of Born Global studies has emerged. In this regard, Born Global research is still at an early stage and more research is needed as has been recognized by most researchers of the phenomenon,

*“Though there is evidence that Born Global firms exist, little is known about the characteristics of these firms, their motives for exporting, their strategies, and the competitive advantages often found among these firms”. [20]*

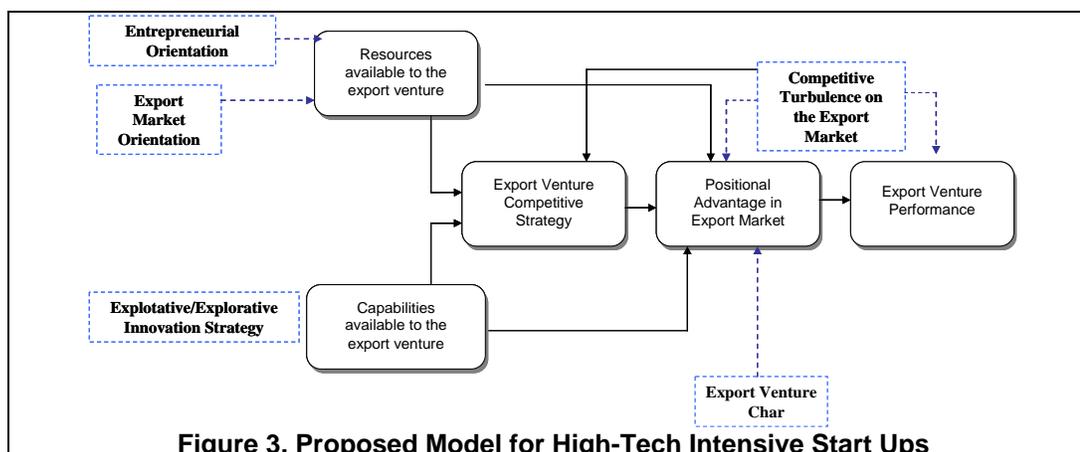
Research on the internationalization process has gone by hand with research on firm strategies, presenting the same path as being mainly focused on large MNC’s [35,37-39]. Based on theories of studies focused on large and mature MNCs, the term globalization has been used to describe the act of a MNC moving from a multinational strategy to a global strategy. Levitt [40] described the ultimate goal of globalization as the adoption of pure global strategies that are based on viewing the world as one whole market, for which standard products are created. Conversely Bartlett and Ghoshal [41] combined aspects of both local responsiveness and global efficiency. Moreover, Yip [39] espoused globalization as a three stage process of the core strategy going from developing, to internationalization and globalization.

For this reason, a research gap can be clearly identified. It involves the concern on the globalization process in technology intensive born global firms through the prism of the international entrepreneurship field [42], so that it could refract the main dimensions of strategic management, international marketing and entrepreneurship, from which it has been composed.

The research field of international entrepreneurship that analyzes the rise of Born Globals has been rapidly developed over the last years in European countries and North America. However, up to what is known, this is the first study focused on international tech-intensive start-ups in Mexico.

### Our Research AND Key Learn Points

As previously analyzed, the literature highlights a research gap in strategic management, international marketing and entrepreneurship regarding Born Global firms. Hence, having identified the research gap a model for high-tech intensive start-ups is being proposed (see figure 3). It concerns explaining the interplay among the entrepreneurial orientation, [43-45] export market orientation [46], available resources and capabilities, competitive strategy decisions, explorative and exploitative innovation strategy [47] and competitive intensity turbulence of the export market [46,48-51] in order to determine the export venture positional advantages and performance outcome of the Born Globals. [49,52,53]



First this research integrates the theoretical model of Export Venture Performance [54] that includes the structure conduct performance paradigm [55-58] and the resource based view. [59,60] This model presents interplay between the resources and capabilities available to export ventures, competitive strategy decisions, and the competitive intensity of the export market served in determining export venture positional advantages and performance outcomes.

Subsequently, the entrepreneurial orientation [43-45] and export market orientation [48] as strategic orientation dimensions were incorporated to the research.

Moreover, as Cadogan and other authors [46] suggest that competitive intensity and technological turbulence are environmental aspects that may moderate performance of the export firms, this study provides new evidence in the Born Globals including the arguments of the author.

Finally, based on the argument that exploration and exploitation represent two fundamental approaches required for firms to balance their performance embedding the concept of ambidextrous organizations [47], this study embrace both dimensions in order to test its influence on born global firm performance.

The data collection was conducted in Mexico and carried out in three stages. The first stage consisted on the identification of Born Global firms in Mexico. After a deep review of relevant secondary data sources of SMEs exports' databases 700 high-tech born global firms were detected. In order to make a pilot test of the questionnaire, the next stage focused on approaching five high tech Born Global Mexican firms from a cross section of manufacturing industries, including computer and electronics; electric; machinery; chemical and transportation equipment. The method of investigation included analysis of multiple sources of evidence: (1) personal in depth interviews with founders and top management as the same as with international business development managers; (2) press articles; (3) press releases; (4) annual reports & marketing materials; (5) company Internet sites and other Internet sites databases. In addition to providing insights into the identification and measurement of dimensions that represent our theoretical constructs, the fieldwork interviews also provided important support for the face validity of our theoretical model. The final stage of the fieldwork was based on the application of the questionnaire using the sample of 700 high tech Born Global start-ups identified on the first stage of the data collection. We contacted each firm by telephone and after multiple interviews, 270 responses were produced.

## CONCLUSIONS

As TRALCOM denotes a recent phenomenon of a young tech-intensive international start-up located in Mexico, more evidence is found regarding the creation of Born Globals worldwide and their growing importance in terms of innovation, employment and economic growth. This phenomenon is a response to the technological, social and economic changes faced in different parts of the globe. In this regard, the study of the born global firms is still in an early stage as traditional literature on internationalization was developed through research on large, mature and multinational companies that conceive competing abroad as a gradual incremental process during a long period of time. Therefore, the appearance of the born global phenomenon has triggered the need for a new paradigm of internationalization, and within it the interest for new models that explain the firm's strategy of these dynamic young participants of the world market from inception.

According to the literature reviewed, European and North American countries have been up to now the location for born global studies. Consequently, this is the first study focused on high-tech start-ups in Mexico, one of the most open countries in the world.

In Mexico the need to diversify exports facilitated the creation of an adequate arena for born global firms to grow. In the past two decades Mexico turned from a closed economy into the thirteenth largest exporter and the tenth importer in the world. This has raised the participation of other sectors different from petroleum in the balance of trade, including high-tech products generated by new flexible firms taking the advantage of this open framework.

In the absence of a general theory that explains the characteristics of these firms; their motives and strategies for exporting; competitive advantages and performance, our theoretical model provides a foundation for knowledge development in this increasingly important domain of international entrepreneurship.

Among the 700 high-tech global firms in Mexico, TRALCOM is one of the examples that represent a result of twenty years of country's effort to lighten a proper environment that encourage exports, and within it brighten the start for technology intensive start ups.

#### Selected Websites for Resource Materials

<<http://www.tralcom.com.mx/esp/noticias.htm>>

The visit to this site provides information of TRALCOM.

<<http://www.economia.gob.mx/>>

This is the website of Mexico's Ministry of Economy.

<<http://www.inegi.gob.mx/>>

This is the website of Mexico's National Institute for Statistics, Geography, and Computing

<<http://www.bancomext.com/Bancomext/index.jsp>>

This is the website of Mexico's Development bank in charge of encouraging Mexican international trade.

<<http://www.nafin.com/portalf/>>

This is the website of Mexico's Development bank that supports SMEs

#### REFERENCES

[1] Johanson, J. & Vahlne, J. E. (1977). The Internationalization process of the firm: a model of knowledge development and increasing foreign market commitments. *Journal of International Business Studies*, 8 (1), 23-32.

[2] Luostarinen, R. & Gabrielsson, M. (2004). Finnish perspectives of international entrepreneurship. In L. P. Dana (Ed.), *Handbook of Research on International Entrepreneurship* (pp. 383-403): Cheltenham: Edward Elgar.

[3] Gabrielsson, M. & Al-Obaidi, Z. (2004). Pricing Strategies of Born Globals. In F. McDonald, M. Mayer & T. Buck (Eds.), *International Business: Does Location Still Matter?* (Vol. 11): Palgrave.

[4] Knight, G. & Cavusgil, S. (1996). The born global firm: a challenge to traditional internationalization theory. In S. Cavusgil & T. Madsen (Eds.), *Advances in International Marketing* (Vol. 8). Greenwich, CT: JAI Press.

[5] Luostarinen, R. & Gabrielsson, M. (2001). *Born Globals of SMOPECS-What, where, when, why, and how*. Paper presented at the Annual Conference of European International Business Academy, Paris.

- [6] Luostarinen, R. & Gabrielsson, M. (2002). *Born Globals of Small and Open Economies (SMOPECs) - Globalization and Marketing Strategies, (competitive paper)*. Paper presented at the 28th Annual conference of European International Business Academy (EIBA), Athens.
- [7] Madsen, T. K. & Servais, P. (1997). The Internationalization of Born Globals: An Evolutionary process? *International Business Review*, 6 (6), 561-583.
- [8] Rasmussen, E., Madsen, T. K. & Evangelista, F. (2001). The Founding of the Born Global Company in Denmark and Australia: Sensemaking and Networking. *Asia Pacific Journal of Marketing and Logistics*, 13 (3), 75-107.
- [9] Rennie, W. R. (1993). Global Competitiveness: Born Global. *The McKinsey Quarterly* (4), 45-52.
- [10] Sasi, V., Gabrielsson, M. & Myllyrinne, M. (2000). *Financing and Management Growth of a Born Global: case of Madonian.com*. Paper presented at the EIBA 26th Conference, Maastricht.
- [11] Oviatt, B. & McDougall, P. (1995). Global Start-ups: Entrepreneurs on a world-wide stage. *Academy of Management Executive*, 9 (2), 30-43.
- [12] Jolly, V., Alahuhta, M. & Jeannet, J. (1992). Challenging the incumbents: how high technology start-ups compete globally. *Journal of Strategic Change*, 1, 71-82.
- [13] McDougall, P., Shane, S. & Oviatt, B. (1994). Explaining the Formation of International New Ventures: the Limits of Theories from International Business Research. *Journal of Business Venturing*, 9 (6), 469-487.
- [14] Oviatt, B. & McDougall, P. (1994). Toward a theory of International New Ventures. *Journal of International Business Studies*, 25 (1), 45-64.
- [15] Knight, G., & Cavusgil, S. (2005). A Taxonomy of Born-global Firms. *Management International Review*, 45 (2005/3), 15-35.
- [16] Autio, E., & Sapienza, H. (2000). Effects of Age at Entry, Knowledge Intensity, and Imitability on International Growth. *Academy of Management Journal*, 43 (5), 909-924.
- [17] Zahara, S., Ireland, R., & Hitt, M. (2000). International Expansion by new venture firms: international diversity, mode of market entry, technological learning, and performance. *Academy of Management Journal*, 43 (5), 925-950.
- [18] Oviatt, B. & McDougall, P. (1997). Challenges for internationalization process theory: The case of International New Ventures. *Management International Review* (Special Issue 1997/2), 85-99.
- [19] Preece, S., Miles, G. & Baetz, M. (1999). Explain the International Intensity and Global Diversity of Early-Stage Technology-Based Firms. *Journal of Business Venturing*, 14 (3), 259-281.
- [20] Moen, O. (2002). The Born Globals: A new generation of small European Exporters. *International Marketing Review*, 19 (2), 156-175.
- [21] Morgan, R. E. & Hughes, M. (2006). *Born Globals-How and Why they Succeed*. Paper presented at the The Chartered Institute of Marketing, Technium, Swansea.

- [22] Autio, E. & Yli-Renko, H. (1998). New Technology-based firms in small open economies- An analysis based on the Finnish experience. *Research Policy*, 26 (9), 973-987.
- [23] Hill, D. (2002). Latin America: High-Tech manufacturing on the Rise, but Outpaced by East Asia. *InfoBrief - National Science Foundation*, 2-9.
- [24] WTO. (2001). *International Trade Statistics*. Geneva: World Trade Organization.
- [25] Lusting, N. (1994). NAFTA: Doing Well by doing Good. *Brookings Review*, 12 (1), 47.
- [26] Serra, J. (1991). *Hacia un Tratado de Libre Comercio en América del Norte [Toward a Free Trade Agreement in North America]*. Mexico City: M.A. Porrúa.
- [27] Pacheco-Lopez, P. (2005a). The effect of trade liberalization on exports, imports, the balance of trade, and growth: the case of Mexico. *Journal of Post Keynesian Economics*, 27 (4), 595-619.
- [28] Pacheco-Lopez, P. (2005b). Foreign Direct Investment, Exports and Imports in Mexico. *The World Economy*, 28 (8), 1057-1196.
- [29] LatinFinance. (1996). Foreign Trade & Industry; includes interview with Jaime Zabludovsky of the Ministry of Commerce and Industrial Development. *Latin Finance*, 1996, M43.
- [30] INTECH. (2000). *Innovation Systems and Technological Specialization in Latin America and the Caribbean*: United Nations University/Institute for New Technologies.
- [31] El Financiero. (2005). Incursionan en el Mercado Exportador 2,250 PYMES (Incursion of 2250 SMEs in the Export Market). *El Financiero*.
- [32] Knight, G. (2000). Entrepreneurship and Marketing Strategy: The SME under Globalization. *Journal of International Marketing*, 8 (2), 12-21.
- [33] OECD. (1997). *Globalization and Small and Medium Enterprises*. Paris: Organization for Economic Co-operation and Development.
- [34] UN. (1993). *Small and Medium Sized Transnational Corporations: Role, Impact and Policy Implications*. Paper presented at the Conference on Trade and Development, New York.
- [35] Coviello, N. & McAuley, A. (1999). Internationalization and the Smaller Firm: A review of Contemporary Empirical Research. *Management International Review*, 39 (3), 223-256.
- [36] Roberts, E. & Senturia, T. (1996). Globalizing the Emerging High-Technology Company. *Industrial Marketing Management*, 26 (6), 491-506.
- [37] Baird, I., Lyles, M. & Orris, J. (1994). The choice of international strategies by small business. *Journal of Small Business Management*, 32 (1), 48-60.
- [38] Loustarinen, R. (1979). *Internationalization of the Firm*. Paper presented at the Helsinki.
- [39] Yip, G. (1989). Global Strategy: In a World of Nations? *Sloan Management Review*, 31 (1), 29-41.

