

La publicación de este número contó con el apoyo financiero
del Comité para el Desarrollo de la Investigación –CODI–
Universidad de Antioquia

RECTOR

Mauricio Alviar Ramírez

VICERRECTORA DE INVESTIGACIONES

María Patricia Arbeláez Montoya

DECANO

Juan Carlos Alarcón Pérez

DIRECTORA

Ligia Luz Corrales García
revistavitac@udea.edu.co

La Revista Vitae es el órgano difusor de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias de la Universidad de Antioquia. Está dirigida a profesionales y estudiantes interesados en la ciencia y tecnología farmacéutica y alimentaria. Contempla información derivada de investigaciones y revisiones relacionadas con los medicamentos, los cosméticos, los alimentos y los productos naturales.

La responsabilidad por los juicios, opiniones y puntos de vista expresados en los artículos publicados corresponde exclusivamente a sus autores.

COMITÉ EDITORIAL

EDITORES DE SECCIÓN

ALIMENTOS CIENCIA, TECNOLOGÍA E INGENIERÍA: Misael Cortés Rodríguez. Universidad Nacional de Colombia, Colombia. Diana María Granda Restrepo. Universidad de Antioquia, Colombia

ATENCIÓN FARMACÉUTICA: Pedro Amariles Muñoz. Universidad de Antioquia, Colombia.

BIOTECNOLOGÍA: Edison Javier Osorio Durango. Universidad de Antioquia, Colombia.

FARMACOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA: Dora Benjumea Gutiérrez. Universidad de Antioquia, Colombia.

INDUSTRIAL FARMACÉUTICA: John Rojas. Universidad de Antioquia, Colombia.

PRODUCTOS NATURALES: Alejandro Martínez Martínez. Universidad de Antioquia, Colombia.

MIEMBROS INTERNACIONALES

Blanca Cecilia Martínez Isaza. University of Minnesota, E.U.A.

Agustín García Asuero. Universidad de Sevilla, España.

Carles Codina Mahrer. Universidad de Barcelona, España.

Olivier Thomas. University of Nice, Francia.

Jesús Ofelia Angulo Guerrero. Instituto Tecnológico de Veracruz, México.

Ricardo Reyes Chilpa. Universidad Nacional Autónoma de México, México.

COMITÉ CIENTÍFICO

Micha Peleg. Universidad de Massachusetts, E.U.A.

Bernard Weniger. Universidad de Strasbourg, Francia.

Jaume Bastida Armengol. Universidad de Barcelona, España.

Raquel Rodríguez Raposo. Universidad de La Laguna, España.

José Luis Pedríguez Muñoz. Universidad del País Vasco, España.

Edda Sonia Costa Castro. Universidad de Chile, Chile.

Elio Jiménez González. Universidad Central Marta Abreu de Las Villas, Cuba.

Eduardo Enrique Chamorro Jiménez. Universidad Andrés Bello, Chile.

Germán Antonio Giraldo Giraldo. Universidad del Quindío, Colombia.

Luz Marina Carvajal de Pabón. Universidad de Antioquia, Colombia.

Gabriel Jaime Arango Acosta. Universidad de Antioquia, Colombia.

Ricardo D. Andrade P. Universidad de Córdoba, Colombia.

Silvia Luz Jiménez Ramírez. Universidad de Antioquia, Colombia.

ASISTENTE EDITORIAL

Claudia Patricia Bedoya Palacio

AUXILIAR

Arbey Lopera Agudelo

PERIODICIDAD

Tres números al año

PRECIO DE SUSCRIPCIÓN ANUAL

Colombia: \$ 120.000

Estudiantes: \$ 65.000

Exterior: US \$ 70

EUR \$ 55

PRECIO PUBLICACIÓN ARTÍCULO

Colombia \$440.000

Exterior: US \$ 220

EUR \$ 180

TIRAJE

300 ejemplares

revistavitac@udea.edu.co

<http://aprendeenlinea.udea.edu.co/revistas/index.php/vitae>

<http://www.udea.edu.co/vitae>

Indexada en:

- **ISI Web of Science:** Thomson Scientific.
Factor de impacto año 2013: 0.259
- **SciVerse SCOPUS/Elsevier B.V.**
- **EMBASE:** Biomedical Answers.
- **PUBLINDEX:** Índice Nacional de Publicaciones Seriadas, Científicas y Tecnológicas de Colombia. Colciencias. Categoría A1.
- **LILACS:** Índice de la Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud.
- **LATINDEX:** Índice Latinoamericano de Revistas Científicas y Tecnológicas.
- **CUIDEN:** Base de datos, Granada (España).
- **CAS:** Chemical Abstracts.
- **SciELO:** Scientific Electronic Library Online.
- **OJS:** Open Journal System.
- **DOAJ:** Directory of Open Access Journals.
- **e-revistas:** Plataforma Open Access de Revistas Electrónicas Españolas y Latinoamericanas.
- **REDALYC:** Red de Revistas Científicas de América Latina, El Caribe, España y Portugal.
- **SIIC Data Bases:** Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).
- **EBSCO Host.**

CANJE

Universidad de Antioquia.

Departamento de Bibliotecas Sección Canje

canjebc@biblioteca.udea.edu.co

Apartado Aéreo 1226 Medellín – Colombia.

Telefax 57(4) 219 59 92 ó 219 59 93

CORRESPONDENCIA Y SUSCRIPCIÓN

Edificio de Extensión Universidad de Antioquia

Calle 70 No. 52-62 Piso 3 Oficina 303

Teléfono: 57(4) 219 84 55

Vitae

MISIÓN

La Revista Vitae tiene como misión la difusión del conocimiento derivado de la investigación y de las revisiones bibliográficas relativas a los medicamentos, los cosméticos, los alimentos y los productos naturales, mediante publicaciones que tienen cobertura tanto a nivel nacional como internacional.

MISSION

Journal Vitae's mission is the diffusion of the knowledge derived from researches and bibliographic reviews related to medicines, cosmetics, food and natural products, through publications of both national and international coverage.

OBJETIVO

Divulgar los resultados de investigaciones relativas a los medicamentos, los cosméticos, los alimentos, los productos fitoterapéuticos y demás insumos sanitarios; obtenidos con una adecuada rigurosidad científica, tecnológica y académica, evaluados por pares académicos expertos en los diferentes temas, y que contribuyan al avance y desarrollo de las ciencias farmacéuticas y de los alimentos.

OBJECTIVE

Journal Vitae's objective is to disclose the results of researches related to medicines, cosmetics, food, phytotherapeutic products and other sanitary supplies, obtained with adequate scientific, technological and academic rigor. These results are evaluated by academic partners who are experts in the different subjects, and contribute to the advance and development of the pharmaceutical and food sciences.

CONTENIDO

Págs

Editorial

- Factores de riesgo para la predicción de eventos adversos de medicamentos relacionados con la hospitalización 175-176
Patricia de Carvalho Mastroianni, Fabiana Rossi Varallo

INDUSTRIAL FARMACÉUTICA

177-187

- Impacto de polimorfismos genéticos de la vía metabólica del metotrexato sobre la sobrevivencia de niños mexicanos con leucemia linfoblástica aguda (IIa)
Fausto Zaruma-Torres, Ismael Lares-Asseff, Aarón Reyes-Espinoza, Verónica Loera-Castañeda, Horacio Almanza-Reyes, María Cristina Arias-Peláez
- Sistema de predicción de eritema para fototipo I y II, utilizando deep-learning 188-196
Juan Felipe Puerta Barrera, Darío Amaya Hurtado, Robinson Jiménez Moreno
- Generación de monómeros aromáticos por *Aspergillus* Y *Penicillium* spp a partir de lignina residual de paja de trigo 197-204
Eduardo Baltierra-Trejo, Liliana Márquez-Benavides, Ma. Del Consuelo Hernández-Berriel, Juan Manuel Sánchez-Yáñez
- Contenido de ácidos grasos en carne de bovinos cebados en diferentes sistemas de producción en el trópico colombiano 205-214
Catalina Montoya, José Fernando García, Rolando Barahona

Evaluadores

215

Instrucciones a los autores

216

Cupón de suscripción

221

CONTENT	Pages
Editorial	
<ul style="list-style-type: none"> • Risk factors for early prediction of adverse drug events related to hospitalizations Patricia De Carvalho Mastroianni, Fabiana Rossi Varallo 	175-176
PHARMACEUTICAL INDUSTRY	
<ul style="list-style-type: none"> • Impact of genetic polymorphism of metabolic pathway of methotrexate and survival rate of mexican children will all Fausto Zaruma-Torres, Ismael Lares-Asseff, Aarón Reyes-Espinoza, Verónica Loera-Castañeda, Horacio Almanza-Reyes, María Cristina Arias-Peláez 	177-187
<ul style="list-style-type: none"> • Prediction system of erythemas for phototypes I and II, using deep-learning Juan Felipe Puerta Barrera, Darío Amaya Hurtado, Robinson Jiménez Moreno 	188-196
<ul style="list-style-type: none"> • Aromatic monomers generation by <i>Aspergillus</i> and <i>Penicillium</i> spp from residual wheat straw lignin Eduardo Baltierra-Trejo, Liliana Márquez-Benavides, Ma. Del Consuelo Hernández-Berriel, Juan Manuel Sánchez-Yáñez 	197-204
<ul style="list-style-type: none"> • Fatty acids in meat from cattle fattened in different production systems in the colombian tropics Catalina Montoya, José Fernando García, Rolando Barahona 	205-214
REVIEWERS	215
INSTRUCTIONS TO AUTHORS	217
SUBSCRIPTION COUPON	221

EDITORIAL

RISK FACTORS FOR EARLY PREDICTION OF ADVERSE DRUG EVENTS RELATED TO HOSPITALIZATIONS

FACTORES DE RIESGO PARA LA PREDICCIÓN DE EVENTOS ADVERSOS DE MEDICAMENTOS RELACIONADOS CON LA HOSPITALIZACIÓN

The prevalence of hospital admissions because of possible adverse drug events (ADEs) vary from 0.56% to 54.5% in Brazil. In addition, nearly 43% of inpatients may develop adverse drug reactions (ADRs) during their hospital stays (1, 2). Clinical outcomes arising from drug-related problems are almost never identified by health professionals because the signs and symptoms are nonspecific and may mimic pathologies (1-3).

The failure of primary and secondary health care providers to identify ADEs in a timely fashion results in inappropriate management by therapeutic guidelines and clinical treatments (1, 2). Health professionals should be aware of the risk factors related to ADEs, the drugs involved, and clinical manifestations. This would allow them to predict side effects and improve patient safety.

Overall, the primary risk factors associated with hospitalizations arising from ADRs are (1-5):

- a) Age: The elderly and children are more susceptible to the negative effects of drugs because of their peculiar physiologic characteristics.
- b) Sex: Women have a greater predisposition toward ADEs. Several explanatory hypotheses include hormonal and cultural differences.
- c) Polypharmacy: The concomitant use of multiple drugs increases the risk of ADEs. Concurrent prescriptions for several drugs increase the likelihood of drug interactions, complex therapeutic regimes, and non-compliance with pharmacotherapy.
- d) Tobacco and alcohol use: Participation in these social practices may interfere with pharmacokinetics and pharmacodynamic parameters.
- e) Specific pathologies: Patients with liver or kidney diseases are more susceptible to the effects of drugs. Therefore, dose adjustments are necessary to avoid ADRs.

Several therapeutic classes of drugs are responsible for ADEs. For instance, omeprazole, analgesics, antihypertensive agents (captopril), insulin, simvastatin, and formoterol have been identified as the primary drugs related to hospitalizations for drug-related problems (1-3). In one of ten inpatients, the use of drugs with narrow therapeutic ranges is associated with hospital admissions for possible drug interactions (5).

The length of hospital stay is also an important issue related to ADEs and hospital admissions. Data show that inpatients diagnosed with ADRs stay three days longer than others (6). Findings portray three situations: 1) patients stayed longer because of the failure to detect ADRs; 2) events were classified as serious, demanding more complex treatments; or 3) management of the identified problem was inappropriate.

Few economic studies on the impact of ADEs in Brazil have been conducted (7). In 2005, the Hospital Information System of the Unified Health System (SIH/SUS) recorded 21,500 hospitalizations (59 admissions daily) from problems associated with drug use. Total cost was R\$8,300,000 (US\$2,500).

Pharmacoeconomic studies showed that deployment of strategies to prevent ADEs reduced the costs to health institutions by 13.7% to 30% (4). These strategies promoted active searches for ADEs,

management of patient safety using multidisciplinary teams, use of computers to detect ADE risks, and educational interventions.

As a consequence, the number of ADEs related to hospital admissions may be used as a quality indicator of the health care provided in primary and secondary settings. Additionally, implementation of pharmaceutical care programs at these levels may contribute to the prevention and/or reduction in the prevalence and incidence of potential and real drug-related problems and their negative clinical outcomes. Therefore, the impact to public health will be mitigated because the practice of pharmaceutical care could contribute to minimizing morbidity and mortality resulting from pharmacotherapy, overhead in the tertiary sector of hospitalizations related to the use of drugs, and unnecessary spending by health institutions on preventable events.

Patricia de Carvalho Mastroianni, Fabiana Rossi Varallo

School of Pharmaceutical Sciences, Department of Drugs and Medications, Araraquara/SP, Brazil, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP) patriciamastroianni@yahoo.com.br

REFERENCES

1. Mastroianni PC, Varallo FR, Barg M, Noto AR, Galduróz JCF. Contribuição do uso de medicamentos para a admissão hospitalar. *Braz J Pharm Sci.* 2009 Jan-Mar; 45 (1): 163–170.
2. Varallo FR, Planeta CS, Mastroianni PC. Hospitalização por reações adversas a medicamentos: a importância da farmacovigilância para detecção dos fármacos envolvidos, dos fatores de risco e dos resultados clínicos negativos à saúde do paciente. *Perspectiva* 2010 Nov; 11 (13): 50-59.
3. Varallo FR, Capucho HC, Planeta CS, Mastroianni PC. Possible adverse drug events leading to hospital admission in a Brazilian teaching hospital. *Clinics (São Paulo)* 2014 Mar; 69 (3): 163-167.
4. Varallo FR, Mastroianni PC. Farmacovigilância para promoção do uso correto de medicamentos. Porto Alegre, Brasil: Artmed; 2013, 184p.
5. Varallo FR, Costa M, Mastroianni PC. Potenciais interações medicamentosas responsáveis por internações hospitalares,” *Ver Ciênc Farm Básica Apl.* 2013 Jan-Mar; 34 (1): 79–85.
6. Hug B, Keohane C, Seger D, Yoon C, Bates D. The costs of adverse drug events in community-hospitals. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2012 Mar; 38 (3): 120-126.
7. Mastroianni PC, Abjaude SAR, Varallo FR. Avaliações farmacoeconômicas em vigilância de medicamentos. *Rev Saude Cien Online* 2014; 3 (2): 43–57.

IMPACTO DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS DE LA VÍA METABÓLICA DEL METOTREXATO SOBRE LA SOBREVIVENCIA DE NIÑOS MEXICANOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA)

IMPACT OF GENETIC POLYMORPHISM OF METABOLIC PATHWAY OF METHOTREXATE AND SURVIVAL RATE OF MEXICAN CHILDREN WITH ALL

Fausto ZARUMA-TORRES, MsC^{*1,3}, Ismael LARES-ASSEFF, PhD¹,
 Aarón REYES-ESPINOZA, MD-Hem PED², Verónica LOERA-CASTAÑEDA, PhD¹,
 Horacio ALMANZA-REYES, PhD⁴, María Cristina ARIAS-PELÁEZ, MsC.⁵

Recibido: Febrero 11 de 2015 Aceptado: Octubre 27 de 2015

RESUMEN

Antecedentes: La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es un padecimiento oncológico importante en la población pediátrica mexicana, cuya base genética pudiera modificar la efectividad de la quimioterapia del antifolato metotrexato (MTX) y el tiempo de supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia total. **Objetivo:** Determinar la asociación de 10 polimorfismos genéticos de la vía del folato: en transportadores celulares (*COL18A1*, *SLC19A1*, *ABCB1* y *ABCC5*) y las enzimas folilpoliglutamil sintetasa (*FPGS*) y xantina oxidasa (*XO*), con la supervivencia de los niños con leucemia linfoblástica aguda. **Métodos:** En el Centro Estatal de Cancerología de Durango- México, se estudiaron 39 niños con leucemia linfoblástica aguda tratados con MTX y 102 controles sin la enfermedad, a quienes mediante qPCR, se les determinaron 10 polimorfismos en la vía del folato. Durante 5 años de seguimiento se determinó la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia total, y su relación con su genotipo. **Resultados:** Cuatro polimorfismos no estuvieron en equilibrio de Hardy-Weinberg *COL18A1*(rs2274808), *ABCC5*(rs9838667 y rs3792585) y *XO*(rs17011368). Únicamente el rs17011368 de *XO* se asoció con riesgo de estar presente en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda cuyo OR fue 9.771(IC95% 4.974-19.196, p=0,001). El *FPGS* (rs1544105) afectó la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia total (Log Rank p<0.05). **Conclusiones:** El polimorfismo (rs17011368) de la *XO* presentó riesgo para leucemia linfoblástica aguda; así mismo, se encontró una asociación importante entre los portadores del polimorfismo *FPGS* (rs1544105) que modificaría la supervivencia de los pacientes tratados con MTX.

Palabras clave: Metotrexato, xantina oxidasa, supervivencia, leucemia linfoblástica, genotipo.

¹ Instituto Politécnico Nacional-CIIDIR, Unidad Durango, México. Calle Sigma #119, Fracc. 20 de Noviembre II, C.P. 34220, Durango Dgo México

² Centro Estatal de Cancerología (CECAN) of SSA, Durango, México.

³ Escuela Bioquímica y Farmacia, Universidad de Cuenca, Ecuador.

⁴ Facultad de Medicina y Psicología de la Universidad Autónoma de Baja California, México

⁵ Departamento de Fisiología de Facultad de Medicina de Universidad Juárez del Estado de Durango-México

* Autor de correspondencia: fausto.zaruma@ucuenca.edu.ec

ABSTRACT

Background: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a major cancer disease in Mexican pediatric population, where the genotype could affect the effectiveness of chemotherapy in which the methotrexate (MTX) is involved and consequently the time of disease free survival and overall survival. **Objective:** Determine the association of 10 genetic polymorphisms of the folate pathway: in cellular carriers (*COL18A1*, *SLC19A1*, *ABCB1* and *ABCC5*) and in enzymes such as folylpolyglutamate synthetase (*FPGS*) and xanthine oxidase (*XO*), with survival of children with acute lymphoblastic leukemia. **Methods:** Thirty-nine children with acute lymphoblastic leukemia from the State Cancer Center in Durango (Mexico) treated with MTX and 102 healthy controls, were qPCR analyzed for 10 polymorphisms in the folate pathway. During 5 years of follow up, the disease-free survival and overall survival rates were investigated in relation with their genotypes. **Results:** Four polymorphisms were not found in Hardy-Weinberg Equilibrium *COL18A1* (rs2274808), *ABCC5* (rs9838667 and rs3792585) and *XO* (rs170113685). Only *XO* (rs170113685) was associated with risk of being present in patients with ALL whose odds ratio was 9.771 (95% 4.974-19.196, $p=0.001$). The polymorphism rs1544105 for *FPGS* affected disease free survival and overall survival (Log Rank test $p<0.05$). **Conclusion:** Polymorphism (rs17011368) of *XO* showed risk association for acute lymphoblastic leukemia; likewise, an important association was found between carriers of the *FPGS* (rs1544105) and increased survival times of patients treated with methotrexate.

Keywords: Methotrexate, *XO*, *FPGS*, survival, Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/*drug therapy/genetics, genetic polymorphisms, ATP-binding cassette transporter gene.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, la leucemia linfoblástica aguda (LLA) ha sido uno de las enfermedades oncológicas más frecuentes en pediatría, la cual ha crecido de manera permanente a nivel mundial (1). En México, los últimos reportes del 2012 de la Secretaría de Salud, indican que LLA es una de las causas de morbilidad y mortalidad en pacientes en edad pediátrica, especialmente en los estados de Sinaloa, Baja California y Durango (2, 3). Dentro del tratamiento farmacológico de la LLA se utilizan fármacos que emplean la vía del folato, la cual está regulada por la función coordinada de varias enzimas como metilen-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR)(4), Tiopurin-metil transferasa (TPMT), timidilato sintetasa (TS), folilpoliglutamil sintetasa (FPGS) (5), xantina oxidasa (*XO*), entre otras. La *FPGS* cumple un papel fundamental en la transformación del ácido fólico a poliglutamato que es el metabolito activo y precursor indispensable en la síntesis de purinas(6). Estas últimas, ingresan a la vía de la *XO* (7) para su transformación en ácido úrico que facilita su eliminación renal. El metotrexato (MTX), antifolato que forma parte del tratamiento de elección en todas las etapas de quimioterapia de los pacientes con LLA, por su semejanza con el folato, usa la misma vía metabólica a partir de su paso

por la *FPGS* (8). Adicionalmente, el MTX es inhibidor selectivo de la *XO*(9) altamente tóxico (10).

El colágeno forma parte de la matriz extracelular y es codificado por el gen *COL18A1* muy cercano al gen *SLC19A1* que a su vez, codifica para el receptor de folatos tipo 1 (Reduced Folic Carrier type 1-RFC1-RFC1)(11, 12). Se ha determinado que varios polimorfismos intergénicos como el rs2274808 pueden modificar la función de transporte por la vía de los folatos y por ende de moléculas parecidas como el MTX.

Por otro lado, se han identificado varios transportadores de diferentes familias, con capacidad de generar fármaco-resistencia. Un grupo importante de estas proteínas está constituido por los transportadores de folato reducido de tipo 1 (Reduced Folic Carrier type 1-RFC1) codificados por el gen *SLC19A1* que esencialmente se encargan de introducir el folato y antifolatos a la célula, localizándose a lo largo de la membrana celular (13). Existen otros transportadores, igualmente distribuidos en la región membranal, que participan en el eflujo activo de sustancias extrañas o de desecho conocidas como proteínas de resistencia a fármacos que usan la energía de ATP, tales como Multi-drug resistance proteins (MDR1) y Multidrug related resistance proteins (MRP5) codificados por *ABCB1* y *ABCC5* respectivamente (14), genes altamente polimórficos

que modifican consecuentemente su función y su sobre-expresión (15).

Varias investigaciones reportan que los polimorfismos genéticos de un solo nucleótido (SNPs –de su abreviatura inglesa *Single Nucleotide Polymorphisms*) de los transportadores (*COL18A1*, *SLC19A1*, *ABCB1* y *ABCC5*), así como los genes de las enzimas *FPGS* y *XO*, se asocian con la presentación de reacciones adversas por MTX, y en consecuencia podrían disminuir la calidad (16) y la esperanza de vida de los pacientes (17). Por tanto el objetivo de este trabajo fue determinar el impacto de 10 polimorfismos genéticos de las enzimas (*FPGS*, *XO*) y de los transportadores de MTX mencionados, con el tiempo de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la sobrevida total (ST) de niños mexicanos con LLA.

MÉTODOS

Pacientes y controles

Se trata de un estudio ambispectivo, observacional, comparativo y de asociación. Se incluyeron 39 pacientes pediátricos de ambos sexos atendidos en el Servicio de Hemato-oncología Pediátrica del Centro Estatal de Cancerología (CECAN) de la Secretaría de Salud de Durango-México desde enero de 2009 a junio de 2014. Todos los pacientes fueron diagnosticados con LLA de acuerdo al criterio de la Asociación Franco-Americana-Británica de Hematología (18). Esta investigación fue aprobada por el Comité de ética e investigación del CECAN validado de acuerdo a la declaración de Helsinki y a la Ley General de Salud de México. Cada paciente incluido en este estudio estuvo bajo tratamiento de quimioterapia de acuerdo al protocolo St Jude XV y por tanto recibieron MTX en diferentes vías y esquemas conforme a su fase de esquema de tratamiento (19), también se incluyeron los pacientes en vigilancia, es decir, niños que no reciben tratamiento farmacológico. Además, se evaluó un grupo de 102 niños sin LLA como control.

Genotipificación

El ADN se obtuvo a partir de sangre total utilizando un kit comercial (Macherey-Nagel® Alemania), se determinó su integridad y pureza por electroforesis horizontal en gel de agarosa al 1% teñido con bromuro de etidio y se realizó la cuantificación por espectrofotometría en Nanodrop® (Thermos-

cientific, EE.UU.). Los polimorfismos *COL18A1* (rs2274808), *SLC19A11* (rs2838956), *ABCB1* (rs1045642, rs1128503), *ABCC5* (rs9838667, rs3792585), *FPGS* (rs1544105, rs4451422) y *XO* (rs17323235, rs17011368) se determinaron por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (qPCR) (Applied Biosystems StepOne®, USA).

Determinación de la sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida total (ST)

La SLE se calculó con la medición del tiempo transcurrido desde el inicio de la etapa de remisión hasta la aparición de un evento censurado como el cambio de institución hospitalaria, abandono voluntario de tratamiento, cambios en el régimen establecido, recaída u otra causa que interrumpa su continua observación. En tanto que la ST fue medida a partir del diagnóstico de LLA hasta la muerte del paciente. Posteriormente se determinó la asociación entre las sobrevidas y el genotipo de los niños.

