



Universidad Autónoma de
Estado de Morelos



PRIMER INFORME

Programa de Apoyo al Desarrollo de la Educación Superior (PADES)

Proyecto:

“Cooperación e intercambio académico en las áreas de Ciencias e Ingeniería y Ciencias de la Salud para impulsar la internacionalización de los posgrados”



ANEXO 2

EVIDENCIAS ACADÉMICAS

Programa de Apoyo al Desarrollo de la
Educación Superior (PADES)

Proyecto:

“Cooperación e intercambio académico en las áreas de Ciencias e Ingeniería y Ciencias de la Salud para impulsar la internacionalización de los posgrados”

Alumna:

Diana Lizbeth Gómez Galicia

Programa Educativo:

Doctorado en Farmacia







Centre universitaire de santé McGill
McGill University Health Centre
Les meilleurs soins pour la vie
The Best Care for Life



Division d'épidémiologie clinique
Division of Clinical Epidemiology

Samy Suissa, PhD

James McGill Professor of Epidemiology, Biostatistics
and Medicine, McGill University

November 30th 2009

TO WHOM IT MAY CONCERN:

Dear Sir/Madam:

I write this letter in my capacity as a Professor of Pharmacoepidemiology at McGill University, Montreal, Canada, to confirm that Mrs. Diana Gomez was a visiting fellow under my supervision in the McGill Pharmacoepidemiology Research Unit for a period of 3 months, between September 21st and December 5th, 2009.

During this time, Mrs. Gomez has been productive in working on her project entitled "Drug Utilisation in Rheumatoid Arthritis" using a cohort from the Quebec databases. She conducted a literature review, developed a protocol and worked on the data analysis with one of our statisticians. During her stay, she attended the weekly seminars given in the Royal Victoria Hospital Division of Clinical Epidemiology as well as those offered by the McGill Department of Epidemiology and Biostatistics.

If you need further information or clarification, please do not hesitate to contact me.

Sincerely,

Samy Suissa, PhD
Director, McGill Pharmacoepidemiology Research Unit
McGill James Professor, McGill University

Royal Victoria Hospital

Executive Offices
1025, avenue des Pins Ouest
AMI P2.028
Montréal (Québec) H3A 1A1
Tél.: (514) 934-1934 ext. 44739
Fax: (514) 934-4458

Ross Pavillion
687, avenue des Pins Ouest
R4.29
Montréal (Québec) H3A 1A1
Tél.: (514) 843-1564
Fax: (514) 843-1493

V Pavillion
687, avenue des Pins Ouest
Montréal (Québec) H3A 1A1
Tél.: (514) 934-8292
Fax: (514) 934-8293

ESTUDIO DE UTILIZACION DE MEDICAMENTOS EN ARTRITIS REUMATOIDE

Objetivo: evaluar las tendencias en la prescripción de fármacos antirreumáticos en cuatro cohortes durante 1980 – 2000.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica inflamatoria crónica, caracterizada por dolor, rigidez, incapacidad y daño reversible en las articulaciones¹. Se ha estimado que la AR afecta cerca del 1% de la población adulta; aproximadamente 300,000 personas padecen esta enfermedad en Canadá. Típicamente se presenta entre los 30 y 50 años de edad². La destrucción de las articulaciones en la AR inicia en las primeras semanas del inicio de los síntomas; el tratamiento oportuno disminuye la tasa de progresión y mejora el estado funcional^{3, 4}.

En décadas pasadas el tratamiento farmacológico para la AR era manejado utilizando el enfoque de la pirámide: se iniciaba con tratamiento sintomático al momento del diagnóstico, y solamente con la progresión de los síntomas se cambiaban dosis o se adicionaban medicamentos, siempre comenzando con el menos tóxico. Las estrategias actuales incluyen un tratamiento inicial más agresivo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs por sus siglas en inglés), con tratamiento sintomático con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y dosis bajas de prednisona⁵. En las cuales los DMARDs son iniciados tempranamente para disminuir la progresión de la enfermedad tan pronto como sea posible⁶. Estos cambios en el enfoque del tratamiento son el resultado de varios hallazgos científicos: (1) el daño en las articulaciones en etapas tempranas de la enfermedad; (2) los DMARDs tienen beneficios significativos cuando se usan tempranamente; (3) los beneficios de los DMARDs pueden incrementarse si se usan en combinación; (4) nuevos DMARDs están disponibles, con evidencia de sus efectos benéficos⁶⁻¹⁰.

Los DMARDs deben considerarse para todos los pacientes con artritis reumatoide. La adherencia, la severidad de la enfermedad, la experiencia del médico y la presencia de comorbilidades sugieren el tratamiento de elección. Los fármacos más comúnmente utilizados son metotrexate, hidroxicloroquina, sulfasalazina, leflunomida, infliximab y etanercept¹¹. Generalmente se inicia con hidroxicloroquina o sulfasalazina, pero en casos más severos metotrexate o terapia combinada pueden ser el tratamiento de primera elección. Evidencias indican que la combinación de DMARDs puede ser más efectiva que las monoterapias¹⁰⁻¹².

En las últimas dos décadas ha habido cambios sustanciales en las estrategias de tratamiento para la AR. Estudios que determinan el comportamiento en las prescripciones de los DMARDs muestran variaciones en los patrones de prescripción, dosis y esquemas de monitoreo¹³⁻¹⁵. Ward y cols. reportaron que el uso de fármacos antirreumáticos por pacientes con AR cambio significativamente entre 1981 y 1996. El uso de oro intramuscular (14%) y D-pen (14%), que fueron los DMARDs más utilizados en 1981, disminuyo significativamente después de 15 años (2% y 0% respectivamente)^{16, 17}. Un estudio canadiense publicado en 1985 indico que los pacientes no reciben tratamiento con metotrexate hasta que fallará el tratamiento con oro IM, sulfasalazina o hidroxicloroquina en el control de la enfermedad¹⁸. En 1995, una encuesta nacional a 551 reumatólogos reporto que la monoterapia con metotrexate fue el DMARD de primera elección para la AR agresiva por el 83% de los encuestados, mientras que la elección inicial para una progresión lenta de la enfermedad todavía era hidroxicloroquina¹⁹. En 1998, reumatólogos estadounidenses (n=532) indicaron que el

metotrexate y la terapia combinada fueron los únicos DMARDs con efectividad aceptable²⁰. Maetzel y cols. encontraron que el metotrexate era comúnmente prescrito para AR moderada y agresiva en Canadá y EUA²¹. El uso de agentes biológicos en pacientes con AR se ha incrementado considerablemente a través del tiempo, incrementando de un 3% de todos los pacientes identificados con AR en 1999 a 26% en el 2006²².

La elección de la terapia depende, en parte de las preferencias del médico y del paciente, que puede ser influenciada por las percepciones de eficacia, tolerabilidad y seguridad a largo plazo, así como factores monetarios. El objetivo de este estudio es analizar los cambios en los patrones de utilización de los DMARDs, a través del tiempo, y como estos agentes se usan en la práctica clínica (monoterapia o combinación).

METODOLOGÍA

PACIENTES Y MÉTODOS

Población de estudio y fuentes de datos. Análisis de una cohorte retrospectiva de pacientes con AR identificados en la base de datos de recibos médicos y hospitalización de la provincia de Québec (RAMQ y MEDECHO) de 1980 – 1999. La base de datos RAMQ documenta los servicios médicos, en pacientes ambulatorios y hospitalizados, de todos los beneficiarios de la provincia, y MEDECHO es la base de datos con información hospitalaria que contiene la información de fechas y diagnósticos, de acuerdo a la clasificación internacional de enfermedades, novena edición (ICD-9, por sus siglas en inglés). La fecha de entrada a la cohorte fue la fecha donde aparecía el primer diagnóstico de AR.

Nuestros sujetos estuvieron limitados a aquellos registrados en la base de datos RAMQ con acceso a la farmacia, la cual cubre a residentes de la provincia de 65 años o más, aquellos que reciben asistencia social, y aquellos que no tienen seguro privado a través de sus empleos. Esta cubre cerca de la mitad de los residentes de Québec en general y esencialmente aquellos de 65 años y más.

En el período entre Enero 1, 1980 y Diciembre 31, 1999, se identificaron todos los sujetos con diagnóstico de AR utilizando la información con códigos de los médicos (ICD-9 código 714), y que estuvieran recibiendo tratamiento para la AR después de Enero de 1980. La fecha de entrada a la cohorte se definió con la fecha del diagnóstico y de la primera prescripción del DMARD para AR. Se excluyeron a los sujetos con diagnóstico de lupus.

El periodo de estudio se subdividió en cuatro cohortes, con la finalidad de identificar los cambios a través del tiempo. Con un tiempo de seguimiento de 4 años. La primera cohorte de 1980 a 1984, cohorte 2 de 1985 a 1989, Cohorte 3 de 1990 a 1994, y cohorte 4 de 1995 a 1999.

Finalidad del estudio: uso de DMARDs. Estudiamos el uso de los DMARDs sintéticos, corticoesteroides y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), en esta población. Los fármacos antirreumáticos incluyen metotrexate (MTX), hidroxicloroquina (HCQ), cloroquina (CQ), sulfasalazina (SSZ), azatioprina (AZA), ciclofosfamida (Cyclo), ciclosporina (CyA), compuestos de oro (GC), minociclina y penicilamina (D-pen). Los AINEs incluyen tanto los fármacos no selectivos como los inhibidores selectivos de ciclooxigenasa 2.

Los principales puntos a evaluar fueron, el primer DMARD sintético prescrito después de haber recibido el diagnóstico de AR durante el periodo de estudio; y el uso específico de algún DMARD, y el uso de corticoesteroides o AINEs con o sin el uso del DMARD.

Los sujetos fueron seguidos desde su entrada a la cohorte hasta que se presentara alguno de los tres posibles eventos: hasta que el aseguramiento terminara, la muerte o el fin del periodo de estudio (31 de diciembre de 1999). Para poder ser elegibles los sujetos requerían tener al menos 3 meses en el programa de aseguramiento antes de entrar a la cohorte.

Análisis estadístico. Evaluamos las características iniciales de la cohorte de estudio usando datos de 3 meses antes de la prescripción del primer DMARD, incluyendo variables demográficas y clínicas. Debido a que la severidad de la enfermedad y la presencia de comorbilidades están asociadas con el tratamiento, ajustamos por estos factores, en el siguiente sentido. No teníamos la posibilidad de medir la severidad de la AR directamente; por lo que utilizamos marcadores de severidad, incluyendo el número de visitas al médico, el uso de glucocorticoides y la presencia de factores extra articulares, todas medidas de la entrada a la cohorte a la fecha del evento. Esta estrategia ha sido utilizada con éxito en otro trabajo²³. Las características extra articulares, las cuales correlacionan bien con la severidad de la enfermedad, incluyen pulmón reumatoide, síndrome de Felty, neuropatía y vasculitis. La comorbilidad se identificó de los diagnósticos hechos por los médicos antes de la fecha del evento, con los códigos del ICD-9, considerando, insuficiencia cardíaca congestiva, hipercolesterolemia, diabetes mellitas, hipertensión, cáncer, condiciones respiratorias crónicas, desordenes gastrointestinales (GI) y osteoporosis. Evaluamos la proporción de pacientes que recibieron los diferentes grupos de DMARDs y otros tratamientos, incluyendo AINEs y corticoesteroides. Usamos el análisis de regresión logística multivariado para modelar el uso de DMARDs en función de predictores del paciente y comorbilidades.

RESULTADOS

De los 16392 sujetos en la cohorte con diagnóstico de artritis reumatoide, 13546 (82.6%), contaban con los dos criterios, diagnóstico de AR y la primera prescripción de DMARD. Sólo 2846 (17.36%) no recibieron tratamiento con DMARD. El número de pacientes que cumplieron los criterios de selección incrementaron de 1983 en 1980 a 5804 en 1999. A pesar de que el uso de DMARD incremento a través del tiempo, el número de prescripciones disminuyo, mientras que en la cohorte 1 89% de los pacientes recibieron prescripción de DMARD, en la cohorte 4 disminuyo a 81%. Las características demográficas se describen en la Tabla 1. Hubo algunas diferencias entre las cuatro cohortes. Los pacientes de la cohorte 1 eran más jóvenes (la edad promedio 55.59 años para la cohorte 1, 57.6 años para la 2, 61.8 años para la cohorte 3, y 62.2 años para la 4), en promedio hubo mas mujeres. El tiempo de iniciación del DMARD una vez realizado el diagnóstico fue más largo para las cohortes 1 y 3 (0.9 años en promedio), mientras que para la cohorte 4 el tiempo disminuyo (0.6 años en promedio). Los pacientes con AR severa incremento a través del tiempo, 0.96% de los pacientes en la cohorte 1 con enfermedad severa y 8.25% de los pacientes de la cohorte 4. Lo cual puede deberse entre otros factores al incremento de la edad al momento del diagnóstico. La principal diferencia entre los pacientes que recibieron DMARD y los que no lo recibieron, fue la edad; aquellos a quienes no se les prescribió eran más jóvenes, en promedio menores de 50 años. El porcentaje de pacientes sin DMARD con enfermedad severa, fue menor con respecto a los que si lo recibieron.

Tabla 1. Características demográficas de la población de estudio

	Pacientes con prescripción de DMARD (n = 13546)			
	Cohorte 1 (n=1983)	Cohorte 2 (n=2375)	Cohorte 3 (n=3384)	Cohorte 3 (n=5804)
Edad (años) ± SD	55.59 ± 17	57.60 ± 17	61.81 ± 14.40	62.2 ± 15.16
Mujeres (%)	72.5	70.62	70.23	69.59
Hombres (%)	27.5	29.38	29.77	30.41
Tiempo de iniciación (años)	0.93 ± 1.2	0.74 ± 1.1	0.9 ± 1.2	0.6 ± 0.96
Severidad (%)	0.96	2.91	6.41	8.25
	Pacientes sin prescripción de DMARD (n= 2846)			
	(n=243)	(n=470)	(n=822)	(n=1311)
Edad (años) ± SD	39.61 ± 15.08	39.57 ± 15.77	44.49 ± 15.14	46.51 ± 15.52
Mujeres (%)	76.54	72.55	67.88	70.94
Hombres (%)	23.46	27.45	32.12	29.06
Severidad (%)	0.82	1.49	4.26	4.65

Uso de DMARDs

La tendencia en la utilización de los DMARDs en la población de estudio se muestra en la Tabla 2. Durante el periodo de estudio los DMARDs más prescritos como tratamiento inicial fueron los antimalaricos (40.6%, principalmente HCQ), MTX (23.4%) y las sales de oro (15.1%). Hubo diferencias en el uso de DMARDs entre las cuatro cohortes. En la cohorte 1 varios fueron los DMARDs utilizados, las sales de oro fueron las más prescritas (40.04%), seguidas por minociclina (16.39%), D-pen (13.77%), MTX (11.85%) y los antimalaricos (11.24%). Para la cohorte 2, el número de DMARDs disminuyo, siendo los más prescritos las sales de oro (27.79%), las prescripciones de minociclina y antimalaricos se incrementaron (26.78% y 21.22% respectivamente), así como la prescripción de MTX (13.09%). En la cohorte 3 la tendencia cambio y los antimalaricos pasaron a ser los más prescritos (41.69%), seguidos por MTX (26.03%) y las sales de oro de ser las mas prescritas pasaron a ser el tercero (13.51%). El incremento de la prescripción de MTX como primer DMARD en el tratamiento de la AR, a principios de 1990 varios estudios confirmaron la eficacia de MTX en el tratamiento de la AR a finales de 1980^{24, 25}, esto se confirma en la cohorte 3 (1990 a 1994) donde se incremento al doble las prescripciones de MTX. Mientras que las prescripciones de las sales de oro declinaron a principios de 1990, posiblemente debido a reportes que mostraban poca eficacia en el uso de estas sales²⁶ en pacientes con AR. Estos cambios fueron más contundentes en la cuarta cohorte donde la tendencia fue más marcadamente ya solo a dos grupos de DMARDs los antimalaricos y MTX. Pudimos comprobar el cambio en las tendencias hacia el uso de los grupos de tratamiento en la AR. Mientras que en la década de 1980 a 1989 la tendencia en las prescripciones era muy marcada hacia las sales de oro, principalmente la forma inyectable, así como la minociclina; para la siguiente década (1990 a 1999), la tendencia cambio hacia los antimalaricos (HCQ principalmente) y MTX. En general los DMARDs menos prescritos a lo largo del tiempo en las cuatro cohortes fue SSZ y los agentes citotóxicos (AZA, CyA y ciclofosfamida). La CyA comenzó a utilizarse en pacientes con AR a

principios de 1990 cuando recién fue recomendada por el Consenso Internacional²⁷, pero en muy baja proporción, como tratamiento inicial.