- [40] Levitt, T. (1983). The Globalization of Markets. *Harvard Business Review*, 61 (3), 92-102.
- [41] Bartlett, C. A., & Ghoshal, S. (1989). *Managing Across Borders*. Boston: Harvard Business School Press.
- [42] Coviello, N., & Jones, M. (2004). Methodological Issues in International Entrepreneurship Research. *Journal of Business Venturing*, 19, 485-508.
- [43] Hughes, M. & Morgan, R. E. (2006). Deconstructing the relationship between entrepreneurial orientation and business performance at the embryonic stage of firm growth. *Industrial Marketing Management*, Article in Press.
- [44] Hurley, R., & Hult, T. (1998). Innovation, Market Orientation, and Organizational Learning: An Integration and Empirical Examination. *Journal of Marketing*, 62, 42-54.
- [45] Morgan, R. E. & Strong, C. (2003). Business Performance and dimensions of strategic orientation. *Journal of Business Research*, 56, 163-176.
- [46] Cadogan, J., Cui, C. & Yeung, E. (2003). Export Market-oriented behaviour and export performance, The moderating roles of competitive intensity and technological turbulence. *International Marketing Review*, 20 (5), 493-513.
- [47] He, Z. & Wong, P. (2004). Exploration VS. Exploitation: An Empirical Test of the Ambidexterity Hypothesis. *Organization Science*, 15 (4), 481-494.
- [48] Cadogan, J., Paul, N., Salminen, R., Puumalainen, K., & Sundqvist, S. (2001). Key antecedents to export market-oriented behaviours: a cross-national empirical examination. *International Journal of Research in Marketing*, 18 (3), 261-282.
- [49] Jaworski, B. & Kohli, A. (1993). Market orientation: antecedents and consequences. *Journal of Marketing*, 57, 53-70.
- [50] Jaworski, B., Kohli, A. & Sahay, A. (2000). Market-driven versus driving markets. *Journal of the Academy of Marketing Science*, 28, 45-54.
- [51] Kohli, A., & Jaworski, B. (1990). Market orientation: the construct, research propositions and managerial implications. *Journal of Marketing*, 54, 1-18.
- [52] Day, G. & Wensley, R. (1988). Assessing Advantage: A Framework for Diagnosing Competitive Superiority. *Journal of Marketing*, 52 (April), 1-20.
- [53] Porter. (1985). *Competitive Advantage*. New York: The Free Press.
- [54] Morgan, N., Kaleka, A., & Katsikeas, C. (2004). Antecedents of Export Venture Performance: A Theoretical Model and Empirical Assessment. *Journal of Marketing*, 68 (January), 90-108.
- [55] Aaby, N. & Slater, S. (1989). Managerial Influences on Export Performance: A Review of the Empirical Literature. *International Marketing Review*, 6 (4), 53-68.
- [56] Axinn, C. (1994). Introduction: International Perspectives on Export Marketing. In T. Cavusgil & C. Axinn (Eds.), *Advances in International Marketing* (Vol. 6). New York: JAI Press.

[57] Cavusgil, S., & Zou, S. (1994). Marketing Strategy Performance Relationship: An Investigation on the Empirical Link in Export Market Ventures. *Journal of Marketing*, 58 (January), 1-21.

[58] Zou, S., & Stan, S. (1998). The Determinants of Export Performance: A Review of the Empirical Literature Between 1987 and 1997. *International Marketing Review*, 15 (5), 333-356.

[59] Amit, R. & Shoemaker, P. (1993). Strategic Assets and Organizational Rents. *Strategic Management Journal*, 14 (1), 33-46.

[60] Peteraf, M. (1993). The Cornerstones of Competitive Advantage: A Resource-Based View. *Strategic Management Journal*, 14 (3), 179-191.

# *La organización de las instituciones de educación superior: la relación entre las instituciones educativas y los sistemas administrativos en América Latina*

Jaime Uribe Cortes  
Universidad Autónoma Metropolitana-Azcapotzalco  
Email: [jamesphilipss@yahoo.es](mailto:jamesphilipss@yahoo.es)

[Recibido: Marzo 5, 2007. Aceptado: Julio 12, 2007](#)

## RESUMEN

Este trabajo es un esfuerzo intelectual para promover el debate y la discusión en todos los niveles sobre la importancia de la organización de las instituciones educativas para el establecimiento de un proyecto educativo comprometido con las necesidades de la población en América Latina. Se enfatiza la importancia que posee el papel de los sistemas administrativos al interior de las instituciones educativas en el establecimiento de metas que no sólo se refieran al incremento de la calidad académica sino también al compromiso que *a fortiori* las instituciones de educación superior tienen con la sociedad en diversas cuestiones.

*Palabras clave: institución, organización, administrativo, educación, América Latina.*

## ABSTRACT

This work is an intellectual effort to promote the debate and the discussion, in all levels, on the importance of the educational institutions organization for the establishment of an educational project compromised with the needs of the population in Latin America. I emphasizes the importance possessed by the administrative systems role within the educational institutions in establishing goals not only related to the increase of the academic quality but also to the *fortiori* commitment top education institutions have with the society in diverse questions.

*Key words: institution, organization, administrative, education, Latin America.*

## INTRODUCCIÓN

La importancia de este tema radica que en la actualidad se asiste a un periodo de turbulencias y de cambios drásticos a nivel global, que están dando lugar al surgimiento de una nueva época, caracterizada por la incertidumbre sobre el futuro: cambian las demandas de la sociedad y de las personas, cambia la situación internacional, se proponen nuevas reglas del juego, cambia el rol de los agentes permanentes y surgen nuevos actores sociales, en una palabra, cambia la organización mundial de la sociedad. La educación no es ajena a estas transformaciones. Todos los países están haciendo un

gran esfuerzo por cambiar la organización de sus instituciones educativas, especialmente en lo que respecta a los sistemas administrativos y su respectivo peso para el desarrollo social.

Esto incide en los diferentes procesos de interrelación entre la administración de las instituciones y las mismas prácticas pedagógicas, no sólo a nivel nacional, sino también a nivel global, esto para mí es muy importante porque significa la reorganización de los diferentes niveles en la función administrativa en las instituciones de educación a nivel mundial.

Por principio de cuentas, por función administrativa entenderemos el proceso de crear, diseñar y mantener un ambiente en el que las personas de manera individual o que trabajan en grupos, alcancen con eficiencia metas seleccionadas. Como administración, las personas realizan funciones administrativas de planeación, organización, dirección y control. Éstas, comúnmente llamadas funciones de la administración, son esenciales dentro de cualquier empresa, en el ámbito de la organización de las instituciones de educación superior. Resalta que lo que compete a la función de la administración en las instituciones educativas y en general en las empresas, es sabido que una vez que se han aplicado las primeras cuatro funciones de la administración entonces se aplica la de coordinación.

Sin embargo, Salvador Mercado en su texto intitulado *Administración titulada 2da parte: Teoría y Práctica* menciona que aún es necesario poner una acción extra para accionar los cinco puntos anteriores, esto es, dar a las personas con las cuales trabaja el administrador cuanta información necesiten para tomar decisiones acertadas. [1]

Esto afecta directamente a la organización de las cadenas de mando que desde la perspectiva de Stephen Robbins funciona cuando el empleado no depende de dos o más jefes, lo cual implicaría que tal vez tenga que manejar demandas o prioridades encontradas. [2] Si no hay información dada por el administrador encargado, el empleado tendrá que buscar en otros mandos para obtener información lo cual implicaría romper la cadena.

También afectaría al llamado tramo de control, el cual se define como la cantidad de subordinados que un gerente puede dirigir en forma eficaz y eficiente. [2] Pues el control de los empleados al no aportar información completa; la consiguen con otros mandos, haciendo que se tambalee la autoridad entendida como derecho inherente a un puesto administrativo que permite girar órdenes y esperar que sean cumplidas, afectando el mando del administrador que originalmente controla. [2]

No obstante, esta situación global no se reduce a los niveles de la función de la administración, ni sólo a las cadenas de mando o al tramo de control sino que también abarca la interacción de las instituciones educativas con la estructura de los procesos de aplicación en los sistemas administrativos en función de los problemas típicos en la organización de las instituciones educativas, la toma de decisiones de las instituciones educativas, específicamente, desde la interacción que ejercen con su medio ambiente, con la función de la administración, y con la categorización de las instituciones educativas como sistemas, etc. Veamos algunos antecedentes para ilustrar lo ya mencionado.

## I. Antecedentes

Ahora bien, en el caso de los nuevos escenarios globales que inciden directamente en los procesos de la organización de la administración de las instituciones y su impacto en la educación, existe una conciencia muy fuerte de que se están agotando los estilos tradicionales de operar. Hay mayor margen para la creatividad en la resolución de los

problemas y también mayor tolerancia frente a la inseguridad y a las incertidumbres. Se generan nuevas condiciones y oportunidades favorables para los cambios.

En América Latina el reto es más complejo. La década de los ochenta concluye con una gran crisis económica, con el caos que produce el desvanecimiento de una época histórica y la esperanza que genera el comienzo de otra. Se encuentra sumida entre la crisis derivada de los problemas acumulados del pasado, que todavía no ha resuelto y que se han agudizado en la década perdida de los ochenta, y la crisis asociada a las transformaciones planetarias que dan cuenta de los cambios en la organización de los sistemas productivos, de las nuevas tecnologías y de los nuevos modos de organización, que originan un nuevo orden competitivo basado en el conocimiento. [3]

Frente a esta difícil situación, es necesario tener en cuenta un modelo de transformación, organización y de desarrollo alternativo que considere como estrategias básicas: el fortalecimiento de los sistemas administrativos y educativos que sean democráticos, pluralistas y participativos, además de que posibiliten la integración nacional, la cohesión social, la proyección de las culturas locales, el mayor protagonismo de las personas y de los grupos de todas las clases sociales sin excepción, la representatividad en el ámbito de la actividad política, social y educativa, así como el logro de mayores grados de consenso en la proposición de objetivos y metas, la transformación de las estructuras educativas en el marco de la globalización que les permita adecuarse a un nuevo paradigma caracterizado por la competitividad académica, etc.

Debido a lo expuesto, es sumamente importante revisar en el contexto del cambio y desarrollo mundial posterior al siglo XX, especialmente en América Latina, cómo se da la génesis organizativa de los procesos de interrelación entre los sistemas administrativos y las instituciones educativas para revisar cuáles han sido los elementos más importantes que teórica y prácticamente han incidido en la forma de organizar la administración institucional dentro de las instituciones de educación superior (IES) en dicha región.

Por lo anterior, el objetivo de este trabajo es explicar brevemente los cambios que están aconteciendo y que configuran los escenarios futuros en los cuales se desarrollarán la organización de las IES en lo que toca a las funciones administrativas y que afectan directamente la labor de las instituciones de educación superior en América Latina.

Se analizará a nivel macro y llegando a generalizaciones relevantes cómo han impactado los cambios globales de los últimos diez años en los procesos de organización en la administración en las instituciones educativas. Con ello, se observará la incidencia de las nociones teóricas propias de la administración y cómo se incorporan a las prácticas educativas.

Una vez especificados estos cambios se examina cómo los nuevos escenarios reconfigurados han producido nuevas formas de concebir la administración de las instituciones, especialmente fijaré mi atención en el proceso de desarrollo de los sistemas administrativos y su impacto en las instituciones educativas en América Latina.

## II. Los cambios necesarios en América Latina

En América Latina (A.L.), el reto fue más complejo puesto que la década de los años ochenta concluyó con una gran crisis económica, con el caos que produce el desvanecimiento de una época histórica y la esperanza que genera el comienzo de otra. Esto afectó la calidad y los procesos de gestión de la educación, lo que indefectiblemente motivó a renovar e innovar ciertos parámetros de acción tanto en las instituciones de educación como en los procesos administrativos para modificarlas de acuerdo con las necesidades actuales.

La mayoría de los sistemas educativos en A. L. ha iniciado procesos de reformas y transformaciones, como consecuencia de la aguda conciencia del agotamiento de un modelo tradicional que no ha sido capaz de conciliar el crecimiento cuantitativo con niveles satisfactorios de calidad y de equidad, e incorporar como criterio prioritario y orientador para la definición de políticas de gestión (aquí se utilizará como sinónimo de administrativas) y la toma de decisiones, en la satisfacción de las nuevas demandas sociales.

Hoy, hablamos de un nuevo orden mundial competitivo basado en el conocimiento, en el cual la educación y la capacitación son el punto de apoyo de largo plazo más importante que tienen los gobiernos para mejorar la competitividad y para asegurar una ventaja nacional. El funcionamiento óptimo de los sistemas educativos pasa a ser una prioridad esencial de los países. Enunciamos a continuación las principales demandas que los cambios plantean a la organización de los sistemas educativos y que se incorporan a las agendas de especialistas y de gobernantes.

En el caso de las instituciones educativas, es necesario preparar ciudadanas y ciudadanos capaces de convivir en sociedades marcadas por la diversidad, capacitándolos para incorporar las diferencias de manera que contribuyan a la integración y a la solidaridad, así como para enfrentar la fragmentación y la segmentación que amenazan a muchas sociedades en la actualidad. En consecuencia, los sistemas educativos serán responsables de distribuir equitativamente los conocimientos y el dominio de los códigos en los que circula la información socialmente necesaria, y formar a las personas en los valores, principios éticos y habilidades para desempeñarse en los diferentes ámbitos de la vida social.

Es importante mencionar que formar a las personas en principios éticos y habilidades afecta a lo que Robbins llama departamentalización de funciones que se define como el agrupamiento de las actividades de acuerdo con las funciones que se desempeñan, [2] porque puede organizar su planta dividiendo a los especialistas según las ramas de conocimiento.