Análisis estadístico

Se obtuvieron las frecuencias genotípicas y alélicas tanto de los niños con LLA de los 2 grupos poblacionales de pacientes con LLA y sin LLA (control). Además, se realizó el análisis del equilibrio de Hardy-Weinberg (EHW) con el paquete estadístico SNPStats (España) (20) y posteriormente a partir de las frecuencias alélicas se compararon los grupos de casos (enfermos) y control mediante una Chi-cuadrada (χ^2) donde un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Las diferencias genotípicas entre grupos enfermo vs control, se determinaron mediante la prueba de χ^2 , también se realizó un análisis de asociación de riesgo entre las frecuencias alélicas y la presencia de LLA mediante un χ^2 y odds ratio (OR).

A partir del análisis de minería de datos se identificaron reglas de asociación para establecer los vínculos de las variables independientes (polimorfismos genéticos, edad, sexo) con la variable dependiente (el evento censurado y/o muerte). Adicionalmente, se realizó una regresión logística para identificar la ecuación que explique el modelo, y por último, se aplicó el análisis multivariado de regresión logística Log Rank y el análisis de Kaplan Meier para estimar los tiempos de supervivencia. Los programas estadísticos utilizados fueron Rapid-Miner v5 (Alemania) y SPSS v20 (USA).

RESULTADOS

Características generales de los pacientes y controles

Se incorporaron al estudio 39 niños con diagnóstico de LLA del estado de Durango. El género que predominó fue el masculino con n=24 (61,50%) y sus edades corresponden a una mediana de 7,92 años con un IC de 2,5-18,08 años. El tiempo de seguimiento de tratamiento fue aproximadamente 70 semanas (25-286). En la Tabla 1 se presentan las

características generales y clínicas de los niños, en la cual se puede observar el número de pacientes que tuvieron recaídas, la SLE y el número de fallecimientos durante el período de estudio.

El grupo control consistió de 102 niños con una mediana de edad de 5,85 años con rango de 1,43-16,13 años de ambos sexos distribuidos en una proporción de 1:1; quienes fueron valorados previamente de acuerdo al examen médico para descartar la presencia de alguna patología oncológica.

Tabla 1. Características generales de los pacientes con LLA y controles

Variables	Pacientes con LLA	Controles
	N=39	N:102
	(mediana, rango)	(mediana, rango)
Edad(años)	7.92(2.5-18.08)	5.85(1.43-16.13)
Género (Masculino/Femenino)	24(61.50%)/15(38.50%)	51(50%)/51(50%)
Peso (Kg)	18.9(12.3-55.1)	22.9(15.3-53.7)
Talla (m)	1.11(0.91-1.71)	1.22(0.67-1.63)
Superficie corporal (m ²)	0.71(0.50-1.7)	0.77(0.57-1.34)
Índice de masa corporal (Kg/m ²)	15.11(12.36-28.1)	21(18.5-27.5)
Tiempo de vigilancia(semanas)	73 (25-286)	-
Dosis MTX (mín-máx)	45.2 mg* m ² -5g* m ²	-
Hemoglobina (g/dL)	12.05(7-16.8)	12.55(11.06-14.3)
Hematocrito (%)	36.1(28.2-47.0)	36.6(34.6-45.1)
Recuento de eritrocitos (cél/mm ³)	3.59 (2.85-5.89) x106	4.3(4.0-6.54) x106
Recuento leucocitario (cél/mm ³)	3.22(1.079-13.6)x103	7.06(5.9-14.2) x103
Conteo plaquetas (cél/mm ³)	187(41.1-378) x103	255(241-790) x103
TGO (UI/L)	44.5(0.4-149)	14.0(9.2-39.5)
TGP (UI/L)	61(0.3-206)	19.4(1.9-69)
Acido úrico (mg/dL)	3.41(2-4.7)	3.77(3.1-4.86)
Urea (mg/dL)	18.0(8.89-34.3)	34.2(10.7-63.2)
Creatinina (mg/dL)	0.64(0.32-1.22)	0.8(0.42-1.32)
Fosfatasa alcalina (UI/L)	249(58-317)	62(42-335)
Número de pacientes con recaídas (%)	0 : 32(82.05)	-
	1: 5 (12.83)	-
	≥2: 2 (5.12)	-
Tiempo de sobrevida sin la enfermedad(días)	757(555.03-885.01)	-
Número de fallecidos	6(15.38%)	-

Resultados de genotipo

Se obtuvieron las frecuencias genotípicas y alélicas de los 39 pacientes con LLA, las cuales se muestran en la Tabla 2, además se presenta el valor de equilibrio de Hardy –Weinberg. Varios SNPs

presentaron un genotipo con el alelo variante, lo que repercutió sobre el EHW. Así, en el caso de los SNPs de *COL18A1* rs2274808, *ABCC5* (rs9838667 y rs3792585) y *XO* rs17011368 donde tanto el grupo con LLA y el control estuvieron en desequilibrio de Hardy Weinberg.

Tabla 2. Frecuencias genotípicas y alélicas, y valor de equilibrio de Hardy Weinberg de los pacientes con LLA y los controles.

POLIMORFISMO	GRUPOS	FRECUENCIAS GENOTÍPICAS			FRECUENCIAS ALÉLICAS		Equilibrio Hardy Weinberg $p < 0.05$
		WT	HT	HM	p	q	
COL18A1 rs2274808 g.45486713C>T	CASOS	23(0.59)	6(0.15)	10(0.26)	52(0.67)	26(0.33)	<0.0001*
	CONTROL	64(0.63)	26(0.25)	12(0.12)	154(0.75)	50(0.25)	0.0026*
SLC19A1 rs2838956 g.45525110A>G	CASOS	18(0.46)	14(0.36)	7(0.18)	50(0.64)	28(0.36)	0.170
	CONTROL	19(0.19)	45(0.44)	38(0.37)	121(0.59)	83(0.41)	0.410
ABCB1 rs1045642 3435C>T	CASOS	10(0.26)	15(0.38)	14(0.36)	43(0.55)	35(0.45)	0.200
	CONTROL	31(0.30)	23(0.23)	48(0.47)	85(0.42)	119(0.58)	<0.0001*
ABCB1 rs1128503 1236C>T	CASOS	18(0.46)	14(0.36)	7(0.18)	50(0.64)	28(0.36)	0.170
	CONTROL	60(0.59)	27(0.26)	15(0.15)	147(0.72)	57(0.28)	0.001*
ABCC5 rs9838667 3414+434A>C	CASOS	27(0.69)	5(0.13)	7(0.18)	59(0.76)	19(0.24)	0.0002*
	CONTROL	76(0.75)	9(0.09)	17(0.17)	161(0.79)	43(0.21)	<0.0001*
ABCC5 rs3792585 3933+313T>C	CASOS	10(0.26)	7(0.18)	22(0.56)	51(0.65)	27(0.35)	0.0002*
	CONTROL	22(0.22)	10(0.10)	70(0.69)	150(0.74)	54(0.26)	<0.0001*
FPGS rs1544105 g.45486713C>T	CASOS	11(0.28)	14(0.36)	14(0.36)	42(0.54)	36(0.46)	0.110
	CONTROL	40(0.39)	43(0.42)	19(0.19)	123(0.60)	81(0.40)	0.220
FPGS rs4451422 45451T>G	CASOS	16(0.41)	19(0.49)	4(0.10)	51(0.65)	27(0.35)	0.740
	CONTROL	41(0.40)	55(0.54)	6(0.06)	137(0.67)	67(0.33)	0.0042*
XO rs17323235 1936A>G	CASOS	10(0.26)	21(0.54)	8(0.21)	41(0.53)	37(0.47)	0.750
	CONTROL	7(0.07)	92(0.90)	3(0.03)	106(0.52)	98(0.48)	<0.0001*
XO rs17011368 2107A>G	CASOS	19(0.49)	0(0.00)	20(0.51)	40(0.51)	38(0.49)	<0.0001*
	CONTROL	93(0.91)	3(0.03)	6(0.06)	189(0.93)	15(0.07)	<0.0001*

*Diferencias estadísticamente significativas luego de la prueba de χ^2 (WT: genotipo silvestre o wild type, HT: heterocigotos, HM: homocigotos mutados, alelo p: alelo dominante, q: alelo recesivo)

Diferencias de la distribución genotípica y alélica de pacientes con LLA y del riesgo de padecer LLA

Se realizó el estudio comparativo de genotipos de pacientes con LLA con los controles. Un análisis preliminar de la determinación del criterio de Akaike fue utilizado para obtener el mejor modelo de distribución genotípica. En todos los SNPs, el modelo codominante resultó el más adecuado. En la segunda etapa del análisis, a partir de la prueba de χ^2 de los grupos se obtuvo diferencias estadísticamente significativas en los dos SNPs de XO (rs17323235 y rs17323235).

De otra parte, en la Tabla 3 se presenta la asociación de las frecuencias alélicas de cada SNPs con el riesgo de presentar LLA, únicamente el SNPs de XO rs17011368 (2107A>G) presentó diferencias significativas entre grupos, lo que indica que los

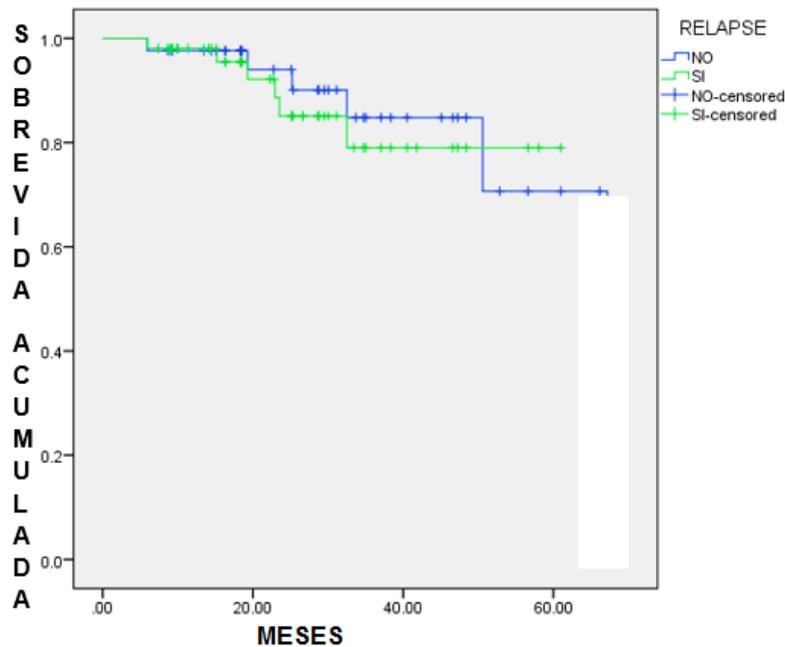
portadores del alelo recesivo (“mutado”) tienen cerca de 10 veces mayor probabilidad de asociarse con LLA (OR: 9,771; IC95% 4,974-19,196).

Resultados de análisis de supervivencia

La SLE en los pacientes sin recaídas del cuadro leucémico presentó una mediana de 58,17 meses en intervalos de confianza (IC 95%) con valores de 50,55- 65,94 meses, mientras que pacientes con recaídas mostraron una mediana de 52,95 meses en IC 95% de 47,01-63,11 meses. La comparación de ambos grupos de pacientes no mostró diferencias significativas entre los grupos Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre tales grupos (log Rank: 0,145, $p=0,704$) como se presenta gráficamente en la curva de Kaplan-Meier (Figura 1). Por otra parte, se evaluó la relación de la mortalidad con el genotipo, la Figura 2 describe la relación de la mortalidad con el genotipo.

Tabla 3. Riesgo de asociación del alelo recesivo con LLA

POLIMORFISMO	Alelo dominante Alelo recesivo	GRUPOS			
		CONTROL	CASO	p<0.05	OR (IC95%)
COL18A1 rs2274808	C	154(0.76)	52(0.67)	0.1765	referencia 1.540(0.871-2.719)
	T	50(0.24)	26(0.33)		
SLC19A1 rs2838956	A	121(0.59)	50(0.64)	0.497	referencia 0.816(0.475-1.4015)
	G	83(0.41)	28(0.36)		
ABCB1 rs1045642	C	119(0.58)	43(0.55)	0.687	referencia 1.139(0.674-1.928)
	T	85(0.42)	35(0.45)		
ABCB1 rs1128503	C	147(0.72)	50(0.64)	0.245	referencia 1.444(0.839-2.514)
	T	57(0.28)	28(0.36)		
ABCC5 rs9838667	A	161(0.79)	59(0.76)	0.627	referencia 1.205(0.651-2.234)
	C	43(0.21)	19(0.24)		
ABCC5 rs3792585	T	150(0.73)	51(0.65)	0.176	referencia 1.471(0.839-2.576)
	C	54(0.27)	27(0.35)		
FPGS rs1544105	C	123(0.60)	42(0.54)	0.325	referencia 1.302(0.769-2.203)
	T	81(0.40)	36(0.46)		
FPGS rs4451422	T	137(0.67)	51(0.65)	0.888	referencia 1.083(0.624-1.871)
	G	67(0.33)	27(0.35)		
XO rs17323235	A	106(0.52)	41(0.53)	0.997	referencia 0.976(0.578-1.646)
	G	98(0.48)	37(0.47)		
XO rs17011368	A	189(0.92)	40(0.51)	<0.0001	referencia 9.771(4.974-19.196)
	G	15(0.08)	38(0.49)		

**Figura 1.** Curva de Kaplan Meier de la sobrevida libre de la enfermedad (SLE) para los pacientes con y sin recaídas

Estimación de sobrevida libre de enfermedad: Sin recaídas (NO Relapse) 58.17 meses con recaídas (SI Relapse) 52.95 meses, log Rank: 0.145, IC 95%, p=0.704. Los puntos que cortan las curvas mencionadas representan cada evento de censura .

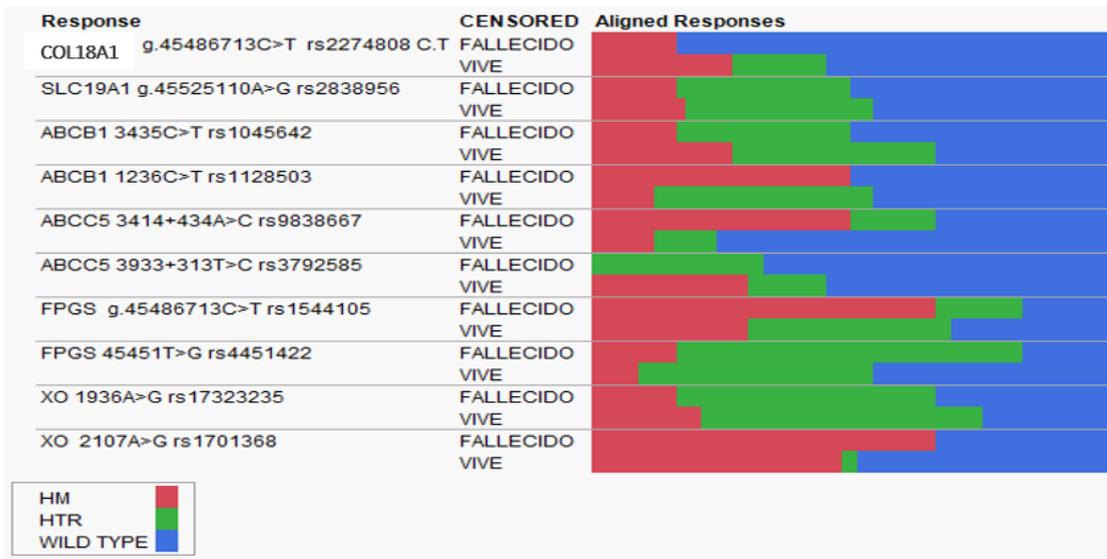


Figura 2. Distribución genotípica de los polimorfismos evaluados en los niños fallecidos y sobrevivientes

Tabla 4. Asociación del genotipo del grupo de los pacientes vivos y fallecidos con el tiempo de sobrevida total (ST)

POLIMORFISMO	GENOTIPO	VIVOS				FALLECIDOS			
		N	Tiempo (meses) Mediana (IC:95%)	p<0.05	Log Rank	N	Tiempo (meses) Mediana (IC:95%)	p<0.05	Log Rank
COL18A1 rs2274808	CC	18	20.63(16.27-31.13)	0.1386	2.19	5	26.23(5.93-27.0)	0.1386	2.1933
	CT	6	27.0(9.0-61.0)			0	NA		
	TT	9	30.03(18.5-40.53)			1	32.53(NA)		
SLC19A1 rs2838956	AA	15	28.8(16.27-38.37)	0.2018	3.2006	3	26.23(19.3-27.0)	0.8254	0.3837
	AG	12	20.65(9.30-30.03)			2	19.23(5.93-32.53)		
	GG	6	31.68(13.47-61.0)			1	26.87(NA)		
ABCB1 rs1045642	CC	9	26.63(16.27-48.40)	0.6946	0.7288	1	32.53(NA)	0.3003	2.4057
	CT	13	25.37(13.47-35.03)			2	16.47(5.93-27.0)		
	TT	11	22.77(9.00-31.13)			3	26.23(19.30-26.87)		
ABCB1 rs1128503	CC	15	18.37(9.00-34.37)	0.6332	0.9139	3	19.30(5.93-27.0)	0.343	0.899
	CT	14	27.0(18.5-35.03)			0	NA		
	TT	4	34.22(18.37-31.13)			3	26.87(26.23-32.53)		
ABCC5 rs9838667	AA	25	25.37(18.37-34.73)	0.9694	0.062	2	25.92(19.3-32.53)	0.7248	0.6434
	AC	4	24.81(18.5-40.53)			1	26.87(NA)		
	CC	4	30.083(16.27-48.40)			3	26.23(5.93-32.54)		
ABCC5 rs3792585	TT	10	27.0(9.00-37.07)	0.8549	0.3135	0	NA	0.3209	0.9853
	TC	5	18.5(8.63-61.0)			2	16.40(5.93-26.86)		
	TT	18	29.15(18.37-34.73)			4	26.61(19.3-32.55)		
FPGS rs1544105	CC	10	16.33(8.63-31.13)	0.044*	6.247	1	5.933(NA)	0.0276*	7.1818
	CT	13	30.03(18.5-38.34)			1	19.30(NA)		
	TT	10	27.0(18.34-34.73)			4	26.93(26.93-32.55)		
FPGS rs4451422	TT	15	18.37(9.0-35.03)	0.1875	3.3484	1	27(NA)	0.8970	0.2174
	TG	15	30.03(18.5-38.34)			4	22.77(5.93-32.53)		
	GG	3	18.53(18.5-28.80)			1	26.87(NA)		
XO rs17323235	AA	8	16.33(9.0-47.26)	0.2518	2.7585	2	16.47(5.93-27.0)	0.9159	0.1758
	AG	18	27.0(18.5-34.73)			3	26.23(19.30-32.53)		
	GG	7	31.13(8.63-56.63)			1	26.87(NA)		
XO rs17011368	AA	16	18.43(13.47-34.73)	0.0085*	9.5414	2	16.47(5.93-27)	0.7073	0.1416
	AG	1	9.0(NA)			0	NA		
	GG	16	28.717(18.53-37.07)			4	26.55(19.30-32.53)		

Análisis de ST de los grupos de pacientes vivos y fallecidos. NA: no aplica, * Diferencias significativas p>0.05 IC95% entre grupo

En la Tabla 4 se observan los valores de ST comparados con el genotipo, con sus respectivos valores de log Rank. Se puede observar que en la mayoría de los SNPs del grupo de los niños sobrevivientes no se encontraron diferencias en la ST entre subgrupos WT comparados con los HT y HM, excepto en los casos con los polimorfismos de *FPGS* rs1544105 y de *XO* rs17011368 (Tabla 4), no obstante, en el grupo de los fallecidos, el polimorfismo *FPGS* rs1544105 mostró un valor de $p < 0,05$.

Los resultados de regresión logística multivariada aplicada exclusivamente al grupo de los niños con LLA y estableciendo la muerte del individuo como variable dependiente, determinó la precisión de 84,17+/-17,26 y la exactitud de 70,00% +/- 26,93% del modelo generado y descrito por la ecuación general con el siguiente algoritmo:

$$M = 0,86 - 45,33 * S + 43,07 * a - 13,03 * b - 101,93 * c - 97,91 * d - 1,73 * e + 58,36 * f - 218,54 * g + 86,15 * h - 241,99 * i + 64,83 * j$$

Donde, *M*: Mortalidad; *S*: sexo; *a*: *COL18A1* rs2274808; *b*: *SLC19A1* rs2838956; *c*: *ABCB1* rs1045642; *d*: *ABCB1* rs1128503; *e*: *ABCC5* rs9838667; *f*: *ABCC5* rs3792585; *g*: *FPGS* rs1544105; *h*: *FPGS* rs4451422; *i*: *XO* rs17323235; *j*: *XO* rs17011368

Asociación de los polimorfismos genéticos con la mortalidad

El modelo de minería de datos aplicado al grupo de pacientes con LLA, reveló 8 asociaciones que favorecen el riesgo de muerte de los niños. Las Asociaciones más potentes con un nivel de confianza superior al 90% son: la asociación del sexo con rs9838667 (*ABCC5*) con una potencia de 32,5%; la asociación del rs1544105 (*FPGS*) con rs17011368 (*XO*) mostró una potencia de 25%, los dos polimorfismos de *XO* (22,5%) y en la triple asociación de rs1128503 (*ABCB1*), rs4451422 (*FPGS*) y rs17011368 (*XO*) con 22,5%. El resto de asociaciones no se mencionaron debido a que no fueron relevantes.

DISCUSIÓN

Los estudios de farmacogenética de transportadores y enzimas de la vía del folato evaluadas en nuestra investigación en población infantil con LLA del noroeste de México encontramos que el SPN *XO* (rs17011368) estuvo asociado con LLA y que el *FPGS* (rs1544105) afectó la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida total.

Las proteínas transportadoras relacionadas con la vía de folato dependen de genes altamente polimórficos. En este trabajo investigativo encontramos que los SNPs de *COL18A1*(rs2274808) y *SLC19A1* (rs2838956) estudiados y que expresan para proteínas transportadoras específicas de folatos y de otros principios farmacológicos como el MTX presentaron el alelo alterno de manera importante (33% y 36% respectivamente), por lo cual este cambio mínimo impactaría en la función de los *SLC19A1* (21). El SNP (rs2274808) mostró genotipo mayoritario silvestre o "wild type" (WT) en el grupo de niños con LLA (59%), mientras que los portadores heterocigotos (HT) y homocigotos mutados (HM) estuvieron en frecuencias elevadas causando el desequilibrio de Hardy Weinberg. Sin embargo, el OR de 1,540(IC95%; 0,871-2,719) indica bajo riesgo de padecer LLA, aunque no se descartaría la probabilidad de ser responsable en parte, de la aparición de eventos adversos mediados por MTX, tal como lo reportó Owen *et al.* (13). El polimorfismo *SLC19A1* (rs2838956) se encontró en un importante número de pacientes con HT y HM; lo cual favorecería la posible presentación de reacciones gastro-intestinales adversas por MTX, como se ha asociado en población portuguesa (22, 23). Además, los SNPs de *SLC19A1* pudieran estar asociados a riesgos tóxicos en pacientes tratados con altas dosis de MTX tal como lo indica Faganel *et al.* (24).

Los SNPs de transportadores de *ABCB1* son trascendentales para el eflujo de fármacos al interior de las células, están relacionados con cambios sobre la glicoproteína P (P-gp). El trabajo de Kimchi-Sarfaty *et al.* (25) concluyó que los portadores del alelo alterno (*CT* o *TT*) del SNP 3435C>T (rs1045642) de esta subfamilia que expresa a las MDR1 y glicoproteína P (P-gp), pueden experimentar una disminución de su función de transporte de eflujo. En esta investigación obtuvimos un número importante de niños con estas variantes genotípicas, quienes potencialmente verían disminuida la actividad de las P-gp en varios órganos claves. Encontramos también que la distribución del alelo recesivo en nuestra población mexicana (45%) fue inferior a la que encontró (61,5% del alelo alterno). Kim *et al.* en 2012 (26) en pacientes coreanos. Al comparar las frecuencias alélicas de grupos enfermos con el grupo sano (Tabla 3) no encontramos diferencias estadísticamente significativas, por tanto, no hay evidencia de que se asocie con LLA; pero se podría

inferir que estas variantes pudieran evitar el deterioro progresivo y las recaídas de nuestros pacientes, tal como lo refiere Stanulla *et al.* (27) en pacientes con genotipo *CT* y *TT* en los que se reduce el riesgo de recaídas sobre el SNC.

Por otra parte el *SNP* de *ABCB1 1236C>T* (rs1128503) presentó una distribución genotípica de HT interesante (36% para pacientes y 26% para los controles), valores menores que las frecuencias en población brasileña (278 individuos distribuidos con el 60% del portador HT) publicado en 2010 por Mauricio-Scheiner *et al.* (28). Además, nuestra población con genotipo mutado, podría ser más susceptible para desarrollar efectos adversos por la terapia con MTX, ya que se ha asociado este SNP con severa mielosupresión especialmente con neutropenia así como resistencia a quimioterapia, de acuerdo a la referencia de Zgheib *et al.*(29).

La evaluación de los SNPs de los transportadores *ABCC5* (rs9838667 y rs3792585) destaca mayoritariamente el grupo de WT en la población pediátrica con LLA, lo que en consecuencia modificó el EHW. En cambio el rs3792585 del mismo gen *ABCC5* presentó un alto nivel de HM en la población con LLA (56%) y en el grupo de niños saludables (69%). Si bien de estos SNP no se conocen referencias en población mexicana, se sabe que algunos de ellos (*ABCC5*/*MRP5*) tendrían repercusión en la resistencia a fármacos especialmente de tipo oncológico (30, 31).