Tabla 2. Tendencias en la prescripción de DMARDs como tratamiento inicial
(n=13546)

	Cohorte 1 (n=1983)	Cohorte 2 (n=2375)	Cohorte 3 (n=3384)	Cohorte 3 (n=5804)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Sales de oro (2048)	794 (40.04)	660 (27.79)	457 (13.51)	137 (2.36)
Antimalaricos (5499)	223 (11.24)	504 (21.22)	1411 (41.69)	3361 (57.91)
Agentes citotóxicos	102 (5.14)	115 (4.84)	143 (4.22)	162 (2.79)
Otros DMARDs				
Metotrexate (3175)	235 (11.85)	311 (13.09)	881 (26.03)	1748 (30.12)
Sulfasalazina (504)	31 (1.56)	96 (4.04)	180 (5.32)	197 (3.39)
Penicillamina (357)	273 (13.77)	53 (2.23)	23 (0.68)	8 (0.14)
Minociclina (1441)	325 (16.39)	636 (26.78)	289 (8.54)	191 (3.29)

SEGUIMIENTO

En promedio el tiempo de seguimiento entre los pacientes que recibieron prescripción de DMARD fue de 4 años. Las visitas al médico se incrementaron a través del tiempo, siendo mas bajas en la cohorte 1 (9.15 visitas) y el mayor numero de visitas durante el período de seguimiento se presentaron en la cohorte 2, en promedio 16.85 visitas. La mayoría de las prescripciones de DMARDs fueron como monoterapia, predominando en la cohorte 2 con un 72.13% del total de las prescripciones, y que fueron disminuyendo a través del tiempo, siendo más baja en la cohorte 4 (64.63%) como se muestra en la tabla3. el uso de combinaciones entre 2 ó más DMARDs se incremento a través del tiempo, presentándose el mayor porcentaje en la cohorte 4. las principales combinaciones entre DMARDs fueron: MTX + HCQ, MTX + SSZ, la menos preferida fue la combinación triple (MTX+SSZ+HCQ). Aproximadamente 5% de los pacientes con AR recibieron DMARDs como único tratamiento (sin el uso concurrente de corticoesteroides o AINEs), esta proporción se mantuvo constante a lo largo del periodo de estudio; mientras que las prescripciones concomitantes de corticoesteroides y DMARD se incrementaron. La prescripción concurrente de DMARD + AINEs + corticoesteroides disminuyo. En los pacientes con AR pero que no recibieron DMARD, la prescripción de corticoesteroides y AINEs incremento a través del tiempo, pero fueron menos prescritos que en los pacientes que si se les prescribieron DMARDs.

Tabla 3. Uso de medicamentos durante el seguimiento

DMARD	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 3	Cohorte 4
Seguimiento (años) ± SD	3.78 ± 0.74	3.76 ± 0.78	3.85 ± 0.6	3.75 ± 0.73
Número de visitas	9.15 ± 12.7	16.85 ± 16.3	16.2 ± 15.47	14.76 ± 13.27
Monoterapia (%)	71.41	72.13	68.85	64.63
2 DMARDs	20.02	19.58	23.02	27.69
3 ≥ DMARDs	8.57	8.29	8.13	7.68

Combinaciones				
MTX+HCQ	4.03	6.15	12.83	20.38
MTX+SSZ	0.81	1.56	2.66	2.00
MTX+HCQ+SSZ	0.1	0.88	2.45	4.62
Cortic + DMARD	1.92	3.24	7.39	9.84
NSAID + Cortic + DMARD	93.65	90.69	87.23	85.39
Non-DMARD				
Corticosteroid	1.23	1.49	4.01	8.24
NSAID + corticoesteroides	56.38	51.49	66.06	81.16

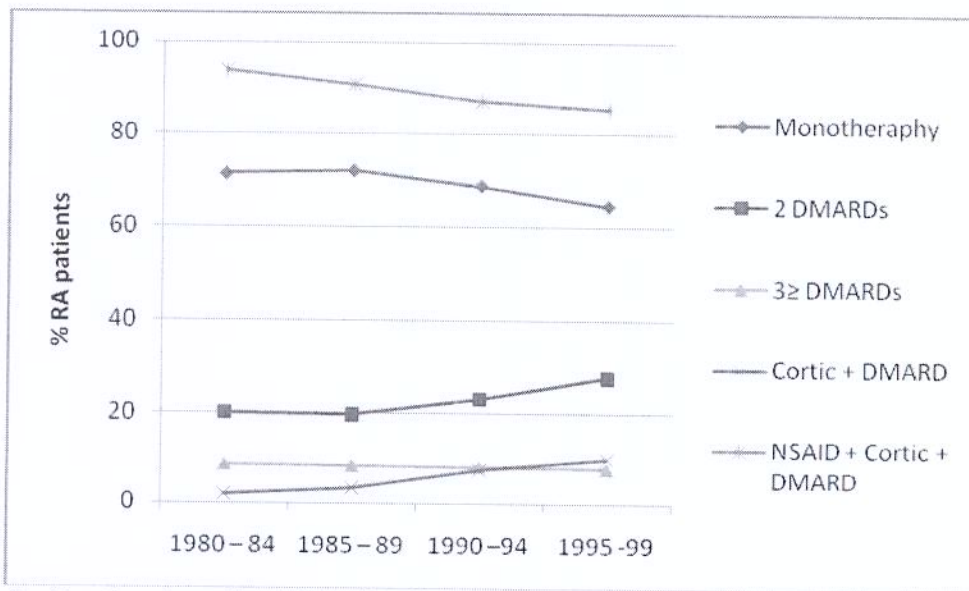


Fig. 2. Tendencia en la utilización de medicamentos durante el seguimiento, en los pacientes con AR que recibieron prescripción de DMARD.

En cuanto a los diferentes DMARDs que se prescribieron en el periodo de estudio, se presentaron algunas diferencias a la hora de prescribir. La minociclina se prescribió en personas más jóvenes de entre 40 y 50 años. Los agentes citotóxicos y la SSZ en menores de 60 años. En cuanto al género, los agentes citotóxicos que se prescribieron en menor número de mujeres (menos del 70%), a diferencia del resto donde las mujeres representaban entre el 70 y 80%. Los agentes citotóxicos fueron prescritos en mayor número de pacientes con AR severa, durante todo el estudio, así como también, acudieron mayor número de veces a visitas con el médico. Minociclina fue el fármaco con menor tiempo de iniciación en las primeras 3 cohortes, incrementándose este tiempo hasta 4 veces más para la cohorte 4. Mientras que MTX fue el que tuvo el mayor tiempo de iniciación a lo largo del estudio, disminuyendo este tiempo en la cohorte 4, hasta en un 50%.

Tabla 4. Características de los pacientes de acuerdo al DMARD prescrito

	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 3	Cohorte 4
Sales de oro, n	794	660	457	137
Edad, años	59.52	62.6	63.33	63.24
Mujer %	71.41	69.39	62.14	61.31
Severidad %	0.76	1.21	4.6	5.84
Número de visitas	6.95	15.4	15.5	14
Tiempo de iniciación	0.97	0.8	0.7	0.5
Antimalaricos, n	223	504	1411	3361
Edad, años	58.25	61.63	64	64.09
Mujer %	80.22	77.58	74.42	72.81
Severidad %	0.45	4.56	6.38	8.42
Número de visitas	10.62	15.9	15.4	14.7
Tiempo de iniciación	1.17	0.8	0.9	0.5
Metotrexate, n	235	311	881	1748
Edad, años	59.42	60.65	60.77	60.81
Mujer %	74.47	63.99	68.1	65.79
Severidad %	1.28	2.89	6.81	7.89
Número de visitas	8	17	15.5	14
Tiempo de iniciación	1.5	1.21	1.28	0.68
Sulfasalazina	31	96	180	197
Edad, años	49.55	56.35	57.77	56.11
Mujer %	67.74	77.08	72.22	63.45
Severidad %	0	3.13	6.11	5.08
Número de visitas	18.03	16.8	15.4	14.8
Tiempo de iniciación	0.6	0.75	0.9	0.6
Penicilamina	273	53	23	8
Edad, años	59.91	57.5	61.82	59.75
Mujer %	73.99	71.7	69.57	75
Severidad %	1.1	1.89	4.35	50
Número de visitas	6.22	18.24	25.95	15.7
Tiempo de iniciación	0.8	0.9	0.6	0.2
Minociclina	325	636	289	191
Edad, años	40.43	48.30	52.72	51.89
Mujer %	68.62	69.5	70.59	71.2
Severidad %	0.62	1.73	4.15	4.19
Número de visitas	11.35	15.6	15.93	13
Tiempo de iniciación	0.4	0.35	0.15	1.35
Agentes citotóxicos	102	115	143	162
Edad, años	48.99	55.68	58.99	57.52
Mujer %	68.63	64.35	64.34	66.17
Severidad %	3.92	12.17	15.38	17.28
Número de visitas	21.62	45.26	31.59	23.31
Tiempo de iniciación	0.7	0.7	1.01	0.77

COMORBILIDADES

Los cambios en las preferencias de prescripción hacia ciertos DMARDs coinciden con otros cambios que se presentaron en las diferentes cohortes, entre ellas la presencia de comorbilidades, las cuales cambiaron e incrementaron a través del tiempo. Más de la mitad de los pacientes (53.9%) que recibieron prescripción de DMARD presentaron al menos una comorbilidad. Entre las comorbilidades más prevalentes estuvieron la hipertensión (16.3%), enfermedades respiratorias (8.7%) y los desordenes gastrointestinales (7.2%), durante el período de estudio. La Tabla 5 muestra la

prevalencia de las comorbilidades en los cuatro periodos de estudio. La tendencia de las comorbilidades fue a incrementar a través del tiempo, siendo los pacientes de la cohorte 4 los que presentaron mayor porcentaje de comorbilidades. Entre los pacientes que no recibieron prescripción de DMARD la tendencia también fue de incremento, pero en menor proporción que los que si se les prescribió DMARD.

Las comorbilidades fueron agrupadas para facilitar su descripción. En las enfermedades cardiacas se incluyeron, fallas cardiacas, enfermedad cerebrovascular y aterosclerosis. Mientras que las enfermedades respiratorias incluían, procesos virales e infecciosos, como neumonía viral, neumonía neumococcica, y otras neumonías bacterianas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis crónica, enfisema, asma y neumonía reumática. Los desordenes gastrointestinales (GI), enfermedades del esófago, úlcera gástrica, úlcera duodenal, ulcera péptica, gastritis y duodenitis, y desordenes digestivos funcionales (constipación, síndrome del colon irritable).

Table 5. Comorbilidades en pacientes que recibieron DMARD

	Cohorte 1 n (%)	Cohorte 2 n (%)	Cohorte 3 n (%)	Cohorte 4 n (%)
	1983	2375	3384	5804
COMORBILIDADES (%)				
Hipertensión	114 (5.7)	259 (10.9)	511 (15.1)	1328 (22.9)
Enfermedades respiratorias	75 (3.8)	149 (6.3)	301 (8.9)	659 (11.4)
Desordenes GI	79 (4.0)	155 (6.5)	244 (7.2)	500 (8.6)
Cáncer	22 (1.1)	106 (4.5)	251 (7.4)	414 (7.1)
Diabetes	41 (2.1)	88 (3.7)	178 (5.3)	413 (7.1)
Hipercolesterolemia	17 (0.9)	41 (1.7)	155 (4.6)	393 (6.8)
Desordenes cardiacos	24 (1.2)	(55) 2.3	111 (3.3)	238 (4.1)
Osteoporosis	5 (0.3)	18 (0.8)	74 (2.2)	213 (3.7)
Sin-DMARD				
Enfermedades cardiacas	0.0	1.06	1.46	1.75
Hipercolesterolemia	0.8	4.0	3.0	5.5
Diabetes	0.8	1.5	3.7	5.8
Hipertensión	3.7	3.4	7.18	13.8
Cáncer	0.0	3.6	6.0	6.8
Enfermedades respiratorias	4.9	5.1	8.4	13.9
Desordenes GI	3.7	3.6	8.3	10.8
Osteoporosis	0.8	1.3	1.1	2.8

DMARDs y COMORBILIDADES

Con los resultados obtenidos anteriormente, quisimos evaluar si había alguna relación entre el DMARD prescrito y la presencia de cierta condición o comorbilidad. En la Tabla 6 se describe la tendencia de las diferentes comorbilidades de acuerdo al DMARD prescrito.

Los agentes citotóxicos, así como SSZ y D-pen, fueron prescritos en mayor proporción en pacientes que presentaban más de una comorbilidad, o enfermedad severa. Minociclina se prescribió con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad respiratoria y en aquellos con desordenes GI. Los pacientes que recibieron prescripción de agentes citotóxicos presentaron mayor número de comorbilidades, siendo las de mayor proporción, hipertensión, desordenes GI, cáncer, diabetes, hipercolesterolemia y osteoporosis. D-pen fue más prescrita en aquellos con diabetes, cáncer y enfermedad cardiaca.

Comorbilidad	DMARDs			
	Cohorte 1 (%)	Cohorte 2 (%)	Cohorte 3 (%)	Cohorte 4 (%)
Hipertensión	SSZ (16.13) Citotóxicos (8.82) Mino (9.54)	Citotóxicos (14.8) Mino (12.4) MTX (12.22)	D-pen (21.74) Citotóxicos (17.5)	Antimal (24.7) GC (24.09)
Enfermedad respiratoria	Mino (10.77)	Citotóxicos (8.7) Mino (8.33)	D-pen (21.74) Mino (11.07) Citotóxicos (10.5)	Citotóxicos (15.4) Mino (13.61)
Desordenes GI	SSZ (9.7) Mino (7.7) Citotóxicos (7.8)	Citotóxicos (14.8) SSZ (13.54) Mino (8.2)	Citotóxicos (14.7) D-pen (13.04) Mino (8.7)	Citotóxicos (16) SSZ (10.15) Mino (12.57)
Cáncer	Citotóxicos (7.84) SSZ (6.45)	Citotóxicos (21.7) MTX (7.07)	Citotóxicos (22.4) D-pen (21.74) MTX (7.6)	Citotóxicos (21.6) D-pen (12.5)
Diabetes	Antimal (4.04) Citotóxicos (3.92)	SSZ (7.29) D-pen (5.66) Antimal (3.86)	D-pen (13.04) Citotóxicos (8.4) SSZ (7.22)	D-pen (25) GC (9.49) Citotóxicos (8.6)
Hipercolesterolemia	SSZ (3.23)	Cytotoxic (3.5) Antimal (2.58)	Cytotoxic (5.6) GC (5.7)	Cytotoxic (8.6)
Enfermedades cardiacas	SSZ (3.23) Mino (2.46)	D-pen (3.77) SSZ (3.13)	D-pen (13.04) Citotóxicos (5.6) GC (4.81)	Citotóxicos (9.3) Antimal (4.58)

Osteoporosis	Citotóxicos (0.98)	Citotóxicos (1.7)	D-pen(8.7)	Citotóxicos (10.5)
	Antimal (0.9)	Antimal (1.39)	Citotóxicos (6.3)	Antimal (3.9)

Los resultados del modelo de regresión logística multivariable examinando los predictores de no recibir prescripción de DMARD se muestran en la Tabla 7. En la población total los factores asociados con la probabilidad de recibir DMARDs fueron la edad, el número de visitas y tener enfermedad cardíaca y respiratoria como comorbilidades. Los pacientes en las cohortes 2, 3 y 4 fueron asociados con una disminución significativa de en la proporción de pacientes con DMARD.

Los pacientes con enfermedad respiratoria y desordenes GI, tienen menor probabilidad de recibir DMARD comparados con los que no tiene alguna enfermedad respiratoria o desorden GI como comorbilidad.