No obstante, si articulamos el punto anterior con los procesos de formación humana en el ámbito de la administración, se hace imprescindible formar recursos humanos que respondan a los nuevos requerimientos del proceso productivo (calidad de los alumnos egresados en las instituciones educativas) y a las formas de organización del trabajo resultantes de la revolución global actual (las formas de organización en la administración de dichas instituciones). Para incrementar la competitividad académica, el mayor desafío es la transformación de la calidad educativa: grupos cada vez más numerosos de individuos con buena formación, impulso de la autonomía individual, logro de un mayor acercamiento entre el mundo de las comunicaciones, la esfera del trabajo y de la educación y otorgamiento de prioridad a las necesidades del desarrollo económico: los usuarios, los mercados laborales y las empresas que utilizan conocimientos administrativos.

Habría que capacitar al conjunto de la sociedad para convivir con la racionalidad de los nuevos cambios, especialmente, con las nuevas tecnologías, ideas y formas de pensar, para transformarla en instrumentos que mejoren la calidad de vida y que incidirían directamente en la ética y los valores morales de los ciudadanos. [4]

En A. L. le corresponde a los sistemas educativos impulsar la creatividad en el acceso, difusión e innovación científica y tecnológica, desarrollar capacidades de anticipación del futuro y de actualización permanente para seleccionar información, para orientarse frente a los cambios, para generar los nuevos, para asumir con creatividad el abordaje y resolución de problemas. Los miembros activos de una sociedad no sólo

necesitan tener una formación básica, sino que deben incorporar conocimientos sobre informática y tecnología, aspectos que no eran imprescindibles hace sólo una década.

### III. Tendencias en el desarrollo de los niveles del sistema educativo

Definido el horizonte de largo plazo que confirma el valor estratégico de la educación en las próximas décadas, corresponde ahora establecer alternativas de respuesta de los sistemas educativos, tanto en el plano de las políticas y estrategias, como en las formas de organización y administración. En los países iberoamericanos existe consenso sobre la necesidad de reformar el Estado, con el objetivo de lograr mayores grados de exigencia, adoptando como paradigma la satisfacción de las necesidades personales y sociales de los usuarios de los servicios educativos, y como metodología, la incorporación de nuevas prácticas de planificación-organización y de gestión de los gobiernos.

Establecer una especie de organización mecanicista (o burocracia) donde el hecho de respetar el principio de la cadena de mando que asegure la existencia de una jerarquía formal de autoridad, donde cada persona sea controlada y supervisada por un superior. Ello implica, a su vez, conservar un tramo de control pequeño en los niveles cada vez más altos de la organización, creando estructuras altas e impersonales. [2] No obstante, otras corrientes de la administración de instituciones educativas apostarían por la implementación de la estructura orgánica, que se define como una organización laxa y flexible, poca especialización, formalismos y centralización tan rígida y estable es la organización mecanicista. [4]

### IV. Estructura de los sistemas educativos y su relación con los aspectos administrativos

La combinación de principios políticos, pedagógicos y administrativos configura la estructura de los sistemas educativos a partir de los cuales se definen los niveles, los ciclos, la obligatoriedad y los criterios de articulación y de coordinación. Los niveles identifican los tramos en que los sistemas atienden el cumplimiento de las necesidades educativas que plantea la sociedad en un determinado contexto de espacio y de tiempo. Su duración tiene que ver con hacer explícitas estas necesidades sociales. [5]

En un contexto de cambio social mencionado, las nuevas demandas educativas refuerzan la defensa de la escuela como institución destinada prioritariamente a la transmisión y apropiación del conocimiento sistematizado. El éxito de este nuevo enfoque dependerá del equilibrio que se alcance entre los dos ejes de la organización institucional de los sistemas educativos: el eje de la unidad que promueve la integración administrativa y el eje de la descentralización que reconoce la diversidad.

En la última década se han producido estudios sobre la descentralización administrativa que tienden a enfatizar la dimensión local como un ámbito privilegiado de intervención. [6] El surgimiento de la escuela como una organización con cierta autonomía administrativa es uno de los procesos más significativos que están ocurriendo en la transformación de los sistemas educativos. En general, la falta de iniciativa y de autonomía está ligada a la dificultad en hacer llegar a las escuelas los recursos consumidos por las máquinas burocráticas y la dudosa efectividad de los “paquetes preparados”, junto con la excesiva reglamentación y la visión homogénea de realidades locales y escolares muy dispares, son algunas de las explicaciones que justifican las estrategias de descentralización en el sector educación.

Los procesos de descentralización administrativa se hacen efectivos en las escuelas cuando se acompañan con autonomía y con poder de decisión sobre aspectos sustantivos de su quehacer. Estudios recientes lo confirman a partir del análisis de características comunes que poseen algunas escuelas eficaces. Haddad afirma que “las escuelas eficaces y bien organizadas presentan varias características en común:

disponen de un ambiente bien ordenado, enfatizan el desempeño académico, establecen altas expectativas para el desempeño de sus alumnos y son dirigidas por profesores y directores que realizan un enorme esfuerzo por ofrecer una enseñanza efectiva y estimular a sus alumnos a que aprendan, independientemente de sus condiciones familiares...". [7]

La lógica que opera para la transformación del Estado, la administración y la resignificación de sus funciones adecuándolas a las demandas de la sociedad, se aplica también para la transformación de la escuela y sus funciones para adecuarse a los requerimientos de la comunidad y satisfacer sus necesidades educativas. En este marco se inscriben los nuevos papeles que asume la institución escolar.

La institución escolar debe convertirse en un espacio de democratización y participación de la sociedad, y de punto de contacto de los sectores populares con el Estado. La expansión de la escolaridad representó un significativo avance en la igualdad de las oportunidades de acceso al sistema. La equidad sólo se logrará si la escuela tiene éxito en ofrecer a todos una educación de calidad.

Es necesario configurar un estilo de gestión administrativa a nivel local, diferenciado y flexible en su organización escolar, que desarrolle capacidades y formas propias de interactuar en su medio social, que incorpore las necesidades desiguales y que trabaje sobre ellas a lo largo de los años de escolaridad.

Conformar un ámbito con capacidad de decisión para la elaboración de su proyecto educativo y la construcción de su propia identidad a partir del conocimiento más cercano de las demandas sociales, desarrollar capacidades para la administración pedagógica de la institución, que focalice todos los esfuerzos en el logro de metas que atiendan la calidad de los resultados educativos y el mejoramiento del ambiente y de las condiciones de aprendizaje.

Transformarse en un espacio con poder para organizar la oferta educativa y combinar el uso de los recursos humanos, técnicos, físicos y financieros de acuerdo con las necesidades y oportunidades en función de su propio proyecto educativo, a partir de la existencia de un mínimo de oferta socialmente justa sin la cual las escuelas no pueden funcionar. Ejercer un desempeño institucional eficiente, que rinda cuentas a su comunidad de los resultados de aprendizaje de sus alumnos.

En la interrelación de las instituciones educativas con los aspectos administrativos Guiomar Namó de Mello ha brindado aportes sustantivos en varias publicaciones. Parte del análisis de los efectos que produjeron las estrategias centralizadas que se adoptaron para mejorar la calidad de las escuelas, entre las cuales destaca la provisión de insumos básicos necesarios para el funcionamiento cotidiano de los establecimientos. Estos insumos recibieron el mismo tratamiento que las demás normas de organización escolar, es decir, todas las escuelas recibieron los mismos insumos, sin considerar las peculiaridades de cada uno y, por lo general, los recibieron fuera de fecha debido a la demora de los procedimientos burocráticos.

Robbins, a su vez, comenta que la autonomía administrativa de las escuelas requiere, como condición indispensable, el mayor grado de decisión posible en lo relativo a dos insumos básicos y necesarios para su organización: finanzas y personal. Una real alteración del poder del sistema educativo sólo será posible si se hace efectiva dicha delegación. Dice el autor que ninguna institución puede tener identidad, iniciativa y proyecto si no posee el control sobre sus propios recursos y su equipo. [2]

En cuanto a la administración de los recursos humanos, "...las políticas homogéneas sobre la carrera magisterial y el salario fueron uno de los principales factores que

determinaron la pérdida de la fuerza de parte de las escuelas. Las normas de incorporación, los nombramientos, las admisiones y despidos negociados directamente por los sindicatos y la administración central, hacen difícil que las escuelas adopten decisiones responsables sobre aspectos cruciales de su organización, tales como currículo, uso del tiempo, perfil de los profesionales adecuados a sus propuestas de trabajo... En los países en que existe la estabilidad en la carrera docente, sería deseable que ese derecho no estuviese limitado a puestos específicos en las escuelas, sino a nivel del sistema... De esta forma, si la escuela decide despedir a un profesor o a un técnico, podrá hacerlo poniendo al profesional a disposición de la administración central, la que procederá a reubicarlo... reservando el derecho de la escuela a escoger. Deberán permitirse los perfiles diferenciados de los equipos escolares, dependiendo de la propuesta de la escuela...". [4]

Ahora bien, en cuanto a la administración de los recursos financieros, en el caso de las remuneraciones "...al menos una parte de las decisiones sobre las remuneraciones debería delegarse a las escuelas, como por ejemplo, las jornadas extraordinarias de trabajo. Otra alternativa importante sería la posibilidad de establecer estímulos salariales, a partir de niveles mínimos fijados en escalas homogéneas, que diferenciaran los salarios en base a los resultados. De este modo, cada escuela tendría derecho a un volumen adicional de recursos a ser utilizados para pagos extraordinarios de su equipo, a partir de los resultados de las evaluaciones que indiquen que la escuela está mejorando su desempeño. Este es, sin duda, un tema controvertido, pero no por eso debemos retirarlo de la agenda de discusión...". [2]

En el caso del financiamiento de programas compensatorios, para que la autonomía de las escuelas no produzca efectos negativos se requieren mecanismos fuertes de compensación financiera. Le corresponde a la administración central, en cumplimiento de las metas de calidad, equidad y universalización del acceso y del egreso, orientar recursos a las escuelas para asegurar un mínimo de oferta socialmente justa, a partir de la cual cada institución pueda elevar la calidad de los aprendizajes de sus alumnos. [6]

En el caso de la administración para el financiamiento de proyectos institucionales para promover innovaciones educativas la administración estatal orienta su intervención a través de mecanismos que alienten a las escuelas a mejorar sus niveles de calidad y eficiencia, e incentiven el uso racional de sus recursos, voluntad que se expresa en su proyecto educativo. Para ello es necesario establecer procedimientos para la convocatoria a la presentación de proyectos y el concurso para que se juzgue la calidad de los mismos, efectuado por comisiones evaluadoras altamente capacitadas y de acuerdo con normativas generales. El financiamiento de los mejores proyectos puede incluir un componente de complemento salarial para los profesores comprometidos en ellos.

En el caso del presupuesto de la escuela autónoma, "...la autonomía financiera no es una transferencia esporádica de recursos que ya vienen predestinados para cierto tipo de gasto..." Se trata de crear mecanismos mediante los cuales la escuela posea su propio presupuesto, transferido en cantidades globales, con capacidad para administrarlo y con poder de decisión sobre cuáles son los gastos prioritarios, sin que existan limitantes referidos a ciertos tipos de gastos.

Y más todavía, los gastos de las planillas de sueldos serían parte constitutiva de este presupuesto, aunque la escuela no sea la agencia pagadora, fijando los recursos destinados en manos de la administración central del sistema que haría efectivos tales pagos con las informaciones suministradas por las escuelas... Los gastos que efectúa el Estado (sueldos, compra de materiales), serán descontados del presupuesto de la escuela. La autonomía de la escuela no significa que el presupuesto se transfiera en especie, sino que ésta tiene el poder de decidir cómo ejecutarlo, aun cuando una parte

permanezca como un crédito al que la escuela tiene derecho a pesar de estar suministrado por las instancias centrales... Aunque dicha autonomía financiera no se implante de una vez y completamente, previendo que habrá etapas y procesos de negociación, considerando inclusive los plazos para capacitar a las escuelas en esta tarea, el objetivo final debe ser éste. Sólo en estos términos la autonomía financiera puede constituir un instrumento de auto mejoramiento de las escuelas, útil para perfeccionar su organización interna, obligando al equipo a pensar en el conjunto de la escuela, en el proyecto, en los objetivos y en las prioridades". [6]

Finalmente, en este marco los países diseñarán sus alternativas y construirán sus caminos. Mientras tanto es necesario conducir los procesos de transición y avanzar en la realización de estudios preparatorios sobre normas jurídicas, simplificación de procedimientos de control burocrático, costos por tipos de escuela, criterios comunes y diferenciales para la asignación de recursos, especificación de los gastos que se reservan al Estado o a los municipios y los que se delegan a la escuela, y de acciones destinadas al diseño de programas de capacitación destinados a desarrollar competencias para el ejercicio de las nuevas tareas.

## CONCLUSIONES

Por tanto, para que las sociedades actuales caminen hacia estándares más elevados de calidad educativa y eficiente manejo de las funciones y recursos administrativos debe tomarse en cuenta la cultura original de su contexto y la situación activa de cada participante.

Las sociedades cambian a un ritmo más rápido que la escuela y es cada vez más evidente el aislamiento de la cultura escolar, cerrada a la dinámica de la creación cultural externa y a los problemas cruciales de las sociedades y de los hombres. Esta desconexión entre la escuela, gestión administrativa y la sociedad explica la obsolescencia de muchos de los contenidos curriculares y la falta de aprovechamiento de recursos externos.

Las instituciones escolares tienen que plasmar en su organización administrativa, en sus prácticas pedagógicas y en su currículo, su vocación de apertura y su capacidad de dar acogida a las múltiples expresiones y preocupaciones de la población, no para asumir más tareas de las que les corresponde hacer por función, capacidad y recursos, sino para adecuar sus proyectos educativos a los requerimientos de la comunidad, y para aprovechar, a su vez, los recursos educativos y económicos de la comunidad, concitando su apoyo y comprometiéndola con el proyecto educativo del establecimiento.

Por tanto, las prácticas de la organización administrativa, las prácticas pedagógicas y el currículo vocacional son partes indisolubles de la construcción de la génesis de una política educativa de calidad; de buena calidad que incentive el aprovechamiento de los recursos administrativos y educativos en bien de la sociedad.

Asimismo, me parece que es necesario reconocer el cimiento desde el que se pretende dirigir al sistema educativo en América Latina y especialmente al sistema educativo mexicano. De no ser así, es seguro que se reconocerían las distintas expectativas o enfoques racionales para edificar la naturaleza del concepto. En esa forma, no sólo se esclarecería la intención de la política, se dispondría del soporte cognitivo e instrumental para garantizar la calidad de la educación.