El proceso metabólico enzimático de MTX consta de la función de la *FPGS*, cuyo mecanismo es producir metabolito activo de poliglutamato-MTX. El SNP rs1544105 de *FPGS* se encontró en la población de pacientes HT y HM (36% en ambos casos), lo cual resulta en un 72% de población portadora del mencionado polimorfismo. Este última distribución genotípica es muy diferente a lo que reportó Liu *et al.* (32) quienes en una muestra de población china (n=164) encontraron alto número de HT y HM que sumaron 150 casos (91,4%). Además, esta última población mostró desequilibrio ($p < 0,0001$), lo que indicaría que la población pediátrica enferma pudiera estar posiblemente relacionada con la sobreexpresión de *FPGS*, hecho que afectaría el tratamiento con MTX y otros sustratos que usen esta vía metabólica. Además, Sharma *et al.* (33) evaluaron una muestra de la población hindú y reportaron que la variante mutada rs1544105 estaba asociada con la respuesta disminuida al MTX en los pacientes, pero no comentan sobre cambios importantes en la SLE o en la ST.

El *FPGS* (rs4451422) mostró mayor número de portadores HT, con un 49% en los niños con LLA. Este hallazgo pudiera explicar una pobre respuesta fisiológica de producción de poliglutamatos en los portadores del SNP, tal como lo reportó den-Boer *et al.* (34).

El SNP rs17323235 de *XO* reveló un comportamiento genotípico similar en las poblaciones estudiadas donde estuvo incrementado el número de pacientes HT. En contraste, el rs17011368 de *XO* mantuvo un nivel distinto en las dos poblaciones; así en los grupos de casos hubo un alto número de niños con HM (51%) y en el control la frecuencia fue muy contundente en favor de WT (93%). De ahí que las distribuciones alélicas hayan tenido mucha dispersión lo que en todos los grupos evaluados determinó la ausencia de EHW. Es importante indicar que sólo este SNP demostró un riesgo significativo de 9 -10 veces más en relación al grupo control para manifestar la enfermedad.

En nuestra población pediátrica con LLA se presentaron 6 fallecimientos y 7 pacientes hicieron recaídas durante el tiempo de observación, de los cuales cinco niños recayeron a nivel de médula ósea y dos sobre el sistema nervioso central (SNC). Del total de los niños fallecidos, 3 recayeron durante su tratamiento; sin embargo, de acuerdo al promedio de SLE y ST no encontramos diferencias importantes en la mayoría de SNPs y sólo fue significativo para *FPGS* (rs1544105) y *XO* (rs170113689). Este hallazgo relacionado con los SNPs de *FPGS* también fue descrito por Gómez-Gómez *et al.* (35), quienes estudiaron el A22G de *FPGS*, un SNP similar a los evaluados por nuestro grupo de investigación, y concluyeron que éste disminuye la ST en individuos HT y HM. Cabe destacar que los SNPs de genes que codifican enzimas que se presentan en los niños HT y HM superan ampliamente a los WT, llegando a extenderse su SLE por más de 25 meses, lo que presumiblemente se deba a la presencia del alelo recesivo. Este hecho también lo encontró en población china el equipo de Liu *et al.* (32) quienes afirman que los portadores del CC (silvestre -WT-) tienen una ligera disminución de la SLE y que contribuye a incrementar el riesgo de toxicidad y cambios farmacocinéticos del MTX (36). Finalmente consideramos que esta investigación realizó un estudio piloto, será muy importante monitorear un mayor número de nuevos casos para corroborar estos hallazgos.

CONCLUSIÓN

Las variantes genotípicas y alélicas encontramos que de los polimorfismos estudiados en nuestra población infantil con LLA mostraron que cuatro no presentaron EHW, *COL18A1* (rs2274808), *ABCC5* (rs9838667 y rs3792585) y el *XO* (rs17011368), por tal razón, podría asumirse que están presentes de preferencia en niños con LLA y podrían considerarse como marcadores candidatos para analizar esta patología. Por otra parte, al comparar los grupos de casos y control, se confirmó que solamente el SNP *XO* (rs17011368) estuvo asociado con riesgo de LLA, cuyo OR fue de 9,771 (IC95%; 4,974-19,196; $p=0,0001$). De acuerdo al valor de Log Rank con $p<0,05$ se encontró que sólo el *FPGS* (rs1544105) incrementó significativamente la SLE y ST. Finalmente, al tratarse de un estudio piloto consideramos que nuestros hallazgos preliminares si bien han sido interesantes, deberán en futuras investigaciones considerarse ampliar el escrutinio de pacientes con LLA en otros estados próximos de la República Mexicana para corroborar estas tendencias.

AGRADECIMIENTOS

Al Lic. Pedro Cruz, Director General de Centro Oncológico Pediátrico de Baja California, al Dr. Jesús Manuel Lozano García, Director Médico de Centro Oncológico Pediátrico of Baja California, y al Dr. Miguel Reyes-López del Centro de Biotecnología Genómica del IPN- Reynosa Tamaulipas, México.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores y colaboradores de esta investigación declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- Mejía-Aranguré J, Flores-Aguilar H, Juárez-Muñoz I, Vázquez-Langle J, Games-Eternod J, Pérez-Saldívar L, et al. Edad de aparición de los diferentes tumores malignos en la infancia. *Rev Med IMSS*. 2005;43(1):25-37.
- Dirección General de investigación en Salud. Base de datos de egresos hospitalarios por mortalidad en instituciones públicas México: Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS); 2013 [updated 2013; cited 2014 10/15]. Available from: <http://www.sinais.salud.gob.mx>.
- Rodríguez L, González-Llano O, Mancías C, Pompa T, González G, Sandoval A, et al. Observaciones sobre la incidencia de leucemias agudas en el Noreste de México. *Rev Hematol Mex*. 2010;11(2):78-81.
- Lasecka L, Dixon PH, Molokhia M, Sharma N, Schleh A, Wang CM, et al. 667C>T and 1298A>C polymorphisms of MTHFR do not predict response to methotrexate in patients with gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecologic oncology*. 2011;123(3):605-9.
- Leil TA, Endo C, Adjei AA, Dy GK, Salavaggione OE, Reid JR, et al. Identification and characterization of genetic variation in the folylpolyglutamate synthase gene. *Cancer Res*. 2007;67(18):8772-82.
- Leclerc GJ, Sanderson C, Hunger S, Devidas M, Barredo JC. Folylpolyglutamate synthetase gene transcription is regulated by a multiprotein complex that binds the TEL-AML1 fusion in acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia research*. 2010;34(12):1601-9.
- Kudo M, Sasaki T, Ishikawa M, Hirasawa N, Hiratsuka M. Kinetics of 6-Thioxanthine Metabolism by Allelic Variants of Xanthine Oxidase. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2010;25(4):361-6.
- Kremer J. Methotrexate pharmacogenomics. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(9):1121-3.
- Crews KR, Zhou Y, Pauley JL, Howard SC, Jecha S, Relling MV, et al. Effect of allopurinol versus urate oxidase on methotrexate pharmacokinetics in children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2010;116(1):227-32.
- Schmiegelow K. Advances in individual prediction of methotrexate toxicity: a review. *British journal of haematology*. 2009;146(5):489-503.
- Mahajan VB, Olney AH, Garrett P, Chary A, Dragan E, Lerner G, et al. Collagen XVIII mutation in Knobloch syndrome with acute lymphoblastic leukemia. *Am J Med Genet A*. 2010;152A(11):2875-9.
- Galbiatti AL, Castro R, Caldas HC, Padovani JA, Jr., Pavarino EC, Goloni-Bertollo EM. Alterations in the expression pattern of MTHFR, DHFR, TYMS, and SLC19A1 genes after treatment of laryngeal cancer cells with high and low doses of methotrexate. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2013;34(6):3765-71.
- Owen SA, Hider SL, Martin P, Bruce IN, Barton A, Thomson W. Genetic polymorphisms in key methotrexate pathway genes are associated with response to treatment in rheumatoid arthritis patients. *Pharmacogenomics J*. 2013;13:227-34.
- Adema AD, Floor K, Smid K, Honeywell RJ, Scheffer GL, Jansen G, et al. Overexpression of MRP4 (ABCC4) and MRP5 (ABCC5) confer resistance to the nucleoside analogs cytarabine and troxacitabine, but not gemcitabine. *Springerplus*. 2014;3:732.
- Brambila-Tapia AJL. MDR1 (ABCB1) polymorphisms: functional effects and clinical implications. *Rev Inv Clin*. 2013;55(5):445-54.
- Gillet JP, Gottesman MM. Mechanisms of multidrug resistance in cancer. *Methods in molecular biology*. 2010;596:47-76.
- Gregers J, Gréen H, Christensen IJ, Dalhoff K, Schroeder H, Carlsen N, et al. Polymorphisms in the ABCB1 gene and effect on outcome and toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J*. 2015.
- Haematology BSo. Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia: BSH; 2006 [cited 2013 09]. Available from: http://www.bcsghguidelines.com/pdf/chronicLL_050504.pdf.
- Pui C, Pei D, Sandlund J, Ribeiro R, Rubnitz J, Raimondi S, et al. Long-term results of St Jude Total Therapy Studies 11, 12, 13A, 13B, and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2010;24(2):371-82.
- d'Oncologia IC. SNPStats. Cataluña: ICO; 2006.
- Zhao R, Goldman D. Folate and Thiamine Transporters mediated by Facilitative Carriers (SLC19A1-3 and SLC46A1) and Folate Receptors. *Molecular aspects of medicine*. 2013;34:1-23.
- Lima A, Bernardes M, Sousa H, Azevedo R, Costa L, Ventura F, et al. SLC19A1 80G allele as a biomarker of methotrexate-related gastrointestinal toxicity in Portuguese rheumatoid arthritis patients. *Pharmacogenomics*. 2013;15(6):807-20.

23. Lima A, Bernardes M, Azevedo R, Monteiro J, Sousa H, Medeiros R, et al. SLC19A1, SLC46A1 and SLC01B1 Polymorphisms as Predictors of Methotrexate-Related Toxicity in Portuguese Rheumatoid Arthritis Patients *Toxicol Sci.* 2014;141(2):first published online August 14, 2014.
24. Faganel Kotnik B, Grabnar I, Bohanec Grabar P, Dolzan V, Jazbec J. Association of genetic polymorphism in the folate metabolic pathway with methotrexate pharmacokinetics and toxicity in childhood acute lymphoblastic leukaemia and malignant lymphoma. *European journal of clinical pharmacology.* 2011;67(10):993-1006.
25. Kimchi-Sarfaty C, Oh JM, Kim IW, Sauna ZE, Calcagno AM, Ambudkar S, et al. A "Silent" Polymorphism in the MDR1 Gene Changes Substrate Specificity *Science.* 2007;315(5811):525-8
26. Kim IW, Yun HY, Choi B, Han N, Park SY, Lee ES, et al. ABCB1 C3435T genetic polymorphism on population pharmacokinetics of methotrexate after hematopoietic stem cell transplantation in Korean patients: a prospective analysis. *Clinical therapeutics.* 2012;34(8):1816-26.
27. Stanulla M, Schäffeler E, Arens S, Rathmann A, Schrauder A, Welte K, et al. GSTP1 and MDR1 Genotypes and Central Nervous System Relapse in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *International journal of hematology.* 2005;81(1):39-44.
28. Scheiner MA, Motta-Damasceno A, Ciuvalschi-Maia R. ABCB1 single nucleotide polymorphisms in the Brazilian population. *Molecular Biology Reports.* 2010;37(1):111-18.
29. Zgheib NK, Akra-Ismail M, Aridi C, Mahfouz R, Abboud MR, Solh H, et al. Genetic polymorphisms in candidate genes predict increased toxicity with methotrexate therapy in Lebanese children with acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenet Genomics.* 2014;24(8):387-96.
30. Wielinga P, Hooijberg JH, Gunnarsdottir S, Kathmann I, Reid G, Zelcer N, et al. The human multidrug resistance protein MRP5 transports folates and can mediate cellular resistance against antifolates. *Cancer Res.* 2005;65(10):4425-30.
31. Guo Y, Ko K, Ritter CA, Chen Z-S, Grube M, Jedlitschky G, et al. Expression of ABCC-Type Nucleotide Exporters in Blasts of Adult Acute Myeloid Leukemia: Relation to Long-term Survival. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2009;15(5):1762-69.
32. Liu S-G, Chao G, Rui-Dong Z, Ying J, Lei C, Wei-Jing L, et al. FPGS rs1544105 polymorphism is associated with treatment outcome in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell International.* 2013;13(107):1-8.
33. Sharma S, Das M, Kumar A, Marwaha V, Shankar S, Singh P, et al. Purine biosynthetic pathway genes and methotrexate response in rheumatoid arthritis patients among north Indians. *Pharmacogenet Genomics.* 2009;19(10):823-28.
34. den Boer E, de Rotte MCJF, Pluijm SMF, Heil SG, Hazes JM, de Jonge R. Determinants of Erythrocyte Methotrexate Polyglutamate Levels in Rheumatoid Arthritis *J Rheumat.* 2014.
35. Gómez-Gómez Y, Organista-Nava J, Rangel-Rodríguez CA, Illades-Aguar B, Moreno-Godínez ME, Alarcón-Romero LDC, et al. Effect of folylpolyglutamate synthase A22G polymorphism on the risk and survival of patients with acute lymphoblastic leukemia. *Oncology Letters.* 2014;8(2):731-35.
36. Wang S-M, Sun L-l, Zeng W-x, Wu W-s, Zhang G-l. Influence of genetic polymorphisms of FPGS, GGH, and MTHFR on serum methotrexate levels in Chinese children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014.

PREDICTION SYSTEM OF ERYTHEMAS FOR PHOTOTYPES I AND II, USING DEEP-LEARNING

SISTEMA DE PREDICCIÓN DE ERITEMA PARA FOTOTIPO I Y II, UTILIZANDO DEEP-LEARNING

Juan Felipe PUERTA BARRERA, Ing. Mecatrónica;^{1*} Dario Amaya Hurtado, Ing. Mecatrónica;¹
Robinson JIMENEZ MORENO, Ing. Mecatrónica¹

Recibido: Abril 29 de 2015 Aceptado: Septiembre 02 de 2015

ABSTRACT

Background: The sun is a natural source of electromagnetic radiation, upon which are found the ultraviolet (UV) rays, where only the types A and B are able to irradiate over the surface of the Earth in different proportions. Although the sun helps human skin in the formation of vitamin D, the mineralization of bones, and absorption of calcium and phosphorus in the organism, it can cause damage on the skin by prolonged exposure to UV radiation, generating adverse effects on human health like erythema formation, photo-toxicity, photo-allergy, idiopathic lesions, and photo-dermatitis, among others. This paper, shows the results of developing a prediction system of the exposure time of a person to UV rays coming from the sun, which can cause erythema on human skin, using the standards in UV index and the dose limits of radiation allowed for phototypes I and II, aiming to foresee the generation of these kind of lesions. This was made by the implementation of artificial intelligence algorithms like Deep Belief Networks and Backpropagation, based in the Deep Learning technique. These algorithms use as training parameters for the neural network, the meteorological data such as the sky clearness index, the radiation on the horizontal surface and average air temperature, supplied by the National Aeronautics and Space Administration (NASA). With the data, a neural network aiming to foresee the UV index for the following year of the data input was trained, in addition some mathematical regressions were applied allowing in this way, to obtain an approach to the behavior of the UV index along the day. Likewise, this information was used to estimate the maximum time of sun exposure, for the period of time contained between 6:00 a.m. and 6:00 p.m. This paper, also presents some conclusions based in the results found, which try to establish some important considerations in order to implement the neural networks.

Keywords: Erythema, photo-type, ultraviolet index, prediction, artificial intelligence

RESUMEN

Resumen: El sol es una fuente natural de radiación electromagnética, en la cual se encuentran presentes los rayos ultravioleta (UV), de los cuales solo los tipos A y B (de Paula Corrêa, 2005) pueden irradiar sobre la superficie de la tierra en distintas proporciones. Aunque el sol le ayuda a la piel en el proceso de formación de la vitamina D, además de favorecer la mineralización de los huesos, y la absorción de calcio y fósforo en el organismo, puede ocasionar daños sobre la piel ante exposiciones prolongadas a la radiación UV, generando efectos adversos sobre la salud humana como eritemas, foto toxicidad, foto alergia, lesio-

¹ Grupo de Aplicaciones Virtuales-GAV, Universidad Militar Nueva Granada- UMNG. 80, Entrada a la Carrera 11 No. 101 Bogotá, Colombia.

* Autor de correspondencia: u1801613@unimilitar.edu.co

nes idiopáticas, foto dermatitis, entre otras. En este trabajo, se presentan los resultados del desarrollo de un sistema de predicción del tiempo de exposición de una persona, a rayos UV provenientes del sol, que pueden producir eritemas sobre la piel, utilizando la estandarización del índice ultravioleta y los límites de dosis de radiación permitidos para los fototipos cutáneos I y II, con el objetivo de prever la generación de este tipo de lesiones. Esto se realizó a través de la implementación de algoritmos de inteligencia artificial como Deep Belief Networks y Backpropagation, basados en la técnica de Deep Learning. Este algoritmo, utiliza como parámetros de entrenamiento para la red neuronal, los datos meteorológicos como el índice de cielo despejado, la radiación sobre la superficie horizontal de la tierra, y la temperatura promedio del día, provistos por National Aeronautics and Space Administration (NASA). Con estos datos se entrenó una red neuronal con el objeto de pronosticar el índice UV del año posterior a los datos de entrada, adicionalmente se aplicaron algunas regresiones matemáticas permitiendo de esta manera, obtener una aproximación al comportamiento del índice UV a lo largo del día. De igual manera, esta información se empleó para estimar los tiempos de exposición solar máximos, para el periodo de tiempo comprendido entre las 6:00 a.m. y las 6:00 p.m. En este artículo, también se presentan algunas conclusiones basadas en los resultados encontrados, las cuales tratan de establecer algunas consideraciones importantes para implementar este tipo de redes neuronales.

Palabras clave: Eritema, fototipo, índice ultravioleta, predicción, inteligencia artificial

INTRODUCTION

The Sun as object of study has acquired a great importance, on account of its capability of energy transmission, through electromagnetic radiation. This radiation is classified according to wavelength, which has a tight relation, with the quantity of energy transmitted by a photon, as is exposed by Calle *et al* (2009). (2). This has contributed to create a space in the knowledge society, dedicated to study methods to obtain energy stemming from the Sun. Nevertheless, this kind of radiation is responsible of some adverse effects on human health as is presented by Allen *et al.* (2008) (3) and Goldsmith *et al.* (2008) (4).

Today there are some developments with technological character, which use the relation between the UV radiation and human health, as is the case of Amini *et al.* (2008) (5), where a wireless device for the monitoring of the UV rays is built. In addition, other researches allow the generation of maps for meteorological variables, as shown in Calle *et al* (2009). (2) and Na *et al.*(2012) (6), which are generated from irradiance data over Spain and the South Korea territory, respectively. These investigations show interest in the study of this kind of rays which are able to cause, inhibition of the immune system, visual disruptions and skin cancer (7), considered the most common into these kind (5) of problems. In response to the previous health difficulties caused by UV rays, estimated close to 5% of radiation stemming from the sun (5), different institu-

tions such as the World Health Organization, the World Meteorological Organization, among others, promote the research about phenomena related with the sun, which allow them to issue concepts as the consigned by OMS (2012) (8) related to the thematic, whose objective is to prevent unwanted effects over human health.

The consolidation of the techniques and algorithms, in the area of artificial intelligence allowed the development of systems able to predict meteorological aspects, through the implementation of neural networks as is shown by Linares *et al.* (2011) (9), for the daily generation of radiation data using variables like the clear sky index, the earth skin temperature, among others. By the other hand, Bendekhis M *et al.* (2005) (10) implement the Radial Base Function architecture, with the objective to predict solar radiation data for autonomous photovoltaic systems.

The erythemas are a kind of common lesion over the skin, generated by exposure to UV rays where its severity, change in function of the skin types of the people (3). Researches like the presented ones in Lu *et al.* (2010) (11), show the application of machine vision algorithms, with the objective detect the presence and severity of erythemas in human skin. In Ahmand *et al.* (2009) (12) is presented a method to make the valuation of the severity of the erythemal lesion, present in the psoriasis illness based in the "PASI" index, from the analysis of the color affected area with the parameters of the CieLab color space. This index is used in Hanny

et al (2012) (13) for the valuation of erythemas, through the implementation of Fuzzy-C means Algorithms, based in the swelling and color lesion, taking into account the skin color or phototype of the test subject.

This development aims to foresee the generation of erythematous lesions, for people classified into phototype I and II, taking into account that these skin types have a sensitive behavior in the face of sun exposure (3). This prediction is made from the yearly forecast, of the average UV index per day, from the meteorological data of previous years, available in the NASA data base (14), through the development of an application which uses an artificial intelligence structure called deep learning.

This paper, in its first section introduces the thematic of electromagnetic radiation supplied by the sun, showing a group of investigations which implement neural networks for the prediction of meteorological variables, followed by a second section where various health problems related with sun exposure, important for the development of the work are presented. Presenting as well, the developed structure and the implemented neural network architecture in the research. In the third section the final results are shown, as well as the developed application, and the final tests which allow to observe a percentage of the quantity of UV index correctly foreseen. Finally, in the fourth section the conclusions obtained during the development of the work and future perspectives are presented, which aims to give depth to the object of study.

MATERIALS AND METHODS

Health and UV radiation

The ultraviolet radiation is able to influence human health, by affecting the cells. The interaction with ionizing radiation can generate pathologies as photo-toxicity, photo-allergies, photo-dermatitis, among others by deficiency in the DNA (2). One of the most serious problems, generated by long periods of sun exposure is skin cancer, given by the propagation of an error into the DNA structure (15).

The exposure UV rays produced by sun, even by artificial sources can cause a severe inflammatory response, characterized by having a transitory delayed and temporal manifestation in the skin, which is known as solar erythema (3). This kind of problem depends strictly, of the quantity of UV radiation supplied during an exposure time and the vulnerability of each human.

Basing in the skin type and its response against to sun exposure, Thomas Fitzpatrick defines six kind of skin called phototypes (16). This classification allows establish the vulnerability for each kind of person, in such a way that the phototype I needs the shortest time of exposure to generate an erythema.

In function of the skin phototypes, the concept of minimal erythematous dose was established, which expresses the quantity of absorption of UV radiation able to generate a problem after 24 hours of sun exposure (3), as well as the value for phototypes I and II being considered in an interval from 200 to 250 J/m² (2, 17). From this concept and the UV index, it establishes the relation shown in the equation 1 (17), which express the maximum time sun exposure in minutes.

$$T = \frac{DME \frac{mJ}{cm^2}}{Indice UV \times 0.15 \left[\frac{mJ}{cm^2} \right]} \quad \text{Equation 1.}$$

The UV index is calculated using equation 2 (5, 19), which is defined by the erythematous irradiance, dependent of the solar irradiance at wavelength λ (2), which in this case was assumed as 350nm for UV rays type A, and 300nm for type B. Taking into account that the UVA rays have a wavelength from 400nm to 328nm, and the UVB from 328nm to 298nm.

$$I_{uv} = 40 \frac{[m^2]}{[W][nm]} \int_{250nm}^{400nm} E_{\lambda} S_{er}(\lambda) (d\lambda) \quad \text{Equation 2.}$$

Using equations 3, 4 and 5 the coefficient S_{er} called erythema action spectrum can be calculated, which describes the spectral weighting function for erythema (18). This parameter depends of the wavelength of the UV rays, in nanometers (nm).

$$S_{er}(\lambda) = 1 \quad \text{for } 250 \text{ nm} \leq \lambda \leq 298 \text{ nm} \quad \text{Equation 3.}$$

$$S_{er}(\lambda) = 10^{0.094(298-\lambda)} \quad \text{for } 298 \text{ nm} < \lambda \leq 328 \text{ nm} \quad \text{Equation 4.}$$

$$S_{er}(\lambda) = 10^{0.015(140-\lambda)} \quad \text{for } 328 \text{ nm} < \lambda \leq 400 \text{ nm} \quad \text{Equation 5.}$$

In Figure 1, the behavior of the UV index for September 30th 2014 is shown, which approximates to a mathematical model called Gauss function (8), where the instant clear sky index, affects directly the measurement. This process is made by capturing the instant radiation in W/m², using the Delta Ohm HD2102.2 radiometer, connected to an application developed by the work group, oriented to the monitoring and storage of this information.

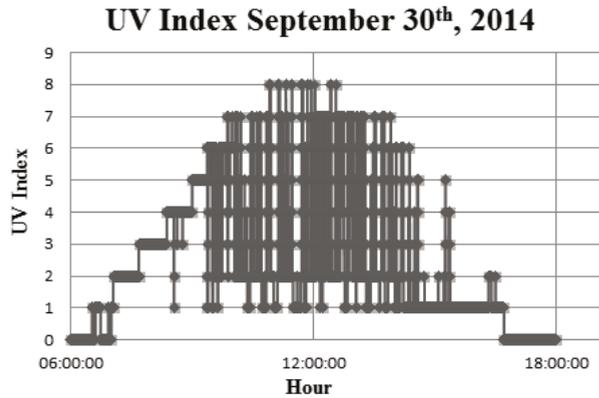


Figure 1. Ultraviolet index measurement from 6:00a.m to 6:00 p.m.