Tabla 7. Asociaciones entre las características del paciente y el uso de DMARD durante el seguimiento, entre los pacientes con artritis reumatoide

Parámetros	OR ajustada	95% IC	P
Edad/10 años	1.73	1.69-1.78	<0.0001
Visitas medicas	1.00	1.00 - 1.00	0.019
Género	0.98	0.88 - 1.08	0.667
Severidad	1.12	0.89 - 1.40	0.304
Enfermedades cardíacas	1.16	0.82 - 1.63	0.386
Hipercolesterolemia	0.85	0.68 - 1.05	0.141
Diabetes	0.94	0.76 - 1.16	0.567
Hipertensión	1.08	0.93 - 1.25	0.314
Cáncer	0.95	0.77 - 1.15	0.587
Enfermedad respiratoria	0.78	0.67 - 0.91	0.001
Enfermedad renal	0.45	0.17 - 1.17	0.01
Desordenes GI	0.82	0.69 - 0.97	0.019
Osteoporosis	1.05	0.76 - 1.44	0.775
Cohorte 2	0.54	0.45 - 0.65	0.076
Cohorte 3	0.33	0.27 - 0.39	<0.0001
Cohorte 4	0.35	0.29 - 0.41	<0.0001

DISCUSIÓN

Durante décadas ha habido muchos cambios en el tratamiento para pacientes con artritis reumatoide. Actualmente los pacientes reciben un tratamiento más agresivo, dejando

como segunda opción el uso de AINEs y corticoesteroides y utilizando DMARDs como primera elección de tratamiento.

En este estudio examinamos la tendencia en la prescripción de DMARDs en pacientes con AR de las bases de datos RAMQ y MEDECHO, los cuales fueron enrolados desde 1980 hasta 1999 y que tenían evidencia de recibir prescripción de DMARD. La tendencia mostro un incremento en la prescripción de DMARD a través del tiempo. El incremento en las prescripciones durante todo el periodo de estudio fue de 12% en 1980 a 35.4% en 1999. A pesar de este aumento en las prescripciones a través del tiempo, se mostro una disminución en las prescripciones entre cada cohorte, ya que mientras en la cohorte 1 el total de prescripciones de DMARDs fue de 89%, para la cohorte 4 solo 81% de los pacientes la recibieron. De cualquier manera el uso de DMARDs en estos pacientes es superior a las prescripciones de DMARDs en otros países. Kremers y cols²⁸, reportaron que 40% de los pacientes recibieron DMARD en la cohorte de 1975 a 1984, y el 70% en la cohorte 1985 a 1994, después de 2 años del diagnóstico. Grijalva y cols., reportaron que aproximadamente 62% de los pacientes con AR recibieron DMARD en 1995. Con los resultados obtenidos podemos comprobar el cambio en la "pirámide tradicional", donde la utilización de DMARD en etapas tempranas de la enfermedad ha incrementado a través del tiempo, y el tiempo para prescribirlo a partir del diagnóstico cada vez es menor, en el caso de esta población, el tiempo promedio para recibir DMARD paso de un año en la cohorte 1 a 6 meses en los pacientes de la cohorte 4.

Nuestros resultados confirman y extienden los que estudios previos han demostrado acerca de las tendencias en el tratamiento de pacientes con AR y el uso de DMARDs^{16, 18, 20, 28, 29}. Estos estudios demostraron que la práctica clínica ha cambiado considerablemente en las últimas décadas con la introducción temprana de los regímenes de tratamiento en la AR empleando los DMARDs. Varios de estos estudios fueron de diseño transversal mediante encuestas realizadas a Reumatólogos. Nuestro estudio es de una cohorte extraída de una base de datos, las cuales reflejan la práctica real de los médicos (especialistas o médicos generales), puesto que se almacena toda la información referente a las prescripciones así como diagnósticos y otros datos clínicos. En las encuestas se reporta la práctica de los reumatólogos, pero la mayoría de los pacientes en esta base de datos y en muchas otras situaciones no tienen acceso al médico especialista, solamente el 33% de pacientes con AR es referido al especialista. Se ha visto que la práctica de la prescripción es diferente entre médicos generales y Reumatólogos, Gabriela Schmajuk y cols³⁰, reportaron diferencias entre la prescripción realizada por un médico general y el reumatólogo en una cohorte de pacientes con AR en cuanto a la utilización de DMARDs, los médicos generales prescribieron únicamente a 30% de los pacientes DMARD, mientras que en el subgrupo de pacientes referidos al reumatólogo, el 53% recibió DMARD. Nosotros no diferenciamos a los prescritos por el reumatólogo o por el médico general, pero sin embargo el porcentaje de pacientes a quienes se les prescribió DMARD fue mayor que en otros estudios. De cualquier manera, podemos decir que la práctica de la prescripción entre médicos generales y reumatólogos, al menos en la población Canadiense es muy parecida, ya que en una encuesta realizada a reumatólogos Canadienses reporto, que estos prescribían como primera elección antimalaricos, lo que coincide con lo demostrado en este estudio. Aunque también hay algunas diferencias entre el uso de ciertos grupos, ya que los reumatólogos 98% dijeron preferir SSZ en terapia combinada, mientras que en nuestros resultados la SSZ solo se utilizo en un 5% de pacientes. Además, también está demostrado que las practicas de prescripción difieren de acuerdo al país donde se realiza. Mientras que en países como Reino Unido y Estados Unidos, el DMARD de

primera elección es MTX²⁰, entre los médicos de Canadá la preferencia es hacia los antimaláricos, principalmente la HCQ¹⁸.

Hay muchos determinantes para elegir el tratamiento en el cuidado de un paciente con AR. La elección de cierto DMARD es el resultado de un proceso de decisión que usualmente incluye la actividad de la enfermedad, así como ciertas características del médico y del paciente. Además, las tendencias actuales, como nuevos fármacos y la intención de tratar de manera temprana³¹, son procesos que influyen esas decisiones. En este estudio pudimos ver algunos de los factores que probablemente influenciaron la prescripción de DMARD, como la edad del paciente, la severidad de la enfermedad y la presencia de comorbilidades. Además que son factores que se han modificado a través del tiempo, todos con tendencia incrementar, y con esos cambios también modificaciones en la preferencia a prescribir DMARD o no, y de que grupo.

CONCLUSION

Con el paso del tiempo cada vez más pacientes son tratados de manera temprana con fármacos de segunda elección o DMARDs. Las tendencias en la prescripción varían según las características del paciente. Estas tendencias han cambiado a lo largo de 20 años. Se mostro un incremento en la tendencia hacia el uso de antimaláricos, y a diferencia de las tendencias de prescripción en países como estados Unidos, el MTX fue menos usado como DMARD de primera elección.

REFERENCIAS

1. Greenberg JD OH. Predicting response to TNF antagonists in rheumatoid arthritis. Bull NYU Hospital for Joint Dis 2007;65(2).
2. Yosathan JGS&U. Rheumatoid arthritis market. Nature Reviews Drug Discovery 2009;8.
3. Emery P BFDMeal. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. Ann Rheum Dis 2002;61.
4. Rindfleisch A MD. Diagnosis and management of Rheumatoid Arthritis. Am Fam Physician 2005;72.
5. Zuhre Tutuncu AK. Rheumatic Disease in the elderly: Rheumatoid Arthritis. Rheum Dis Clin N Am 2007;33.
6. M. B. Rheumatoid arthritis. Treatment of early disease. Rheum Dis Clin North Am 2001;27.
7. Pincus T OJKJ. Combination therapy with multiple disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a preventive strategy. Ann Intern Med 1999;131.

8. Lipsky PE vdHDSDeal. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343.
 9. Weinblatt ME KEFDeal. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. *Arthritis Rheum* 2003;48.
 10. Olsen NJ SC. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350.
 11. Guidelines ACoRSORA. Guidelines for the management of rheumatoid Arthritis 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002;46.
 12. Network SIG. Management of early rheumatoid arthritis. SIGN 48. 2000.
- Ref Type: Generic
13. Kay EA PT. Variations among rheumatologists in prescribing and monitoring of disease modifying antirheumatic drugs. *Br J Rheumatol* 1992;31.
 14. Criswell LA RWJ. Variation among rheumatologists in the use of prednisone and second-line agents for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 476;37.
 15. Janet E.Pope PHBK. Prescribing trends in disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: a survey of practicing Canadian rheumatologists. *J Rheumatol* 2002;29.
 16. Ward MM FJF. Trends in antirheumatic medications use among patients with rheumatoid arthritis, 1981-1996. *J Rheumatol* 1998;25.
 17. Doruk Erkan YYMJHSAP. Physician treatment preferences in Rheumatoid arthritis of differing disease severity and activity: the impact of cost on first-line therapy. *Arthritis Care Res* 2002;47(3).
 18. Suarez-Al aMSCSLRAS. Use of second line drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in Edmonton, Alberta: patterns of prescription and long-term effectiveness. *J Rheumatol* 1995;22.
 19. Cush JJ KALPAsc. 1995 national survey of US rheumatologists: beliefs and practices regarding therapy, referrals, managed care, guidelines and algorithms[abstract]. *Arthritis Rheum* 1996;39.
 20. Wolfe F ADPT. A survey of United States rheumatologists concerning effectiveness of disease-modifying antirheumatic drugs and prednisone in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 1998;11.
 21. Maetzel A BCSVeal. How Canadian and US rheumatologists treat moderate or aggressive rheumatoid arthritis: a survey. *J Rheumatol* 1998;25.
 22. Yasu Yazici NSAJ. Utilization of biologic agents in Rheumatoid Arthritis in the United States: Analysis of prescribing patterns in 16,752 newly diagnosed patients and patients new to biologic therapy. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* 2008;66(2).

23. Bernatsky S HMSS. Anti-rheumatic drug use and risk of hospitalization for congestive heart failure in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2005; 44:677-680.
24. Weinblatt ME CJFDea. Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 1985; 312:818-822.
25. Weinblatt ME TDFPea. Long-term prospective trial of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31(2):167-175.
26. Tugwell P BKGM. Methotrexate in rheumatoid arthritis, Indications, contraindications, efficacy, and safety. *Ann Intern Med* 1987; 107(3):358-366.
27. G.S.Panayi and P.Tugwell. The use of cyclosporin A in rheumatoid arthritis: conclusions of an international review. *Br J Rheumatol* 1993; 33:967-969.
28. Kremers Hilal PNCSea. Therapeutic strategies in rheumatoid arthritis over a 40-year period. *J Rheumatol* 2004; 31(12):2366-2373.
29. Grijalva C.G. CCPSSMea. Changing patterns of medication use in patients with rheumatoid arthritis in a Medicaid population. *Rheumatology* 2008; 47:1061-1064.
30. Schmajuk Gabriela SSKJNea. Treatment of older patients diagnosed with rheumatoid arthritis: improved but not optimal. *Arthritis Care Res* 2007; 57(6):928-934.
31. Irvine S MRPD. Early referral, diagnosis, and treatment of rheumatoid arthritis: evidence or changing medical practice. *Ann Rheum Dis* 1999; 58:510-513.

ANEXO 4

EVIDENCIAS ACADÉMICAS

Programa de Apoyo al Desarrollo de la
Educación Superior (PADES)

Proyecto:

“Cooperación e intercambio académico en las áreas de Ciencias e Ingeniería y Ciencias de la Salud para impulsar la internacionalización de los posgrados”

Alumno:

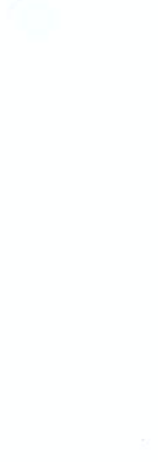
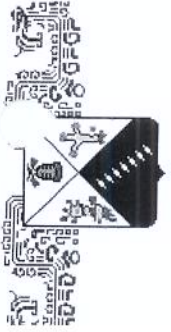
Ángel León Buitimea

Programa Educativo:

Doctorado en Farmacia

Estancia:

College of Pharmacy, University of
New México, USA.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE FARMACIA

**“PAPEL POTENCIAL DE LOS METABOLITOS DEL ETANOL
EN EL DESARROLLO DEL CANCER DE MAMA”**

PRESENTA:

M en F. ANGEL LEÓN BUITIMEA

DIRECTORA DE TESIS

DRA. LOURDES RODRÍGUEZ FRAGOSO (FF, UAEM)

Cáncer de mama

- A nivel mundial, el Cáncer de Mama es el cáncer mas frecuente en las mujeres (23% del total de los tumores malignos)
- Representa cerca de 10.6% de los 10.9 millones de casos que se diagnostican cada año.
- Es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres (14% del total de muertes por cáncer en mujeres).

Cáncer de mama

- Tasa de incidencia anual del 0.5%.
- ~ 1.4 millones de nuevos casos en el mundo.
- En México, el cáncer de mama representa la primera causa de muerte por cáncer en mujeres ≤ 25 años.
- La tasa de mortalidad se incrementó de 14.35 (1993) a 15.18 (2002) por cada 100 000 mujeres de ≤ 25 años.

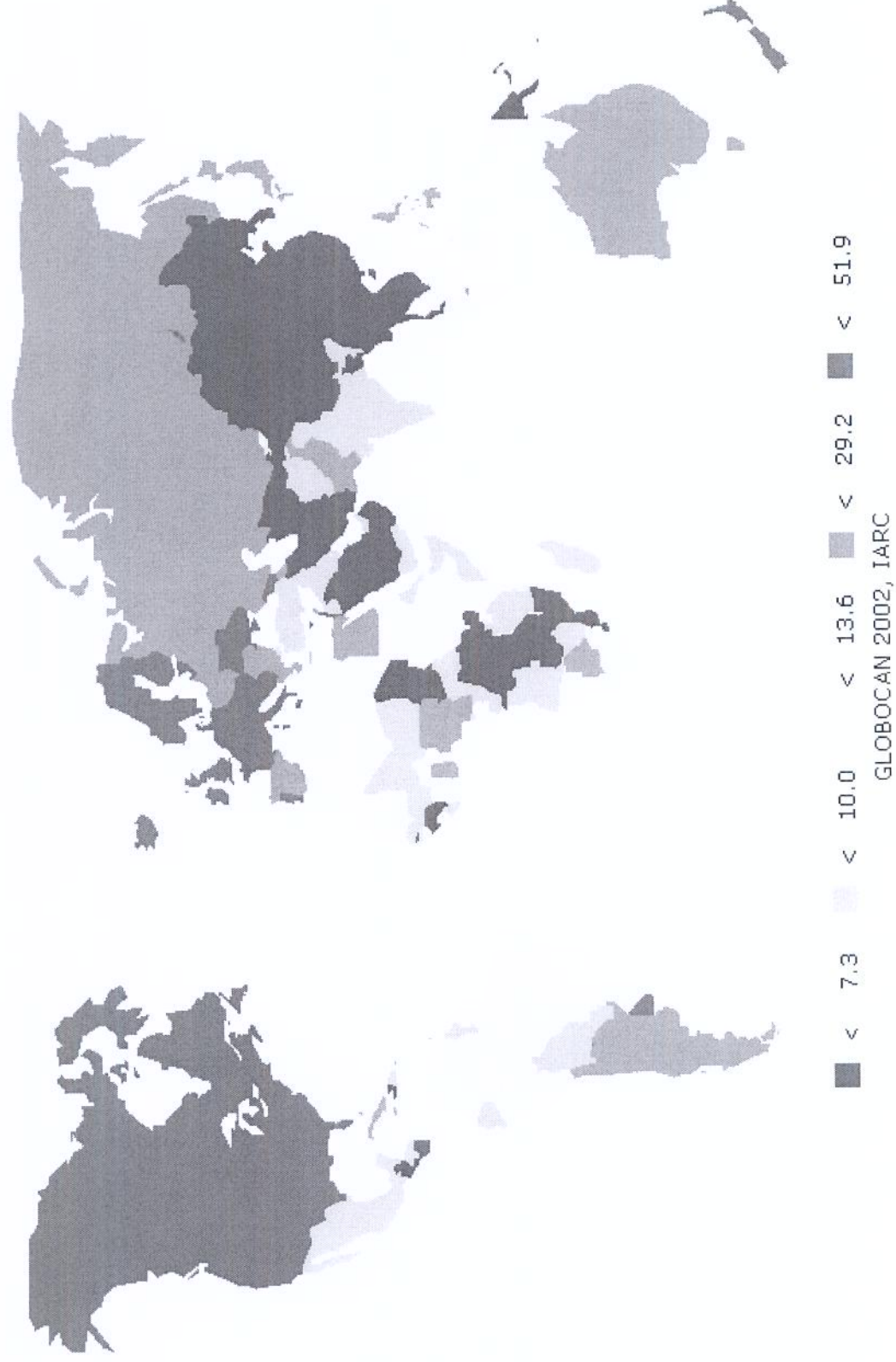
Cáncer de mama

Tasa de incidencia por cada 100 000



Cáncer de mama

Tasa de mortalidad por cada 100 000



Cáncer de mama

Factores de riesgo:

- Edad: la incidencia se incrementa con la edad a partir de los 35 años.
- Raza
- Historia heredo-familiar (BRCA1 y BRCA2)
- Terapia hormonal.
- Historia reproductiva
- Factores alimenticios (Dieta)
- Consumo de tabaco y/o alcohol.