## REFERENCIAS

[1] Mercado, S. (2002). *Administración titulada 2da parte: Teoría y Práctica*, México, Limusa Noriega Editores.

[2] Robbins, S. P. y Decenzo (2000). *Fundamentos de administración: conceptos y aplicaciones*, México, Prentice Hall.

[3] García Guadilla, C. (1991). *Nuevos escenarios y formación de personal calificado de alto nivel*, CENDES-UCV, Caracas, Mimeo.

[4] Mello, Guiomar Namó de (1993). *Modelo de gestión para la satisfacción de las necesidades básicas de aprendizaje*, en: *Necesidades básicas de aprendizaje. Estrategias de acción*, Santiago, UNESCO/IDRC.

[5] Aguerrondo, I. (1991). *La organización de los sistemas educativos*, Buenos Aires, Mimeo.

[6] Hevia Rivas, R. (1991). *Política de descentralización básica y media en América Latina*, Santiago, UNESCO/REDUC.

[7] WCEFA (1990). *Satisfacción de las necesidades básicas de aprendizaje: Una visión para el decenio de 1990*, Nueva York.

#### BIBLIOGRAFÍA

Evia Rosado, C. (1994). *Cambio estructural y adaptación en las universidades estatales*, México, UNAM – UAY.



# *Calidad de vida y política habitacional*

## *La Realidad de “los con techo propio”: familias beneficiarias de viviendas sociales sin deuda en la Provincia de Concepción – Chile*

*Aracelly Godoy Bustos y Isis Chamblás García*  
*Universidad de Concepción-Chile*  
*E-mail: [agodoy@minvu.cl](mailto:agodoy@minvu.cl); [ichambla@udec.cl](mailto:ichambla@udec.cl)*

[Recibido: Septiembre 25, 2006. Aceptado: Julio 12, 2007](#)

### RESUMEN

El propósito del estudio fue explorar en la percepción que tienen de su calidad de vida las familias usuarias de la política habitacional chilena, específicamente las que han optado por programas a partir de los cuales las familias de escasos recursos acceden a una vivienda con un ahorro previo, adquiriendo una vivienda “sin deuda”, pasando a ser propietarios de éstas.<sup>1</sup> A partir del año 2002 se implementa la nueva política habitacional, incorporando, los programas Fondo Solidario de Vivienda y Vivienda Social Dinámica sin Deuda. En este contexto, se entrevistó a 136 familias de 4 comunas de la provincia de Concepción, estableciendo para conocer su calidad de vida, 4 campos que la conformarían: físico, humano, natural y sociocultural. Así, surge la pregunta respecto de si la Política Habitacional efectivamente está contribuyendo a mejorar la calidad de vida, al proceso de superación de la pobreza y generación de redes de asociatividad entre las familias. De esta forma, y a partir de la implementación de una metodología cuantitativa, se logró un acercamiento a la realidad de “los con techo propio”.

*Palabras clave: calidad de vida, política habitacional, vivienda social, segregación socioespacial.*

### ABSTRACT

The purpose of the study was to explore families' perception of their quality of life based on the use of the Chilean housing policies, specifically those that have opted for programs from which low income families access to a house, with a previous saving, acquiring a debt free house and becoming the proprietors. Starting from the year 2002 new housing policies are implemented, incorporating the programs Fondo Solidario de Vivienda y Vivienda Social Dinámica sin Deuda (Solidary Fund for Housing and Dynamic Social Housing Debt Free). In this context, 136 families of 4 communes of Concepcion province in Chile, were interviewed establishing 4 fields to know their quality of life: physical,

---

<sup>1</sup> Para comprender esta idea, es necesario clarificar que en Chile la política habitacional históricamente ha orientado recursos hacia las familias de escasos recursos generando deuda futura a dichas familias por la necesidad de contraer un compromiso económico con el Ministerio de Vivienda y Urbanismo para completar el valor de la vivienda, debiendo pagar créditos hipotecarios por cierta cantidad de años.

human, natural, and cultural. This way, the query arose regarding whether the Housing Policies are indeed contributing to improve the quality of life, to the process of poverty improvement and the generation of associativity nets among families. This way, and starting from the implementation of a quantitative methodology, an approach to the reality of "those with own roof" was achieved.

*Key words: quality of life, Chilean residence politics, Housing Social, segregation social and spatial*

## INTRODUCCIÓN

Un lugar donde vivir no es sólo la organización de condiciones materiales que configura una vivienda y el medio residencial, sino más bien, es el centro de una serie de relaciones e interacciones sociales que implican la posibilidad de convivir socialmente. [1] La vivienda se constituye en un lugar donde vivir cuando el habitante llega a sentirla como una situación relativamente estabilizada, concreta y mejor aún, propia. La familia habitante valora su hábitat en relación con esa serie de interacciones, siendo por tanto, su vivienda un "lugar" de encuentros y desencuentros, de historias, de gratificaciones y descontentos.

Durante décadas la investigación en el área habitacional, en nuestro país, específicamente en lo que respecta a la vivienda social, ha tenido un enfoque eminentemente técnico-cuantitativo, centrándose en aumentar la productividad para satisfacer la creciente necesidad y demanda habitacional de los sectores más postergados de nuestra sociedad. Así, durante la década de los 80, se produce un significativo aumento en la cantidad de viviendas sociales (lo cual, se ha observado también durante los últimos años), priorizando la cantidad *versus* la calidad de éstas, lo que conllevó a iniciar el necesario debate respecto de la calidad de las viviendas construidas y la segregación espacial de que eran objeto las familias beneficiarias. Como resultado, se han desarrollado, por una parte, investigaciones sobre la Calidad de las Viviendas, desde la perspectiva de la construcción, con un enfoque más bien fiscalista y, por otra, estudios (los menos) sobre Calidad Residencial, como aspecto central de la calidad de vida de las familias beneficiarias. Estas investigaciones se han hecho en conjuntos de viviendas que deben ser pagadas durante años por sus asignatarios, ya sea a la banca privada o al Servicio de Vivienda y Urbanismo.

Actualmente, existe un déficit cuantitativo a nivel nacional que alcanza las 543,542 viviendas (600,174 para la Cámara Chilena de la Construcción) y un 55.5% de los subsidios que entrega el Ministerio de Vivienda y Urbanismo (MINVU), a través de los SERVIU<sup>2</sup>, se focalizan en los programas que otorgan viviendas sin deuda, [2] lo que deja entrever que la orientación de la actual Política Habitacional está en disminuir el déficit a partir de la implementación de dos programas: Vivienda Social Dinámica sin Deuda (VSDsD) y Fondos Solidarios de Vivienda (FSV).

Interesa entonces indagar, en las familias beneficiarias, el cómo presentan su calidad de vida, su "habitar" en esta nueva casa, con este nuevo entorno, más allá de la calidad técnico-residencial, la percepción que tienen desde esta nueva posición de "propietarios", de su entorno, de sus vinculaciones sociales y de su calidad de sujeto de atención de la política habitacional. En definitiva, determinar cómo la política social, a través de las soluciones entregadas, afecta a la familia beneficiaria, en términos de sus condiciones de vida, de su calidad de sujetos de atención de la política social y la generación de vínculos sociales estratégicos utilizados para superar su condición de pobreza.

La calidad de vida, a pesar de representar un aspecto muy importante para los seres humanos, es un concepto tan complejo que, debido a los elementos que lo determinan, resulta difícil de definir y de medir. Generalmente se asocia con condiciones objetivas del

---

<sup>2</sup> Servicio Regional de Vivienda y Urbanización (<http://www.serviu.cl>).

entorno, excluyendo todo aquello que emana tanto de las relaciones sociales que determinados espacios posibilitan, como de las expectativas de desarrollo y de las percepciones de los sujetos. [3] Estos elementos permiten actualizar la mirada respecto a la calidad de vida, cuyo mejoramiento es uno de los objetivos centrales que persiguen las Políticas Sociales, a través de la implementación de planes y programas dirigidos a la población más carente de nuestro país.

En este contexto, uno de los objetivos de la Política Social en Chile es contribuir a la superación de la pobreza, considerada como un fenómeno multidimensional, tanto en su concepción como en su solución, siendo uno de los aspectos relevantes en su superación, la satisfacción del abrigo y habitación. Francisco Sabatini sostiene que “las características habitacionales o urbanas de la pobreza no serían más que la traducción espacial y material de las condiciones económicas, sociales, políticas y culturales de la pobreza”. [4] Asimismo, para Tironi, M., “la condición de pobreza se genera por factores espaciales”, al sostener que la vivienda social es la unidad socio-espacial de la pobreza y que la actual condición de ésta en el ámbito nacional, debe ser entendida a la luz del impacto que ha significado la construcción masiva de vivienda social, la cual, además de ser un correlato residencial y urbano de las transformaciones ocurridas en el país, es una de sus mayores condicionantes”. En este sentido se puede afirmar, por tanto, que la vivienda social adquiere relevancia, antes como potenciación y concentración de la pobreza y, actualmente, en el proceso de superación de ésta.

Si se considera entonces que la necesidad de abrigo y habitación es una de las más importantes en la vida de una familia, y que la condición de pobreza se genera a partir de factores espaciales, interesa ahondar en cómo una solución habitacional contribuye a mejorar (o impacta) la calidad de vida de una familia, en la superación de sus condiciones de pobreza y a desarrollar estrategias de vinculación social asociativa para superarla.

Diversas han sido las perspectivas o enfoques para atender el problema habitacional de las familias de menores ingresos a lo largo de la historia; así, en un principio, desde un enfoque higienista [5] se buscaba eliminar los tugurios, reconocidos focos de insalubridad peligrosos desde el objetivo de la salud pública, por los niveles históricos de hacinamiento y miseria. Posteriormente, desde un enfoque asistencial del problema, resulta en un esfuerzo público y privado para la dotación de habitaciones mínimas adecuadas a los pobres; finalmente, y desde un enfoque sectorialista, se ponen en marcha programas masivos de construcción para dar solución al problema social del déficit habitacional, y con ello un impulso a las actividades económicas, mediante la activación del empleo y de la industria, entre otros. [6]

En Chile, la Política Habitacional se sustenta en los principios de Redistribución, Progresividad, Participación, Solidaridad e Integración Urbana, entre otros, los que se materializan en los distintos programas que pretenden responder a las diversas necesidades habitacionales. De esta manera, se plantea dirigir los recursos mayoritariamente a la población más pobre e indigente del país, la cual, a nivel nacional [6] alcanza al 18.8% de la población. En la 8va. región, del total de la población, un 27,5% corresponde a familias pobres e indigentes.

Dentro de la oferta programática habitacional, existen dos programas focalizados en la atención a estas familias más pobres, sin capacidad crediticia; estos programas son el Fondo Solidario de Vivienda (en adelante FSV) y Vivienda Social Dinámica sin Deuda (en adelante VSDsD). Elementos distintivos de ambos programas lo constituyen, por una parte, el hecho de estar orientados a atender a familias que viven en condiciones de extrema pobreza y, por otra, el que dichos programas no generan deuda a los beneficiarios al no requerirse créditos hipotecarios complementarios para su financiamiento. Es decir, son programas en que la vivienda pasa a ser propiedad del

beneficiario en forma inmediata, pues el precio de la vivienda se financia exclusivamente con el ahorro familiar y el subsidio estatal.

A partir de los objetivos de la Nueva Política, sus principios y nuevos programas, surge la necesaria pregunta, por una parte, respecto de si la Política Habitacional efectivamente está respondiendo a uno de sus objetivos centrales, referido a mejorar la calidad de vida de sus beneficiarios; y, por otra, la determinación del tipo de relación existente entre este objetivo mayor y el proceso de superación de la pobreza y generación de redes de asociatividad entre las familias beneficiarias en un contexto donde, además, se pretende disminuir la segregación socio-espacial.

Así, esta investigación posibilitó establecer alguna relación entre la calidad de vida posterior a la obtención de la vivienda y "los objetivos" de la política habitacional, en términos de explorar en el aporte que esta política hace en la disminución de la pobreza en estas familias, en términos cuantitativos y cualitativos, esto, a través de la percepción que tienen las propias familias beneficiarias de su situación actual, así como de una medición más externa de los cambios experimentados respecto de algunos indicadores objetivos de la situación de pobreza.

La relevancia de este estudio radica, en primer lugar, en la información que de éste se deriva, respecto de las "familias pobres" beneficiarias de estos programas y de las cuales existen pocas mediciones de los cambios generados a partir de la obtención de estas viviendas. Ello permite contribuir a la generación de programas que respondan a necesidades relacionadas con la calidad del hábitat, más que con el sólo déficit de viviendas y determinando una nueva población sujeto de atención: ahora, "los con techo propio" (focalización y atingencia de la política habitacional). Esto es, apoyar la generación de nuevos lineamientos de la política social habitacional, referida a investigar los problemas de hábitat de esta nueva población.

## ASPECTOS TEÓRICOS Y METODOLÓGICOS

Edwin Haramoto [7] proporciona un enfoque integral de la vivienda como sistema, reconociendo tres niveles territoriales o escalas incluidas en un conjunto habitacional, correspondiendo éstas, desde una mirada sistémica, al micro sistema donde ocurren las relaciones de la familia y la vivienda; el meso sistema, donde se relacionan los vecinos a nivel de los entornos inmediatos a la vivienda, y el macro sistema, que incluye la comunidad y sus relaciones a nivel de conjunto habitacional. Todo esto se produce dentro de un gran contexto socio-físico, donde el sistema interactúa. Así, la vivienda además de ser la unidad que acoge a la familia, es un sistema integrado por el terreno, la infraestructura de urbanización y de servicios, además del equipamiento social comunitario, todo dentro de un contexto físico-ambiental, cultural, socioeconómico y político, expresándose en diversas escalas y lugares que van desde la localización urbano rural, barrio, conjunto habitacional, entorno, hasta las unidades de vivienda. [7]

La Vivienda es reconocida como un derecho consagrado en la Declaración Universal de Derechos Humanos de 1948 (art. 25, núm. 1) y en el Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales, es un requerimiento básico para que cualquier familia resuelva una parte fundamental de su sobrevivencia, como lo es el abrigo diario, la seguridad básica que reporta tener un lugar donde estar, compartir, disfrutar y protegerse.