The likely behavior of UV index, with a clear sky, is defined by equation 6, where μ and σ are constants proper of the Gauss function, equal to 12 and 1.5 respectively. These values were found, through the characterization of the UV index behavior, during a period of 25 days, compromised from the 5th to 30th of September 2014, as was earlier noted.

$$UVI_{(t)} = [UVI_{max}] [e^{-0.5(\frac{x-\mu}{\sigma})^2}] \quad \text{Equation 6.}$$

In addition, the data obtained during September helped finding the relation exposed in the equation 7, used to estimate the maximum value of the UV index, from the average captured during the day.

$$UVI_{max} = 1.973 * UVI_{av} + 1.645 \quad \text{Equation 7.}$$

Development Structure

The development structure shown in Figure 2, sets out the implementation of an application based in two processes. The first one has as objective to carry out training for a neural network with a database, made from meteorological data supplied by Near Real Time Daily Global Radiation and Meteorology (14), belonging to National Aeronautics and Space Administration NASA.

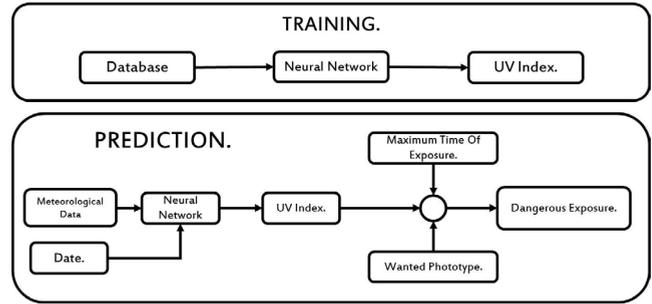


Figure 2. Structure for the solution

The second part of the application, aims for the prediction of the adverse effects in the skin. This process is made, from meteorological data of previous years, taking as a base the neural network previously trained. Once the artificial intelligence algorithm predicts the UV index, this application continues with a study to find minimum time of sun exposure to generate an erythema, taking as reference the features for phototypes I and II.

C. Deep-Learning

Deep learning is a type of artificial intelligence architecture, belonging to the field of machine learning. This architecture is compound by multiple levels of non-linear operations, called processing units (19). This kind of technique is characterized by the extraction and transformation of characteristics of the information.

For the training of the deep learning network, a Backpropagation algorithm is implemented using the structure shown in Figure 3, which makes the update of weights according to the average squared error, generated in every iteration (20). This network is implemented under supervised learning, where it can be found five inputs and one output.

The prediction of the generation of erythemas in humans, especially for phototypes I and II is made through the UV index. The structure used is shown in Figure 4, where the previously mentioned UV index, is predicted from meteorological data such as average air temperature at 2 meters high, the earth skin temperature, insolation, the clear sky index, the radiation on the horizontal surface, and the average UV index for the same day in the previous year. This data was collected for a latitude of 4.6831° and a longitude of -74.0427°, from the Near Real-Time Daily Global Radiation and Meteorology database (14).

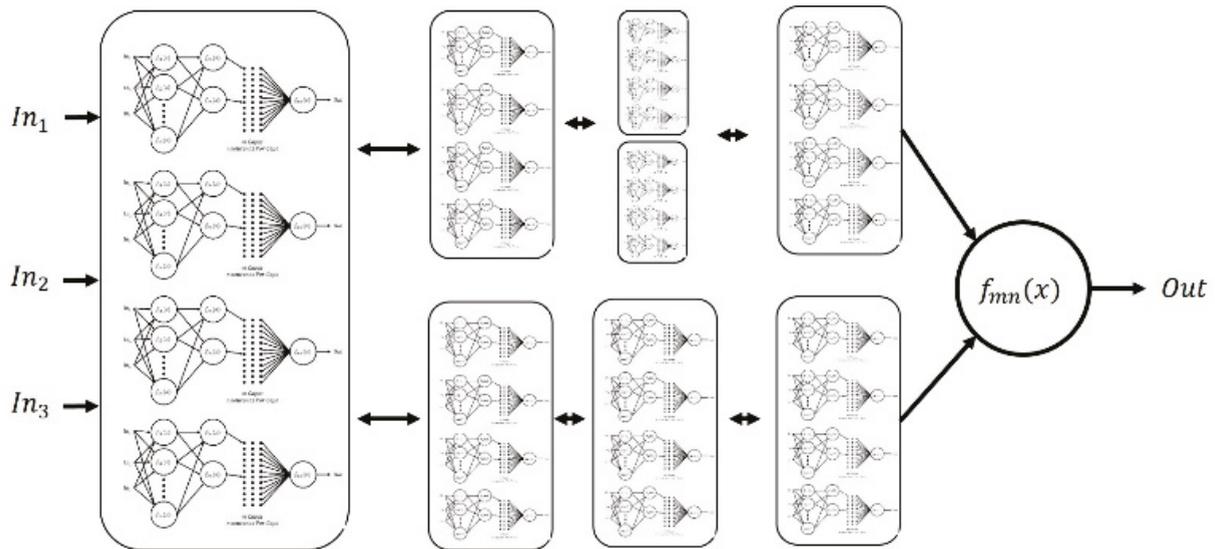


Figure 3. Multilevel Structure

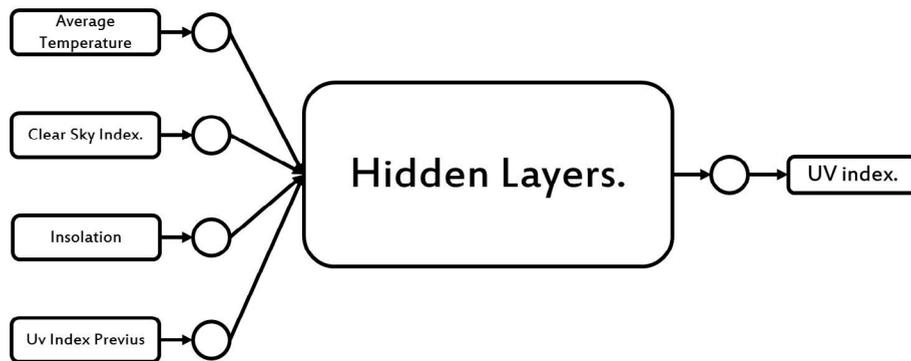


Figure 4. Architecture of neural network used

The Deep Learning structure, implements a larger number of hidden layers, that allow a better approach to the features formulated in (21). However, a suitable relation between the numbers of hidden layers, and the quantity of neurons within are proposed, with the objective of decreasing the time of training. The advantage of implementing this type of architectures over others, as Adaline and Madaline is the increase in precision and decrease in the time of convergence of the algorithm, for this kind of complex systems. In this way, the present paper proposes a structure for the neural network, based on 20 hidden layers each conformed of 50 neurons, and the last layer has one neuron, due to its feature of having one output.

The first training is made through the method of Deep Belief Network (DBN), which is based on probabilistic models composed by multiple levels of layers and hidden variables. In this unsupervised

learning, the training takes two layer per time, where the first one works as hidden layer, and the second one as output layer. Then, the output variables are taken as parameters for the input in the next layer, and the procedure is repeated, until arriving to the penultimate layer of the neural network (22), as shown in Figure 5.

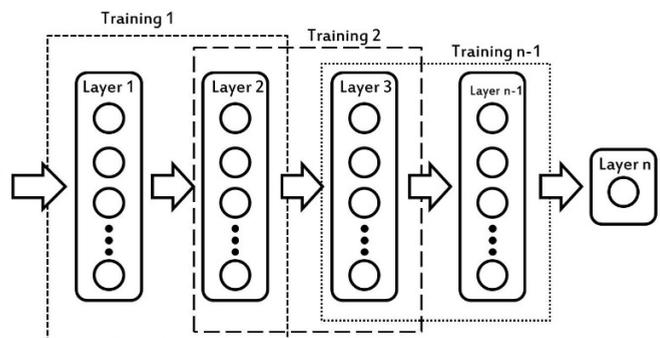


Figure 5. Structure of training for deep belief network

Later, the Backpropagation method is used as an unsupervised training of the neural network. This training adjusts the values of the weights and gains, in function of the generated middle squared error (23). In this phase, the values to adjust are modified using a new group of data, in each of the iterations (20).

The Backpropagation method allows to define some values with the objective to improve the performance of the neural network increasing the velocity of training. Among these values is the learning rate, which influences directly the update of the values of the weights, and is adjusted to find the balance, between the velocity of convergence and the stability of the weight values. In addition, the concept of momentum is included, which limits the excessive oscillation of the weight values, trying to avoid great changes in these, behaving as a smooth factor to optimize the time of convergence of the algorithm (23).

RESULTS

As a final result, an application in C# was made using Visual Studio® tool, where the interface shown in Figure 6 is generated. Whose objective is to foresee the generation of erythemas on human skin. The application has different modules of development, where the training of the neural network, the forecast of UV index for a fixed period and a simple prediction from data for a given day are made. The interface presents two graphics, in the first one the forecast of the average UV index is shown, given a certain input data. In the second graphic, the behavior of the UV index during the wanted day is presented, which is applied for computing the maximum time of sun exposure, in an interval from 6:00 to 18:00.

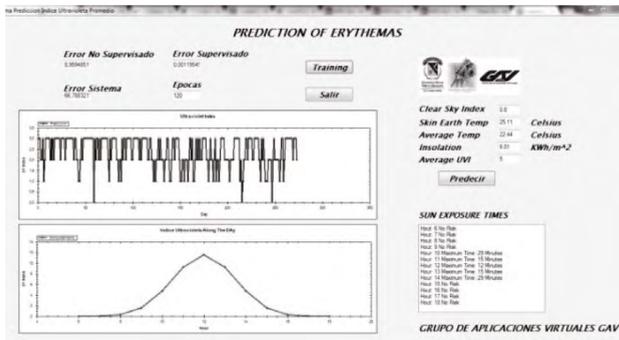


Figure 6. Interface Implemented

The simple prediction mode shown in Figure 7, allows the prediction of the time necessary to generate an erythema, from the parameters meteorological of the same day in the previous year. This prediction gives as results the average UV index foreseen for the wanted day, with which will be anticipated the hours with the highest risk for skin health. This application was configured to work in the unit system advised by the world meteorological organization (24).

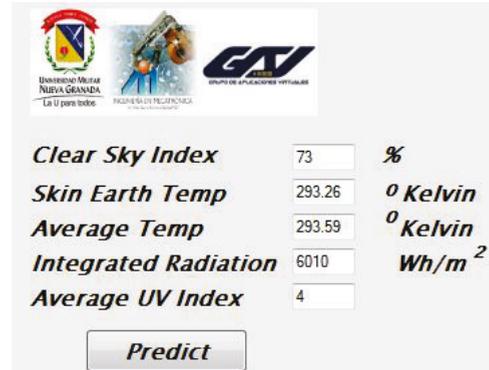


Figure 7. Parameters for Prediction

Once the average UV index is obtained, through the prediction of the neural network, the maximum UV index is obtained with equation 7. Later, equation 6 is used to find the behavior of the UV index, disregarding the interferences generated by the clouds. Figure 8 shows the estimation of this behavior for the values shown in Figure 7.

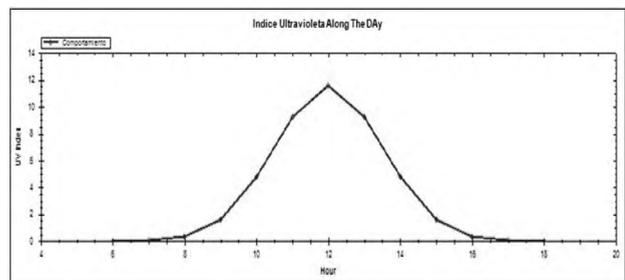


Figure 8. Prediction of the UV index behavior along the day

From the prediction of the UV index behavior shown in Figure 8, as well as the implementation of equation 1, the maximum time in minutes is found, which puts in risk the skin health of a person with a phototype I or II. In Figure 9, the time slot of risk from 10:00 a.m. to 3:00 p.m. can be seen.

SUN EXPOSURE TIMES		
Hour: 6:00	UV Index :0	No Risk
Hour: 7:00	UV Index :0	No Risk
Hour: 8:00	UV Index :0	No Risk
Hour: 9:00	UV Index :1	No Risk
Hour: 10:00	UV Index :4	Maximum Time: 35 Minutes
Hour: 11:00	UV Index :8	Maximum Time: 18 Minutes
Hour: 12:00	UV Index :10	Maximum Time: 15 Minutes
Hour: 13:00	UV Index :8	Maximum Time: 18 Minutes
Hour: 14:00	UV Index :4	Maximum Time: 35 Minutes
Hour: 15:00	UV Index :1	No Risk
Hour: 16:00	UV Index :0	No Risk
Hour: 17:00	UV Index :0	No Risk
Hour: 18:00	UV Index :0	No Risk

Figure 9. Prediction Time Needed To Build A Minimum Erythema

DISCUSSION

Thanks to the given technique, results that contributes to preserve the health of people by giving the proper amount of time of solar exposure to avoid erythema could be performed. Exposing an innovative way of implementing artificial intelligence in the field of human health, as it allows the user to know the maximum time of exposure at a given hour using an easy to read interface.

The application consists of a module for the training of a neural network divided in two stages. The first one consists of a Deep Belief Network algorithm, as earlier noted in II.C. In this training, the first and the second hidden layer begin with the maximum and minimum errors respectively, while the remaining layers, that means, from the third until the last layer, have similar patterns. However, as is noted in Figure 10, all the hidden layers without exception coincide in nearly 50 epochs.

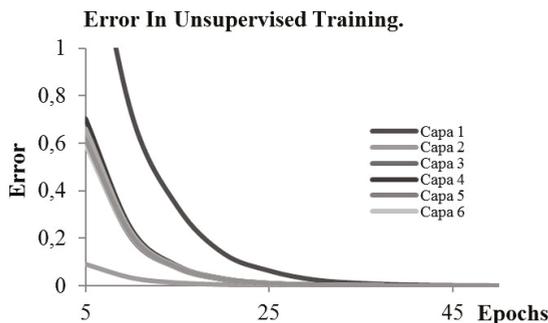


Figure 10. Error In the Layers of the Neural Networks

In the second phase a supervised training is made, taking as base the backpropagation method. This procedure uses as input information, the meteorological data for each day of the year, which

are compared with the output information, corresponding to UV INDEX for the same day in the next year. In Figure 11, the behavior of the error along each epoch of the training is shown. It can be seen that this procedure needs a larger quantity of epochs than the last one, because the error converges to zero at nearly 80 epochs.

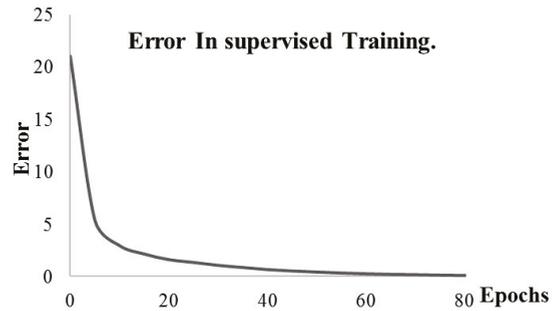


Figure 11. Behavior of the Error for Supervised Training

The validation procedure of the training for the neural networks, shown in Figure 12, is achieved from the data registered from January to September of 2013, which has as result the UV index foreseen the same date of year 2014. The data is validated with the registered data taken from (14), obtaining a percentage of 66.8% of correct values over the totality of the information. According to the previous results, these kind of meteorological data compared with the information used in (21), does not have a behavior pattern defined, therefore through methods like Deep Learning, only an estimation close to values of the average UV index for the next year can be obtained.

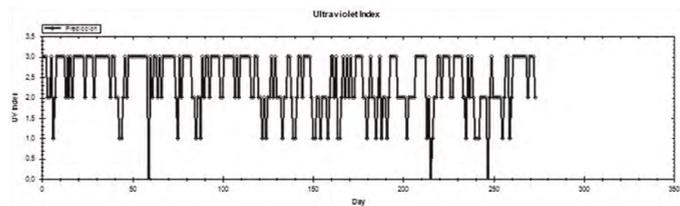


Figure 12. Validation from January to September of 2014

With the given analysis, the algorithm is capable of predicting the meteorological variables values and the UV index for a given day if the information of the same date from previous years are available. The limitations of the application are given to the data from which the neural network is going to be trained. The more accurate and complete the information for the training is, the more reliable the application becomes.

In future applications, this algorithm could be upgraded to allow the user to know the exposure at immediate moments, instead of hours. As well to be implemented with other energy or solar based systems to provide even more data.

CONCLUSIONS

The implementation of techniques of artificial intelligence like deep learning, allows develop applications, oriented to forecasting negative effects of solar radiation in human health, establishing relations between meteorological variables, and the natural conditions necessary to the appearance of this kind of adversities.

The ultraviolet index is found strictly related to the clear sky percentage at the moment of the data capture. For this reason, a better approach to foresee the time of sun exposure, necessary for generating a negative effect on the skin can be achieved, through the development of an application, using the concept of Hardware In The Loop. Where the meteorological data in real time were taken, and in this way foresee the UV index behavior for next day.

The necessary conditions for the appearance of an erythema depends directly of the skin features. Due to the previous, the possibility is set out to develop a study that allows compile information about meteorological conditions, necessary to generate these skin disorders for each of the six phototypes proposed by Fitzpatrick (16).

The techniques with deep learning architecture, based on multiple layers of neural networks, allow achieve a better approach to complex problems like the traffic flow prediction made in (21), and the prediction of health disorders, related with stochastic variables like the meteorological ones, over another techniques with limitations in their learning capacity, like Adaline (25) and Madaline.

CONFLICT OF INTEREST

The authors like to confirm that there was no conflict of interest involved in the process of writing this manuscript.

ACKNOWLEDGEMENT

This work has been supported by Vice-Rectorry of researches, Universidad Militar Nueva Granada, through project-ING 1576, year 2014.

REFERENCES

- de Paula Corrêa. Algoritmos Para Cálculos De Transferência Radiativa Na Região Ultravioleta Do Espectro Eletromagnético. Informative. Cachoeira Paulista – SP: Centro De Previsão De Tempo E Estudos Climáticos, Divisão de Satélites e Sistemas Ambientais; 2005.
- Calle A, Perez A, Casanova J. Calculo De Mapas De Irradiancia Eritematica A Partir De Datos De Ozono Toms Sobre La Totalidad De La Peninsula Iberica. In VIII Congreso Nacional De Teledetección; 1999; Albacete, España: VIII Congreso Nacional De Teledeteccion. 166-169 p.
- Allen R, Suurmond D, Wolff K. Fitzpatrick, Atlas En Color Y Sinopsis De Dermatología Clínica Vienna, Austria: Mc Graw Hill; 2008.
- Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Leffell D, Wolff K. Fitzpatrick Dermatología En Medicina General Álvarez J, Carini F, Facorro Lea, editors. Madrid, Spain: Editorial Médica Panamericana S.A; 2008.
- Amiri N, Matthews J, Dabiri F, Vahdatpour A, Noshadi H, Sarrafzadeh M. A Wireless Embedded Device For Personalized Ultraviolet Monitoring. Los Angeles, California, USA: University of California, Computer Science Department; 2012.
- Na S, Baek S, Park JK, Park Jh. Daily Global Solar Radiation Estimate In The South Korea Based On Geostationary Satellite Remote Sensing. In International Geoscience and Remote Sensing Symposium; 2012; Cungbuk: IEEE. 7460 - 7463 p.
- Agencia De Protección Ambiental De Los Estados Unidos. United States Environmental Protection Agency. [Internet]. Washington, DC; 2001 [cited 2014 10 20]. Available in: HYPERLINK “http://www.epa.gov/sunwise/doc/sunuvu_spanish.pdf” http://www.epa.gov/sunwise/doc/sunuvu_spanish.pdf.
- Organizacion Mundial De La Salud. Global Solar UV Index: A Practical Guide. Ginebra, Suiza: World Health Organization publications; 2003.
- Linares A, Ruiz J, et al. Generation Of Synthetic Daily Global Solar Radiation Data Based On ERA-Interim. Energy. 2011 August; 36(8): 5356–5365 p.
- Bendekhis M, Benghanem A. Artificial Neural Network Model for Prediction Solar Radiation Data: Application for Sizing Stand-alone Photovoltaic Power System. In Power Engineering Society General Meeting, 2005. IEEE; 2005; Algiers, Algeria: IEEE. 40 - 44 p.
- Lu J, Manton J, Kazmierczak E, Sinclair R. Erythema Detection In Digital Skin Images. In 2010 17th IEEE International Conference on Image Processing (ICIP); 2010; Hong Kong, China: IEEE 17th International Conference on Image Processing. 2545 - 2548 p.
- Ahmand MH, Ihtatho D, et al. Objective Assessment Of Psoriasis Erythema For PASI Scoring. J. Med. Eng. Technol. 2009 September; 33(7).
- Hani A, Nugroho H, Asirvadam V. Implementation Of Fuzzy C-Means Clustering For Psoriasis Assessment On Lesion Erythema. In Industrial Electronics and Applications (ISIEA); 2012; Bandung, Indonesia: IEEE Symposium on Industrial Electronics and Applications (ISIEA2012). p. 331-334.
- National Aeronautics And Space Administration. Prediction Of Worldwide Energy Resource. [Internet]. [cited 2014 10 20]. Available in: HYPERLINK “<http://power.larc.nasa.gov/>” <http://power.larc.nasa.gov/>.
- Goldsmith L, Wolff K, Katz S, Paller A, Leffell D, Gilchrest B, et al. Fitzpatrick’s Dermatology in General Medicine New York: Mc Graw Hill; 2012.
- Sachdeva S. Fitzpatrick Skin Typing: Applications In Dermatology. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2008; 75(1): 93-96 p.
- Castanedo J, Torres B, Sobrevilla S, Ehnis A, Gordillo A. Estimación Del Tiempo De Exposición Solar Para Quemadura En

- Población Mexicana. *Gaceta Médica de México*. 2012; 148(7): 243-247 p.
18. International Commission On Illumination. Rationalizing Nomenclature For UV Doses And Effects On Humans. 211th ed. McKenzie R, Blumthaler M, Diaz S, Fioletov V, Herman J, Seckmeyer G, et al., editors. Vienna, Austria: World Meteorological Organization; 2014.
 19. Huang W, Hong H, et al. Deep Process Neural Network for Temporal Deep Learning. In *Neural Networks (IJCNN)*, 2014 International Joint Conference on; 2014; Beijing, China: 2014 International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN). 465 - 472 p.
 20. Ponce Cruz P. *Inteligencia Artificial Con Aplicaciones A La Ingeniería*. Primera ed. Mexico D.F: Marcombo S.A; 2010.
 21. Huang W, Song G. Deep Architecture for Traffic Flow Prediction: Deep Belief Networks With Multitask Learning. *IEEE Transactions On Intelligent Transportation Systems*. October, 2014; 15(5): 2191-2201 p.
 22. Tamilselvan P, Wang Y, Wang P. Deep Belief Network Based State Classification for Structural Health Diagnosis. In *Aerospace Conference 2012 IEEE*; 2012; Big Sky, MT: IEEE. 1-11 p.
 23. Basogain Olabe X. *Redes Neuronales Artificiales Y Sus Aplicaciones* Bilbao, España: Escuela Superior de Ingeniería de Bilbao, EHU.
 24. World Meteorological Organization. *Guide of Meteorological Instruments and Methods of Observation*. 7th ed. Geneva , Switzerland: Chairperson, Publications Board; 2008.
 25. Karacasu O, Hocaoglu M. An Adaline based arcing fault detection algorithm for single-pole autoreclosers. *Electric Power Systems Research*. 2011; 81: 367-376 p.
 26. Qian N. On The Momentum Term In Gradient Descent Learning Algorithms. *Neural Networks*. 1999; 12: p. 145-151.
 27. Jie L, Ziran C. Research on the MPPT Algorithms of Photovoltaic System Based on PV. In *Control and Decision Conference (CCDC)*; 2011; Mianyang: IEEE. 1851 - 1854 p.
 28. Mazzillo M, Sciuto A, al e. 4H-SiC Schottky Photodiode Based Demonstrator Board for UV-Index Monitoring. *Sensors Journal*. 2011 February; 11(2).
 29. Mashohor S, Khairulmizam S, et al. Evaluation Of Genetic Algorithm Based Solar Tracking System For Photovoltaic Panels. In *International Conference on Sustainable Energy Technologies*; 2008; Singapore: IEEE. 269 - 273 p.
 30. Moreno J, Serrano M, Cañada J, G G, M U. Effect of the relative optical air mass and the clearness index on solar erythemal UV irradiance. *Journal of Photochemistry and Photobiology*. 2014 September; 138(5): 92-98 p.
 31. Instituto De Hidrología, Metereologia Y Estudio Ambientales; Ministerio De Minas Y Energia, Republica De Colombia. Unidad De Planeación Minero Energetica. [Internet]. Bogotá D.C; 2005 [cited 2014 10 29]. Available in: HYPERLINK "http://www.upme.gov.co/Docs/Atlas_Radiacion_Solar/1-Atlas_Radiacion_Solar.pdf" http://www.upme.gov.co/Docs/Atlas_Radiacion_Solar/1-Atlas_Radiacion_Solar.pdf.