Etanol y cáncer

El etanol ha sido reportado como:

- Fuerte factor de riesgo para cancer del tracto aerodigestivo (cavidad oral, faringe, hipofaringe, laringe y esófago)
- Principal factor etiológico en hepatocarcinogenesis.
- Incrementa el riesgo de cáncer colorrectal y cáncer de mama.

aitz, HK. *Inte J Can.* 2004;108:483-7.

ickel, F. *Gut.* 2002;51:132-9.

aitz, HK. *Alcohol Res Health.* 2007;30(1):38-41, 44-7

Etanol y cáncer

- El mecanismo exacto de la carcinogénesis asociada al consumo de etanol, no está completamente elucidada.
- El etanol, por si mismo, no es un carcinógeno.
- El acetaldehído está clasificado como un carcinógeno.

evbigie, EB. *Exp Biol Med.* 2002;227(4):260-5

aitz, HK. *Nat Rev Cancer.* 2007;7:599–612.

aitz, HK. *Alcohol Res Health.* 2007;30(1):38-41, 44-7

Metabolismo del etanol

Están involucrados 3 grupos de enzimas

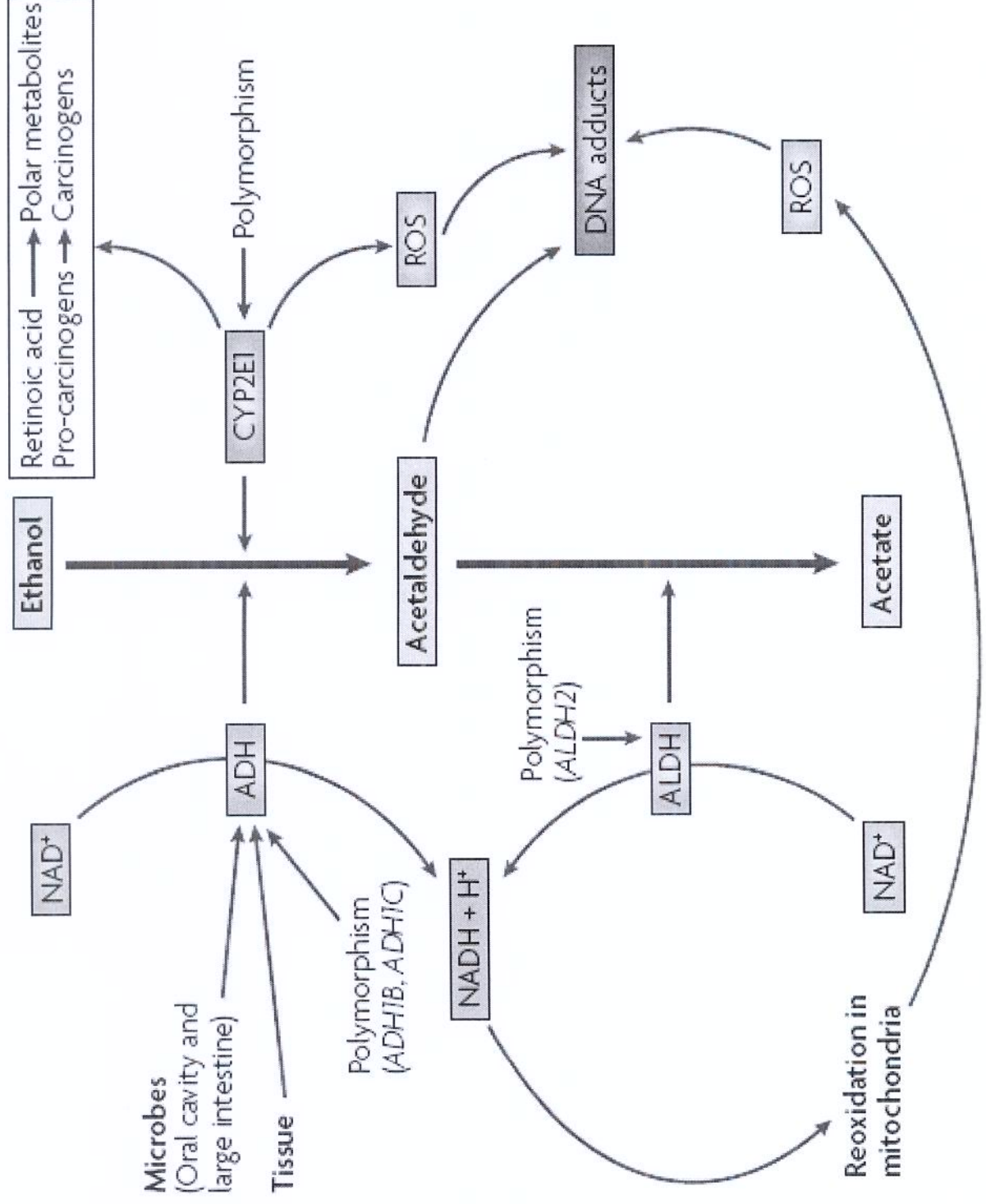
- Alcohol deshidrogenasa (ADH)
- Aldehído deshidrogenasa (ALDH)
- Citocromo P-450 2E1 (CYP2E1)
- Catalasa

itz, HK. *Nat Rev Cancer*. 2007;7:599–612.

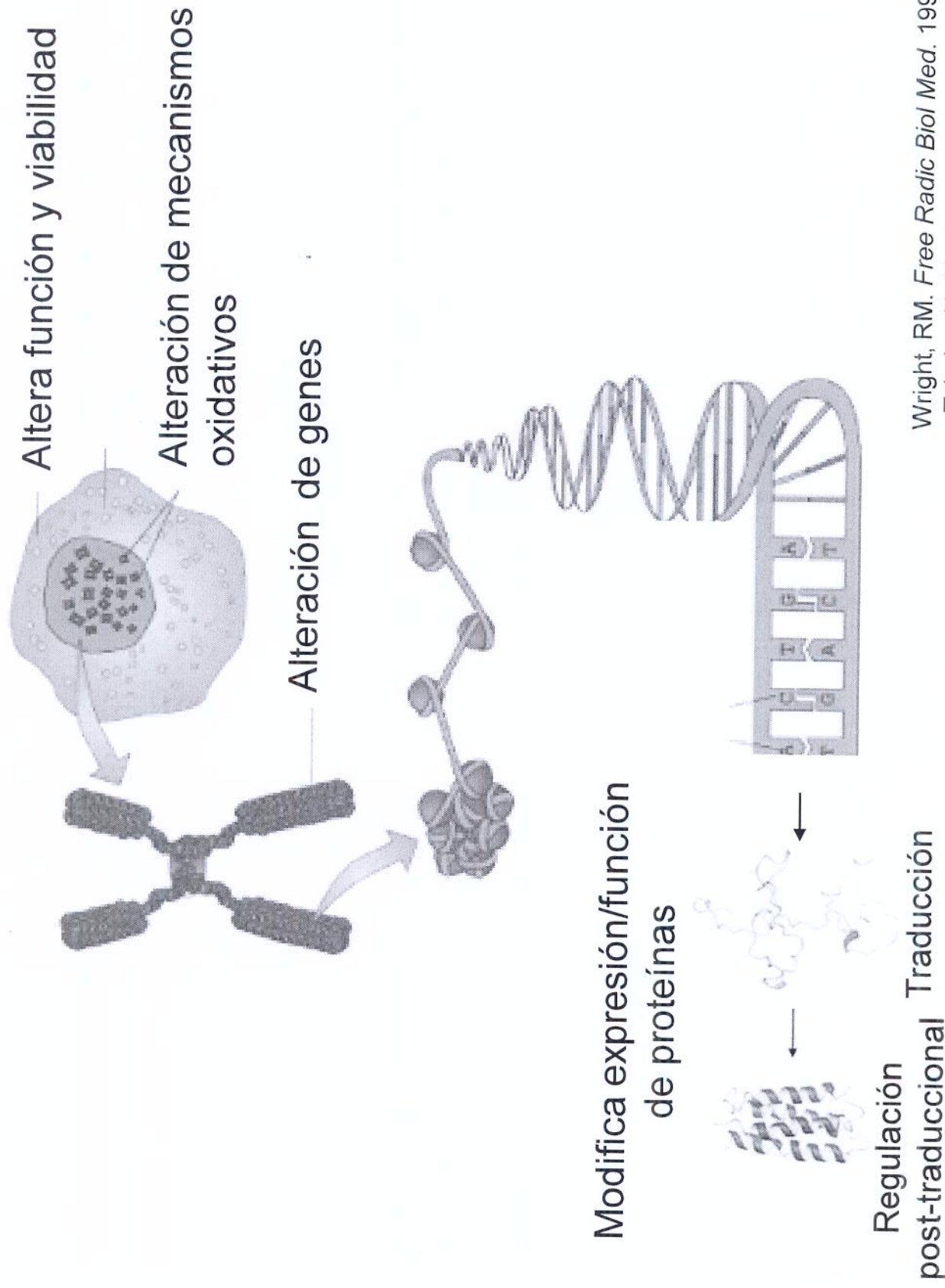
itz, HK. *Alcohol Res Health*. 2007;30(1):38-41, 44-7

u, H. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2006;216:238-47

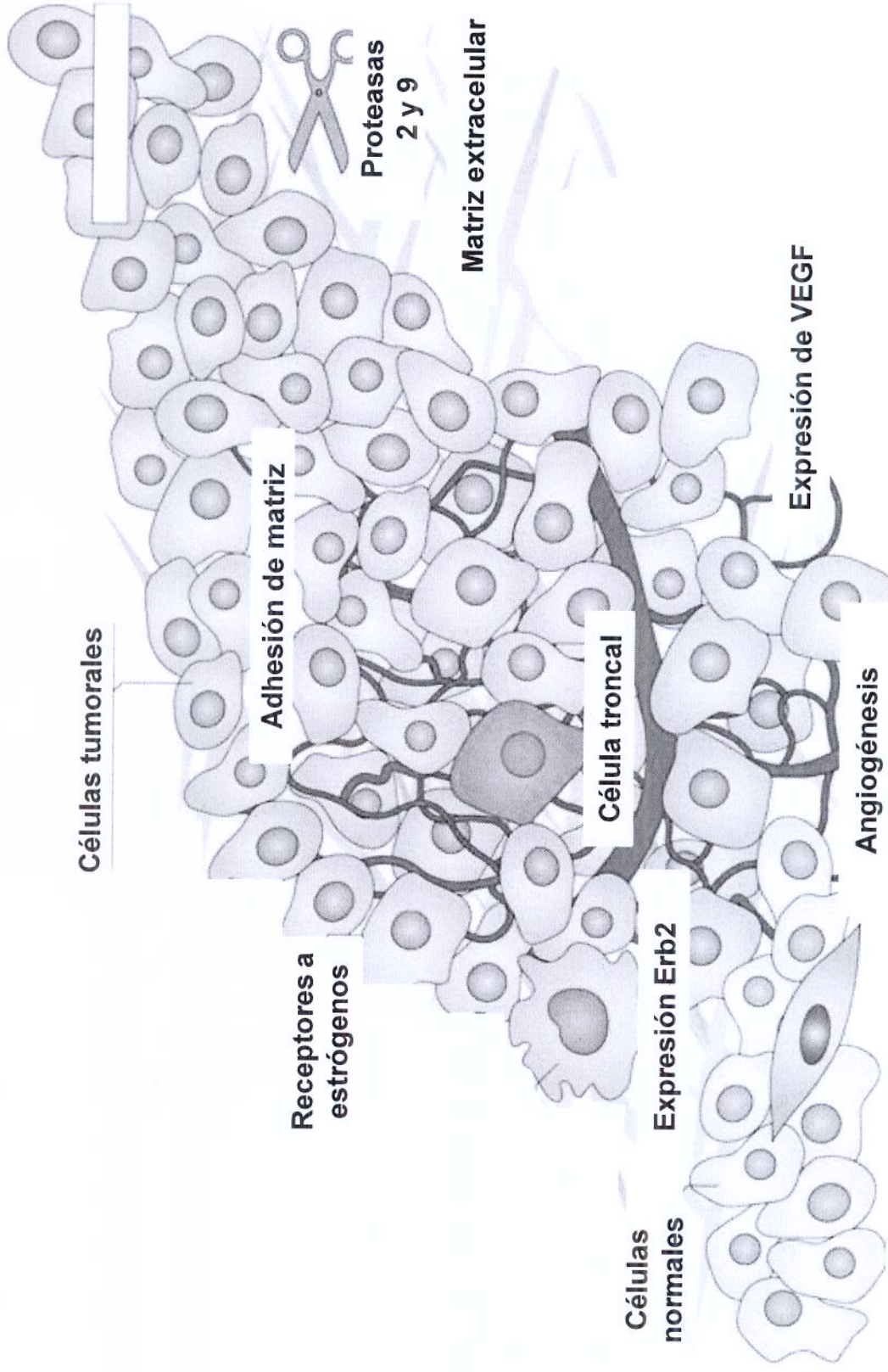
Metabolismo del etanol



Toxicidad del etanol



Asociación del etanol con cáncer de mama



nsen, EV. *Clin Cancer Res.* 2003;9(6):1980-9.
iekhar, MP. *Breast Cancer Res.* 2003;5:130-5.

Jia, Luo. *J. Gastroenterol and Hepatol.* 2006;21:S65-68.
Pellikainen, JM. *Clin. Cancer Res.* 2004;10:7621-8.