Ahora bien, este estudio aborda específicamente un tipo de vivienda que se caracteriza por ser "social", entendiendo por ésta "aquel sistema de provisión estatal de una residencia, dirigida a las familias más pobres de una sociedad, siendo parte de una acción redistributiva de la riqueza por parte del Estado, con una política habitacional sustentada en una concepción integral del problema de las carencias habitacionales". [6]

Este sistema de provisión considera, en el ámbito político económico, abordar la reducción del déficit habitacional, focalizando la acción pública habitacional en los grupos de extrema pobreza; en el ámbito urbano/territorial, se expresa en el estándar de diseño urbano/habitacional, y en el proceso de inclusión/segregación urbana residencial; y en el ámbito sociocultural, considera los factores que integran el acto de habitar, entre ellos, alimentación, educación, salud, trabajo, esparcimiento/recreación, y su vinculación con la conformación de una estructura socio-organizativa de los habitantes. [6]

Para algunos autores este concepto de vivienda social es sinónimo del concepto de Vivienda Adecuada, entendiéndose que ésta significa algo más que tener un techo bajo el cual protegerse, significa también disponer de un lugar privado, espacio suficiente, accesibilidad física, seguridad adecuada, seguridad de tenencia, estabilidad y durabilidad estructurales, iluminación, calefacción y ventilación suficientes; implica una infraestructura básica adecuada que incluya servicios de abastecimiento de agua, saneamiento y eliminación de desechos, factores apropiados de calidad del medio ambiente y relacionados con la salud y un emplazamiento adecuado, además de acceso al trabajo y a los servicios básicos; todo ello a un costo razonable. [6]

De acuerdo con autores como Mercado, Ortega, Estrada y Luna, la interacción del hombre con su vivienda influye en el bienestar, en la salud física y psicológica de sus moradores y, por ende, en su calidad de vida. Sin embargo, definir el concepto de calidad de vida en relación con la vivienda resulta casi imposible si no se revisa holísticamente. Cuando se habla de Calidad de Vida suele hacerse referencia a felicidad, satisfacción y bienestar. Sin embargo, no debe olvidarse que las necesidades y expectativas de los seres humanos son definidas culturalmente en un tiempo, lugar y sociedad dados. [8]

La Calidad de Vida, vinculada a la vivienda, corresponde a la “sumatoria ponderada de factores internos y externos de la vivienda, objetivos y subjetivos que integran la vida de los seres humanos”. Una vez hecha la suma, ésta es un posible resultado medible de calidad de vida”. [8]

Ahora bien, se puede sostener que mejorar la calidad de vida implicaría necesariamente superar las condiciones de pobreza de las familias beneficiarias de estos programas. Al respecto, es recomendable detenerse y preguntarse si efectivamente estas soluciones habitacionales contribuyen a superar la pobreza, esa pobreza actual transformada con el nuevo sistema económico o si en definitiva, esta nueva pobreza “urbana” que según Tironi está “espacialmente ubicada” en conjuntos o villas de viviendas sociales, efectivamente es inherente a este tipo de soluciones habitacionales.

El propósito central de este trabajo apuntaba a conocer y describir la calidad de vida de las familias beneficiarias de los programas, caracterizando además los cambios de las condiciones físicas antes y después de obtener las actuales viviendas, así como también explorar la segregación espacial percibida por estas familias.

Los resultados que se presentan derivan de un estudio de carácter exploratorio-descriptivo. La información fue proporcionada directamente por las familias beneficiarias (a través del o la jefe(a) de hogar y/o adulto responsable) y de documentos existentes acerca de estas familias (Ficha Cas II y otros). Las técnicas empleadas fueron a) Entrevista Estructurada, b) Preguntas Abiertas y c) Análisis Documental, para extraer la información requerida de los documentos/instrumentos indicados previamente.

Respecto de la población estudiada, ésta correspondió a familias asignatarias y residentes de viviendas de los programas FSV y VSDsD, de la provincia de Concepción, del año 2003 a junio de 2004.

Se contó con una base muestral que individualiza a cada una de las familias beneficiarias de estos conjuntos (desde el año 2001), lo que permitió realizar una selección aleatoria de ellas.

La muestra estuvo constituida por 136 familias beneficiarias de los dos nuevos programas VSDsD y FSV, de las comunas de Coronel, San Pedro, Hualqui y Lota, todas comunas de la provincia de Concepción en la Región del Bío Bío.

## RESUMEN DE RESULTADOS Y CONCLUSIONES

### I.- Antecedentes Generales de la Población en Estudio

Las personas encuestadas en su mayoría fueron mujeres (86%: 114 mujeres). Esto quizás se deba al hecho que las entrevistas fueron realizadas en los propios domicilios de las familias y en horarios "laborales".

Con relación al estado civil del encuestado(a), en su mayoría corresponde a mujeres casadas (61%) y solteras (30%), sólo un 5% corresponde a mujeres separadas y un 4% a viudas. Sus edades fluctúan principalmente entre los 31 y 60 años, el 57% se encuentra en este rango de edad, y un 39% tiene entre 19 y 30 años.

En cuanto al tipo de actividad que desempeña la población encuestada, un alto porcentaje declara ser dueña de casa (56%) y un 34% desempeñarse como trabajador(a) independiente. La actividad de la pareja del encuestado(a) resultó ser, en un 70%, trabajador(a) dependiente y un 13% trabajador independiente.

Las cifras de cesantía y/o la desocupación son inferiores al 7% tanto entre las personas encuestadas como entre sus parejas.

Respecto del ingreso, la mitad de las personas encuestadas no percibe ingreso mensual, lo que se vincula al hecho que la mayor parte de éstas corresponde a dueñas de casa que contestaron las entrevistas. Un 53% no percibe ingresos y un 30% presentó un ingreso mensual inferior a 100,000 pesos chilenos<sup>3</sup>.

### II.- Calidad de vida de las Familias beneficiarias de Viviendas Sociales sin Deuda

Considerando la Calidad de Vida como la "sumatoria ponderada de factores internos y externos de la vivienda, objetivos y subjetivos que integran la vida de los seres humanos", es posible obtener un resultado medible de calidad de vida. Esta medición se expone a continuación y a partir de un esquema que ayuda a comprender su medición:

---

<sup>3</sup> Un dólar americano equivale a 518.4 pesos chilenos, entonces esta cantidad son \$ 194.61 USD.



### 1.- CAMPO FÍSICO

#### 1.a. ACCESO DE Y HACIA LA VIVIENDA

#### 1.b.- CALIDAD DE VIVIENDA

Lo Objetivo  
Recorrido locomoción colectiva.  
(3)

Lo Subjetivo  
Percepción del acceso a locomoción colectiva.  
(3)

Lo Objetivo  
Normativa de construcción, diseño de la vivienda y barrio.  
(2)

Lo Subjetivo  
Apreciación respecto a la existencia de problemas en la vivienda y la intensidad de éstos. (2)

### 2.- CAMPO NATURAL (SEGREGACIÓN SOCIOESPACIAL)

#### 2.a.- SALUBRIDAD EN EL BARRIO

#### 2.b.- PROBLEMAS DE ACÚSTICA

Lo Objetivo  
Retiro de basura por parte de municipalidad.  
(1)

Lo Subjetivo  
Apreciación respecto a limpieza en el barrio. Disposición de las basuras.  
(1)

Lo Objetivo  
Aislamiento acústico de acuerdo a la normativa.  
(3)

Lo Subjetivo  
Percepción de privacidad; molestia por ruidos/sonidos de un cuarto a otro.  
(3)

### 3.- CAMPO SOCIOCULTURAL (CAPITAL SOCIAL)

#### 3.a.- ACCESO A ACTIVIDADES CULTURALES

#### 3.-b.-PARTICIPACIÓN COMUNITARIA

Lo Objetivo  
Existencia en el barrio de lugares (teatro, cine, etc.) donde se desarrollan actividades culturales. (3)

Lo Subjetivo  
Percepción de la distancia a lugares donde se desarrollan actividades culturales. (3)

Lo Objetivo  
Existencia de grupos/organizaciones funcionales y territoriales en la comunidad. (2)

Lo Subjetivo  
Participación de las familias beneficiarias en grupos de la comunidad. (3)

### 4.- CAMPO HUMANO

- \* PROBLEMAS SOCIALES EN EL BARRIO
- \* SEGURIDAD CIUDADANA
- \* ACCESO A ESPACIOS DE RECREACIÓN Y SERVICIOS
- \* BIENESTAR / FELICIDAD

Lo Objetivo  
Datos comunales (mapas sectoriales): índice de consumo de alcohol y drogas en la comuna. Sector incorporado en plan cuadrante/comuna segura  
\* Existencia en el barrio de espacios de recreación y servicios.  
(2)

Lo Subjetivo  
\* apreciación respecto de problemas sociales en el barrio.  
\* Percepción del resguardo policial y atención de carabineros.  
\* apreciación respecto de los espacios y el uso de éstos por parte de las familias. (2)

Lo Objetivo  
Nivel socioeconómico.  
(2)

Lo Subjetivo  
Apreciación respecto al Bienestar / Felicidad.  
(3)

A partir del esquema anterior, se establece la forma en que se realizó la medición de la calidad de vida que presentan las familias estudiadas, incorporando elementos del sistema de vivienda y de barrio, de acuerdo con lo señalado por E. Haramoto, donde ocurren las interacciones de sus habitantes y partir de las cuales es posible conocer sus propias apreciaciones sobre su calidad de vida.

De esta manera, y realizando un análisis por “campo” y estimando, por una parte, que dichos campos son transversales a los sistemas de vivienda y barrio, y por otra, considerando lo concreto o existente (lo exigible por normativa) y la apreciación respecto de la existencia o inexistencia de algunos elementos que conforman estos sistemas, se puede señalar lo siguiente:

## 1.- APRECIACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA POR CAMPO

### 1.-.- Campo Físico

#### a.- Acceso de y hacia la vivienda

a.1.- Al respecto, y como formas de contextualizar es necesario señalar que en todos los conjuntos estudiados hay al menos un recorrido de locomoción colectiva. En los conjuntos de las comunas de Hualqui, San Pedro y Coronel se toma un transporte público que realiza sus recorridos por el sector; no así en Lota, donde el transporte público llega cerca del conjunto pero no a éste propiamente. Tampoco se cuenta con el recorrido establecido de “colectivos”, éstos sólo ingresan al sector cuando hay personas que están dispuestas a pagar una tarifa adicional.

a.2.- La variable está vinculada a la percepción que tienen los beneficiarios respecto al acceso a estos medios de transporte. En general, más de la mitad de las familias manifiesta que el barrio “no tiene buena locomoción” y además se sienten lejos de sus actividades habituales. El tener buen o mal desplazamiento no significa para ellos necesariamente tener o no tener acceso a ésta, ya que un porcentaje importante de ellos, declaró tener fácil acceso a movilidad colectiva, no obstante también un segmento cercano a la mitad manifestó “tener poca o ninguna facilidad” de acceso a ella.

Asimismo, existe diferencia entre las apreciaciones de los beneficiarios de un programa y otro, siendo las familias del programa VSDsD las que reconocen ampliamente contar con fácil acceso a la transportación colectiva, más que los beneficiarios del programa FSV. Los beneficiarios de los conjuntos de Lota y Hualqui (VSDsD) manifiestan tener fácil acceso a la locomoción colectiva, esto, a pesar de ser conjuntos ubicados en las lejanías del centro urbano. Por su parte, los beneficiarios residentes en las comuna de San Pedro y Coronel (FSV) expresan mayor dificultad para acceder a este transporte.

Las aseveraciones anteriores son los primeros indicios de cómo los beneficiarios se perciben “lejos”, segregados, alejados de sus actividades cotidianas como es el trabajo y el estudio.

a.3.- Cada conjunto tiene distintas características de acceso a las viviendas y al estado de calles y/o pasajes y aceras. Los conjuntos de San Pedro y Coronel evidencian mal estado en estas vías. Los beneficiarios manifiestan tener problemas de acceso principalmente debido a la falta o mal estado de aceras, así como desgaste prematuro de pavimento en calles y pasajes.

Independiente de lo anterior, las familias manifiestan satisfacción con las condiciones físicas de “acceso a la vivienda” (tabla 1).

**Tabla 1. Nivel de Satisfacción con condiciones físicas de acceso a la vivienda por Programa Habitacional.**

<b>Satisfacción con condiciones físicas de acceso a la vivienda</b>	<b>VSDsD (%)</b>	<b>FSV (%)</b>	<b>TOTAL (%)</b>
Mucha insatisfacción/desacuerdo	0	6.1	2.5
Insatisfacción/Desacuerdo	8.6	16.3	11.6
Satisfacción/Acuerdo	42.9	55.1	47.5
Mucha satisfacción/acuerdo	48.6	22.4	38.3
Total(*)	100% (71)	100% (51)	100% (122)

\* No se consideran casos, no contesta, no corresponde.

#### b.- Calidad de la vivienda

b.1.- La construcción de estas viviendas se rige, como lo mencionáramos anteriormente, por fundamentos legales como la Ley General de Urbanismo y Construcción y la Ordenanza General de Urbanismo y Construcciones. El hecho de haber sido recibidas y entregadas significa que cumplían con las especificaciones técnicas requeridas, en lo que respecta a las exigencias para cumplir con el estándar mínimo exigido para recintos habitacionales. En este sentido, se espera que cuenten con aislamiento térmico y acústico exigido, los metrajes contratados, la cantidad de centros de luz por habitación, entre otras. Las viviendas son recibidas técnicamente por profesionales del SERVIU y Dirección de Obras Municipales, a partir de lo cual se estima que éstas cumplen con las exigencias constructivas mínimas y legales.

b.2.- La percepción de los beneficiarios respecto a la existencia de problemas físicos al interior de la vivienda es más bien positiva, manifiestan tener pocos problemas, y que éstos son de carácter más bien leve o muy leve. Las apreciaciones respecto al frío o calor excesivo, están vinculadas a la variable aislamiento térmico, que fue uno de los aspectos que las familias señalaron presentar mayores problemas, junto con la existencia de filtraciones de agua de lluvia.

#### c.- Espacio Físico Habitable

c.1.- Las familias beneficiarias principalmente del programa VSDsD presentan mayor insatisfacción con espacio físico habitable que las beneficiarias del FSV. Una de las características de este último programa tiene relación con la posibilidad de realizar una ampliación en el corto plazo, entregándoseles el proyecto de ampliación y cancelación de los derechos de ampliación en el municipio.