GENERACIÓN DE MONÓMEROS AROMÁTICOS POR *Aspergillus* Y *Penicillium* spp A PARTIR DE LIGNINA RESIDUAL DE PAJA DE TRIGO

AROMATIC MONOMERS GENERATION BY *Aspergillus* AND *Penicillium* SPP FROM RESIDUAL WHEAT STRAW LIGNIN

Eduardo BALTIERRA-TREJO, MsC.^{1,4}; Liliana MÁRQUEZ-BENAVIDES, PhD^{1,2};
 Ma. del Consuelo HERNÁNDEZ-BERRIEL, PhD^{2,3}; Juan Manuel SÁNCHEZ-YÁÑEZ, PhD^{4*}

Recibido: Junio 11 de 2015 Aceptado: Marzo 9 de 2016

RESUMEN

Antecedentes: La paja de trigo es un residuo agrícola con un 17% de lignina, un polímero recalcitrante con potencial biotecnológico si se despolimeriza en aromáticos de interés para la industria; lo que es posible por métodos químicos, pero que son costosos y contaminantes. Una alternativa es su despolimerización biológica por hongos mitospóricos ligninolíticos como *Aspergillus* y *Penicillium* spp. Sin embargo existen pocos reportes del uso de hongos en la generación de aromáticos por despolimerización de la lignina de residuos agrícolas. **Objetivo:** Determinar la generación de aromáticos utilizando los hongos *Aspergillus* y *Penicillium* por despolimerización de la lignina residual de paja de trigo semipurificada. **Métodos:** Para ello los hongos se cultivaron en lignina residual de paja de trigo por 28 días, que por despolimerización generaron aromáticos que se identificaron en cromatografía de gases. **Resultados:** Los resultados mostraron que ambos hongos generan aromáticos como: guayacol 3,5, vainillina 3,3, ácidos hidroxibenzoico 3,2, vainillinico 3,3, siringico 10,1 y ferúlico 21,9 mg mL⁻¹. **Conclusiones:** *Aspergillus* y *Penicillium* son una opción ecológica en el aprovechamiento de la lignina residual de paja de trigo semipurificada para la generación de aromáticos de interés industrial, en un tiempo relativamente corto a partir de un residuo abundante y barato.

Palabras clave: ascomiceto, despolimerización, hongo, mitospórico, ligninolítico.

ABSTRACT

Background: Wheat straw is an agricultural waste, which contains 17% of lignin, a recalcitrant polymer with biotechnological potential provided it is depolymerized. Lignin depolymerization has attracted interest because it yields aromatics of industrial interest; chemical and physical methods are available but entail economic and environmental constraints. An alternative is to exploit the ligninolytic capacity of mitosporic fungi, such as *Aspergillus* and *Penicillium* spp. There are few reports on the use of these fungus in the generation of aromatics by lignin depolymerization. **Objectives:** To use *Aspergillus* and *Penicillium*

¹ Laboratorio de Residuos Sólidos y Medio Ambiente del Instituto de Investigaciones Agropecuarias y Forestales IIAF, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo UMSNH, 58302 Morelia-México.

² Sociedad Mexicana de Ciencia y Tecnología aplicada al Estudio de los Residuos Sólidos SOMERS A.C. Av. Cuauhtemoc 403, Col. Roma Norte, Delegación Cuauhtemoc, 06700 México D.F.-México.

³ Instituto Tecnológico de Toluca 52149, Metepec, Edo. de México-México.

⁴ Laboratorio de Microbiología Ambiental del Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas IIQB, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo UMSNH, 58040 Morelia-México

* Autor a quien se debe dirigir la correspondencia: syanez@umich.mx

spp in the biological generation of aromatics from semipurified residual wheat straw lignin. **Methods:** Funguses were grown in semipurified residual wheat straw lignin for 28 days; produced aromatics were followed using gas chromatography. **Results:** Obtained results indicate a range of aromatics produced, i.e. 3,5 mg mL⁻¹ guaiacol, 3,3 vanillin, 3,2 hydroxybenzoic acid, 3,3 vanillinic, 10,1 syringic and 21,9 ferulic. **Conclusions:** *Aspergillus* and *Penicillium* represent an ecological option in the exploit of semi-purified residual lignin from wheat straw to generate aromatics in a shorter period from an abundant and cheap residue.

Keywords: Ascomycete, depolymerization, fungus, mitosporic, ligninolytic.

INTRODUCCIÓN

El trigo (*Triticum aestivum* L.) es uno de los principales cultivos agrícolas en el mundo, con una producción de 675 x 10⁹ kg año⁻¹ (1), en consecuencia como subproducto se estima se generan 877 x 10⁹ kg de paja (2), eliminada comúnmente por incineración “*in situ*”, con un impacto ambiental negativo por la emisión de gases: CO₂, NO₂, SO₂ y O₃ (3, 4). La paja de trigo se compone de un 35% de celulosa, 26% de hemicelulosas y 17% de lignina (5). Actualmente la celulosa y las hemicelulosas se extraen por tratamiento fisicoquímico para su conversión en bioetanol (6), pero la lignina es un residuo recalcitrante sin alternativas de aprovechamiento biotecnológico (7).

La lignina residual de paja de trigo (LIREPATO) está compuesta por polímeros de fenilpropanoides que podrían ser fuente para la obtención de aromáticos de interés en la industria farmacéutica y alimenticia (8), una vez que se han eliminado la celulosa y las hemicelulosas. Ejemplo de estos aromáticos son la vainillina (4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído) saborizante de mayor consumo mundial con producción de 10 x 10⁶ kg año⁻¹ (9); el guayacol (*o*-metoxifenol) usado como expectorante; el ácido ferúlico (3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-propenoico) un antiinflamatorio, antioxidante y bloqueador solar; el ácido hidroxibenzoico (salicílico) precursor de aspirinas, conservador de alimentos, dentífricos y repelentes de insectos (10).

Comercialmente los aromáticos se generan por síntesis química a partir de derivados del petróleo (7), o por el tratamiento ácido o alcalino de lignina de madera proveniente del proceso kraft para la fabricación de pulpa de celulosa (8, 11) pero estos procesos son costosos y contaminantes. Una alternativa ambientalmente segura para su generación es por la despolimerización biológica de la lignina empleando basidiomicetos (12) y los hongos mitosporicos ligninolíticos (HML) (13). Aunque han

sido poco investigados, se ha reportado que ciertos HML tienen análoga o superior capacidad en la degradación de lignina que los basidiomicetos, como Chan (14) que reportó un 28% mayor capacidad de despolimerización de lignina con *Fusarium moniliforme*, comparado con *Phanerochaete chrysosporium*.

Además son pocos los trabajos en los que se aprovecha la capacidad de los HML en la despolimerización de lignina para la generación de monómeros aromáticos y generalmente se enfocan en la transformación de intermediarios como del ácido ferúlico a vainillina; mientras que el aprovechamiento de la LIREPATO en la producción de aromáticos únicamente se ha descrito por métodos físico-químicos. Con base en lo anterior, el objetivo de esta investigación fue utilizar a los HML *Aspergillus* y *Penicillium* spp para la generación de aromáticos por despolimerización de LIREPATO semipurificada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Preparación de la LIREPATO

A partir de paja de trigo por tratamiento ácido térmico se eliminó una fracción de la celulosa y las hemicelulosas con lo que se obtuvo LIREPATO semipurificada. Para ello se empleó paja de trigo seca previamente molida y tamizada en una criba de 0,0841 mm, se trató por aspersión con CH₃-COOH (ácido acético) al 10% (v/v) por 30 min en relación 1:2 (p/v), luego se neutralizó con NaOH (hidróxido de sodio) al 10% (p/v) y después se sometió a tratamiento térmico a 120° C por 60 min. Finalmente se lavó con agua destilada y secó a 70° C por 24 h. Se caracterizó el contenido de lignina por el método de extracción con solventes orgánicos con equipo Soxhlet de acuerdo a Sun (15) y precipitación de lignina con ácido sulfúrico (72% v/v) de acuerdo a Runkel (16); el contenido de celulosa y hemicelulosas se realizó por digestión con NaClO₂ (clorito de sodio) de acuerdo con el método de Wise (17).

Activación de *Aspergillus* spp y *Penicillium* spp

De la colección del Laboratorio de Microbiología Ambiental del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la UMSNH Morelia, Michoacán se emplearon las cepas de HML *Penicillium chrysogenum* AT3 y AT4; *Aspergillus fumigatus* AT11 y *A. tubigenis* AT12.

Estos HML se activaron en agar-LIREPATO con la siguiente composición química (g L^{-1}): LIREPATO 10,0; peptona de caseína 5,0; extracto de levadura 1,3; K_2HPO_4 0,17; KH_2PO_4 2,61; MgSO_4 1,5; NaCl 0,9; CuSO_4 0,05; además se añadió indicador de pH azul de bromotimol 10,0 ppm; 2,5 mL de detergente Roma[®] al 10% (p/v), agar 18 g L^{-1} y 1,0 mL L^{-1} de solución de oligoelementos que se preparó con la siguiente composición química (g L^{-1}): H_3BO_3 2,86; $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 0,22; $\text{MnCl}_2 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 1,81; KMnO_4 0,09. Finalmente se ajustó el pH del agar-LIREPATO a 5,5 y se esterilizó a 121°C por 20 min (18).

Ambos HML se sembraron en cajas de Petri con agar LIREPATO e incubaron a 30°C por 5 días. Luego el micelio de cada HML se separó con 15,0 mL de solución salina-detergente estéril cuya composición es: 12,0 mL NaCl 0,85% y 3,0 mL detergente Roma[®] 0,01%, y enseguida se removió con asa bacteriológica y finalmente el micelio suspendido se colectó con una pipeta estéril.

A continuación, se inocularon 12,5 mL de micelio de cada HML en matraces Erlenmeyer de 500 mL con 250 mL de caldo LIREPATO con la siguiente composición química (g L^{-1}): LIREPATO 10,0; peptona de caseína 5,0; extracto de levadura 1,3; K_2HPO_4 0,17; KH_2PO_4 2,61; MgSO_4 1,5; NaCl 0,9; CuSO_4 0,05 azul de bromotimol 10,0 ppm; 2,5 mL de detergente al 10% (p/v), y 1,0 mL L^{-1} de solución de oligoelementos (g L^{-1}): H_3BO_3 2,86; $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 0,22; $\text{MnCl}_2 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 1,81; KMnO_4 0,09; se ajustó el pH a 5,5 que se esterilizó a 121°C/20 min. Estos matraces se incubaron en aerobiosis en un agitador rotatorio por 28 días a 30°C y 150 rpm. Luego se tomó una muestra de 10,0 mL de cada matraz a los 7, 14, 21, 28 días para identificar y cuantificar los aromáticos derivados de la despolimerización de la LIREPATO.

El diseño experimental fue aleatorio simple y empleó cinco tratamientos: cuatro hongos más un control sin inocular, con tres réplicas por tratamiento.

Despolimerización de la LIREPATO

La despolimerización de la LIREPATO por los *Aspergillus* spp y *Penicillium* spp se determinó a los 28 días de incubación, para ello el caldo LIREPATO se filtró por succión al vacío y el remanente sólido se lavó con agua destilada, se secó a 70°C por 24 h, se enfriaron en desecador por 4 horas y se pesaron a peso constante para calcular el porcentaje de despolimerización por la pérdida de masa de las mismas: % despolimerización = $100 (\text{peso inicial} - \text{peso final}) / \text{peso inicial}$. Se analizaron tres replicas por tratamiento.

Cuantificación de los aromáticos

Para extraer los aromáticos del caldo LIREPATO después de su despolimerización con HML, se tomaron 5,0 mL que se centrifugaron a 8000 rpm (5000 g) por 15 min (Universal 320 R Hettich), el sobrenadante se ajustó a un pH de 2,0 con HCl concentrado (37% p/p), se agregó NaCl a saturación y 5,0 mL de acetato de etilo concentrado; entonces se inyectó 1,0 μL de muestra en un cromatógrafo de gases (Varian CP-3800[®]), equipado con una columna capilar de fennilmetilpolisiloxano de 30 m x 0,53 mm, el gas acarreador N_2 se mantuvo con un flujo de 35,0 mL/min; la temperatura del horno, inyector y detector FID fueron de 90, 270 y 300 °C, respectivamente. Se usó como patrón de los aromáticos una mezcla estándar de los ácidos hidroxibenzoico, vanilínico, ferúlico y siríngico, así como de vainillina y guayacol en concentración de cada uno de 1,0, 0,5, 0,1 y 0,05 mg mL^{-1} disueltos en acetato de etilo (19, 20), las mediciones se realizaron por triplicado. Los datos experimentales se analizaron con la prueba de Tukey, con un nivel de significancia del 5% con el programa JMP 8.0 (SAS[®]).

RESULTADOS

Se realizó una cinética de despolimerización de LIREPATO durante 28 días de cultivo con *Aspergillus* y *Penicillium* spp. Como variables respuesta se determinó el porcentaje de despolimerización y se realizó la cuantificación de aromáticos producto de la despolimerización.

Caracterización de la lignina residual de paja de trigo

La paja de trigo se sometió a tratamiento ácido-térmico para semipurificarla, con el que el contenido total de celulosa y hemicelulosas disminuyó de

un 67,4 a un 33,3% (p/p), debido a la degradación de los polímeros. El contenido de la lignina de la paja antes del tratamiento era de 21,3% y después fue de 49,8% (Tabla 2), por lo que se consideró a la LIREPATO como semipurificada.

Despolimerización de la LIREPATO

P. chrysogenum AT4 mostró la mayor despolimerización de LIREPATO de 34,8% en 28 días, seguido de *A. fumigatus* AT11 con un 29,1%; ambos valores estadísticamente superiores a los registrados en *P. chrysogenum* AT3 y *A. tubigensis* AT12 (Figura 1).

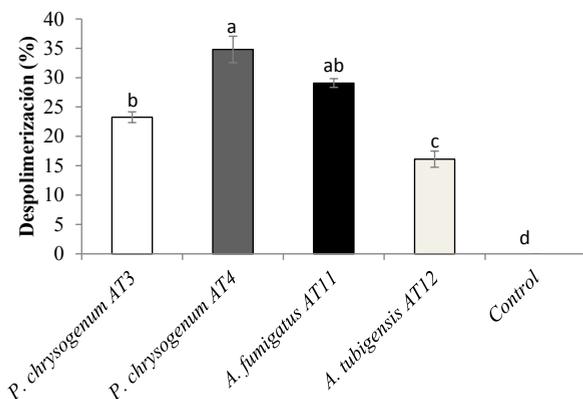


Figura 1. Porcentaje de despolimerización de lignina residual de paja de trigo (LIREPATO) por *Aspergillus* spp. y *Penicillium* spp. El control es medio LIREPATO sin inocular. Las líneas corresponden a la desviación estándar de tres mediciones. Las letras indican diferencia estadística con un nivel de significancia $\alpha=0,05$.

Cuantificación de aromáticos

Se identificaron 6 monómeros aromáticos a partir de la despolimerización de la LIREPATO. Las 4 cepas de HML produjeron ácido ferúlico desde la primera semana de crecimiento, el que generó la mayor concentración fue *P. chrysogenum* AT3 con 21,9 mg mL⁻¹ en la semana 3. *A. tubigensis* AT12 produjo hasta 10,1 mg mL⁻¹ de ácido siríngico en la

semana 2. *A. fumigatus* AT11 generó 3,3 mg mL⁻¹ de ácido vainillínico en la semana 3. *P. chrysogenum* AT3 produjo 3,3 mg mL⁻¹ de vainillina hasta la semana 4, este aromático se generó a partir de la segunda semana por las 4 cepas de HML. *P. chrysogenum* AT4 fue el único que generó ácido hidroxibenzoico con 3,2 mg mL⁻¹ en la semana 2. Mientras que *P. chrysogenum* AT3 produjo 3,5 mg mL⁻¹ de guayacol en la semana 3 (Figura 2).

En el análisis de la producción acumulada de aromáticos durante las 4 semanas de crecimiento en la despolimerización de LIREPATO (Figura 3) se observó que *P. chrysogenum* AT3 tuvo la mayor producción de aromáticos, seguido por *P. chrysogenum* AT4 que fue la única cepa que generó los 6 tipos de aromáticos durante la cinética. Los aromáticos que se produjeron en mayor proporción fueron el ácido ferúlico y el siríngico.

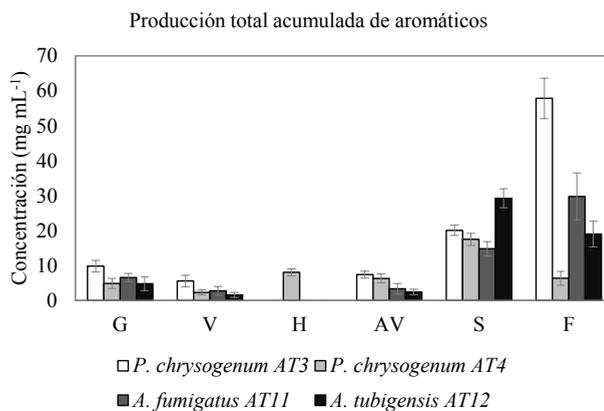


Figura 3. *Aspergillus* spp y *Penicillium* spp en la síntesis de aromáticos derivados de la despolimerización de lignina residual de paja de trigo (LIREPATO). G-Guayacol, V-Vainillina, H-ácido p-hidroxibenzoico, AV-ácido vainillínico, S-ácido siríngico, F-ácido ferúlico. En los controles no se detectaron aromáticos. Las líneas verticales corresponden a la desviación estándar de tres mediciones. Nivel significancia $\alpha=0,05$.

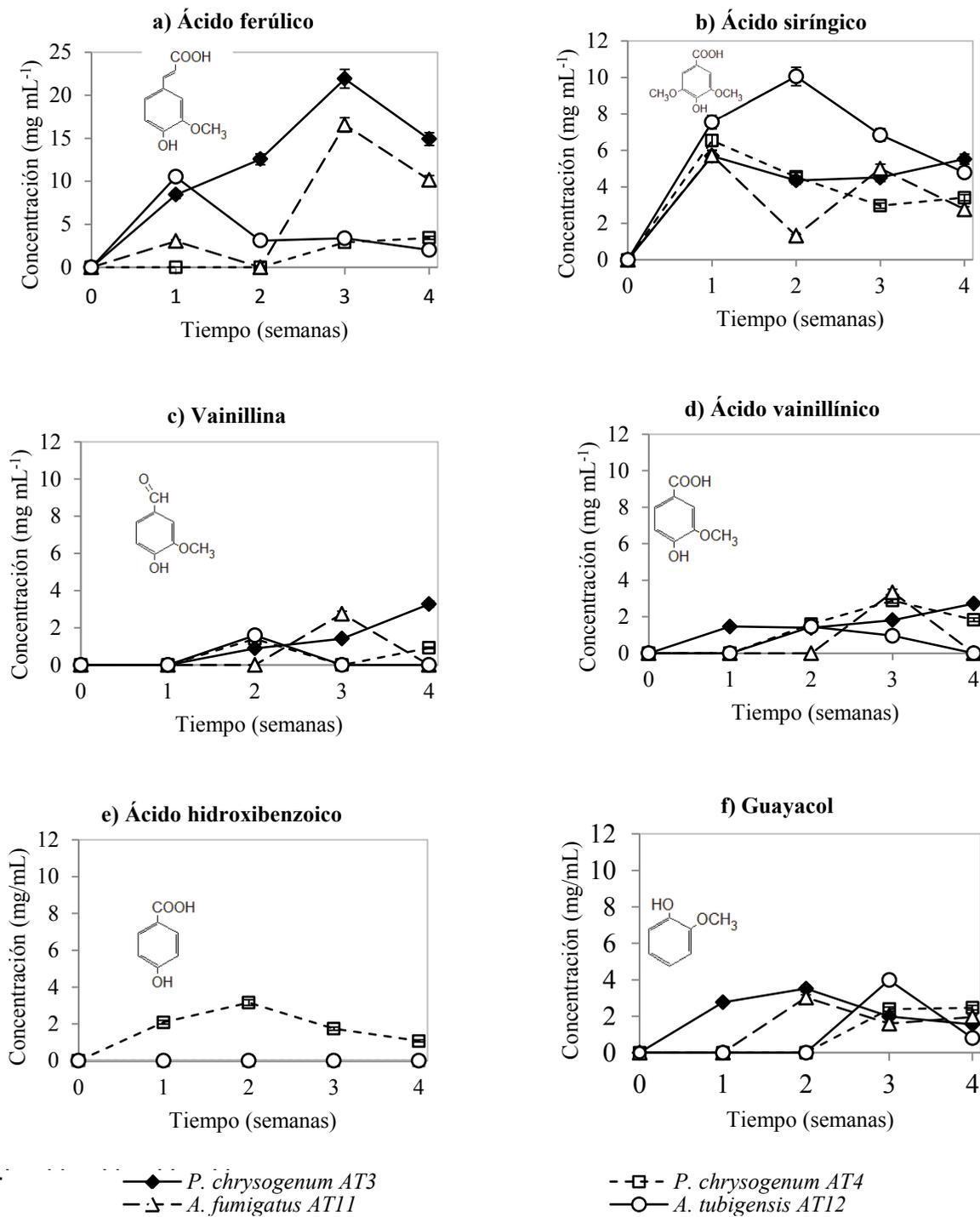


Figura 2. Cinética de la obtención de aromáticos por *Aspergillus* spp y *Penicillium* spp en la despolimerización de LIREPATO. En controles no se detectaron aromáticos. Las líneas verticales corresponden a la desviación estándar de tres mediciones. Significancia $\alpha=0,05$. Notese que en la gráfica “a” la escala es diferente al resto.

DISCUSIÓN

Los resultados mostraron que tanto *Aspergillus* como *Penicillium spp* tiene potencial para la obtención de aromáticos guayacol, vainillina, ácidos hidroxibenzoico, vainillinico, siringico y ferúlico en un tiempo relativamente corto.

Los HML estudiados generaron ácido ferúlico durante las 4 semanas de ensayo y en mayor cantidad que los otros aromáticos, con base a los reportes en la literatura se considera que durante la despolimerización de la LIREPATO semipurificada se producirá primero ácido ferúlico y luego a partir de su transformación se derivaran otros aromáticos como el ácido vainillinico, la vainillina y el guayacol (21).

Aunque está reportado que *Aspergillus* y *Penicillium spp* son eficaces en la degradación de la lignina (13, 22), no se ha descrito su capacidad en la producción de aromáticos a partir de pajas agrícolas ya que los estudios se han enfocado principalmente en basidiomicetos y en la transformación de aromáticos intermediarios. Por ejemplo con *Trametes versicolor* a partir de ácido ferúlico se generó alcohol veratrílico y veratrilaldehído (23), mientras que con *Pycnoporus cinnabarinus* se liberó vainillina con un rendimiento de 0,064 mg mL⁻¹ en 7 días (9). Por otro lado, con el HML *Paecilomyces variotii* de ácido ferúlico se produjo ácido vainillínico, vainillina, alcohol vainillínico y 4 vinil-guayacol (24).

En general la obtención de aromáticos se ha estudiado principalmente a partir de lignina procedente de procesos kraft, mientras de pajas agrícolas existen solo algunos reportes pero sin un tratamiento previo de purificación para eliminar la celulosa y las hemicelulosas. Lesage-Meessen (25) con *Pycnoporus cinnabarinus* en rastrojo de maíz y 20 g L⁻¹ de maltosa produjeron 0,767 mg mL⁻¹ de vainillina en 8 días de cultivo. Granda (26) con *Lentinus crinitus* en la degradación 5,0 g de residuo de hoja de plátano (*Musa paradisiaca*) generaron ácido ferúlico, vainillina, ácido vainillínico y eugenol en concentración de 0,6, 0,04, 0,6 y 254 mg mL⁻¹. Estos valores en basidiomicetos fueron menores a lo registrado por los géneros y especies de *Aspergillus* y *Penicillium spp* de este trabajo (Tabla 1), pero al no tenerse las mismas condiciones de cultivo, es

necesario contar con investigaciones futuras para afirmar que estos HML tienen mayor capacidad de generación de aromáticos que los basidiomicetos. Mientras que los valores superiores en la generación de aromáticos también pueden explicarse por el uso de LIREPATO semipurificada, lo que aceleró la degradación de la lignina en aromáticos, al disminuir la concentración de carbohidratos.

En el caso de paja de trigo no se encontraron antecedentes sobre la obtención de aromáticos por HML o basidiomicetos, pero si por despolimerización química como se describe en Tapin (27) con una producción de 2 mg g⁻¹ de ácido ferúlico, 1,5 de coumárico, 0,30 de vainillina y 0,25 de ácido vainillínico; estos resultados fueron similares a los obtenidos en esta investigación, pues en función del peso de la LIREPATO se tuvo una producción de guayacol con 0,35, vainillina 0,33, ácidos hidroxibenzoico 0,32, vainillínico 0,33, siringico 1,01 y ferúlico 2,19 mg g⁻¹ de LIREPATO semipurificada. Estos resultados apoyan que la opción biotecnológica genera aromáticos de manera similar a la lograda con métodos químicos y sin liberar residuos tóxicos al ambiente (28).

Utilizar la capacidad de *Aspergillus* y *Penicillium spp* en la generación de aromáticos daría valor agregado a la LIREPATO semipurificada. Se estima que el valor potencial de los aromáticos es de US\$10-15 kg⁻¹ con un mercado de 260 x 10⁶ kg año⁻¹ (7, 8). De acuerdo con Viñals-Verde (29) la obtención biotecnológica de aromáticos podría ser más rentable que la síntesis química, sin embargo se requiere mayor investigación al respecto, por ejemplo, en optimizar las condiciones de cultivo y demanda nutricional de los HML empleados para incrementar la producción de aromáticos.

Finalmente consideramos que son factores importantes para continuar con esta investigación con miras a su potencial escalamiento industrial: a) la obtención de aromáticos a partir de materia prima abundante, renovable y de bajo costo; b) la creciente demanda de productos orgánicos como alternativa a los de síntesis química; c) la conversión biológica de LIREPATO en aromáticos disminuiría los costos de producción de etanol a partir de celulosa; d) en contraste la síntesis química de aromáticos es compleja, costosa y con liberación de residuos contaminantes (7, 8, 30).

Tabla 1. Comparativo de la producción de compuestos aromáticos en investigaciones reportadas en la literatura.