Receptores tirosina cinasa ErbB

1. Receptor del factor de crecimiento epidermoide (EGFR o ErbB1)

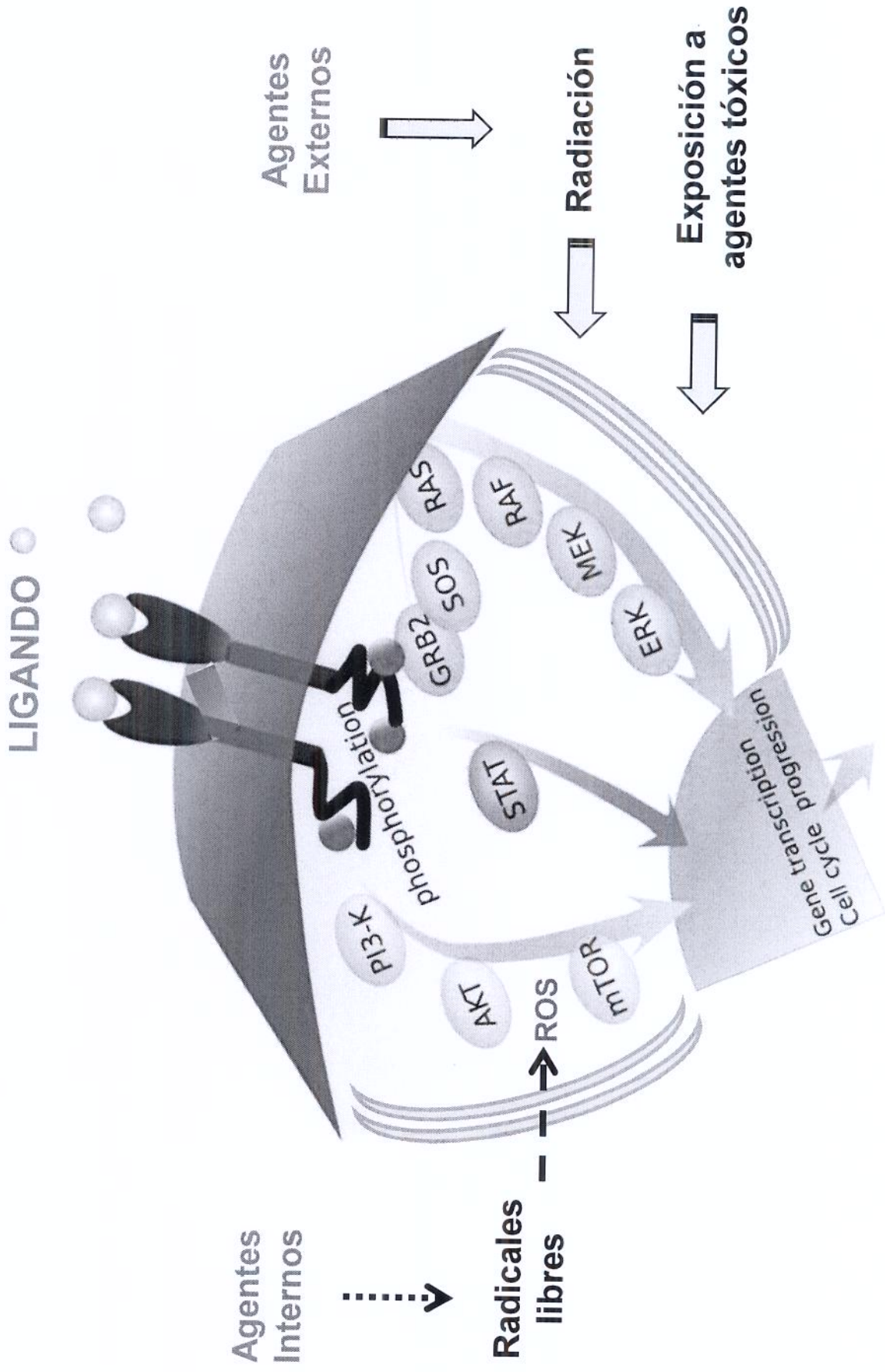
2. ErbB2
3. ErbB3
4. ErbB4

Asociados con

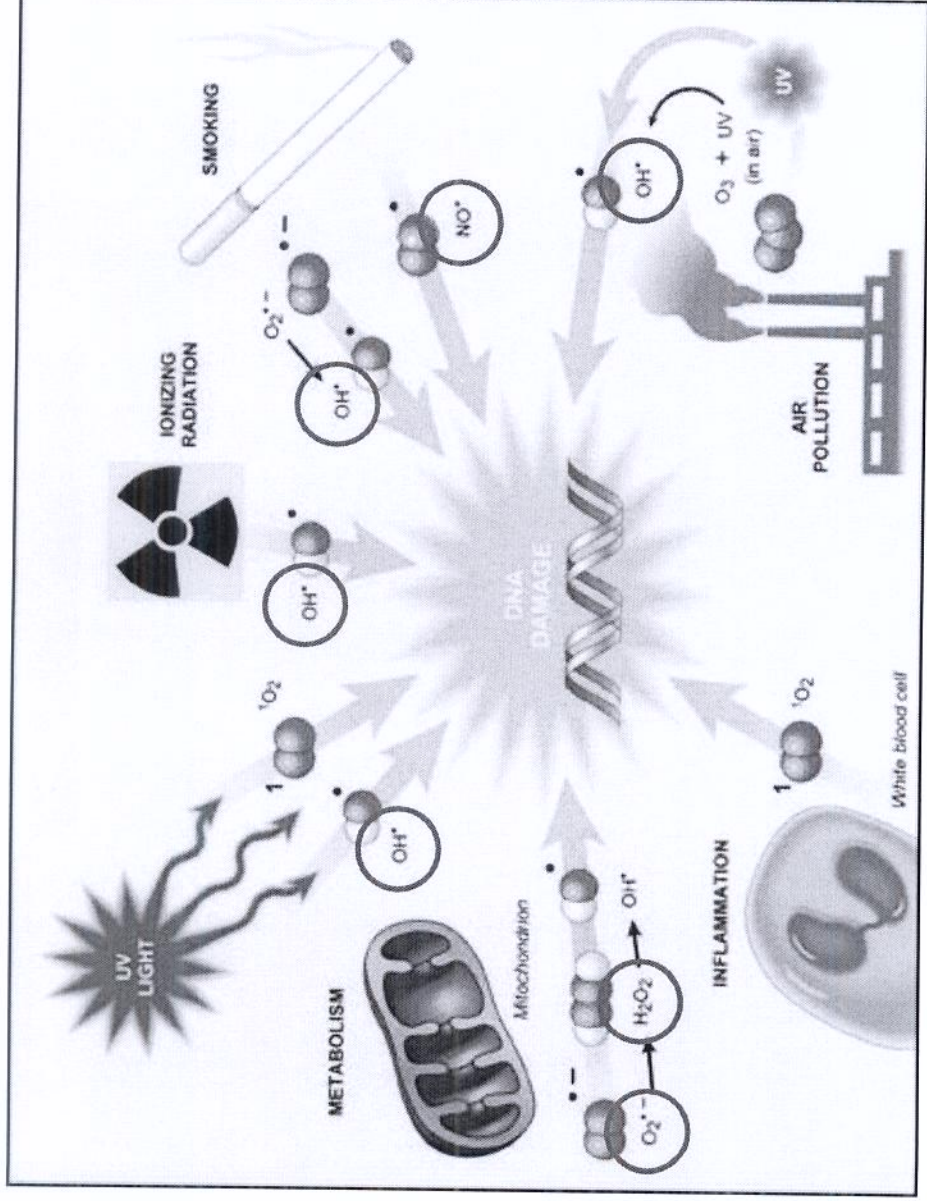
- Proliferación celular
- Regulación del ciclo celular
- Apoptosis
- Invasión celular



Mecanismo de activación de receptores



Formación de los radicales libres



Etanol y estrés oxidativo

Procesos y factores asociados al estrés oxidativo inducido por etanol

- Cambios en las concentraciones de NAD^+ / NADH celular.
- Producción de acetaldehído
- Efectos en la estructura y función celular.
- Efectos en las enzimas antioxidantes (Glutathion)
- Incremento inducido por el alcohol en la actividad de la enzima citocromo P450 2E1 (CYP2E1).

Etanol y estrés oxidativo

Citocromo P450 2E1 (CYP2E1)

- La inducción de CYP2E1 por etanol causa la formación de ROS (estrés oxidativo).
- **Estudios *In vitro*** con hepatocitos mostraron que el etanol puede producir estrés oxidativo y toxicidad al hepatocito.
- Células HepG2 que sobre expresan CYP2E1 son capaces de incrementar la producción de ROS.

Etanol y estrés oxidativo

Citocromo P450 2E1 (CYP2E1)

- ROS producidos por CYP2E1 resultan en la generación de productos de la peroxidación de lípidos los cuales pueden interactuar con el DNA.
- **Estudios *In vivo*** han mostrado un incremento en la actividad del CYP2E1 en roedores tratados con etanol.
- Ratonos transgénicos (sobre expresión CYP2E1) presentan mayor patología hepática y altos niveles de transaminasas.

Etanol y estrés oxidativo

Citocromo P450 2E1 (CYP2E1)

- CYP2E1 puede ser activado, además de etanol, por procarcinógenos tales como nitrosaminas e hidrocarburos aromáticos policíclicos.
- CYP2E1 ha sido reportado estar presente en tejidos extra hepáticos tales como cerebro, tracto gastrointestinal y mama.
- La expresión de CYP2E1 y el consumo de alcohol determinan el riesgo individual de cáncer de mama.

Del estrés oxidativo al Cancer de mama

- **Etanol y acetaldehído incrementan la formación de aductos benzo(a)pireno-DNA en células epiteliales mamarias humanas.**
- **Quinonas de benzo(a)pireno incrementan la proliferación celular, generan especies reactivas de oxígeno y transactivan el EGFR in celulas epiteliales mamarias humanas.**

JUSTIFICACIÓN

- El cáncer de mama es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en el mundo y en México.
- Los productos del metabolismo del etanol están involucrados en el proceso carcinogénico del cáncer de mama.
- La vía metabólica del etanol a través de CYP2E1 conduce a la formación de ROS y la activación de vías de señalización asociadas a proliferación celular.
- El proceso carcinogénico que prosigue a la ingesta de alcohol y el subsecuente desarrollo de cáncer de mama involucran diversos mecanismos celulares y moleculares, los cuales no están completamente descritos.

HIPÓTESIS

El etanol induce la activación de vías de señalización intracelular asociadas a la promoción tumoral en células epiteliales mamarias humanas

OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto del etanol en células epiteliales
mamarias humanas

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.- Investigar el efecto del etanol sobre la proliferación celular de células MCF-10A en diferentes condiciones de cultivo.
- 2.- Evaluar el efecto del tratamiento con etanol y la combinación etanol-HAP's.
- 3.- Evaluar el efecto del etanol y el co-tratamiento con Disulfiram (inhibidor de la ALDH)

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 4.- Identificar la expresión de ADH, ALDH, CYP2E1 mediante RT-PCR.
- 5.- Identificar la expresión de ADH, ALDH, CYP2E1 mediante western blot.
- 6.- Analizar el estrés oxidativo inducido por etanol mediante cuantificación fluorométrica.

METODOLOGÍA

Células epiteliales mamarias humanas (MCF-10A)
SFIHE (Medio libre de suero que contiene factores de crecimiento: insulina, hidrocortisona, EGF).

Tratamiento con etanol a concentraciones de
0, 1, 10, 30 y 100mM

Incubación a 37°C y 5% de CO₂

Etanol

Co-tratamiento
Etanol + Hidrocarburos
aromáticos policíclicos

Co-tratamiento
Etanol + Disulfiram
(Inhibidor de ALDH)

Proliferación celular

Técnica de MTS

METODOLOGÍA

Células epiteliales mamarias humanas (MCF-10A)

SFIHE (Medio libre de suero que contiene factores de crecimiento: insulina, hidrocortisona, EGF).

Tratamiento con etanol a concentraciones de 0, 1, 10, 30 y 100mM

Incubación a 37°C y 5% de CO₂

Identificación de ADH

Identificación de ALDH

Identificación de CYP450 2E1

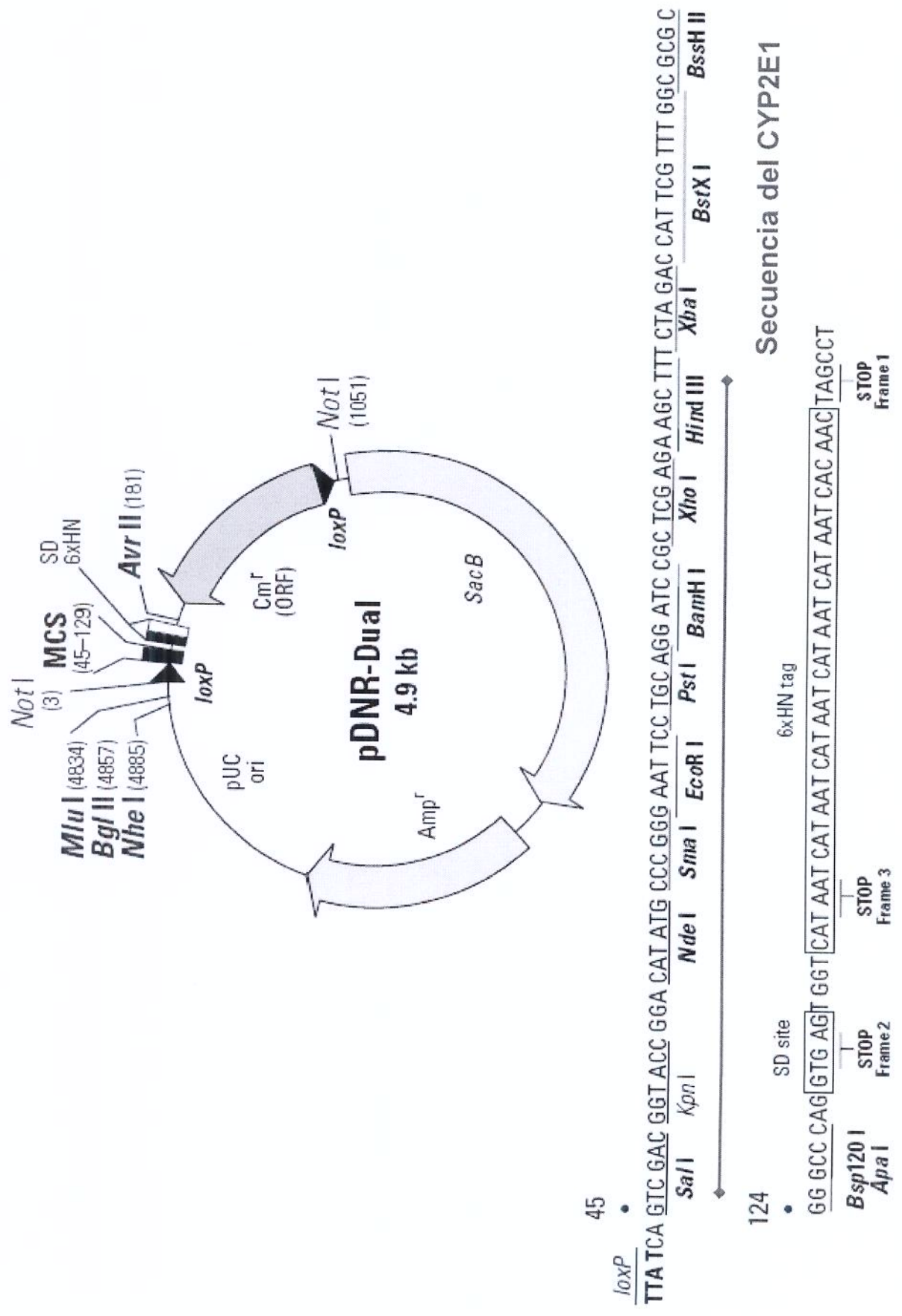
Estrés oxidativo

RT-PCR
Western blot

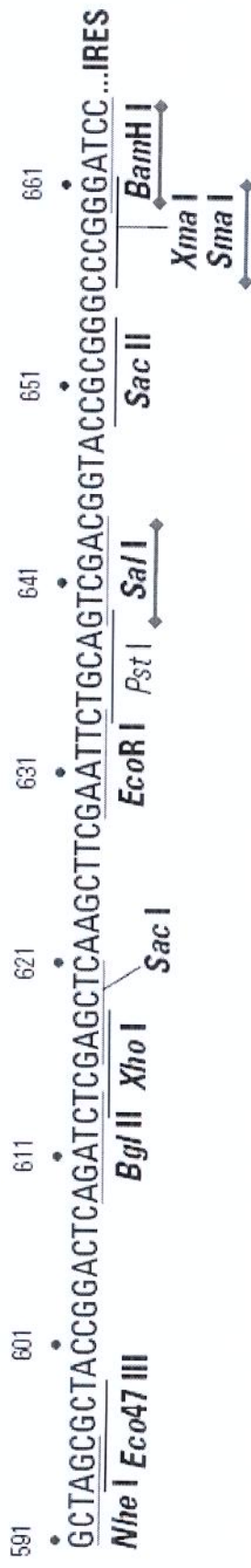
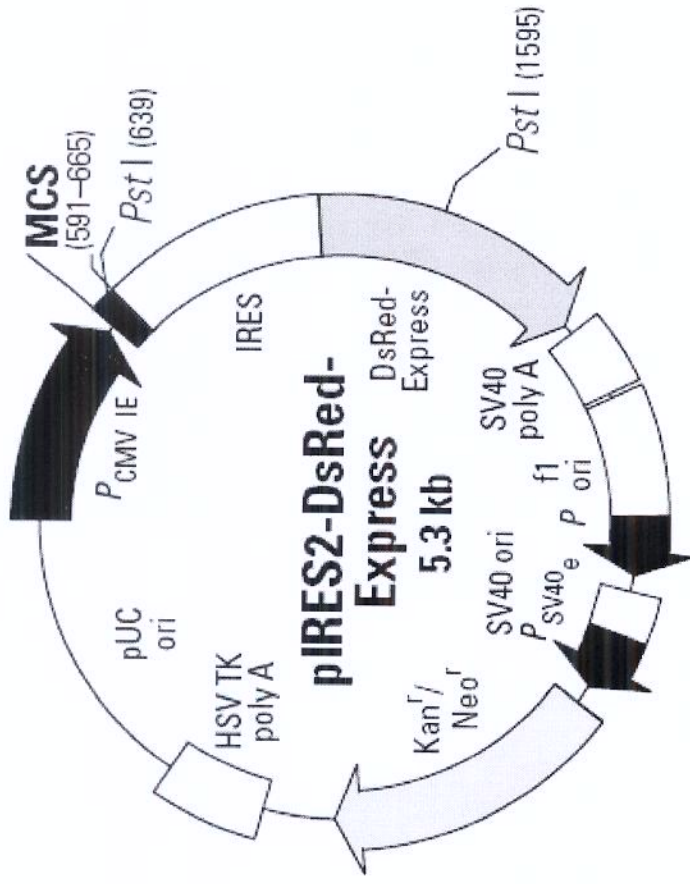
Cuantificación fluorométrica