La opinión general que tienen las familias respecto del espacio físico habitable es negativa al vincular el espacio a las necesidades del grupo familiar, pues la mayoría de los entrevistados señaló que el espacio físico no es suficiente para sus necesidades considerando el número de integrantes. Existe insatisfacción respecto de las “condiciones de espacio y comodidad” de la vivienda, (48.5% de las respuestas) insatisfacción que es mayor en las familias beneficiarias del programa VSDsD (sobre 55%) respecto de las del programa FSV (38%) (tabla 2). Las familias encuestadas, en promedio, están conformadas por 4 personas, presentando un promedio de 2 hijos menores de 18 años, no obstante un 27.9% de las familias están conformadas por 5 a 8 integrantes.

**Tabla 2. Satisfacción con el espacio y comodidad de la vivienda, por Programa Habitacional.**

Satisfacción con tamaño y comodidad de la vivienda	Programa Habitacional		
	VSDsD (%)	FSV (%)	TOTAL (%)
Muy satisfecho	19.5	24.5	21.5
Satisfecho	24.7	37.7	30.0
Insatisfecho	46.8	34.0	41.5
Muy Insatisfecho	9.1	3.8	6.9
Total	100% (77)	100% (53)	100% (130)

Con esta información es factible señalar que en general las familias evalúan de forma regular el espacio físico habitable, considerando que el acceso a la vivienda es menos expedito y respecto a las condiciones de la vivienda en general, el mayor nivel de insatisfacción se vincula con el espacio físico habitable, estimando que éste no es suficiente para cubrir las necesidades de espacio de su grupo familiar.

Este factor, vinculado esencialmente al tamaño de la vivienda, es una de las modificaciones que actualmente la política habitacional propone para salvaguardar la dinámica de las familias. A partir de 2007, las viviendas tendrán mayor espacio físico y deberán considerar como mínimo 2 dormitorios, además será igualmente ampliable. Con esta modificación, la política habitacional se está acercando a los estándares de calidad en lo referido a la cantidad de metros cuadrados por persona; los estudios [9] señalan que para que una persona pueda desarrollarse normalmente y no generar comportamientos patológicos, debe contar con un espacio mínimo de 12 m<sup>2</sup> y, actualmente, las viviendas de los programas en cuestión otorgan 6 a 7 m<sup>2</sup> por persona.

## 2.- Campo Natural

2.1.- La calidad de vida también tiene que ver con un tema estético y salubre, un barrio sin basura, un barrio limpio genera mayor agrado por habitarlo y pertenecer a él. En este sentido, estas familias reconocen contar con un sistema de extracción y retiro de basuras, y que los vecinos se preocupan de recolectarla a tiempo; sin embargo, igualmente reconocen despreocupación por este aspecto en algunos sectores de su barrio.

2.2.- En cuanto a la contaminación acústica, es necesario señalar que las características técnicas de las viviendas, según el proyecto, no cuentan con material de aislamiento acústico, la normatividad no lo exige, sólo debe haber aislamiento en la techumbre. En general, el grado de malestar respecto a esta variable es mínimo, las familias reconocen que al interior de su vivienda se escuchan los sonidos de un cuarto a otro y también los ruidos del exterior, pero no les provoca mayor malestar. En todo caso, para los beneficiarios del programa FSV el malestar es mayor al que sienten los beneficiarios de VSDsD (54.5% vs. 37.6%). Lo anterior potencia una calidad de vida desmejorada, pues el hecho de saber que los ruidos se escuchan de un cuarto a otro o hacia el exterior, puede limitar la realización de acciones o actos de carácter íntimo, así, disminuye la libertad de acción de la familia en sus viviendas.

Asimismo, en este campo se puede hacer mención a la “segregación socio-espacial de las familias”, y que da cuenta de la separación de estos conjuntos del resto de la “ciudad”, del “centro urbano”, considerando éste no sólo como centro comercial, sino más bien como aquel lugar donde existe la posibilidad de contar con acceso a los servicios de uso básico y cotidiano de las familias, que no las obliguen a desplazarse grandes

distancias para poder acceder al colegio, lugar de trabajo, los centros de salud y comunitarios.

Al respecto, las familias manifiestan sentirse lejos de los servicios de la comuna, alejados del comercio y otras oficinas donde desarrollan trámite familiares (70%). De igual forma, casi la totalidad de las familias afirma que la ubicación de los conjuntos donde residen están alejados de otros instalados por inmobiliarias privadas, lo cual deja de manifiesto que tampoco existe una integración física de su barrio, sino más bien se encuentran segregados de la ciudad, fuera del casco urbano en el cual desarrollaban sus vidas anteriormente a esta solución habitacional.

Al solicitar una evaluación respecto a cómo perciben estas distancias a los servicios cotidianos, existe un porcentaje mayoritario (70%) que califica negativamente esta situación;<sup>4</sup> comparativamente por programa habitacional, son las familias beneficiadas con VSDsD quienes concentran porcentajes más altos en estas calificaciones (76%), sólo un 11 % la evalúa como regular (nota 4), a diferencia de los beneficiarios del FSV que evalúan con esta misma nota en un 20% y sólo un 48% califica esta integración con nota inferior a 3 (véase tabla 3 ).

**Tabla 3. Evaluación general de la integración socio espacial por Programa Habitacional**

Evaluación de la integración (NOTA)	Programa Habitacional		
	VSDsD (%)	FSV (%)	TOTAL (%)
1	33.3	36.4	36.3
2	23.0	7.2	7.2
3	20.5	25.5	25.4
4	11.5	20.0	20.0
5	3.8	5.4	5.4
6	7.6	3.6	3,6
7	0	1,8	1,8
Total	100% (78)	100% (55)	100% (133)

### 3.- Campo Sociocultural

En este campo, las familias informaron respecto al acceso que tienen a actividades culturales y su participación a nivel comunitario.

3.1.- En cuanto al acceso a espacios y actividades culturales: en el nuevo barrio no existen locales donde se desarrollen actividades culturales y los espacios (áreas verdes), en los que podrían desarrollar este tipo de actividades, son calificados como insuficientes para la cantidad de familias que viven en el conjunto, considerando además que dichos espacios también son utilizados por familias de sectores aledaños al conjunto.

<sup>4</sup> Rodríguez, Alfredo & Sugranyes, Ana, op. Cit. p. 7. " Habitat International Coalition (HIC) desarrolló una herramienta de monitoreo que identifica catorce elementos constitutivos del derecho humano a la vivienda y que se desprenden de las obligaciones que los estados contrajeron al ratificar diferentes tratados internacionales y otras leyes. Estos elementos son: seguridad de tenencia, bienes y servicios, accesibilidad económica, habitabilidad, accesibilidad física, ubicación, tradiciones culturales, libertad frente a posibles desalojos, información, capacitación, participación y libertad de expresión, realojamiento, ambiente saludable, seguridad y privacidad".

3.2.- Existe un bajo grado de participación comunitaria de las familias en grupos u organizaciones de la comunidad. Este hecho puede estar asociado a la “juventud” del conjunto, lo que incide en el grado de desconocimiento respecto de sus vecinos, situación mas evidente en los conjuntos del programa VSDsD, por tratarse de familias que postularon individualmente y sin ninguna vinculación entre ellas.

#### 4.- Campo Humano

4.1.- Respecto de la presencia de problemas sociales en el barrio se consultó prioritariamente por el alcoholismo y la drogadicción como las problemáticas sociales más reconocidas. En general, para los entrevistados no es algo habitual en la vía pública aunque no desconocen que esté presente en sus barrios. En consecuencia, no es una preocupación por ahora para las familias, lo cual da cuenta de un barrio más bien tranquilo, factor que repercute en una mejor calidad de vida.

4.3.- En relación con la seguridad ciudadana en el barrio, las familias estiman que regularmente existe resguardo policial en el barrio; no obstante, manifiestan cierto grado de insatisfacción por la falta de resguardo en los espacios de recreación.

4.4.- En lo relativo al acceso a espacios de recreación y servicios, las familias reconocen la existencia de los espacios destinados a la recreación, y más de la mitad de ellas los utilizan con regularidad. Esto permite señalar que los requerimientos exigidos por el MINVU en estos programas, referido a la obligatoriedad de implementar espacios de recreación en conjuntos de viviendas sociales, es una necesidad fundamentada, pues el reconocimiento de los espacios, y sobre todo la utilización de éstos va en apoyo a fomentar la calidad de vida de las familias.

4.5.- En torno a la apreciación respecto del bienestar, se consultó el sistema vivienda, el sistema barrio y el entorno, frente a lo que las familias manifiestan que la actual vivienda les permite llevar una vida satisfactoria, y se sienten “muy felices” de vivir en el barrio (tabla 4).

**Tabla 4. Satisfacción de vivir en barrio y vivienda.**

<b>Satisfacción de vivir en este barrio lo hace sentir:</b>	<b>Total (%)</b>
Muy feliz	51.4%
Algo feliz	38.0%
Poco feliz	8.2%
Nada feliz	2.2%
Total	100% (143)
<b>Satisfacción por habitar esta vivienda es:</b>	<b>Total (%)</b>
Muy alta	40.7%
Alta en parte	32.0%
Ni alta ni baja	15.6%
Algo baja	5.2%
Muy baja	1.4%
Total	100 %

#### III.- Condiciones de vida antes y después de la solución habitacional

A partir de la apreciación realizada por las familias fue posible establecer una aproximación comparativa entre la situación o condiciones de vida vinculadas a la vivienda anterior y actual, con respecto a diversos elementos, algunos ya considerados

en el ámbito físico, como condiciones de la vivienda en general y el entorno; asimismo, en el ámbito más particular, a la apreciación familiar de su situación socioeconómica (autodefinición), y en el ámbito más vinculado a la tranquilidad (salud mental) como son la seguridad ciudadana y el uso de espacios de recreación.

a.- Respecto de la calidad de la vivienda y las condiciones del entorno, la apreciación de las familias es que en sus barrios anteriores el estado de calles, pasajes y veredas era bueno, esto frente a la situación actual, donde estiman que el estado de calles, pasajes y veredas no es adecuado o no cuentan con ellos;<sup>5</sup> principalmente, al hablar de las veredas que, según la normativa, no es necesario construirlas aledañas a pasajes (sólo las calles tienen veredas), por lo que, a pesar de cumplirse el reglamento al respecto, éste es insuficiente al momento de conocer las apreciaciones de las personas que residen en pasajes. Las disposiciones fundamentan el hecho de no construir veredas en pasajes, principalmente por el espacio existente y la posibilidad cierta de que éstas son utilizadas para el tránsito de vehículos, con lo cual se dañan y terminan por desaparecer (consulta efectuada a directivos técnicos del SERVIU).

Ahora bien, cuando se habla de este tipo de conjuntos, cuyos sujetos de atención presentan situación socioeconómica bajo la línea de pobreza, y, por ende, se podría deducir que no cuentan con vehículos, quizás las normas debieran analizar el tema y reconocer que para las familias el hecho de contar con estas veredas, es importante.

Por otra parte, las familias estiman que el sistema de evacuación del agua de lluvia es más adecuado en el nuevo conjunto, notándolo en el hecho de no tener inundaciones en su barrio, como ocurría en su vivienda anterior.

De esta manera y en términos generales, se puede señalar que el nivel de satisfacción con la vivienda y barrio actual es mayor respecto del anterior, y son las familias beneficiarias del programa FSV, quienes presentaron un cambio más relevante, reflejado en una notable disminución en el nivel de insatisfacción.

b.- En cuanto a la autodefinición de la situación socioeconómica, las familias estiman que esta situación no ha variado radicalmente y que es similar a la situación anterior, esto es, reconocen contar con una mejor vivienda, pero en definitiva continúan teniendo la misma situación socioeconómica que antes, incluso algunos reconocen que han adquirido mayores responsabilidades económicas por costos en servicios y traslados al trabajo, lo que antes no existía o era menor (tabla 5).

**Tabla 5, Situación socioeconómica actual vs. Anterior,**

Situación	Sí	No	Más o menos	Total (%)
Su situación socioeconómica familiar era muy mala antes de tener esta casa	35.8%	32.1%	32.1%	134 (100%)
Actualmente tienen la misma situación s.e. que antes de tener esta vivienda	36.8%	44.3%	18.8%	133 (100%)
Actualmente tienen una situación s.e. bastante buena (no les ha faltado).	31.5%	27.8%	40.6%	133 (100%)

c.- En general, las apreciaciones sobre seguridad ciudadana no han variado notablemente entre una situación y otra, considerando que igualmente han debido llamar a los carabineros en caso de algún problema en el barrio y que éstos, a diferencia de la situación anterior, se demoran más en llegar al nuevo conjunto. Esta situación puede estar relacionada con la ubicación del conjunto, lo que genera en las familias mayor

<sup>5</sup> (Acera: espacio por donde transitan los peatones; Vereda: franja pavimentada para el tránsito de peatones)

preocupación e inseguridad. Al contrastar estos antecedentes con algunas de las comisarías de las comunas abordadas, informan que la implementación del plan cuadrante incorpora a estos conjuntos en sus territorios a vigilar, pero que a veces por la distancia de éstos, la respuesta es más lenta. Como señala el sociólogo Francisco Sabatini, en estos conjuntos aumenta la delincuencia principalmente por un tema de ubicación espacial, es decir, por ser conjuntos segregados el nivel de inseguridad ciudadana es mayor.

d.- El uso de espacios de recreación actual y anterior, como ya se ha señalado, en la normativa existente se exige que en los conjuntos construidos en el marco de los programas VSDsD y FSV se instale un espacio dedicado a la recreación, ya sea juegos infantiles, multicanchas y áreas verdes, entre otros, por lo que en todos estos conjuntos existe al menos un espacio ofertado para recrearse. Al respecto, las familias manifestaron usar hoy más los espacios y con mayor frecuencia que en el barrio anterior, lo cual deja de manifiesto que además tienen alguna oportunidad de encuentro comunitario, donde los vecinos se conocen o reconocen. En todo caso, declaran que estos espacios son insuficientes para la cantidad de familias que los usan.