Hongo	Sustrato	Aromáticos	Tiempo	Fuente
<i>Penicillium chrysogenum</i>	lignina de paja de trigo	ácido vainillínico 1,5 mg mL ⁻¹ guayacaol 2,76 mg mL ⁻¹ ácido siríngico 5,7 mg mL ⁻¹ ácido ferúlico 8,4 mg mL ⁻¹	7 días	Esta investigación
<i>Lentinus crinitus</i>	Plátano (<i>Musa paradisiaca</i> L.)	ácido ferúlico 0,6 mg mL ⁻¹ vainillina 0,04 mg mL ⁻¹ ácido vainillínico 0,6 mg mL ⁻¹ eugenol 254 mg mL ⁻¹	16 días	Granda (26)
<i>Pycnoporus cinnabarinus</i>	ácido ferúlico extraído de rastrojo de maíz	vainillina 0,767 mg mL ⁻¹	8 días	Lcsage-Mcessen (25)
<i>Pycnoporus cinnabarinus</i>	ácido ferúlico	vainillina 0,064 mg mL ⁻¹	7 días	Lomascolo (9)
Síntesis química	lignina de paja de trigo	ácido ferúlico 2 mg g ⁻¹ ácido coumárico 1,5 mg g ⁻¹ vainillina 0,30 mg g ⁻¹ ácido vainillínico 0,25 mg g ⁻¹	----	Tapin (27)

Los datos de esta investigación se ajustaron a la semana 1 para compararlos con los otros reportes experimentales.

CONCLUSIONES

Para la demanda de aromáticos en el mercado se propone la LIREPATO extraída a partir de un residuo abundante, barato y recalcitrante. Con base a los resultados, se concluye que *Aspergillus* spp y *Penicillium* spp son una opción ambientalmente segura en el aprovechamiento de la LIREPATO semipurificada para la obtención de aromáticos de interés biotecnológico, en un tiempo relativamente corto.

Limitaciones del presente estudio

La detección de compuestos aromáticos por la despolimerización de la LIREPATO con géneros y especies de HML fue relativamente alta; sin embargo es necesario continuar la investigación para explotar su potencial aprovechamiento industrial, ya que aun se desconocen las condiciones y costos de ese escalamiento. La potencial aplicación del método de semipurificación de la LIREPATO es en este punto limitada, ya que se ignora el resultado con una lignina de otra fuente vegetal diferente a esta gramínea. La idoneidad de los resultados tendrá que compararse con los basidiomicetos conocidos y con otros hongos mitosporicos, para medir objetivamente la capacidad de *Aspergillus* y *Penicillium* utilizados en esta investigación.

Trabajos futuros deberán tomar en cuenta las enzimas ligninolíticas sintetizadas con los compuestos aromáticos durante la despolimerización de la LIREPATO, y evitar las reacciones secundarias de despolimerización y/o incluso de polimeriza-

ción de los monómeros generados. Finalmente, las sucesivas investigaciones tendrán que avanzar con el empleo de mejores técnicas de extracción y purificación de los compuestos aromáticos producto de la despolimerización biológica de la LIREPATO.

AGRADECIMIENTOS

Al Proyecto 150001 SENER-CONACYT, al CONACYT por la BECA 239180, al proyecto 2.7 (2016) de la Coordinación de la Investigación Científica de la UMSNH.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores manifiestamos que no se tiene ningún interés comercial o asociativo que represente un conflicto de intereses con los resultados del artículo.

REFERENCIAS

1. FAOSTAT [Internet]. Food and Agriculture Organization of the United Nations 2012. Available from: <http://faostat.fao.org>.
2. Talebnia F, Karakashev D, Angelidaki I. Production of bioethanol from wheat straw: An overview on pretreatment, hydrolysis and fermentation. *Bioresour Technol*. 2010;101(13):4744-4753.
3. Li LJ, Wang Y, Zhang Q, Li JX, Yang XG, Jin J. Wheat straw burning and its associated impacts on Beijing air quality. *Sci China Ser D*. 2008;51(3):403-414.
4. Quintero-Núñez M, Moncada-Aguilar A. Contaminación y control de las quemadas agrícolas en Imperial, California, y Mexicali, Baja California. *Reg Soc*. 2008;20(43):3-24.
5. Xu F, Sun J-X, Sun R, Fowler P, Baird MS. Comparative study of organosolv lignins from wheat straw. *Ind Crop Prod*. 2006;23(2):180-193.

6. Dashtban M, Schraft H, Syed TA, Qin W. Fungal biodegradation and enzymatic modification. *Int J Biochem Mol Biol.* 2010;1(1):36-50.
7. Chávez-Sifontes M, Domine ME. Lignina, estructura y aplicaciones: métodos de despolimerización para la obtención de derivados aromáticos de interés industrial. *Av Cienc Ing.* 2013;4(4):15-46.
8. Gosselink R. Lignin as a renewable aromatic resource for the chemical industry. Wageningen, Nederland: Wageningen University; 2011.
9. Lomascolo A, Stentelaire C, Asther M, Lesage-Meessen L. Basidiomycetes as new biotechnological tools to generate natural aromatic flavours for the food industry. *Trends Biotechnol.* 1999;17(7):282-289.
10. Howard R, Abotsi E, Rensburg E, Howard S. Lignocellulose biotechnology: issues of bioconversion and enzyme production. *Afr J Biotechnol.* 2004;2(12):602-619.
11. Ibrahim M, Balakrishnan R, Shamsudeen S, Adam F, Bhawani S. A concise review of the natural existence, synthesis, properties, and applications of syringaldehyde. *BioResources.* 2012;7(3).
12. Ferraz A, Durán N. Lignin degradation during softwood decaying by the ascomycete *Chrysonilia sitophila*. *Biodegradation.* 1995;6(4):265-274.
13. Milstein O, Haars A, Sharma A, Vered Y, Shragina L, Trojanowski J, et al. Lignin degrading ability of selected *Aspergillus* Spp. *Appl Biochem Biotechnol.* 1984;9(4):393-394.
14. Chang A, Fan J, Wen X. Screening of fungi capable of highly selective degradation of lignin in rice straw. *Int Biodeter Biodegr.* 2012;72(0):26-30.
15. Sun R, Tomkinson J, Zhu W, Wang SQ. Delignification of maize stems by peroxymonosulfuric acid, peroxyformic acid, peracetic acid, and hydrogen peroxide. 1. physicochemical and structural characterization of the solubilized lignins. *J Agric Food Chem.* 2000;48(4):1253-1262.
16. Runkel ROH, Witt H. Zur Kenntnis des thermoplastischen Verhaltens von Holz. *Holz Roh Werkst.* 1953;11(12):457-461.
17. Wise LE, Murphy M, D'Addicco AA. Chlorite holocellulose, its fractionation and bearing on summative wood analysis and on studies on the hemicelluloses. *Pap Trade J.* 1946;122(2):35-42.
18. Sánchez-Yáñez JM. Breve Tratado de Microbiología Agrícola Teoría y Práctica. Morelia, Michoacán México: Corporativo de Desarrollo Sustentable, Centro de Investigación y Desarrollo de Michoacán, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Secretaria de Desarrollo Rural en Michoacán; 2007. 130-133 pp.
19. Wu FJ, Moreno J, Vela GR. Growth of *Azotobacter vinelandii* on soil nutrients. *Appl Environ Microbiol.* 1987;53(3):489-494.
20. Valenciaga D, Herrera RS, Simoes EOd, Chongo B, Torres V. Composición monomérica de la lignina de *Pennisetum purpureum* v. Cuba CT-115 y su variación con la edad de rebrote. *Rev Cubana Cienc Agr.* 2009;43(3):315-319.
21. Buranov AU, Mazza G. Lignin in straw of herbaceous crops. *Ind Crop Prod.* 2008;28(3):237-259.
22. Zeng G, Yu H, Huang H, Huang D, Chen Y, Huang G, et al. Laccase activities of a soil fungus *Penicillium simplicissimum* in relation to lignin degradation. *World J Microb Biot.* 2006;22(4):317-324.
23. Nishida A, Fukuzumi T. Formation of coniferyl alcohol from ferulic acid by the white rot fungus *Trametes*. *Phytochem.* 1978;17(3):417-419.
24. Rahouti M, Seigle-Murandi F, Steiman R, Eriksson K-E. Metabolism of ferulic acid by *Paecilomyces variotii* and *Pestalotia palmarum*. *Appl Environ Microbiol.* 1989;55(9):2391-2398.
25. Lesage-Meessen L, Lomascolo A, Bonnin E, Thibault J-F, Buleon A, Roller M, et al. A biotechnological process involving filamentous fungi to produce natural crystalline vanillin from maize bran. *Appl Biochem Biotechnol.* 2002;102-103(1-6):141-153.
26. Granda D, Mejía A, Jiménez G. Utilización de residuos de plátano para la producción de metabolitos secundarios por fermentación en estado sólido con el hongo *Lentinus crinitus*. *Vitae.* 2005;12(2):13-20.
27. Tapin S, Sigoillot J-C, Asther M, Petit-Conil M. Feruloyl Esterase Utilization for Simultaneous Processing of Nonwood Plants into Phenolic Compounds and Pulp Fibers. *J Agric Food Chem.* 2006;54(10):3697-3703.
28. Arora D, Sharma RK, Chandra P. Bidelignification of wheat straw and its effect on in vitro digestibility and antioxidant properties. *Int Biodeter Biodegr.* 2011;65(2):352-358.
29. Viñals-Verde M, Bell-García A, Michelena-Álvarez G, Ramil-Mesa M. Obtención de etanol a partir de biomasa lignocelulósica. *ICIDCA.* 2012;46(1):7-16.
30. González-García Y, González-Reynoso O, Nungaray-Arellano J. Potencial del bagazo de Agave tequilero para la producción de biopolímeros y carbohidrasas por bacterias celulolíticas y para la obtención de compuestos fenólicos. *e-Gnosis.* 2005;3:1-18.

CONTENIDO DE ÁCIDOS GRASOS EN CARNE DE BOVINOS CEBADOS EN DIFERENTES SISTEMAS DE PRODUCCIÓN EN EL TRÓPICO COLOMBIANO

FATTY ACIDS IN MEAT FROM CATTLE FATTENED IN DIFFERENT PRODUCTION SYSTEMS IN THE COLOMBIAN TROPICS

Catalina MONTOYA, Zootecnista¹; José Fernando GARCÍA Lic², Rolando BARAHONA PhD³

Recibido: Mayo 19 de 2015 Enero 28 de 2016

RESUMEN

Antecedentes: La carne es un alimento altamente nutritivo y un componente principal de la canasta básica familiar. Los consumidores seleccionan alimentos no solo por su gusto y satisfacción, sino por sus efectos en la nutrición y en la salud humana. Además se conoce muy poco sobre la calidad de carne producida en los sistemas colombianos y su contenido de ácidos grasos. **Objetivo:** Determinar el contenido y la composición de ácidos grasos en carne de bovinos cebados en distintos sistemas de producción colombianos. **Métodos:** Se obtuvieron lomos (*Longissimus dorsi*) de bovinos Cebú provenientes de cuatro sistemas de producción del trópico colombiano: Dos arreglos silvopastoriles (Centro Experimental Cotové, Universidad Nacional de Colombia y Montenegro, Quindío), una pradera mejorada (Montenegro, Quindío) y un sistema de pastoreo tradicional (Montería, Córdoba). Se extrajo grasa de 64 muestras de carne (dos por lomo) en el laboratorio de Química Analítica de la Universidad Nacional de Colombia, en la que se realizó un análisis cuantitativo de ácidos grasos por cromatografía de gases en el laboratorio de Análisis Instrumental de la Universidad Nacional de Colombia, sede Medellín. Los resultados se evaluaron siguiendo un diseño completamente al azar y la separación de medias se realizó por Duncan. **Resultados:** Hubo diferencias significativas en el contenido de ácido mirístico y palmítico entre el sistema tradicional y la pastura mejorada, siendo ambos mayores en el sistema tradicional. Hubo diferencias significativas en el contenido de ácidos insaturados, siendo el sistema silvopastoril del Quindío y la pradera mejorada, los de mayor relación de ácidos grasos polisaturados: insaturados (0,19). En la relación linoleico: α -linolénico no hubo diferencias entre los sistemas. **Conclusión:** La composición y el contenido de ácidos grasos variaron en la carne de los sistemas evaluados. Los principales componentes de la grasa fueron el ácido palmítico y el ácido oleico (30,73 y 35, 62 g/100 g de ácidos grasos).

Palabras clave: Ácido linoleico, carne, grasas insaturadas, perfil lipídico, sistema de producción.

ABSTRACT

Background: Meat is a highly nutritious food and a major component of the basic food basket. Consumers select foods not only for taste and satisfaction, but also for their effects on human nutrition and health. In addition there is very little knowledge about the quality of meat produced in the Colombian systems and their fatty acid content which undoubtedly affect human health. **Objective:** To determine

¹ Estudiante de Maestría en Ciencias Agrarias, Departamento de Producción Animal, Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad Nacional de Colombia, Sede Medellín.

² Técnico Operativo de Química General, Escuela de Química, Universidad Nacional de Colombia, Sede Medellín.

³ Profesor Titular, Departamento de Producción Animal, Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad Nacional de Colombia, Sede Medellín.

* Autor a quien debe dirigirse la entrega: cmontoyr@unal.edu.co

the content and composition of fatty acids in meat from steers managed in different Colombian systems. **Methods:** Meat (*Longissimus dorsi*) samples were obtained from Zebu cattle from four production systems in the Colombian tropics: Two silvopastoral arrangements (Cotové Research Center, National University of Colombia and Montenegro, Quindío), improved pastures (Montenegro, Quindío) and a traditional grazing system (Monteria, Córdoba). Fat was extracted from 64 meat samples in the laboratory of Analytical Chemistry of the National University of Colombia, and a quantitative analysis of fatty acids was performed by gas chromatography in the laboratory of Instrumental Analysis of the National University of Colombia in Medellín. The results were evaluated following a complete randomized design and means were separated by the Duncan test. **Results:** There were significant differences in the content of myristic and palmitic acids between meat from the traditional and improved pasture system, with both acids being higher in the traditional system. There were also differences in the content of linoleic and linolenic acid, being lower in the Cotové silvopastoral system. There were significant differences in the content of unsaturated acids, with the meat from silvopastoral system Quindío and the improved pastures showing the highest fatty acid saturated: polyunsaturated ratio (0.19). In the linoleic: α -linolenic ratio there were no differences. **Conclusions:** Although the composition and the fatty acid content in beef varied between systems evaluated, the main components of such systems fat were palmitic acid and oleic acid (30.73 and 35.62 g/100 g fatty acid).

Keywords: Linoleic acid, lipid profile, meat, production system, unsaturated fat.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, los consumidores han venido dándole mayor importancia a los aportes nutricionales y de salud de los alimentos (1). En carne bovina, uno de los criterios de selección es el contenido de grasa, dado que ésta es una fuente importante de grasas saturadas, que se asocian con enfermedades cardiovasculares y obesidad, entre otros problemas (2). En Colombia, a partir del 2007, se ha incrementado el consumo de carne de pollo, una carne considerada como baja en grasa, sobrepasando el consumo de carne de res. Así, en el año 2012, el consumo per cápita de carne de pollo fue 23,9 Kg, y el de carne de res fue de 20,2 Kg (3).

Además del alto aporte de proteína, la carne es fuente importante de grasa, la cual viene de tres depósitos: grasa intramembranal en la forma de fosfolípidos, grasa subcutánea y grasa intermuscular (IMF). Esta última relacionada con cantidades importantes de ácidos grasos (2), de los cuales existen dos tipos: los ácidos saturados y los insaturados, los que a su vez se clasifican como monoinsaturados y poliinsaturados. Y estos últimos se subdividen en ácidos omega 3 y omega 6, que no son sintetizados por el organismo humano y que han sido asociados con prevención de enfermedades (4).

El perfil lipídico de la carne es influenciado por diversos factores que incluyen la dieta y el sistema de producción, donde bovinos manejados bajo pas-

toreo presentan mayores cantidades de los ácidos α -linolénico y eicosapentanoico, precursores del ácido linoleico conjugado, mientras que aquellos en confinamiento presentan mayor proporción de ácidos monoinsaturados (5). Los ácidos conjugados son una mezcla de isómeros cuyos dobles enlaces cambian de posición de la cadena o en la forma isomérica "cis" o "trans", siendo los isómeros más abundantes el 9-cis, 11-trans, el 10-trans y 12-cis. En la carne de rumiantes, el 9-cis y el 11-trans son los isómeros predominantes (6).

Los sistemas de producción bovina han venido cambiando, existiendo varios esquemas entre los que se encuentran los silvopastoriles intensivos (SSPi), los cuales son una estrategia que aumenta la productividad del sistema (7), contribuye al bienestar animal y disminuye el impacto ambiental de la ganadería (8). El perfil lipídico de la carne producida bajo pastoreo con especies forrajeras tropicales no ha sido adecuadamente caracterizado, con lo que se desconoce si éstos son afectados por sistemas de producción como los SSPi, los cuales pueden modificar las propiedades nutricionales y el marmoreo en la carne (9). El objetivo del presente trabajo fue determinar el perfil lipídico (composición y cantidad), así como las relaciones entre ácidos grasos saturados: insaturados, ácidos grasos saturados: poliinsaturados y ácido linoleico: ácido linolénico en la carne de bovinos cebados en diferentes sistemas de producción en el trópico colombiano.

MATERIALES Y MÉTODOS

Animales y sistemas de producción

A partir de cuatro sistemas de producción: un SSPi ubicado en el Centro Experimental Cotové, Santa Fé de Antioquia de la Universidad Nacional de Colombia, (5 animales); un SSPi en el Quindío, (8 animales); un sistema de pradera mejorada en el Quindío (5 animales) y un sistema de pastoreo tradicional en Montería, Córdoba, (14 animales). En total se evaluaron 32 reses Cebú comercial. Las características de los sistemas y de los animales manejados se muestran en la Tabla 1. El número de animales dependió o de la cantidad disponible

al momento de la investigación o de la decisión del productor y su criterio para la salida de los animales.

Seguimiento de animales, canales y fraccionamiento de muestras

Se estableció un protocolo de seguimiento en planta de beneficio y de desposte, a fin de asegurar la correcta identificación de las muestras de *Longissimus dorsi* obtenidas. Las muestras se fraccionaron (10) en el laboratorio de Alimentos Cárnicos de la Universidad Nacional de Colombia, sede Medellín. Se obtuvieron muestras de carne de la sexta costilla entre 100 y 200 gramos, las cuales fueron empacadas al vacío.

Tabla 1. Características de los sistemas y animales evaluados

Ítem	SSP Quindío	Pastura Mejorada	SSP Cotové	Tradicional
Ubicación	Montenegro, Quindío		Santa Fé de Antioquia	Montería, Córdoba
Temperatura, °C	21,0		27,3	31,0
Altura, msnm	1924		625	18
Precipitación anual, mm	1600		1100	1156
Clasificación ecológica	Bosque muy húmedo premontano		Bosque seco tropical	Bosque seco tropical
Extensión, ha	76		121	150
Pastos predominantes	Leucaena, estrella y guinea	Estrella y matarratón	Leucaena, estrella y guinea	Ángleton
Suplementación	No			
Número de animales	8	5	5	14
Sexo	Machos sin castrar		Machos castrados	Machos sin castrar
Raza	Cebú comercial			
Edad promedio, años	3,5		3,0	4,0
Peso al Sacrificio, Kg	502,1	458,1	420,4	462,1
Ganancia diaria de peso, g	597	440	481	289

Abreviaturas: °C: Grados centígrados; msnm: metros sobre el nivel del mar; mm: milímetros; Kg: kilogramos; g: Gramos

Extracción de grasa

La extracción de grasa (11) consistió en someter las muestras de carne a un proceso de molido y secado en un horno a 60 °C durante 24 horas. Se pesaron 8 gramos adicionando 40 ml de una solución 1:1 de cloroformo y metanol, agitando durante un minuto y llevando a ebullición con reflujo durante 20 minutos, controlando la temperatura. Luego se adicionaron otros 20 ml de cloroformo, agitando

durante un minuto y filtrando para eliminar el componente sólido. A la fracción filtrada se le adicionaron 20 ml de cloruro de potasio (KCl) 1 molar. La mezcla se dejó toda la noche a 4 °C para permitir la separación de las fases inorgánica y orgánica, siendo esta última la que contiene los ácidos grasos. La fase orgánica fue extraída en un embudo de separación, recuperando solo la fase densa que correspondía a la grasa. Esta grasa fue sometida a rotaevaporación a 45 °C para eliminar el cloroformo.

Determinación de ácidos grasos

Se realizó en el Laboratorio de Análisis Instrumental de la Universidad Nacional de Colombia, sede Medellín. Dicho proceso consta de dos etapas: La preparación de ésteres metílicos, utilizando el método del Hidróxido de Trimetilsulfonio (HTMS), sin estándar interno, debido a que en esta metodología solo se usa el estándar para ácidos grasos de cadena corta (C4-C8). El procedimiento se basa en NTC 4967 (12), el cual consiste en tomar la muestra de grasa líquida extraída anteriormente de la porción de carne y secarla con Sulfato de Sodio anhidro durante 30 minutos, para luego retirar el agente secante por papel filtro y eliminar el solvente por rotaevaporador. Posteriormente la muestra se disuelve en 500 μ l de HTMS y se agita durante 30 sg.

De esta solución se toman 0.2 μ l y se inyectan al cromatógrafo de ionización de llama (FID) para ejecutar la segunda etapa de la determinación de ácidos grasos. Esta etapa se basa en la NTC 5013 (13). Las condiciones de esta metodología fueron: tipo de columna, capilar de 60 m de longitud; fase estacionaria, polar; fase móvil o gas transportador, Hidrógeno; temperatura del inyector, superior a 50 °C; temperatura de la columna, 260 °C; y el flujo de gas portador, 2 ml/min.

Para el análisis cuantitativo de los ácidos grasos, se identificaron los ésteres metílicos para la muestra de ensayo, por comparación de los tiempos de retención de cada componente con los tiempos de los ésteres patrón obtenidos en el mercado (SIGMA ME10-1KT), compuesto de C10 (cáprico), C12 (láurico), C14 (mirístico), C16 (palmítico), C18 (esteárico), C18:1 (oleico), C18:2 (linoleico) y C18:3 (linolénico). Además se utilizó para este análisis, el método de normalización interna, es decir, se asumió que la totalidad de componentes de la muestra están representados en el cromatograma arrojado, de manera que el total de áreas bajo los picos represente el 100 % de los constituyentes, suponiendo que el factor de respuesta es el mismo

para cada constituyente (13). Tanto para la extracción de grasa como para la determinación de ácidos grasos por cromatografía, se utilizaron dos réplicas por animal, para un total de 64 muestras evaluadas.

Análisis Estadístico

Los resultados se evaluaron siguiendo un diseño completamente al azar por medio del análisis de varianza (ANOVA) de un solo factor en la ecuación 1:

$$X_{ijk} = \mu + \alpha_i + \varepsilon_{ik} \quad (\text{Ecuación 1})$$

Donde,

X_{ijk} = K-ésima repetición del ij-ésimo tratamiento.

Indica las réplicas del experimento evaluadas en cada sistema.

μ = Media general de la población.

α_i = Efecto del tratamiento. Indica el efecto del sistema de producción en la cantidad de ácidos grasos. Cada tratamiento corresponde a cada sistema productivo.

ε_{ik} = Error entre tratamientos. Indica el efecto de la variabilidad de los sistemas de producción, en los resultados obtenidos.

En la separación de medias se usó el método Duncan.

Además se realizó una correlación entre el contenido de grasa total en carne con el contenido de ácidos grasos. Se utilizó el programa de Excel para dichas correlaciones y el programa estadístico R versión 2.15.1 (2012-06-22)- "RoastedMarshmallows" Copyright© 2012, para el análisis de varianza.

RESULTADOS

Para efectos de este estudio la composición de ácidos grasos se define como la contribución en porcentaje de cada ácido graso al total de ácidos grasos de la carne (14).

En cuanto al ácido mirístico, la carne del sistema de pradera mejorada presentó menor composición de este ácido que la carne del sistema tradicional y del silvopastoril del Quindío, ($P < 0,05$; Tabla 2).

Tabla 2. Composición de ácidos grasos

Ácido graso g/100 g de ácidos grasos	Silvopastoril Cotové	Silvopastoril Quindío	Pradera Mejorada Quindío	Tradicional Montería	P≤0,05
Mirístico (C14)	3,50 ^a	3,13 ^{ab}	2,82 ^b	3,65 ^a	0,0045
Palmítico (C16)	32,04 ^a	29,35 ^b	28,89 ^b	32,62 ^a	7,8 E-06
Estearico (C18:0)	23,27	22,98	23,56	22,00	0,2444
Oleico (C18:1)	35,92	36,31	33,53	34,63	0,0933
Linoleico (C18:2)	5,03	6,53	8,87	6,12	0,0683
Linolénico (C18:3)	0,53 ^c	1,68 ^{ab}	2,30 ^a	0,96 ^{bc}	5,4E-07

Abreviaturas: g: Gramos; a,b,c: medias en una fila con diferentes letras son estadísticamente diferentes (p<0,05)

Las mayores composiciones de ácido palmítico se observaron en carne del sistema tradicional y del SSPi Cotové, ambos mayores a los del SSPi Quindío y la pradera mejorada (P <0,05). La carne del SSPi Cotové presentó menor composición de ácido linolénico que la de los otros sistemas de producción (P <0,05). La carne de la pradera mejorada mostró la más alta composición de este ácido, mayor a la del sistema tradicional y del silvopastoril Cotové. La composición de esteárico, oleico y linolénico no presentó diferencias entre sistemas.