Generación de la línea celular MCF-10A – sobre expresión de CYP2E1

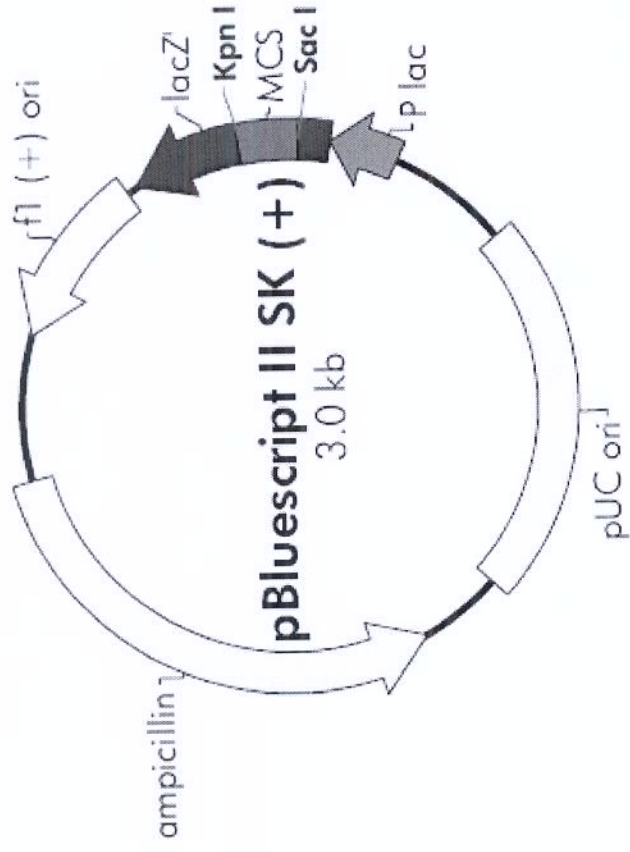
Mapa de restricción y sitio de múltiple clonación del vector pDNR-Dual



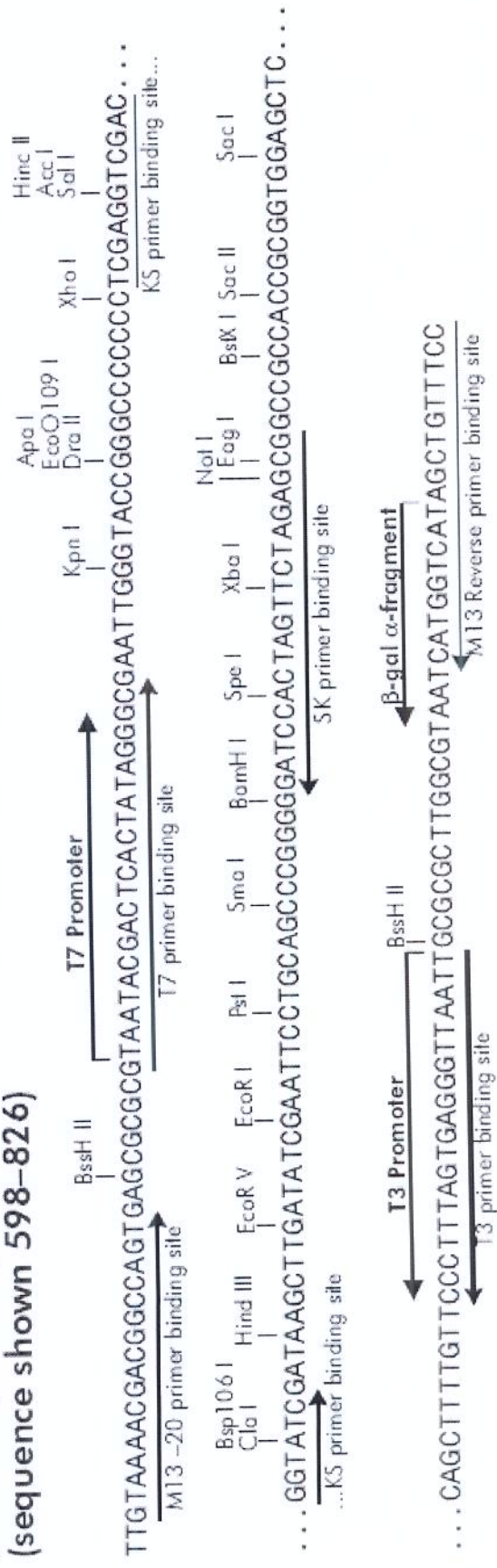
Mapa de restricción y sitio de múltiple clonación del vector pIRES2-DsRed-Express



Mapa de restricción y sitio de múltiple clonación del vector pBluescript II SK (+)



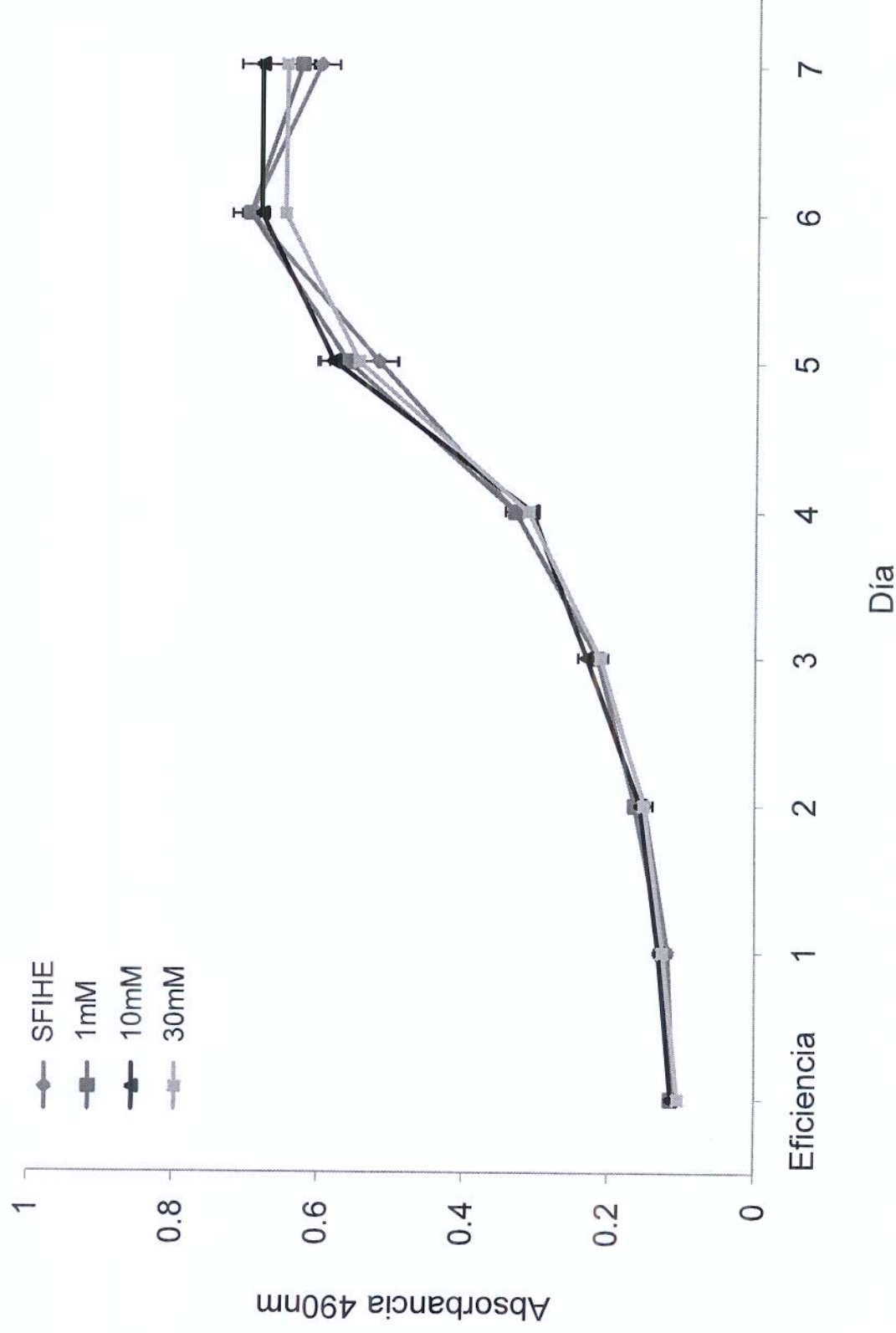
pBluescript II SK (+/-) Multiple Cloning Site Region (sequence shown 598-826)



RESULTADOS

Efecto del etanol sobre células MCF-10A

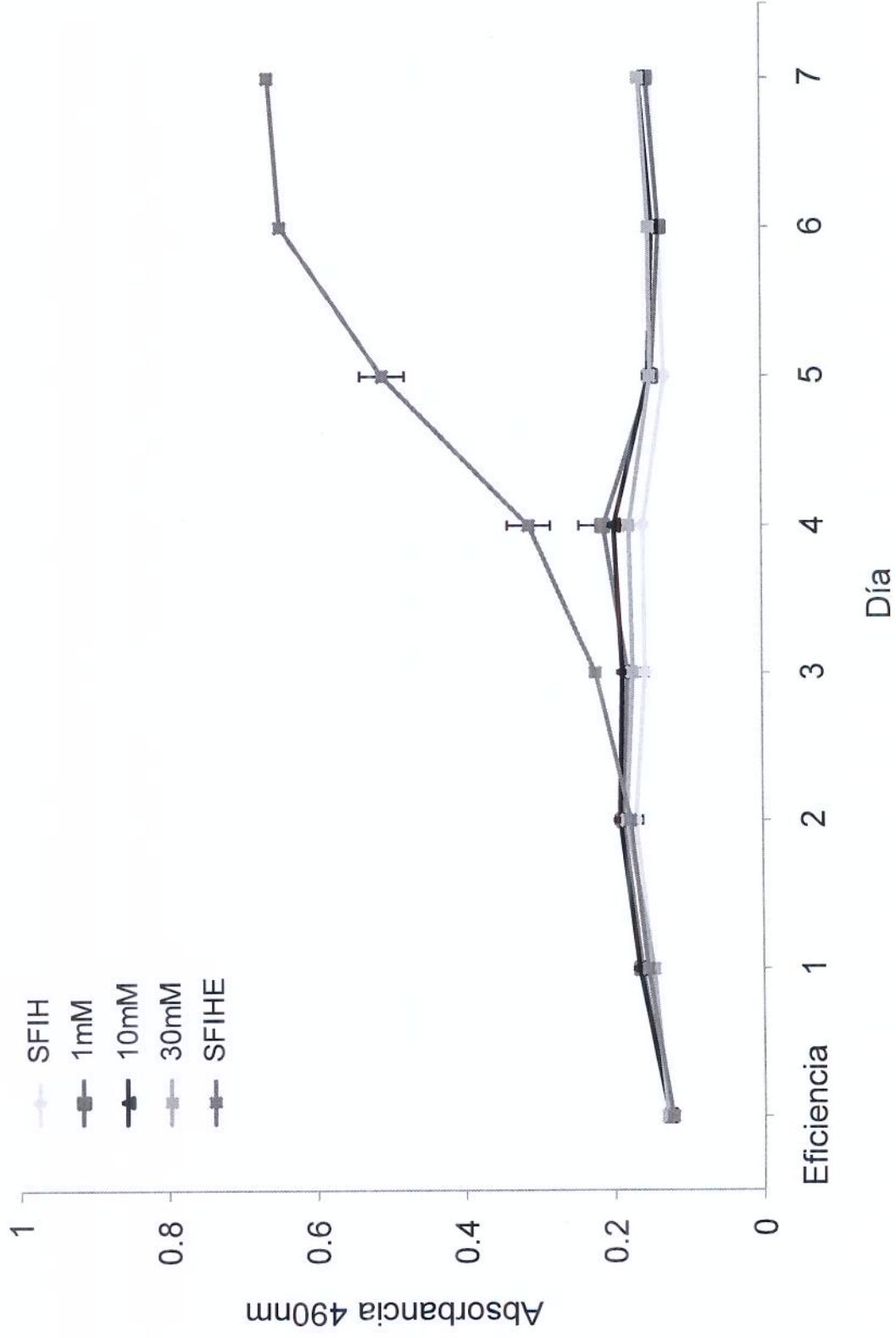
Curva de crecimiento a 7 días en medio completo (SFIHE)



Cada punto representa el promedio de dos experimentos por triplicado.

Efecto del etanol sobre células MCF-10A

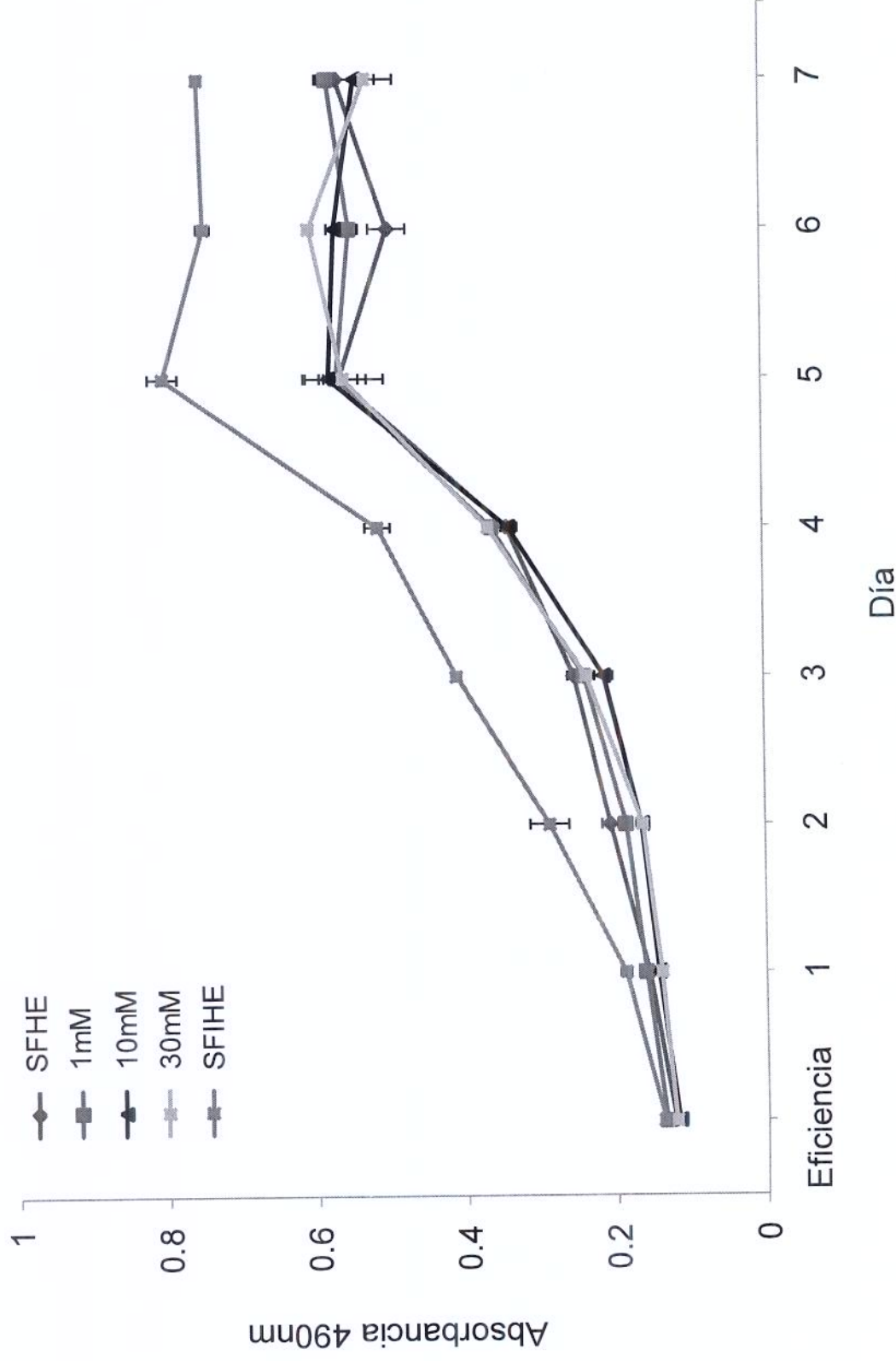
Curva de crecimiento a 7 días en medio sin EGF (SFIH)



Cada punto representa el promedio de dos experimentos por triplicado.