Este uso inicial podría estar vinculado al hecho de que las familias aún llevan poco tiempo viviendo en el barrio y todavía los espacios están bien cuidados y seguros, pues al pasar los años, en otros barrios en general, estos espacios se han transformado en lugares poco frecuentados debido a la poca conservación y la menor seguridad de los mismos, por el uso que dan otros grupos de personas. Así lo reafirma el trabajo realizado por las SEREMI<sup>6</sup> de vivienda para seleccionar los barrios más dañados socialmente, y donde se implementa el programa "Vivo mi barrio" que, entre sus objetivos, persigue recuperar estos espacios y terminar con la estigmatización de la que son objeto.

#### IV.- Nivel de Focalización de los programas VSDsD y FSV

Este estudio también tuvo como finalidad explorar el nivel de focalización de estos programas, esto es, que las familias beneficiarias cumplan con los requisitos formales que el ministerio solicita para ser sujetas de atención de la política habitacional y cómo estas condiciones se expresan en su actual situación. Como requisito central se estimó pertinente conocer su situación socioeconómica al momento de solicitar, la cual correspondía a familias que se encontraban con puntajes CAS<sup>7</sup> bajo la línea de pobreza. El NSE<sup>8</sup> actual se midió a través del ingreso, el tipo de actividad, previsión y subsidio estatal, entendiendo que las personas que cuentan con algún subsidio del Estado están catalogadas como personas en condiciones de pobreza. En general, los beneficiarios no presentan ingresos propios, (52%), no obstante, un porcentaje similar de las parejas son las que presenta ingresos mensuales, alcanzando un 66.5%, concentrándose en los ingresos que van de un rango superior a 100 mil y hasta 200 mil pesos mensuales<sup>9</sup>. Respecto de los hijos mayores, éstos en su mayoría no reciben ingresos, principalmente por tener la calidad de estudiantes. En cuanto a los subsidios y/o pensiones, la mayor parte de la población entrevistada percibe el subsidio único familiar.

---

<sup>6</sup> Secretarías Regionales Ministeriales.

<sup>7</sup> La ficha CAS, es un instrumento de focalización de programas sociales, para la planificación social a nivel local. Se utiliza para ordenar a los postulantes de los programas sociales que el Estado destina para la población de escasos recursos. Está basado en un modelo estadístico-matemático, indica el nivel de carencia de las familias y es aplicada por vivienda, pero el puntaje es calculado por familia y se obtiene de la suma ponderada de cada variable agrupada en factores (vivienda, educación, ocupación e ingresos y patrimonio).

<sup>8</sup> El NSE es el estudio que presenta la información socio-demográfica del país y se obtiene de las siguientes variables: educación y ocupación del jefe de hogar, apariencia general de la vivienda (según patrones preestablecidos), número de baños en el interior de la vivienda, tenencia de lavadora y refrigeradora en buen estado, servicio doméstico y número de miembros en el hogar, dando la estimación del indicador del nivel socioeconómico de los hogares.

<sup>9</sup> Un rango de \$ 194.61 USD a \$ 389.22 USD.

Para contrastar esta información se estimó necesario conocer, además, la existencia de mejoras y ampliaciones realizadas por las familias, como forma de evaluar si su situación anterior se reflejaba en la actual o reciente (pues habitan sus viviendas hace menos de 2 años), considerando que este esfuerzo podía ser producto de ahorros, préstamos o poseer una capacidad económica solvente desde antes de obtener la vivienda. Al respecto, se pudo determinar que en general las familias no han realizado ampliaciones o han intervenido mayormente en sus viviendas, y los que sí lo han hecho corresponden al grupo de familias de VSDsD (conjunto de Hualqui) que se adjudicó un proyecto de ampliación, utilizando recursos externos para solventar dicho gasto. Estas ampliaciones son utilizadas en mayor proporción como dormitorios, comedor y cocina, lo cual deja entrever que el hecho de contar sólo con un dormitorio es totalmente insuficiente para las familias. Al vincular esta variable con la del espacio físico habitable, es considerable la necesidad explícita de las familias de ampliar sus viviendas, y en general declaran estar insatisfechas con el espacio. Ahora bien, durante el año 2006 se han anunciado nuevas modificaciones a la política habitacional, en relación con el aumento del número de dormitorios en viviendas del programa FSV, así como modalidades de subsidios a la ampliación y mejoramiento de viviendas, lo que es bastante atingente y responde a la demanda identificada en los resultados expuestos.

Otro aspecto a partir del cual se intentó un acercamiento a la variable focalización, fue conocer si los mismos beneficiarios se consideran sujetos de atención de la política habitacional, esto es, su apreciación respecto de “ser pobres”, frente a lo que sus respuestas indican que hoy se declaran “no pobres” o “menos pobres” que antes. Esto además, permite señalar que, en alguna medida, la situación habitacional actual introduce un factor importante para esta autovaloración, considerando que sus apreciaciones más generales apuntan a que la vivienda les permite mayor estabilidad económica e independencia, entre otras. Esto último posibilita sostener que el hecho de tener la casa “propia” les reporta mayor seguridad, siendo ésta una variable de peso frente a los otros aspectos, como el aumento de gastos en pasajes, segregación socio-espacial y otras que definieron como más bien negativas o desmejoradas, por lo cual manifiestan, en definitiva, sentir mayor felicidad y bienestar (tabla 6).

**Tabla 6. Percepción respecto a Condición de pobreza.**

<b>En su opinión</b>	<b>No (%)</b>	<b>Más o menos (%)</b>	<b>Sí (%)</b>	<b>Total</b>
¿Se consideraba "pobre" antes de obtener esta casa?	35.4	13.1%	51.5%	(130) 100%
¿Y actualmente se considera "pobre"?	55.8	23.3%	20.9%	(129) 100%

Posteriormente, es necesario destacar que en general, a pesar de que las familias manifiestan estar satisfechas con su nueva situación y experimentan mayor seguridad económica (con el hecho de haber obtenido una vivienda propia), los resultados permiten aseverar que la satisfacción es más bien con la vivienda, y no con el barrio y entorno general. Esto, porque una de las variables que cruza la calidad de vida tiene que ver con la “segregación socio-espacial” que experimentan las familias, la cual les genera dificultades en diversos ámbitos, pues la ubicación del conjunto les complica el acceso a los lugares de trabajo, servicios de salud, de educación, oficinas públicas de uso regular (pago de cuentas, municipio, etc.), centros comerciales, además de la lejanía de sus seres queridos y amistades anteriores, lo que provoca desconfianza y aprensión al relacionarse con vecinos y generar vínculos en el nuevo barrio. Esto dificulta una mejora en la calidad de vida, en tanto que se evidencia una mejoría en las condiciones físicas de vida (principalmente en términos de contar con algo propio y la estabilidad económica), pero no de aspectos de tipo emocional y de desarrollo comunitario, que son elementos igualmente relevantes al hablar de calidad de vida.

Así, cabe preguntarse qué pasará en el largo plazo, ocurrirá lo que se está evidenciando en algunos conjuntos de largo tiempo, donde las familias están dejando sus viviendas porque el barrio se volvió cada vez más inseguro, donde la desconfianza reinó entre los vecinos, impidiéndoles generar lazos estratégicos en pro de mejorar sus condiciones de barrio, además de ser estigmatizados y discriminados por vivir en el sector y, finalmente, sus aspiraciones o expectativas de la casa propia se “desvanecieron”. Esto ha estado ocurriendo, y por ello la política habitacional está incorporando en sus lineamientos, la implementación del programa de recuperación de 200 barrios (Programa: “Vivo mi barrio”), se está incentivando la compra de viviendas construidas o usadas, se están ofreciendo subsidios a la localización; esto deja entrever que existe un reconocimiento de responsabilidades por parte del Ministerio de Vivienda, en términos de reconocer que la política habitacional potencia la segregación socio-espacial.

Finalmente y como una forma de no plasmar visiones fatalistas o pesimistas al respecto, se propone la incorporación de una reglamentación vinculada a la construcción de barrios, no sólo de viviendas, sino de barrios, donde se implementen acciones orientadas a la comunidad, a formar barrios, a generar espacios de encuentro entre los vecinos, a generar espacios para “mirarse mutuamente”, donde la gente se conozca y se reconozca, donde se evidencien confianza, cooperación, solidaridad, ... Si bien es cierto que existen iniciativas y programas vinculados al Ministerio, éste debiera ser un imperativo de calidad, es decir, que sea exigible en todos los conjuntos donde se construyan viviendas para la población más desprotegida socialmente, y no sólo durante el proceso de construcción de viviendas, sino que posterior a la entrega de éstas, dejando en las familias capacidades instaladas para que puedan hacer uso efectivo de las redes de apoyo a la comunidad.

En este sentido el rol del Trabajo Social es clave y de hecho, es casi insustituible, ya que la mirada social, no asistencial, permite trabajar con las familias considerándolas como actores y gestoras de sus historias, la preparación académica, teórico-práctica le permite al trabajador o trabajadora social mantener un vínculo profesional más cercano a los grupos, familias e individuos como tales. Con esto se quiere explicitar la relevancia que tiene el trabajo con familias y barrios, para potenciar sus capacidades, de manera que pueda, asimismo, potenciarse su movilidad social.

## REFERENCIAS

[1] Moyano, E. (1994). *Satisfacción con la vivienda en conjuntos de cooperativas y su relación con variables del mesosistema*, Boletín INVI (Instituto de la vivienda), Universidad de Chile.

[2] Ministerio de Vivienda y Urbanismo (2002). *Segunda Fase Sistema de Medición de Satisfacción Beneficiarios Vivienda Básica 1999-2000*, División Técnica de Estudios Habitacionales, Santiago de Chile.

[3] Fadda, Jirón y Jadue (1999). *La objetividad y subjetividad del concepto de Calidad de Vida*, Ponencia 6º Encuentro Científico sobre “Medio ambiente: Mejor Calidad de Vida”, CIPMA, Santiago de Chile.

[4] Tironi, Manuel (2003). *Nueva Pobreza Urbana: Vivienda y Capital Social en Santiago de Chile, 1985-2001*, PREDES.

[5] Bravo Heitmann, Luis; Martínez Corbella, Carlos (1993). *Chile: 50 años de vivienda social, 1943 – 1993*, Universidad de Valparaíso.

[6] INVI-SIV (2006). *Concepto de Vivienda social*, propuesta núm. 346.

[7] Sepúlveda Ocampo, R. (2004). *Integralidad e Intersectorialidad, ejes claves en la producción del hábitat. Reflexiones a partir de la experiencia chilena*, Boletín INVI, Universidad de Chile, 50.

[8] Guevara Marínez, Javier (2003). *Los cambios físicos y sociales de la vivienda popular en Latinoamérica*, UPAEP, México.

[9] Harrison Ogalde, Francisco (1993). *Espacio Construido y Comportamiento, Chile: 50 años de vivienda social, 1943-1993*, U. de Valparaíso, Chile.

## BIBLIOGRAFÍA

CYTED – HABITED (2003). *Bibliografía en Vivienda Social en Ibero América*, Santiago de Chile.

Fernández, Arturo, & Rozas, Margarita (1992). *Trabajo Social y Políticas Sociales*, Editorial Humanitas. Buenos Aires, Argentina.

Fundación para la Superación de la Pobreza (2000). *Programa Servicio País*, Documento de Trabajo, Chile.

Martínez Corbella, Carlos (2001). *La vivienda de interés social. Conceptos y características de un nuevo tipo de arquitectura*, Universidad de Valparaíso.

Ministerio de Vivienda y Urbanismo (2004). *El déficit habitacional en Chile, División Técnica de Estudios Habitacionales*. Santiago.

Ramírez, R. (2002). *Evaluación Social de políticas y programas de vivienda: un análisis de la contribución de la vivienda a la reducción de la pobreza urbana*, Boletín INVI, 45, Universidad de Chile.

Ravinet, Jaime (2004). *La política habitacional Chilena: alternativas de acceso a la vivienda para las familias más pobres*, Boletín INVI, Universidad de Chile, 50.

Rodríguez, Alfredo & Sugranyes, Ana (2002). *Impacto Social y Urbano del stock de viviendas sociales en Chile*, Revista Universidad Autónoma de México.

Rosenblüth (2005). “Déficit habitacional y calidad de vida”, Artículo Semanario “Siete más siete.

Sepúlveda Ocampo, R. (2004). *Integralidad e Intersectorialidad, ejes claves en la producción del hábitat. Reflexiones a partir de la experiencia chilena*, Boletín INVI, Universidad de Chile, 50.

Toro, A., Jirón, P., Goldsack, L. (2003). *Análisis de los factores de calidad habitacional en el diseño de las viviendas sociales en Chile*, Boletín INVI, Universidad de Chile, 46.

Universidad de Chile (1999). *Evaluación del programa de vivienda progresiva rural en Chile: su operatoria, impacto y satisfacción residencial de sus beneficiarios*, Revista de Psicología, junio.

Universidad de Chile (2004). *Revista Jornadas de Vivienda Social*, INVI.