La cantidad de ácidos grasos se define como la concentración de estos ácidos en una porción determinada de músculo y/o carne (14) y en este estudio, dicha porción es de 100 gramos, una medida muy

utilizada en este tipo de investigaciones (15; 14; 16; 17). Hubo diferencias significativas en la cantidad de todos los ácidos determinados, entre las cuales se destaca la del SSPi Quindío con el sistema de la pradera mejorada, (Tabla 3) donde el primero tuvo no solo la mayor cantidad de ácidos totales, sino también de ácido mirístico, palmítico, esteárico y oleico (P <0,05). En cuanto al ácido linoleico, únicamente los dos SSPi presentaron diferencias estadísticas importantes entre sí, teniendo la carne del SSPi Quindío la mayor cantidad de este ácido. Igualmente, en cuanto al ácido α-linolénico, la carne del SSPi Quindío tuvo mayor cantidad de este ácido que la del sistema tradicional y que la del SSPi Cotové (P < 0.05).

Tabla 3. Cantidad de ácidos grasos en 100 gramos de carne

Cantidad de Ácido graso g/100 g de carne	Silvopastoril Cotové	Silvopastoril Quindío	Pradera Mejorada Quindío	Tradicional Montería	P≤0,05
Ácidos grasos totales	0,87 ^{ab}	1,26 ^a	0,66 ^b	1,15 ^a	0,0124
Mirístico (C14)	0,03 ^{ab}	0,04 ^a	0,02 ^b	0,04 ^a	0,0057
Palmítico (C16)	0,28 ^{ab}	0,37 ^a	0,19 ^b	0,38 ^a	0,0080
Esteárico (C18:0)	0,20 ^{ab}	0,29 ^a	0,16 ^b	0,25 ^{ab}	0,0335
Oleico (C18:1)	0,32 ^{ab}	0,46 ^a	0,23 ^b	0,40 ^a	0,0110
Linoleico (C18:2)	0,04 ^b	0,08 ^a	0,05 ^{ab}	0,06 ^{ab}	0,0294
Linolénico (C18:3)	0,01 ^b	0,02 ^a	0,02 ^{ab}	0,01 ^b	0,0070

Abreviaturas: g: Gramos; a,b,c: medias en una fila con diferentes letras son estadísticamente diferentes (p<0,05)

Entre los ácidos grasos evaluados, el mirístico, palmítico y esteárico son saturados (AGS), el oleico es monoinsaturado y, el linoleico y α-linolénico son poliinsaturados (AGPI). Hubo diferencias en la cantidad de AGS, AGI, AGPI, la relación AGS: AGI y la relación AGPI: AGS (P < 0,05; Tabla 4).

Hubo menor cantidad de AGS en la pastura mejorada comparada con el SSPi Quindío y el sistema tradicional (P < 0,05). La carne del SSPi Quindío tuvo mayores contenidos de ácidos grasos insaturados que la de la pradera mejorada y del SSPi Cotové (P < 0,05).

Tabla 4. Relación de ácidos grasos en la carne de los diferentes sistemas.

Ácido graso	Silvopastoril Cotové	Silvopastoril Quindío	Pradera Mejorada Quindío	Tradicional Montería	P≤0,05
Total de AGS	0,52 ^{ab}	0,69 ^a	0,36 ^b	0,67 ^a	0,0146
Total de AGI	0,36 ^b	0,57 ^a	0,29 ^b	0,47 ^{ab}	0,0092
Total AGPI	0,04 ^b	0,10 ^a	0,07 ^{ab}	0,07 ^{ab}	0,0086
Relación AGS:AGI	1,44 ^a	1,25 ^b	1,25 ^b	1,41 ^a	0,0048
Relación AGPI: AGS	0,08 ^b	0,15 ^{ab}	0,19 ^a	0,11 ^b	0,0101
Linoleico: linoléico	3,63	3,90	3,71	7,88	0,4936

Abreviaturas: g: Gramos; a,b,c: medias en una fila con diferentes letras son estadísticamente diferentes ($p < 0,05$)

Las carnes del SSPi Cotové y del sistema tradicional tuvieron mayor relación AGS: AGI (Tabla 4), que las del SSPi Quindío y la pradera mejorada ($P < 0,05$). Hubo diferencia entre los dos SSPi en la cantidad de AGPI, siendo la carne del SSPi Quindío la de mayor contenido. Hubo también diferencias en la relación AGPI: AGS, la que fue mayor en la carne de la pradera mejorada que en la del SSPi Cotové y del sistema tradicional. No hubo diferencias entre la relación linoleico: linoléico, aunque el sistema con mayor relación numérica es el sistema tradicional.

La cantidad de grasa en la carne estuvo positivamente correlacionada con la cantidad de ácidos grasos, siendo la correlación más fuerte con los ácidos grasos saturados y con oleico, que con los AGPI (Tabla 5). En general, la cantidad de AGPI individuales y totales, particularmente el ácido linoléico ($r = 0,16$ a $0,54$), tuvo una correlación débil con la cantidad de los AGS, individuales y totales, a la vez que la correlación entre sí mismos fue mucho más alta ($r = 0,82$ a $0,99$).

Tabla 5. Coeficientes de correlación entre las cantidades de grasa y de ácidos grasos en la carne.

	% de grasa	C14	C16	C18	C18:1	C18:2	C18:3	Totales	AGS	AGPI
C14	0,87									
C16	0,95	0,98								
C18	0,95	0,87	0,93							
C18:1	0,95	0,90	0,96	0,92						
C18:2	0,78	0,49	0,60	0,72	0,65					
C18:3	0,52	0,16	0,30	0,53	0,42	0,82				
Totales	0,98	0,93	0,98	0,97	0,98	0,71	0,46			
AGS	0,96	0,96	0,99	0,97	0,96	0,65	0,38	0,99		
AGPI	0,74	0,43	0,55	0,70	0,61	0,99	0,89	0,67	0,61	
AGI	0,97	0,87	0,94	0,94	0,99	0,76	0,54	0,98	0,95	0,73

DISCUSIÓN

De los resultados evidenciados en este estudio, se destaca que los sistemas de producción son uno de los aspectos relevantes que pueden afectar tanto la composición como la cantidad de ácidos grasos de la carne de bovinos, concordando con otro estudio realizado, en el cual se comparó la composición lipídica de la carne producida bajo pastoreo de gramíneas con la producida en un sistema de confinamiento, encontrando que la dieta puede afectar el 75 % de los niveles de ácidos grasos, incluyendo

mirístico, palmítico, esteárico, oleico y linoléico (17). Igualmente se evidencia que en el sistema extensivo tradicional predominan el ácido mirístico y el palmítico, coincidiendo con algunos estudios publicados en la literatura, (18). Sin embargo, otros investigadores no han encontrado diferencias en estos dos ácidos en novillos manejados bajo pastoreo tradicional con Ángleton (19), inclusive se ha afirmado que los contenidos de los ácidos mirístico y palmítico pueden ser disminuidos cuando el animal es finalizado con pasturas (20).

No hubo diferencias en contenido de ácido linoleico (Tabla 3), distinto a lo publicado por otros reportes científicos, donde se observó, que el porcentaje de linoleico en animales alimentados con pastura y forrajes fue el segundo más abundante después del oleico (21). Además el forraje es una fuente importante de linoleico, lo que influye en el contenido del mismo en carne. El ácido α -linolénico fue el ácido graso que presentó las mayores diferencias significativas entre los sistemas, principalmente cuando se comparó los sistemas del Quindío con el tradicional. Estos resultados pueden estar asociados al consumo de pasto estrella (*C. plectostachium*), una gramínea rica en ácido α -linolénico (20), y que fue uno de los ingredientes básicos tanto del sistema pradera mejorada como del SSPi Quindío. Asimismo, los forrajes presentan una proporción alta, entre 50 % a 70 % de α -linolénico, lo que afecta la deposición de este ácido en carne (2). La cantidad de este ácido poliinsaturado en carne tiende a aumentar cuando los animales son alimentados con pasturas (22).

En cuanto a los contenidos relacionados con la composición de ácidos grasos saturados, en este estudio, dichos valores se muestran por encima de los mencionados en la literatura. En bovinos alimentados con forraje se reportan valores de 2,66, 25,0 y 13,4 g/100 g de ácidos grasos para mirístico, palmítico y esteárico respectivamente (14). Para el linoleico y α -linolénico se presentan mayores concentraciones que las reportadas: 2,4 y 0,70 g/100 g de ácidos grasos, respectivamente (14). Los contenidos de estos ácidos poliinsaturados son muy importantes en la nutrición humana (23).

Otro resultado significativo, es la cantidad importante del ácido α -linolénico en el SSPi del Quindío. Pocos estudios han reportado el perfil lipídico de la carne producida en estos novedosos sistemas. Según diversas evaluaciones, dietas y sistemas de producción con alta diversidad botánica de forrajes como sucede en los SSPi afectan no solo el metabolismo de lípidos, sino también la composición de ácidos grasos en carne (24). Igualmente, se ha concluido que la carne de animales manejados bajo SSPi adquiere una composición lipídica deseable (25). De acuerdo a lo reportado, el α -linolénico es un ácido poliinsaturado importante no solo por sus beneficios para la salud humana, sino también porque puede ser endógenamente transformado por desaturación a ácidos grasos $n-3$ de cadena larga, los cuales son aún más benéficos (26), estando un

consumo alto de ácidos poliinsaturados relacionado con baja mortalidad cardiovascular (27).

En esta investigación, la cantidad de grasa en la carne fue de 1,96 g/100 g de carne, un valor bajo si se compara con otros estudios, que reportaron valores desde 2,5 % hasta de 5,58 % de grasa (28). Sin embargo, otros autores encontraron valores mucho más bajos, (0,57 %) en carne de animales Cebú comercial y de sus cruces con razas europeas, indicando que el componente racial *Boss Indicus* se caracteriza por tener una carne más magra (29).

En lo referente al contenido de ácidos grasos, en casi todos los sistemas evaluados en este trabajo, los ácidos estuvieron por debajo de los valores publicados en otros estudios, excepto palmítico y linoleico del SSPi Quindío (Tabla 3). las cantidades reportadas de ácidos mirístico palmítico, esteárico, oleico, linoleico y α -linolénico en carne de bovinos alimentados con pasturas fueron 0,065, 0,042, 0,46, 1,006, 0,064 y 0,007, respectivamente (14). Muchos factores afectan la deposición de grasa en carne, que incluyen la raza, el peso, la edad del animal, el tipo de alimentación, así como la clase de pasturas ofrecidas al animal (15) y el corte evaluado (14). La carne de bovinos alimentados a base de leguminosas como la Leucaena puede tener menores cantidades de grasa (30). Esto se observa en el SSPi Cotové, que tuvo los valores más bajos para la mayoría de ácidos grasos.

El valor de las relaciones de AGS: AGI reportadas en otras investigaciones es de 1,79 g/100g de carne bovina (31). En el presente estudio no se evaluaron todos los ácidos grasos saturados e insaturados que analizados estos autores, debido a que los estándares manejados no contenían todos los ácidos grasos que permitieran cuantificarlos. Las cantidades de ácidos grasos poliinsaturados son altas en la carne de animales manejados a base de forrajes (16), lo que cobra importancia, ya que estos ácidos podrían contribuir a prevenir enfermedades cardiovasculares y el cáncer (4).

Se han encontrado diferencias en las cantidades de ácidos saturados e insaturados en carne si a los animales se finalizan con pasturas frescas o con ensilaje, observándose mayor la cantidad en animales alimentados con pasturas frescas, debido a que los ácidos grasos de los forrajes verdes tienen mayor protección por las paredes celulares de la biohidrogenación, lo que aumenta su deposición en carne (32).

La relación AGPI: AGS de los diferentes sistemas evaluados fue baja (Tabla 4), siendo recomendable que esté por encima de 0,4. Normalmente, en carne bovina esta relación es de 0,1, siendo necesario aumentarla para obtener un óptimo equilibrio de ácidos poliinsaturados y saturados en la dieta humana (15). A pesar que esta relación fue baja, en sistemas como la pradera mejorada y el SSPi Quindío, dichos valores son un poco mayores a los normalmente encontrados (Tabla 4).

Un factor que influye en el perfil lipídico de la carne (composición, cantidad y relaciones de ácidos grasos) es el peso al sacrificio. Al aumentar esta variable se incrementa la cantidad de ácidos grasos debido al aumento de la deposición de grasa en el músculo (33). Esto se evidencia en el SSPi del Quindío, que produjo animales con un peso mayor a 450 Kg (502,06 Kg, tabla 1) y mostró a su vez los valores más altos de ácidos grasos totales, oleico, linoleico, linolénico, AGS y AGPI (tablas 2, 3 y 4).

Se ha concluido que con un peso al sacrificio alto, la cantidad de oleico y ácido linolénico se incrementa, mientras la de mirístico disminuye (34), como se observó en este estudio (Tabla 2). Otras investigaciones, sin embargo han afirmado que un peso al sacrificio alto (igual o mayor a 600 Kg) se aumentan las concentraciones de los ácidos mirístico, palmítico, oleico, linoleico en carne (35), mientras que en términos de composición lipídica disminuye el total de AGPI, particularmente los ácidos omega 3 y omegas 6 (36). No obstante, los efectos significativos encontrados del peso sobre el perfil lipídico de la carne, son pocos, por lo que es importante seguir realizando estudios en esta área.

La relación linoleico: linolénico, estuvo entre 3,6 y 7,9 (Tabla 4). La reportada en la literatura es de 5,7 (37). Dicha relación se ve afectada por la raza, siendo mayor en animales *Boss Indicus* que en *Boss Taurus*. Además en la carne de los animales alimentados con pasturas esta relación es mayor a la de los animales finalizados en confinamiento (38). También se ha encontrado que el comportamiento en los niveles de ambos ácidos grasos es inverso (39). No existen muchos reportes del efecto de tipo de gramínea forrajera sobre estos parámetros. Al comparar entre distintas variedades de *Brachiaria*, (40) no se hallan diferencias importantes, concordando con lo encontrado en este trabajo (Tabla 5).

Si se desea obtener carnes más saludables, es necesario incrementar el ácido linolénico, pues este es

un precursor de ácidos de cadenas largas, los cuales previenen enfermedades como las cardiovasculares

Con el presente trabajo se ha obtenido nueva e importante información, que puede ser base para generar nuevos estudios, donde se pueda tener en cuenta las limitaciones que no permiten hacer una óptima generalización de los resultados encontrados, como por ejemplo los pocos animales evaluados y la falta de homogeneidad de algunas características de la población estudiada, refiriéndose a igualdad de peso, edad y manejo de castración. Por tal razón se recomienda realizar nuevos estudios para evaluar la relación del peso al sacrificio con la composición y cantidad de ácidos grasos, a fin de identificar el peso de sacrificio en el que se obtengan los contenidos más deseables de ácidos grasos en carne. Además dado que la edad y el manejo de castración afectan la deposición de grasa intramuscular, lo que posiblemente afectó los resultados de este estudio, se aconseja realizar investigaciones donde se evalúe el efecto de estas variables sobre el contenido y composición de grasa de la carne.

Por último, se recomienda realizar mayores experimentos donde se pueda evaluar distintos ácidos grasos, como por ejemplo el ácido linoléico Conjugado (CLA), el cual es un ácido que ha venido generando un valor agregado tanto en carne y leche por sus beneficios en la salud humana.

CONCLUSIONES

Aunque la composición y el contenido de ácidos grasos en la carne bovina varió entre los sistemas evaluados, los principales componentes de la grasa de dichos sistemas fueron el ácido palmítico y el oleico. La carne de los animales cebados en un sistema silvopastoril y sacrificados con pesos vivos superiores a 400 Kg fue la de mayor contenido de ácidos grasos, de ácido oleico y ácido α -linolénico. Dichos resultados obtenidos sugieren por tanto que la composición y cantidad de ácidos grasos pueden ser mejoradas cuando se sacrifican animales cebados en un SSPi con pesos superiores a 400 Kg. La relación linoleico: α -linolénico en animales pastoreando en praderas en monocultivos fue muy alta, mientras que en los demás sistemas se obtuvo una relación aceptable para la salud humana.

AGRADECIMIENTOS

El presente estudio fue realizado dentro de los proyectos “Análisis comparativo de la Producción de Carne de Novillos Cebú en Sistema Silvopastoril Intensivo o en Confinamiento” financiado por el Ministerio de Agricultura y Desarrollo Rural e “Investigaciones para el incremento de la productividad silvopastoril y los servicios ambientales” financiado por COLCIENCIAS y El Patrimonio Autónomo Fondo Nacional de Financiamiento para la Ciencia, la Tecnología y la Innovación Francisco José de Caldas, ambos ejecutados por CIPAV y la Universidad Nacional de Colombia, Sede Medellín. Los autores agradecen a la Escuela de Química, al profesor Diego Restrepo del Laboratorio de Productos Cárnicos y al profesor Jhair Gaviria del Laboratorio de Análisis Instrumental de la Universidad Nacional de Colombia, sede Medellín donde se realizaron los diferentes análisis. Los autores agradecen también al señor Nicolás Gonzales, propietario de la finca San Diego, por la colaboración recibida durante la ejecución de este proyecto.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- Hocquette JF, Botreau R, Picard B, Jacquet A, Pethick DW, Scollan ND. Opportunities for predicting and manipulating beef quality. *Meat. Sci.* 2012 Nov; 92(3): 197-183.
- Scollan N, Hocquette JF, Nuernberg K, Dirk D, Ian R, Aidan M. Innovations in beef production systems that enhance the nutritional and health value of beef lipids and their relationship with meat quality. *Meat. Sci.* 2006 May; 74: 17-33.
- Federación Nacional de Avicultores de Colombia (FENAVI). Programa de estudios económicos. Consumo Per Cápita de las carnes (2007 y 2012). [Internet]. Colombia: Federación Nacional de Avicultores de Colombia. 2012 [Actualizado 17 de Julio del 2012; citado el 6 de Febrero del 2013]. Disponible en: http://www.fenavi.org/index.php?option=com_content&view=article&id=2160&Itemid=556
- Castañeda RD, Peñuela LM. Ácidos grasos en la carne bonina: Confinamiento vs Pastoreo. [Internet]. Brasil: Sitio Argentino de Producción Animal. 2010[Actualizado 27 de Octubre 2010; citado 15 de Noviembre de 2013]. Disponible en: http://www.produccionanimal.com.ar/información_tecnica7carne_y_subproductos/122-acidos-grasos.pdf
- Bressan MC, Rossato LV, Rodrigues EC, Alves SP, Bessa RJB, et al. Genotype x environment interactions for fatty acid profiles, in *Bos Indicus* and *Bos Taurus* finished on pasture or grain. *J. Anim. Sci.* 2011 Aug; 89(1): 221-232.
- Chin SF, Enser M, Wood JD, Scollan ND. Effect of breed on the deposition in beef muscle and adipose tissue of dietary n-3 polyunsaturated fatty acids. *J. Anim. Sci.* 1992 Apr; 71: 509-519.
- Murgueitio E, Chará JD, Barahona R, Cuartas CA, Naranjo JF. Los sistemas silvopastoriles intensivos (SSPi), herramienta de mitigación y adaptación al cambio climático. *Trop. Subtrop. Agroecosyst.* 2014 Ago; 17(3):501-507.
- Naranjo JF, Cuartas CA, Murgueitio E, Chará J, Barahona R. Balance de gases de efecto invernadero en sistemas silvopastoriles intensivos con *Leucaena leucocephala* en Colombia. *Livest. Res Rural. Develop.* 2012 Ago; 24(8).
- Ku JC, Briceño EG, Ruiz A, Mayo R, Ayala AJ, et al. Manipulation of energy metabolism of ruminants in the tropics. Options to improve production and quality of meat and milk. *Cuban J. Agri. Sci.* 2014 Sep; 48(1): 43-53.
- Cañeque V, Sañudo C. Metodología para el estudio de la calidad de la canal y de la carne en rumiantes. Barcelona, España: Ministerio de Agricultura, alimentación y Medio Ambiente 2000. 254p.
- Folch J, Lees M, Sloane-Stanley GHA. Simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J. Biol. Chem.* 1957 May; 226(1): 497-509.
- NTC 4967. Alimento para humanos. Grasas y aceites vegetales y animales. Preparación de esteres metílicos de ácidos grasos. Instituto Colombiano de Normas Técnicas y Certificación. ICONTEC 2001.
- NTC 5013. Alimento para humanos. Grasas y aceites vegetales y animales. Análisis de los esteres metílicos de los ácidos grasos por cromatografía de gases. Instituto Colombiano de Normas Técnicas y Certificación. ICONTEC 2001.
- Enser M, Hallett KG, Hewett B, Fursey GAJ, Wood D, Harrington G. Fatty acid content and composition of UK beef and lamb muscle in relation to production system and implications for human nutrition. *Meat. Sci.* 1998 Jul; 49(3): 329-341.
- Wood JD, Enser M, Fisher AV, Nute GR, Sheard PR, Richardson RI, Hughes SI, Whittington FM. Fat deposition, fatty acid composition and meat quality: A review. *Meat Sci.* 2008 Jul; 78: 343-358.
- Warren HE, Scollan ND, Enser M, Hughes SI, Richardson RI, Wood JD. Effects of breed and a concentrate or grass silage diet on beef quality in cattle of 3 ages. I: Animal performance, carcass quality and muscle fatty acid composition. *Meat. Sci.* 2008 Jun; 78: 256-269.
- Alfai C, Alves S, Martins S, Costa A, Fontes C, lemos J, Bessa R, Prates J. Effect of the feeding system on intramuscular fatty acids and conjugated linoleic acid isomers of beef cattle, with emphasis on their nutritional value and discriminatory ability. *Food. Chem.* 2009. Oct; 111: 939-946.
- Marqués, A.F. Efectos del sistema de terminación en el perfil lipídico de bovinos de la raza bovina Marismeña. [Tesis de Maestría]. [Córdoba, España]: Universidad de Córdoba. 2011. 20 p.
- Vásquez RE, Abadía B, Arreaza LC, Ballesteros HH, Muñoz CA. Factores asociados con la calidad de la carne. II parte: perfil de ácidos grasos de la carne bovina en 40 empresas ganaderas de la región Caribe y el Magdalena Medio. *Corpoica Cienc. Tecnol. Agropecu.* 2007 Dic; 8(2): 66-73.
- Montero M, Juárez FI, García HS. Perfil de ácidos grasos en carne de toretes Europeo x Cebú finalizados en pastoreo y en corral. *Rev. Mex. Cienc. Pecu.* 2011 Dic; 2(2):137-149.
- Aldai N, Dugan ME, Kramer JK, Martínez A, Lopez-Campo O, Mantecón AR, Osorio K. Length of concentrate finishing affects the fatty acid composition of grass-fed and genetically lean beef: an emphasis on trans-18:1 and conjugated linoleic acid profiles. *J. Anim. Sci.* 2011 Mar; 5(10): 1643-1652.
- Costa EC, Restle J, Brondani IL, Perottoni J, Faturi C, y Menezes LFG. Composição física da carcaça, qualidade da carne e conteúdo de colesterol no músculo *Longissimus dorsi* de novilhos Red Angus superprecoces, terminados em confinamento e abatidos com diferentes pesos. *R. Bras. Zootec.* 2002 Jun; 31:417-428.

23. McNiven MA, Duynisveld JL, Turner T, Mitchell AW. Ration of n6/n3 in the diets of beef cattle: Effect on growth, fatty acids composition and taste of beef. *Anim. Feed Sci. Technol.* 2008 Sep; 170:171-181.
24. Lourenco MG, Van Ranst B, Vlaeminck S, De Smet S, Fievez V. Influence of different dietary forages on the fatty acid composition of rumen digesta as well as ruminant meat and milk. *Anim. Feed. Sci. Technol.* 2008 Aug; 145(4):418-437.
25. Rodríguez ME, Corral G, Solorio B, Alarcón, AD, Grado JA, et al. *Trop. Subtrop. Agroecosyst.* 2013 Jul; 16: 235-241.
26. Razminowicz RH Kreuzer M, Leuenberger H, Scheeder MRL. Efficiency of extruded linseed for the finishing of grass-fed steers to counteract a decline of omega-3 fatty acids in the beef. *Livest. Res.* 2011 Apr; 114: 150-163.
27. Fontecha J. Contribución al estudio de la fracción lipídica de la leche de oveja. [tesis doctoral]. [Madrid, España]: Universidad Autónoma de Madrid. 2001. 55 p.
28. Dikeman M, Crouse J. Chemical Composition of carcass from Hereford and Simmental Crossbreed Cattle as related to growth and meat palability. *J Anim. Sci.*, vol. 1975 Aug; 40(3): 120-127.
29. Carvajal G. Valor nutricional de la carne de: res, cerdo y pollo. [Internet]. Costa Rica: Corporación de Fomento Ganadero, CORFOGA. 2001 [Actualizado 23 de Agosto del 2001; citado el 18 de marzo del 2013]. Disponible en: http://www.corfoga.org/images/public/documentos/pdf/valor_nutricional_de_la_carne_de_res_cerdo_y_pollo.pdf.
30. Pérez A, Carlos F. Producción y calidad de leche y carne en los sistemas Silvopastoriles, Memorias del II Congreso sobre Sistemas Silvopastoriles Intensivos. 2013 Sep: 1-10.
31. Uzcátegui S, Huerta-Leindenz N, Arena L, Colona G, Jerez-Timaure N. Contenido de humedad, lípidos totales y ácidos grasos del músculo Longissimus crudo de bovinos en Venezuela. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición.* 1999 Mar;49(2): 171-179.
32. Fredriksson S, Pickova J. Fatty acids and tocopherol levels in *M. Longissimus dorsi* of beef cattle in Sweden — a comparison between seasonal diets. *Meat. Sci.* 2007. 76: 746754.
33. Cifuni GF, Napolitano F, Pacelli C, Riviezzi A.M, Girolamo A. Effect of age at slaughter on carcass traits, fatty acid composition and lipid oxidation of Apulian lambs. *Small. Rumin. Res.* 2000. May; 35: 65-70.
34. Okeudo NJ, Moss BW. Intramuscular lipid and fatty acid profile of sheep comprising four sex-types and seven slaughter weights produced following commercial procedure. *Meat. Sci.* 2007. Aug; 76: 195.200
35. Moreno T, Keane MG, Noci F, Moloney AP. Fatty acid composition of *M. Longissimus dorsi* from Holstein-Friesian steers of New Zealand and European/American descent and from Belgian Blue x Holstein Friesian steers, slaughtered at two weights/age. *Meat. Sci.* 2008. May; 78: 157-169.
36. Peña F, Bonvillani A, Freire B, Juárez M, Prea J, Gómez G. Effects of genotype and slaughter weight on the meat quality of criollo Cordobes and Anglonubian kids produced under extensive feeding conditions. *Meat. Sci.* 2009. Jun; 83: 417-422.
37. Vercezi L, Bressan MC, Rodrigues EC, Alves MI, Branquinho, RJ, Pereira, SP. Composição lipídica de carne bovina de grupos genéticos taurinos ezebuínos terminados em confinamento. *R. Bras. Zootec.* 2009. 38(9): Nov; 1841-1846.
38. Medeiros, FS. Perfil de ácidos graxos e qualidade da carne de novilhos terminados em confinamento e em pastagem. [tese doutoral]. [Porto Alegre, Brasil]: Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2008. 44p.
39. Simopoulos AP. Fatty acids and human health: defining strategies for public policy. A review en: *Lipids.* 2001. 9: 36-83.
40. Freitas AK. Características da carcaça, da carne e perfil dos ácidos graxos de novilhos Nelore inteiros ou castrados em duasidades. [Tese Mestrado]. [Goiânia, Brazil]: Universidade Federal de Goiás. 2006. 35p.