Efecto del etanol sobre células MCF-10A

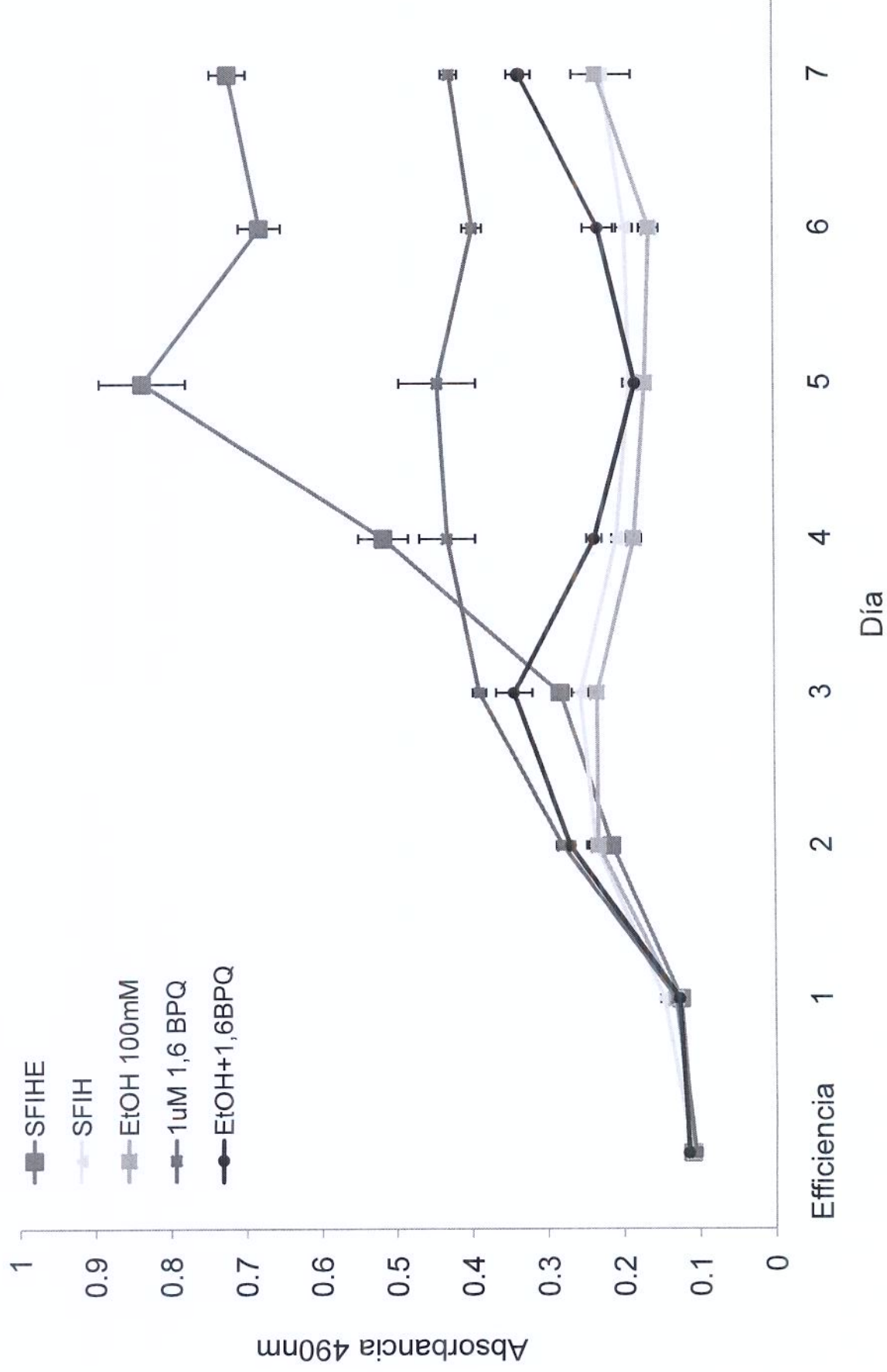
Curva de crecimiento a 7 días en medio sin Insulina (SFHE)



Cada punto representa el promedio de dos experimentos por triplicado.

Efecto del tratamiento conjunto etanol – 1,6 BPQ sobre células MCF-10A

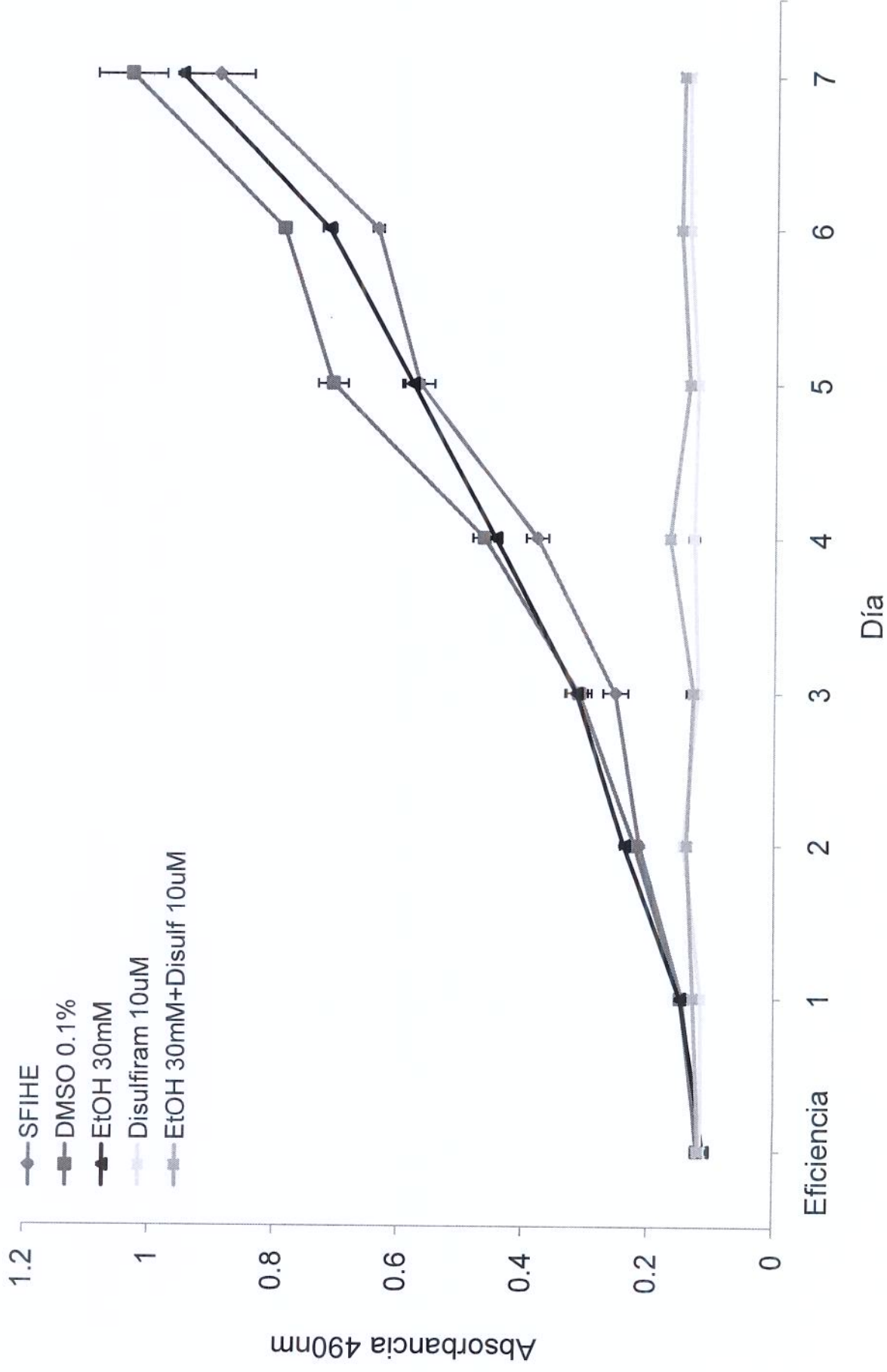
Curva de crecimiento a 7 días en medio sin EGF (SFHI)



Cada punto representa el promedio de dos experimentos por triplicado.

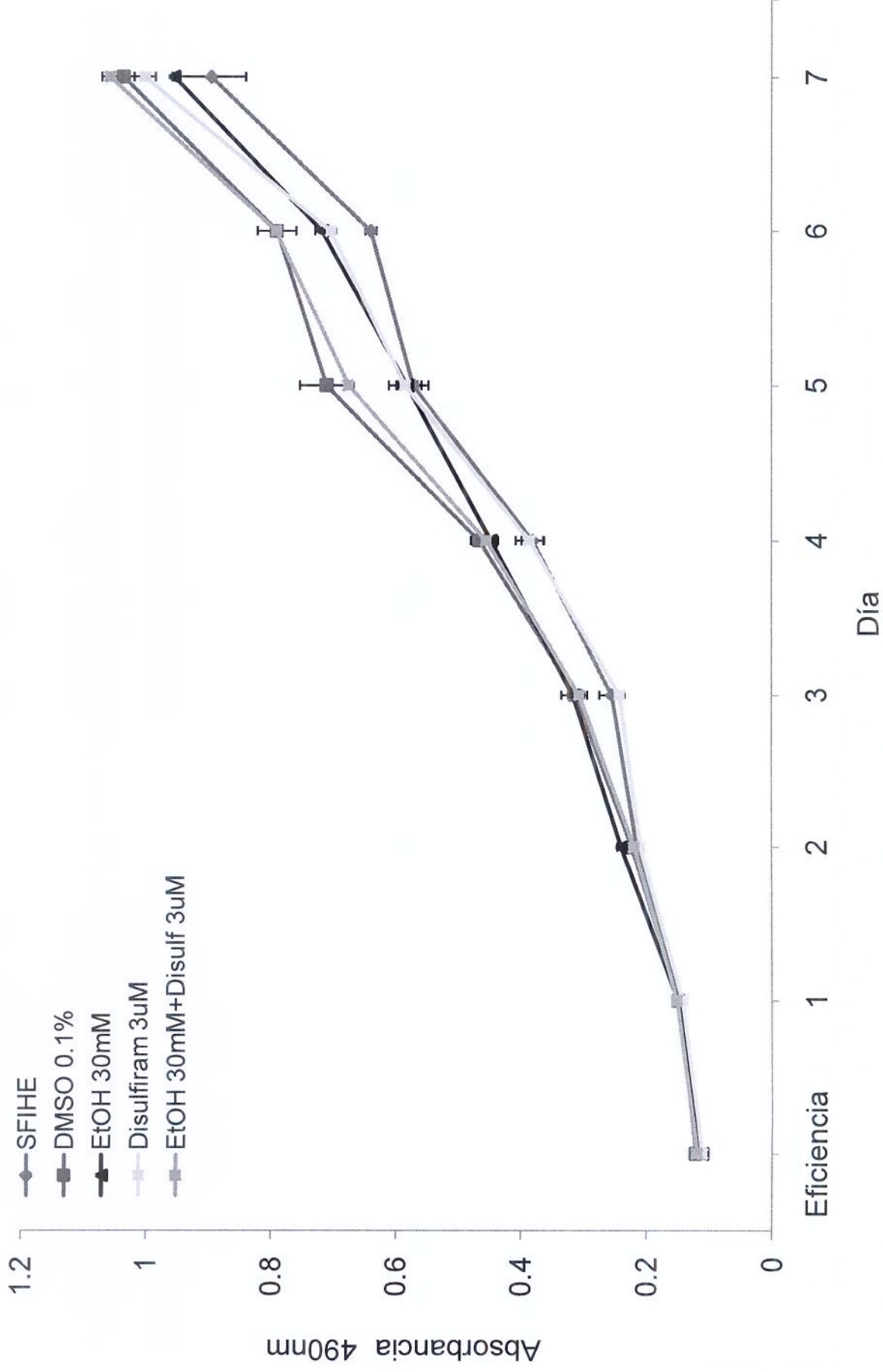
Efecto del disulfiram sobre células MCF-10A

Curva de crecimiento a 7 días en medio completo (SFIHE)



cada punto representa el promedio de dos experimentos por triplicado.

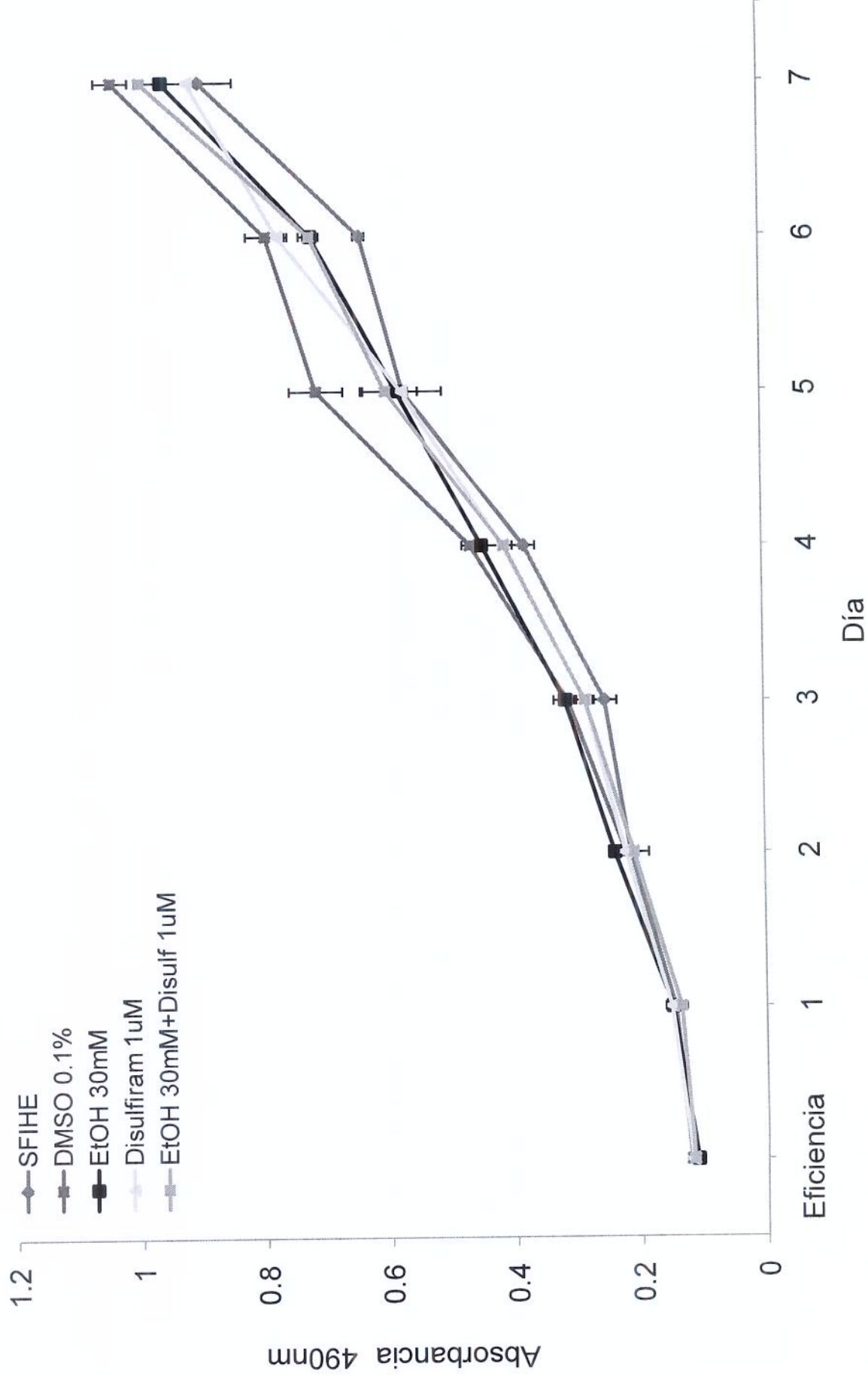
Efecto del disulfiram sobre células MCF-10A Curva de crecimiento a 7 días en medio completo (SFIHE)



Cada punto representa el promedio de dos experimentos por triplicado.