## DIRECTORIO ULSA

### RECTOR

Dr. Ambrosio Luna Salas

### VICERRECTOR ACADÉMICO

Ing. Edmundo Barrera Monsiváis

### VICERRECTOR DE FORMACIÓN

Mtro. José Antonio Vargas Aguilar

### DIRECTORA DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

Mtra. Ma. Teresa Estrada Alvarado

### COORDINADORA DE INVESTIGACIÓN

Mtra. Esther Vargas Medina

### CONSEJO EDITORIAL INTERNACIONAL

Dr. Gabriel Eduardo Cuevas González Bravo (UNAM)

Dr. Raffaele De Giorgi (UNIVERSIDAD DE LECCE-ITALIA)

Dr. Ángel Rogelio Díaz Barriga Casales (UNAM)

Dr. José Antonio García Macías (KECK GRADUATE INSTITUTE-USA)

Mtro. Manuel González Navarro (UAM-I)

Dr. Armando Martín Ibarra López (UNIVA)

Dr. Alejandro Montaña Durán (U. ANÁHUAC)

Dr. Victor Tsutsumi Fujiyoshi (CINVESTAV)

Dr. Xavier Vilasís Cardona (UNIVERSITAT RAMÓN LLUL- ESPAÑA)

Rafael Sevilla (CCC-TUBINGA, ALEMANIA)

Dra. Rosario Rogel Salazar (UAEM-REDALYC)

### COMITE DE ÁRBITROS

Dra. María Isabel Aguilar Laurents UNAM

M. en C. Ramón Alberto Aldana Cabrera  
ULSA-PACHUCA

Dr. Andoni Austrich Senosiain IMP

Dra. Sonia Bass Zavala  
UA CIUDAD JUÁREZ

Dr. Fernando Cortés Guzmán IMP

M. en C. Luz María Chávez Islas IMP

Dr. Jesús Figueroa Nazuno IPN

Dr. José Luis García Gutiérrez IMP

Mtra. Elizabeth García UAM-I

Dr. Armando Ibarra López UNIVA

Dr. Federico Jiménez Cruz IMP

Mtra. Adriana Larralde Corona COLMEX

Dr. Alfonso Sebastián Lira Rocha UNAM

Dr. Pedro Miramontes Acosta UNAM

M. en C. María Guadalupe Morales Meza  
ULSA-MÉXICO

Mtro. Maximino Oropeza Neri UDG

Dr. Raúl H. Pardo Puentes

ULSA- BOGOTÁ, COLOMBIA

Dra. Judith del Carmen Pacheco Yopez  
ULSA-MÉXICO

Dra. Juana Patlán Pérez UNAM

Mtra. Alicia Pereda Merlo UPN

Dr. Victor Hugo Robles Francia UAEH

Dr. Manuel G. Rodríguez Penagos

ULSA- BOGOTÁ, COLOMBIA

Dr. José Sámano Castillo UNAM

Dr. Jesús Serrano Luna CINVESTAV

Mtra. Ana María Valle Vázquez ITESM-CEM

Mtra. Esther Vargas Medina UAM-I

Doctor Óscar Vázquez Tsuji

ULSA-MÉXICO

Mtra. Rosario Vidal Bonifaz UDG

Mtra. Ángela Cristina Zapata Lesmes  
ULSA- BOGOTÁ, COLOMBIA

## CRITERIOS PARA AUTORES

La RCI: *Revista del Centro de Investigación. Universidad La Salle*, es una publicación académica de la Coordinación de Investigación con arbitraje interno de periodicidad semestral y que se difunde a través de la WEB. En ella se publican artículos de investigación y aportes de discusión de diversos contenidos organizados temáticamente, siendo un foro plural que posibilita la divulgación amplia de temas, disciplinas, perspectivas teóricas, enfoques y metodologías cultivados en el campo de la investigación científica, humanística y tecnológica. Cada número incluye artículos diversos sobre temas específicos —cuyas contribuciones se solicitan por convocatoria—, y otros espacios abiertos a investigaciones recientes de cualquier tema dentro de las áreas del conocimiento cultivadas en la Universidad La Salle: “*Ciencias Naturales y Exactas*”, “*Ciencias Sociales y Administrativas*”, “*Ingeniería y Tecnología*”, “*Ciencias de la Salud*”, “*Educación y Humanidades*” y “*Ciencias y Artes para el Diseño*”.

### TIPOS DE CONTRIBUCIÓN

- Los artículos deben ser originales e inéditos y no someterse (o estar en proceso de respuesta) a consideración simultánea de otra Revista.
- Los idiomas de la Revista son el español y el inglés, en caso de enviar un artículo en otro idioma deberán incluir un resumen o abstract en los idiomas mencionados.
- Las colaboraciones que se envíen podrán ser:
  - Artículos de investigación:** investigaciones empíricas, intervenciones, estudios, desarrollos, estudios evaluativos o diagnósticos). La extensión deberá ser entre 6 y 15 cuartillas.
  - Ensayos:** reflexiones sobre diversos fenómenos de interés que contribuyan a la reformulación o conceptualización de un problema, tema o metodología de investigación. Su extensión deberá ser entre 2 y 15 cuartillas.
  - Revisiones Temáticas y Notas críticas:** revisión crítica de los aportes teóricos o prácticos que otros autores han hecho en un campo disciplinar determinado. Su extensión deberá ser entre 3 y 12 cuartillas.
  - Reseñas de libros:** máximo 2 cuartillas.

### REQUISITOS EDITORIALES

- Todos los trabajos se someten a dos etapas de dictaminación:
  - Una primera lectura por parte del Comité Editorial con el objeto de verificar si cubre los requisitos del perfil de la revista, y
  - En caso de ser aceptado, se enviará a dos dictaminadores especialistas en el tema.
- En todo el proceso se conservará el anonimato de árbitros y autores y la adscripción de los primeros será distintos a la del autor.
- El lapso máximo para dar un dictamen será de tres meses a partir de la fecha en que se emita el comprobante de recepción.
- La recepción de un trabajo no implica ningún compromiso de la revista para su publicación.
- Los autores ceden, al aceptarse su artículo, el derecho de su publicación a la *Revista del Centro de Investigación. Universidad La Salle*.
- Previo petición por escrito al Comité Editorial, se autoriza la reproducción de los trabajos en otros medios, siempre y cuando se garantice que se indicará que fue publicado por primera vez en la

*Revista del Centro de Investigación. Universidad La Salle.*

- Los editores se reservan el derecho de hacer las modificaciones de estilo que juzguen pertinentes.
- Mediante el envío de sus artículos, los autores garantizan la originalidad de sus contenidos y aceptan ceder a La Universidad La Salle los derechos autorales que conforme a la ley les correspondan, autorizando su publicación impresa o electrónica. Los autores podrán reproducir o difundir el o los artículos aceptados con fines académicos y nunca comerciales. Cabe resaltar que no deben ser publicado(s) en ningún otro medio impreso o electrónico sin el consentimiento expreso del Director de la *Revista del Centro de Investigación. Universidad La Salle*.
- Los autores son responsables de asegurar el respeto a los derechos de autor o a cualquier tipo de propiedad industrial en el contenido de sus artículos (citas, imágenes, fotografías, etc.); así como obtener, cuando se requiera, los permisos o autorizaciones necesarias para la inclusión de hipervínculos (acceso a “sitios vinculados”).
- La inclusión de anuncios o información comercial sobre productos o servicios está prohibida a menos que sea indispensable para la comprensión del texto o de suma importancia en virtud de criterios estrictamente científicos.
- Los autores no recibirán remuneración alguna. El envío, aceptación y/o publicación de sus artículos o colaboraciones no causará ningún tipo de relación con la Universidad La Salle.

### PRESENTACIÓN DE ORIGINALES

#### TEXTOS

- Los textos se entregarán con un margen de 2.5 cm., en letra Arial de 10 puntos en formato de Word, WordPerfect, (plataforma PC o Macintosh) y podrán ser enviados en disquete de 31/2 o bien a través de correo electrónico a [revista@ci.ulsal.mx](mailto:revista@ci.ulsal.mx).
- Los trabajos deberán enviarse con atención al coordinador editorial o coordinador temático de cada número, (ver Convocatoria).
- Una página en tamaño carta debe incluir en promedio 350 palabras.
- Después del título, se incluirá el nombre del autor, adscripción y cargo que desempeña, dirección institucional, teléfono y fax de su oficina así como correo electrónico.
- Luego, deberá agregarse un resumen tanto en castellano como en inglés, no mayor de 130 palabras, junto con cinco palabras clave.
- Los originales de cuadros y gráficas, se enviarán por separado, anotando dentro del texto su ubicación.
- De preferencia, las notas deberán incluirse en la página en donde se haga la referencia y debidamente numeradas.
- Dentro del texto, las referencias bibliográficas se presentarán en forma numérica, entre corchetes.
- En el caso de *Figuras* se señalarán mediante una anotación en la parte inferior de la misma en itálicas, y en el caso de *Tablas* en la parte superior de la misma en itálicas.
- Respecto a las imágenes que se necesiten, deberán utilizar algún formato que sea editable dentro de Windows o Macintosh. Archivos creados en WinWord, Excel, Photoshop, Illustrator, Free Hand, convertidos o salvados en formato gif o jpeg.
- Al final del artículo, los autores deberán incluir un resumen curricular de aproximadamente 1 cuartilla, que contenga estudios realizados e institución donde lo hicieron, obras y trabajos publicados, actividades relevantes, logros sobresalientes y cargos desempeñados.

12. En las referencias se empleará el sistema numérico. Para su anotación se usará el siguiente formato:

#### REVISTAS

Número de referencia entre corchetes. Apellido, iniciales del nombre(s) de cada autor, no más de 3. En caso de que pase este número de autores se pondrá el apellido e iniciales del primer autor y se agregará *et al.*, año (completo). Título del artículo entre comillas, título de la revista en itálicas, lugar, volumen (vol.), número (núm.) y página(s) (p. o pp.). Separar con comas cada categoría.  
Ejemplo:  
[1] Pérez, J. L., (1997). “La cibernética moderna”, *Física*, México, vol. XXIV, pp. 34-37.  
[2] López, J. P., Sánchez, A., Ibarquengoitia, E., (1997). “El microchip”, *Cibernética actual*, México, vol. IV, núm. 25, p. 67.

#### LIBROS

Número de referencia entre corchetes. Apellido, iniciales del nombre(s) de cada autor, no más de 3. En caso de que pase este número de autores se pondrá el apellido e iniciales del primer autor y se agregará *et al.*, año (completo). Título del libro en itálicas, volumen (vol.) -en caso de haberlo-, edición o reimpresión, lugar, editorial, página(s) (p. o pp.). Separar con comas cada categoría.  
Ejemplo:  
[1] Alcocer, A., (1996). *De química y otras ciencias*, 4a.ed., Barcelona, Editorial Tecnos, pp. 57-78.  
En caso de citar al mismo autor inmediatamente se empleará: *Ibidem* o *Ibid.*  
Ejemplo: *Ibidem*, *Ibid.*, p. 59.  
En caso de citar subsecuentemente la misma obra pero no inmediatamente sino después de otras obras, se escribirá así: el primer apellido del autor, *op. cit.*, página(s).  
Ejemplo: Alcocer, *op. cit.*, p.60.

#### NOTAS

Para los artículos que lleven notas, éstas deberán incluirse en la página en donde se haga la referencia y debidamente numeradas.

#### REVISTAS

Las notas de revistas deberán incluir: Autor con apellido(s) y nombre(s), título del artículo entre comillas, año (completo). Título de la revista en itálicas, lugar, volumen (vol.), número (núm.) y página(s) (p. o pp.).

#### Las notas de libros

Apellido, iniciales del nombre(s) de cada autor, no más de 3. En caso de que pase este número de autores se pondrá el apellido e iniciales del primer autor y se agregará *et al.*, año (completo). Título del libro en itálicas, volumen (vol.) -en caso de haberlo-, edición o reimpresión, lugar, editorial y página(s) (p. o pp.). Separar con comas cada categoría.

#### Fuentes electrónicas

En el caso de utilizar fuentes electrónicas se debe cuidar en forma estricta la veracidad y confiabilidad de la misma, así como el respaldo auditado de instituciones o autores de prestigio. Se aconseja evitar el abuso de este recurso.  
Al citar un documento que se encuentre en Internet se debe incluir: Autor, título del documento, fecha de creación, o de última revisión, dirección electrónica subrayada, fecha de consulta. Se debe especificar que se obtuvo en línea (se pone entre corchetes [En Línea]) y la dirección electrónica así como la fecha en que se obtuvo el documento. Sigase la siguiente estructura: Autor, título del documento, fecha de creación o de última revisión. [En línea] Disponible en: <http://> dirección/nombre del archivo, fecha de obtención del documento.

Ejemplo:

[1] Rodríguez, David. Cómo se originan algunas enfermedades. Octubre de 1997. [En línea] Disponible en: <http://www.main.conacyt.mx/dcti/como.html>>, 22 de febrero de 1998.  
[2] Dávila, Alma. Una clase de Física Elemental. [En línea] Disponible en: <http://www.nalejandria.com/00/estudio/clase1/index.htm>>, 2 de mayo de 1998.

En el caso de las direcciones para enviar correo electrónico, éstas se anotarán entre corchetes, de la siguiente manera:  
<[revista@ci.ulsal.mx](mailto:revista@ci.ulsal.mx)>

#### Notas y bibliografía

Las notas se colocarán en la página en donde se hace la referencia y debidamente numeradas.

La bibliografía referenciada irá al final del artículo, ordenadas numéricamente y entre corchetes. En caso de las Fuentes electrónicas, se indicará la fecha de consulta. Para mayor precisión, se recomienda seguir el estándar ISO 690:1987 e ISO 690-2:1997 ó como se menciona anteriormente.

#### Ecuaciones y referencias

Para la inserción de ecuaciones y sus referencias se debe poner entre corchetes cuadrados el número de ecuación agregando la abreviatura Ec.  
Ejemplos:

...considere un sistema descrito por  $c = f(x, t, m)$ , [Ec. 1] donde  $x$  e  $t$  es el estado...utilizando la [Ec. 1].  
...sin embargo, existen algunas técnicas desarrolladas en [Ec. 1] para la reconstrucción de atractores...

### RESEÑAS DE LIBROS

Para las reseñas de libros es recomendable citar al autor con sus datos biográficos básicos; ocuparse no sólo del libro sino también del asunto que trata -circunscribiendo-; identificar el propósito del autor, lo que pretende demostrar, sus contribuciones; determinar las fuentes, su manejo, metodología, organización de resultados, estructura del libro. Ficha técnica del libro (véase Bibliografía).

### REVISIONES TEMÁTICAS, NOTAS CRÍTICAS Y ENSAYOS

Las revisiones temáticas deberán contener la información requerida, fundamentada con la bibliografía que la apoye y debe de tener un aparato crítico sólido y sustentable.

### NOTAS METODOLÓGICAS

Las notas metodológicas deberán explicar/criticar los marcos metodológicos recurrentes en el proceso de investigación, sugerir algunas posibles soluciones a problemas de investigación o innovar el marco metodológico existente.

### BIBLIOGRAFÍA

Al final del artículo se agregará, la bibliografía alfabética que sirva de soporte al texto. En la Bibliografía se agregarán los siguientes datos:

#### Revistas

Autor(es), año (completo). Título del artículo entre comillas, título de la revista en itálicas, lugar, volumen (vol.), número (núm.), país y página(s) (p. o pp.).

#### Libros

Autor(es), año (completo). Título del libro en itálicas, volumen (vol.), edición, lugar, editorial y página(s) (p. o pp.).