EVALUADORES / REVIEWERS

El comité Editorial expresa sus agradecimientos a todas las personas que colaboraron en la evaluación de los manuscritos puestos a consideración para ser publicados en la Revista Vitae Volumen 22 No. 3.

Editorial Board expresses gratitude to reviewers who cooperated with the evaluation process of all the manuscripts published in this volume 22 N°3 of Revista Vitae.

John Jairo Vallejo Ocampo

Universidad de Antioquia
Medellín, Colombia

Danilo Alfonso López Sarmiento

Universidad Distrital Francisco José de Caldas
Bogotá, Colombia

María Elena Márquez Fernández

Universidad Nacional de Colombia
Medellín, Colombia

Fabián Parada Alfonso

Universidad Nacional de Colombia
Medellín, Colombia

Diana Margarita Márquez Fernández

Universidad de Antioquia
Medellín, Colombia

Daniel Arrieta Báez

Instituto Politécnico Nacional
Ciudad de México, México

Rosa Estella Quiroz Castañeda

Instituto Nacional de Investigaciones
Federales, agrícolas y Pecuarias
Ciudad de México, México

Pedro Amariles

Universidad de Antioquia
Medellín, Colombia

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES*

Acta 22 de Junio de 2012

ALCANCE Y POLÍTICA DE REVISIÓN

La Revista VITAE es una publicación científica de la Facultad de Química Farmacéutica de la Universidad de Antioquia, con una periodicidad cuatrimestral, que tiene como misión la divulgación del desarrollo y los avances académicos e investigativos en los diversos campos de las ciencias farmacéuticas, alimentarias y afines. Publica manuscritos originales e inéditos, los cuales son seleccionados por el Comité Editorial y evaluados por pares nacionales e internacionales. La responsabilidad por los juicios, opiniones y puntos de vista expresados en los manuscritos publicados corresponde exclusivamente a los autores. La posición de la Facultad se consigna en la sección Editorial.

RESERVA DE DERECHOS

El estudio y la selección de los manuscritos enviados por los colaboradores están a cargo del Comité Editorial. La recepción de un manuscrito no implica la aceptación ni publicación del mismo. En los manuscritos aceptados, el Comité Editorial se reserva el derecho de realizar las modificaciones editoriales necesarias para su publicación, al igual que su fecha de aparición en la Revista.

TIPOS Y CLASIFICACIÓN DE LOS MANUSCRITOS

La Revista VITAE publica los siguientes tipos de manuscritos:

- Artículos Resultado de Investigación
- Artículos Cortos
- Revisiones Estructuradas
- Editorial y Comentarios Editoriales
- Cartas al Editor

Los artículos son clasificados en una de las siguientes secciones:

- Alimentos: Ciencia, Tecnología e Ingeniería
- Atención Farmacéutica
- Biotecnología
- Farmacología y Toxicología
- Industrial Farmacéutica
- Productos Naturales

PRESENTACIÓN DE MANUSCRITOS

La Revista VITAE acepta para evaluación manuscritos en español y/o en inglés. El envío del manuscrito se debe realizar a través de la plataforma Open Journal System, donde la Revista administra los procesos de evaluación y

publicación. Para ello, se debe dirigir a la página web: www.udea.edu.co/vitae. De igual manera, se debe adjuntar los documentos solicitados por el equipo editorial, tal como se especifica en la información consignada en dicha página: los formatos (información del manuscrito y de los autores) y la licencia de acceso abierto. En esta página web encontrará una versión amplia de estas instrucciones, donde podrá consultar todo lo relacionado a los parámetros de presentación del manuscrito e información completa acerca de la estructura de cada uno de los tipos de manuscrito y las normas de estilos de los mismos.

REVISIÓN PREVIA AL CUMPLIMIENTO DE LAS NORMAS Y POLÍTICAS EDITORIALES:

Verificación del cumplimiento de las normas editoriales. El Equipo Editorial realiza una revisión en la que se verifica que el manuscrito cumpla con las normas estipuladas en este documento: entrega de la información solicitada, licenciamiento de la obra, estructura completa y adecuada del manuscrito y citación de acuerdo a las normas Vancouver. El autor puede verificar el cumplimiento de los requisitos antes de enviar el manuscrito utilizando la *Lista de Verificación* que se encuentra disponible en la página web, en *Author's forms and guidelines*.

Revisión Editorial. Posterior a la verificación del cumplimiento de las normas editoriales, antes de ser enviados a la evaluación por pares, el Comité Editorial realiza una evaluación previa de todos los manuscritos que cumplen las normas editoriales. El propósito de esta pre-revisión es garantizar que la estructura del manuscrito y los contenidos sean claros, pertinentes y reportados adecuadamente, con el fin de facilitar la evaluación por parte de los pares. Como resultado, el manuscrito puede ser enviado a revisión por pares, devuelto a los autores para correcciones o rechazado.

REVISIÓN POR PARES (PEER-REVIEW):

Una vez el Comité Editorial verifica que el manuscrito cumple con todos los parámetros establecidos por la Revista envía el manuscrito a dos pares, como mínimo, quienes deben emitir su concepto por escrito en el formato establecido para ello, a través de la plataforma *Open Journal*

System. El Equipo Editorial revisa y valora las evaluaciones, si es necesario se asesora de personas idóneas y como resultado, **acepta la publicación del manuscrito, lo devuelve a los autores para correcciones, o lo rechaza de forma definitiva.**

En los casos en que se solicitan correcciones, los autores deben enviar la nueva versión a través de la misma plataforma en un plazo máximo de catorce días calendario a partir de la fecha de notificación. En la corrección de pruebas de impresión final, sólo se permite cambios de forma relativos a redacción o estilo.

El manuscrito se publica en línea y de forma impresa, de la cual se envía tres ejemplares al autor principal.

COSTOS DE PUBLICACIÓN

El valor a pagar por manuscrito, exceptuando las cartas al editor y los comentarios editoriales, es de trescientos cincuenta mil pesos colombianos (\$440.000 COP), para transacciones nacionales, o doscientos dólares (\$220 USD), para transacciones internacionales. Este valor se paga cuando se notifica la aceptación para la publicación de la versión definitiva del manuscrito. La impresión de gráficos, figuras o fotografías en color es opcional y tiene un costo adicional por página necesaria de cien mil pesos colombianos (\$100.000 COP) para transacciones nacionales o sesenta y cinco dólares (\$65 USD) para transacciones internacionales.

LICENCIAMIENTO DEL MANUSCRITO

Los manuscritos publicados en la Revista VITAE quedan disponibles gratuitamente para la consulta pública, tanto en el sitio web como en los diferentes sistemas de indexación y bases de datos a los que está suscrita la Revista, bajo la Licencia Creative Commons, en el modo Attribution-Noncommercial-No Derivative Works aprobada en Colombia y por tanto son de acceso abierto (*Open Access*). Por tanto, los autores ceden, sin derecho a retribuciones económicas, a la Universidad de Antioquia, Revista VITAE, los Derechos sobre la publicación y reproducción en diferentes medios de difusión por el tiempo que establezca la normatividad vigente, mediante el documento de Licencia de Acceso Abierto a la Publicación propuesto para tal fin.

* La documentación requerida para presentar los manuscritos: los formatos, la lista de verificación, la licencia de acceso abierto a la publicación y una copia de estas instrucciones pueden ser descargados del sitio web www.udea.edu.co/vitae

INSTRUCTIONS TO AUTHORS*

Minutes No. 22 of June, 2012

SCOPE AND REVISION POLICIES

The Journal VITAE is a four-monthly scientific publication of the Pharmaceutical Chemistry Faculty of the University of Antioquia, which has the mission of spreading the voice about the development and the academic and research advances in the various fields of pharmaceutical, food and related sciences. The Journal publishes original and novel manuscripts, which are selected by the Editorial Board and evaluated by national and international peers. The responsibility over judgments, opinions and points of view expressed in the published manuscripts lies exclusively on the authors. The statement of the Faculty is recorded in the Editorial section.

RESERVATION OF RIGHTS

The evaluation and selection of the manuscripts submitted by the collaborators are in charge of the Editorial Board. The reception of a manuscript does not imply neither its approval nor publication. For the accepted manuscripts, the Editorial Board reserves the right to perform the necessary editorial modifications for its publication, as well as its release date in the Journal.

TYPES AND CLASIFICATION OF MANUSCRIPTS

The Journal Vitae publishes the following types of manuscripts:

- Articles of research results
- Short articles
- Structured Reviews
- Editorial section and Editorial comments
- Letters to the Editor

The articles are classified in one of the following sections:

- Foods: Science, technology and engineering.
- Pharmaceutical care
- Biotechnology
- Pharmacology and toxicology
- Pharmaceutical Industry
- Natural products

SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

The Journal VITAE receives either English or Spanish written articles for evaluation. The submission of the article must be done through the Open Journal

System platform, where the Journal manages the evaluation and publication processes. For this, the authors must go to the web page: www.udea.edu.co/vitae. Likewise, the requested documentation by the Editorial team must be attached as it is specified through the information available in the web page: the forms (information about the manuscript and the authors) and the Open access license. In this web page the authors will find a larger version of these instructions, where will be able to find everything related to the submission parameters of the manuscript and complete information about the structure of every type of manuscript and its style rules.

PREVIOUS REVISION TO THE FULFILLMENT OF THE NORMS AND EDITORIAL POLICIES

Verification of the fulfillment of the editorial norms. The Editorial Team performs a revision in which is verified that the manuscript meets the stipulated norms in this document: submission of the requested information, licensing of the work, complete and proper structure of the manuscript and quotation in accordance with the Vancouver rules. The author may verify the fulfillment of the requirements before submitting the manuscript by using the List of verification, which is available in the web page in the Author's forms and guidelines sections.

Editorial revision. After the verification of the fulfillment of the editorial norms, and before being sent to the peers for evaluation, the Editorial Board performs a previous evaluation of all manuscripts that meet the editorial norms. The purpose of this previous revision is to guarantee that the structure of the manuscript and its contents are clear, relevant and properly reported, in order to facilitate the evaluation performed by the peers. As a result, the manuscript could be sent for peer review, returned to authors for corrections or rejected.

PEER REVIEW

Once the Editorial Board verifies that the manuscript meets all the established parameters by the Journal, the manuscript is sent to two peers, at least, who must give a written concept in the

established format for this, through the platform Open Journal System. The Editorial Team reviews and assesses the evaluations, taking advice from qualified people if necessary, and as a result may approve the publication of the manuscript, return it to the authors for corrections, or reject it definitively.

In those cases that corrections are requested, the authors must send the new version using the platform within 14 (fourteen) calendar days since the date of notification. In the correction of tests of final printing, only form changes related to redaction and style are allowed.

The manuscript is published online and in printed version, which is sent 3 (three) copies to the main author.

PUBLICATION CHARGES

The amount payable for a manuscript, excluding the letters to editor and the editorial comments, is three hundred and fifty thousand Colombian Pesos (\$440.000 COP) for national transactions, or two hundred dollars (\$220 USD) for international transactions. This amount is paid when the approval for the publication of the manuscript's final version is notified. The printing of graphics, figures or color photographs is optional and applies extra charge of one hundred Colombian Pesos (\$100.000 COP) per required page, for national transactions, or sixty five dollars (\$65 USD) for international transactions.

LICENSING OF THE WORK

The manuscripts published in The Journal VITAE remain freely available for public consultation on the web site as on the different indexing systems and data bases that the Journal is subscribed, under the license Creative Commons, in the mode Attribution-Noncommercial-No Derivative Works, adopted in Colombia, and therefore are of Open Access. Hence the authors give, without right to economical retributions, to the University of Antioquia, Journal VITAE, the copyrights on the publication and reproduction through different diffusion media by the time set in the current regulations, by filling the document of Open Access License to the publication proposed for this purpose.

* Requested documentation for the submission of manuscripts: forms, verification list, and the Open access license to the publication. A copy of these instructions can be downloaded from the web site: www.udea.edu.co/vitae

INFORMACIÓN GRUPOS DE INVESTIGACIÓN

Facultad de Química Farmacéutica / Universidad de Antioquia

Grupos clasificados en convocatoria COLCIENCIAS 2013	Coordinador	Objetivo del Grupo
Grupo de Investigación en Sustancias Bioactivas (A1)	Prof. Edison Osorio. Magister en Ciencias Farmacéuticas. Doctor en Farmacia. Profesor Área de Fitoquímica. ejosorio48@gmail.com edison.osorio@udea.edu.co	Búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas con compuestos activos a partir de fuentes naturales. Investigación en alimentos funcionales y materias primas funcionales útiles para la industria alimentaria, cosmética y farmacéutica.
Productos Naturales Marinos (A)	Prof. Diana Margarita Márquez Fernández Magister en Ciencias Químicas Doctora en Ciencias Químicas diana.marquez@udea.edu.co	Investigar la biodiversidad colombiana haciendo especial énfasis en los productos naturales marinos y búsqueda de productos naturales funcionales. Además hemisintetizar compuestos bioactivos, realizar marchas fitoquímicas, estandarizar y validar metodologías de análisis y control de calidad de medicamentos y productos afines.
Programa de Ofidismo y Escorpionismo (A1)	Prof. Sebastián Estrada. Magister en investigación y desarrollo de medicamentos. Sebastian.estrada@siu.udea.edu.co	Fortalecer la investigación interdisciplinaria en el campo de la toxínología. <ul style="list-style-type: none"> • Adelantar investigaciones relacionadas con la clínica, epidemiología y tratamiento específico de las intoxicaciones causadas por animales venenosos, plantas y microorganismos. • Realizar proyectos de investigación orientados a la búsqueda de moléculas o productos con aplicación farmacéutica, alimentaria o agrícola. • Evaluar el uso de los venenos de origen natural con potencial aplicación en los campos: farmacéutico, alimentario, cosmético y agrícola. • Consolidar y ampliar las estrategias educativas en el área de la toxínología para beneficio de la sociedad. • Formar estudiantes de pregrado y posgrado en las áreas misionales del programa y facilitar los intercambios colaborativos con sectores productivos y grupos de investigación nacionales e internacionales.
Biodegradación y Bioconversión de Polímeros - BIOPOLIMER (A)	Freimar Segura Sánchez. Magister en Ciencias Farmacéuticas. Doctor en Farmacotecnia y Biofarmacia de la Universidad de Paris Sud-Francia. Profesor del Área Industrial Farmacéutica. freimar.segura@udea.edu.co freimars@gmail.com	Biodegradar y/o bioconvertir residuos agroindustriales a productos de valor agregado como enzimas, compuestos aromáticos u otros con actividad biológica, utilizando hongos basidiomicetos o sus enzimas ligninolíticas aisladas, para obtener biocombustibles, productos farmacéuticos, alimentos para animales, o nutrientes humanos y estabilizarlos utilizando técnicas de inmovilización. Por medio de nanotecnología desarrollar transportadores inteligentes para medicamentos, cosméticos y alimentos que permitan utilizarlos de forma más segura, eficiente y eficaz.
Diseño y Formulación de Medicamentos, Cosméticos y Afines (A1)	Prof. Oscar Flórez Acosta. Doctor en Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias. Profesor Área Industrial Farmacéutica. Oscar.florez@udea.edu.co	Diseño, formulación y reformulación de productos farmacéuticos, cosméticos y afines.
Estudios de estabilidad de medicamentos, cosméticos y alimentos (Reconocido)	Cecilia Gallardo Cabrera. Doctora en Ciencias Químicas. Profesora Área de Producción Farmacéutica. cecilia.gallardo@udea.edu.co,	Contribuir al desarrollo de la industria y al mejoramiento de la salud pública, a través de la investigación e implementación de estudios de estabilidad en medicamentos, cosméticos y alimentos, de acuerdo a consideraciones científicas y regulaciones nacionales e internacionales. Desarrollo de tecnologías viables para la estabilización de dichas matrices.
Promoción y Prevención Farmacéutica (A1)	Prof. Pedro Amariles Muñoz. Magister en Farmacia Clínica y Farmacoterapia. Doctor en Farmacología. Profesor Área de Atención Farmacéutica. grupoppf@udea.edu.co www.udea.edu.co/pypfarmaceutica	Evidenciar la importancia y la contribución del profesional farmacéutico a la utilización, efectiva, segura y económica de los medicamentos, al igual que al mejoramiento de las condiciones de salud de la comunidad en contexto del Sistema General de Seguridad Social de Colombia. En este sentido, el grupo se orienta a: (1) diseñar y realizar trabajos de investigación relacionados con la implementación y valoración del efecto en salud de los servicios de Atención Farmacéutica: Seguimiento Farmacoterapéutico, Dispensación, Indicación Farmacéutica, Farmacovigilancia, Farmacoeconomía y Educación en Salud; (2) diseñar, desarrollar y valorar el efecto de herramientas informáticas sobre la eficacia y eficiencia en la realización de los servicios de Atención Farmacéutica; y (3) realizar labores de extensión y asesoría relacionadas con intervenciones en promoción de la salud; prevención de la enfermedad; y orientación al uso efectivo, seguro y económico de los medicamentos.
Grupo de Nutrición y Tecnología de Alimentos (A1)	Prof. José Edgar Zapata Montoya. Doctor en Biotecnología. Profesor Área de Ingeniería Aplicada edgar.zapata@udea.edu.co jedgar_4@yahoo.com	Desarrollar nuevas propuestas alimentarias basadas en métodos de conservación no térmicos y en procesos biotecnológicos. Revalorar subproductos proteicos por medio de hidrólisis enzimática, modelar biorreactores enzimáticos y fermentativos. Aprovechar excedentes de cosecha de frutas y hortalizas por medio de deshidratación osmótica, secado en lecho fluidizado y secado convectivo. Elucidar rutas metabólicas de microorganismo de interés alimentario y farmacéutico. Evaluar nuevas sustancias de origen natural con actividad antioxidantes.
Biotecnología Alimentaria -BIOALI (A)	Prof. José Contreras Calderón. Doctor en Ciencia y Tecnología de Alimentos. Profesor Área de Ingeniería Aplicada. jose.contreras@udea.edu.co jccc78@hotmail.com	Bioconvertir materias primas y residuos agroindustriales en productos de interés alimentario mediante microorganismos. Desarrollar e implementar indicadores que permitan a la industria evaluar, controlar y mejorar la calidad de productos frescos y procesados. Diseñar, formular y estandarizar nuevos productos innovadores, funcionales y con alto valor añadido. Innovar en el desarrollo de empaques alimentarios inteligentes, funcionales y amigables con el medio ambiente. Brindar herramientas a comunidades de bajos recursos para que amplíen sus opciones y tengan acceso a alimentos saludables de bajo costo.
Grupo de Investigación en Análisis Sensorial (B)	Prof. Olga Lucía Martínez Álvarez. M.Sc. Salud Pública. Especialista en Ciencia y Tecnología de Alimentos. Profesora Área de Ingeniería Aplicada. gruposensorial@udea.edu.co; grupsensorial@gmail.com	Investigar los factores que intervienen en la calidad organoléptica de alimentos, bebidas, cosméticos, productos naturales, farmacéuticos y afines en las etapas de I+D+i. Realizar investigaciones sobre caracterización sensorial de materias primas y productos, incluyendo denominaciones de origen. Investigación y desarrollo ingenieril de sistemas tecnológicos de producción para el sector agroindustrial. Estudiar la correlación fisicoquímica, instrumental y sensorial.
Grupos sin categoría en convocatoria COLCIENCIAS 2013	Coordinador	Objetivo del Grupo
Grupo de Estudio e Investigaciones Biofarmacéuticas	Prof. Adriana María Ruiz Correa. MSc Ciencias Básicas Biomédicas (énfasis biodisponibilidad y bioequivalencia). Doctora en Ciencias Farmacéuticas. Profesora área Industrial Farmacéutica. amaria.ruiz@udea.edu.co	Profundizar en todos aquellos aspectos que afectan la absorción de los principios activos desde su forma de dosificación y desarrollar las metodologías necesarias para determinar estos efectos. Realizar estudios biofarmacéuticos, tanto <i>in vivo</i> como <i>in vitro</i> , para verificar si la sustancia activa llega al sitio de acción y de esta manera garantizar la eficacia terapéutica.
Grupo de Investigación en Tecnología en Regencia en Farmacia (creado en 2012)	Prof. Carlos Cataño Rocha. Magister en Ciencias Químicas. Profesor del área de Ciencias Farmacéuticas. Carlos.catano@udea.edu.co	Fortalecer la investigación en el campo de acción del Tecnólogo en Regencia de Farmacia con énfasis en Programas de Atención Primaria en Salud (APS) y en Temas de Terapias Alternativas y/o Complementarias
Grupo de Investigación en Alimentos Saludables -GIAS	Prof. María Orfilia Román Morales. Magister en Química. Profesora Área de Ingeniería Aplicada. mroman897@gmail.com grupogias@udea.edu.co	Diseñar, desarrollar y evaluar alimentos de alta aceptabilidad, nutritivos e inocuos, acorde con la tendencia actual del desarrollo de la industria alimentaria, adicionados de fibra dietaria, compuestos bioactivos y/o ingredientes funcionales, con el fin de ofrecer a la población colombiana nuevos productos alimentarios con efectos saludables y/o funcionales.



La connaissance doit être universelle
Wissen muss sein universell
El coneixement ha de ser
Conoscenza deve essere
Conhecimento deve ser
El conocimiento debe ser

Knowledge must be **UNIVERSAL**

Our Journal is ready to make universal the results of your research. From 2012 all the manuscript can be submitted in English or Spanish, or both (bilingual edition). The process will be done with intentional peer reviewers using english forms.

vitae
REVISTA DE LA FACULTAD
DE QUÍMICA FARMACÉUTICA
UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA
MEDELLÍN, COLOMBIA

more info:

<http://www.udea.edu.co/vitae/>
vitae@udea.edu.co

Index in:





CUPÓN DE SUSCRIPCIÓN / SUBSCRIPTION COUPON

Nombres y apellidos
(Name and surname)

Cédula o Nit.
(I.D.)

Dirección
(Address)

Correo electrónico
(e-mail) Teléfono
(Phone N°)

Ciudad País
(City) (Country)

Fecha Firma
(Date) (Signature)

Forma de Pago

Banco Ciudad
(Bank) (City)

Giro postal o bancario N°
(Money or banker's order N°)

Valor de la suscripción anual -tres números-

Colombia..... \$120.000
Estudiantes (Anexar constancia)..... \$65.000
Exterior (Incluye transferencia bancaria)..... US\$ 70 EUR \$ 55

Todo pago debe hacerse a nombre de la Universidad de Antioquia – Revista VITAE.

Para su comodidad usted puede consignar el valor de la suscripción en las cuentas nacionales No. 180-01077-9 del Banco Popular o No. 1053-7037272 de Bancolombia, en cualquier oficina del país, a nombre de la UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA centro de costos 8516. Si paga por este sistema, sugerimos tomar una fotocopia del recibo y enviarnos el original, adjuntando este cupón diligenciado.

Precio publicación por artículo: Colombia \$440.00; Exterior US\$220 - EUR\$180

Correspondencia, canje y suscripciones: Revista VITAE, Facultad de Química Farmacéutica, Universidad de Antioquia, Edificio de Extensión, Calle 70 No. 52-62 Piso 3 oficina 303. Teléfono: 57(4) 219 84 70. Apartado Aéreo 1226, Medellín, Colombia. Telefax (574) 219 54 59.

Dirección electrónica: www.udea.edu.co/vitae

Internet: <http://aprendeenlinea.udea.edu.co/revistas/index.php/vitae>



Esta revista se imprimió en:

L. Vieco S.A.S.
PBX: (574) 448 9610
comercial@lvieco.com
Medellín - Colombia