Efecto del disulfiram sobre células MCF-10A

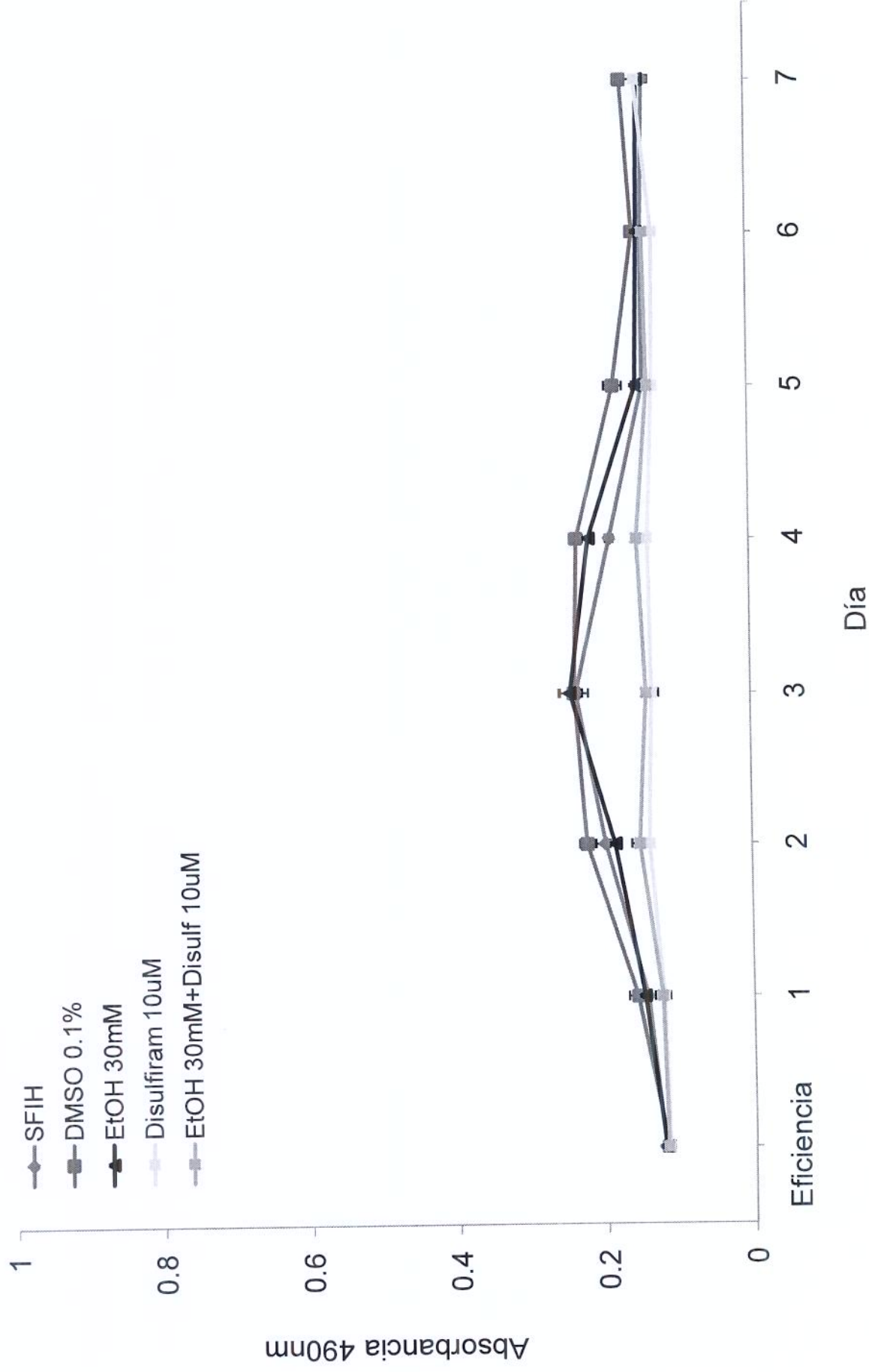
Curva de crecimiento a 7 días en medio completo (SFIHE)



Cada punto representa el promedio de dos experimentos por triplicado.

Efecto del disulfiram sobre células MCF-10A

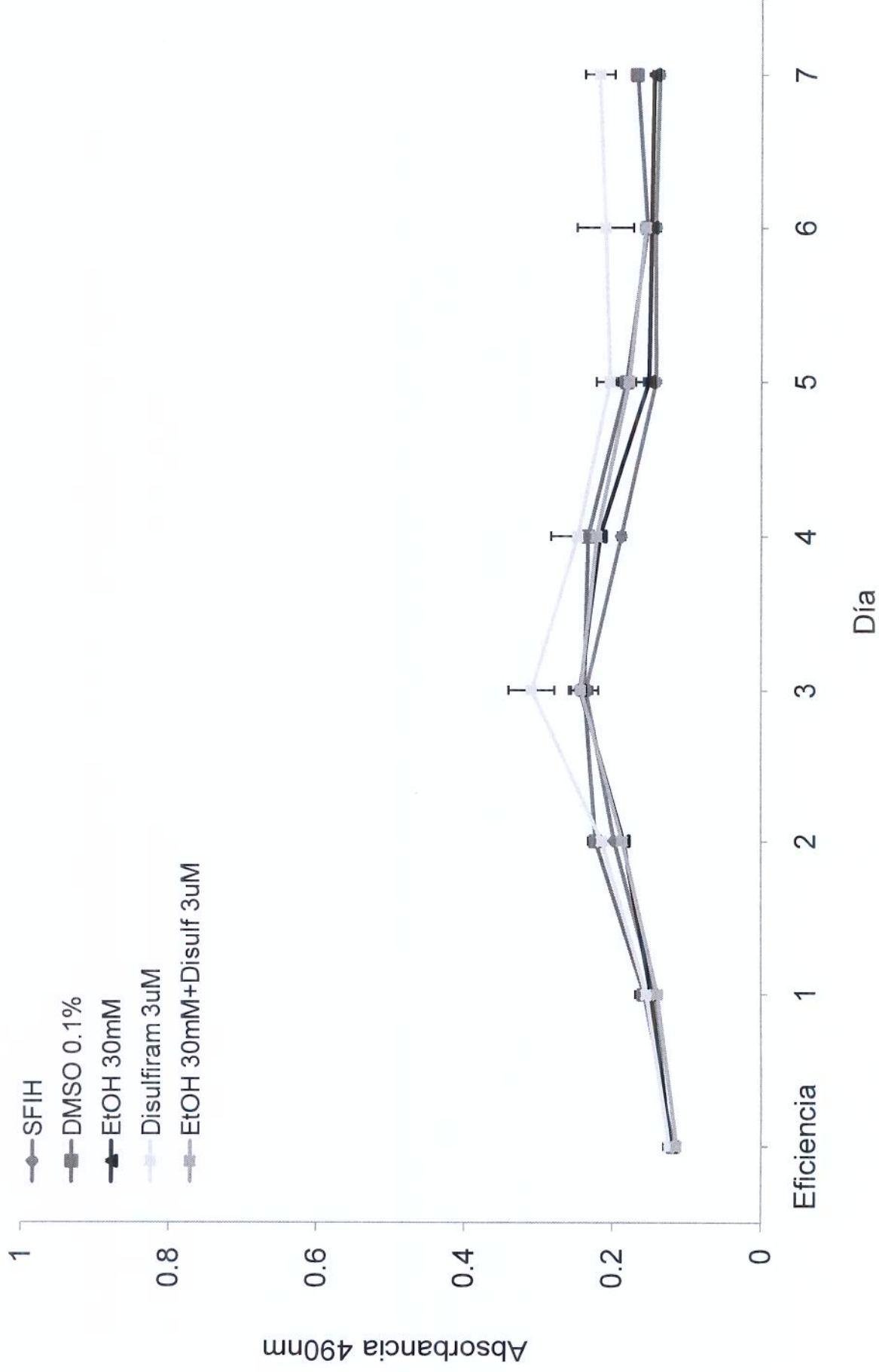
Curva de crecimiento a 7 días en medio sin EGF (SFHI)



Cada punto representa el promedio de dos experimentos por triplicado.

Efecto del disulfiram sobre células MCF-10A

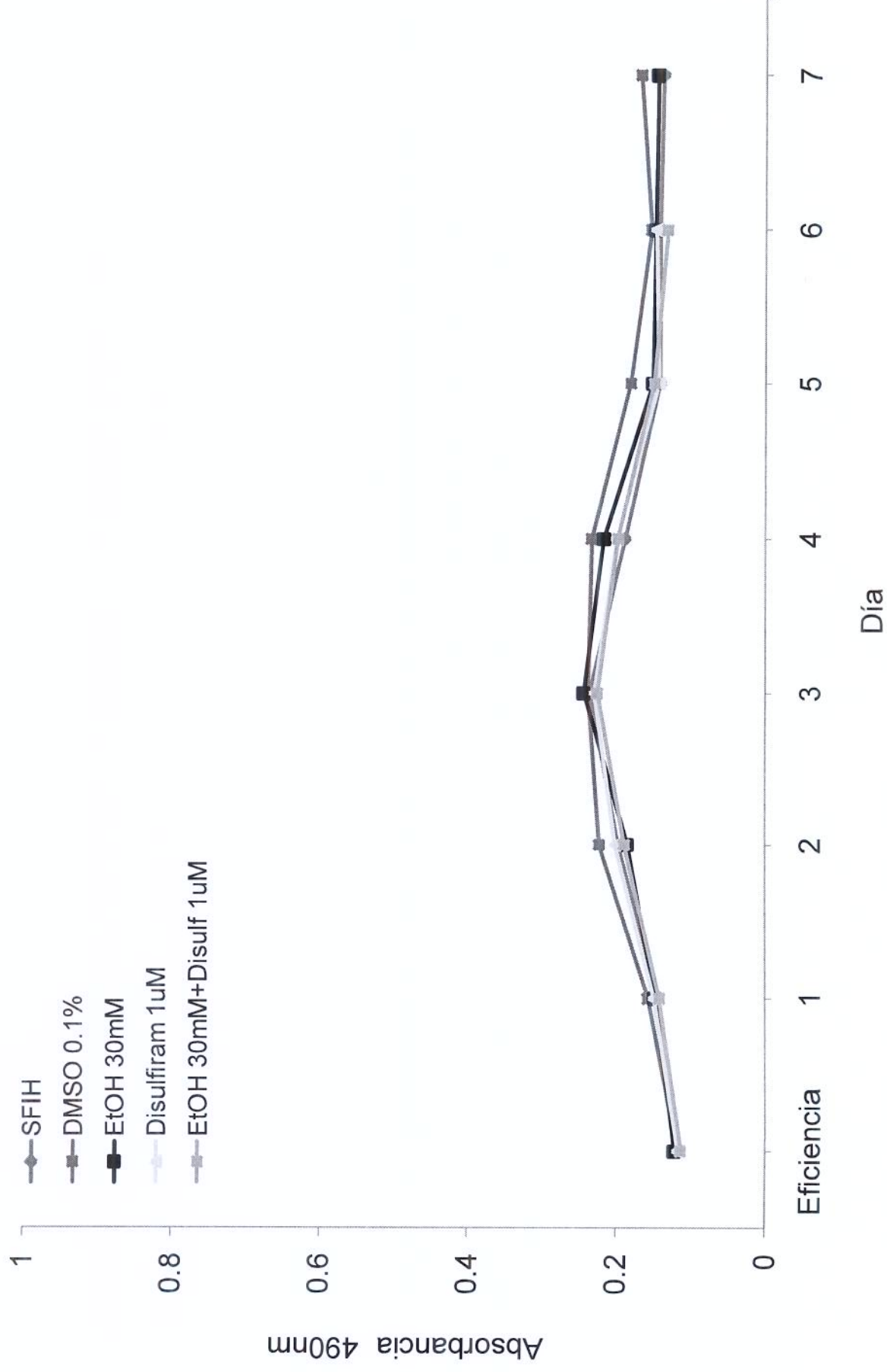
Curva de crecimiento a 7 días en medio sin EGF (SFHI)



Cada punto representa el promedio de dos experimentos por triplicado.

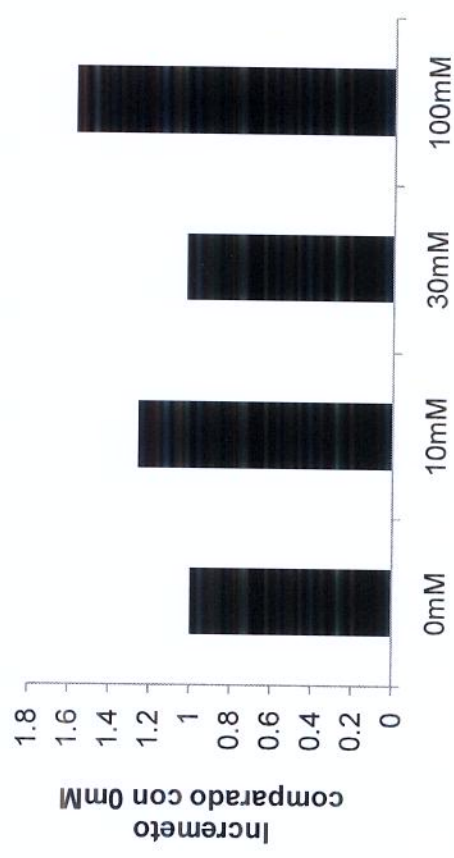
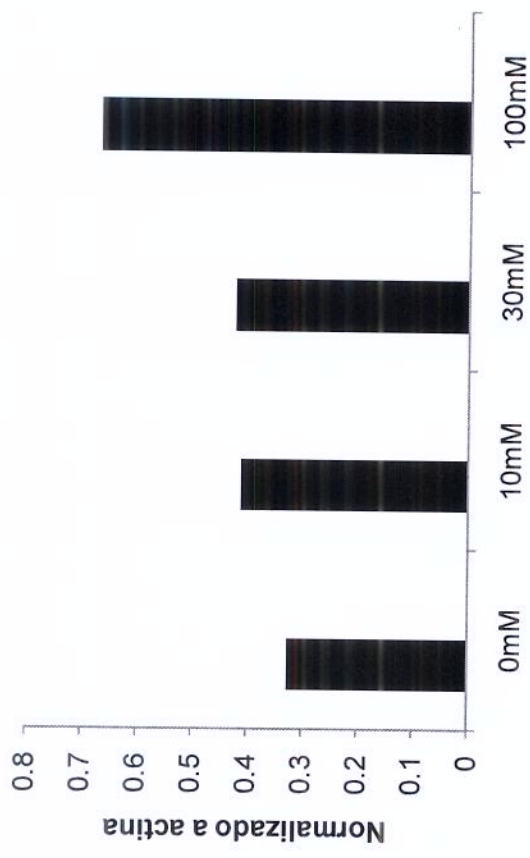
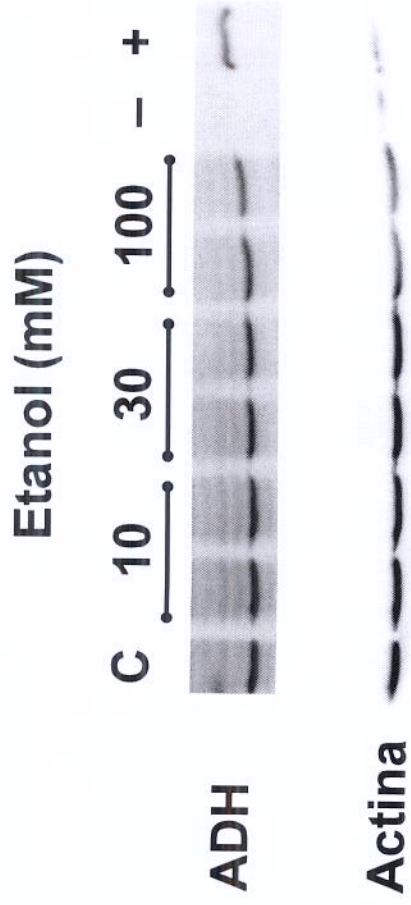
Efecto del disulfiram sobre células MCF-10A

Curva de crecimiento a 7 días en medio sin EGF (SFHI)

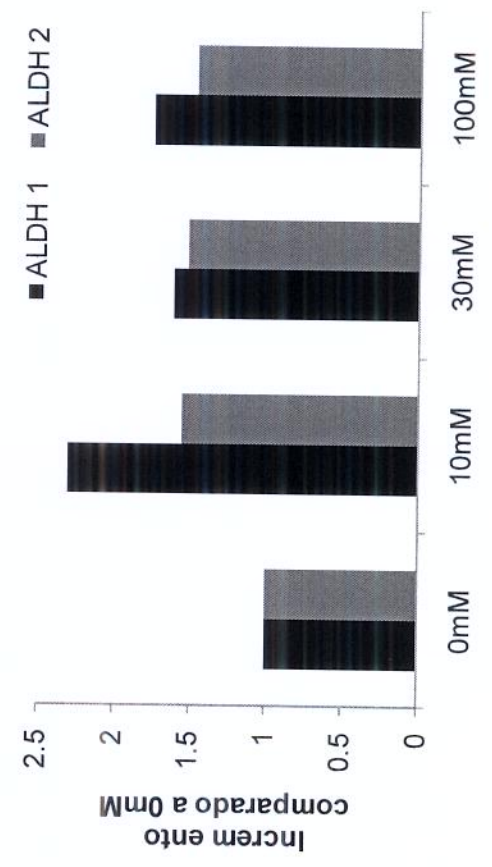
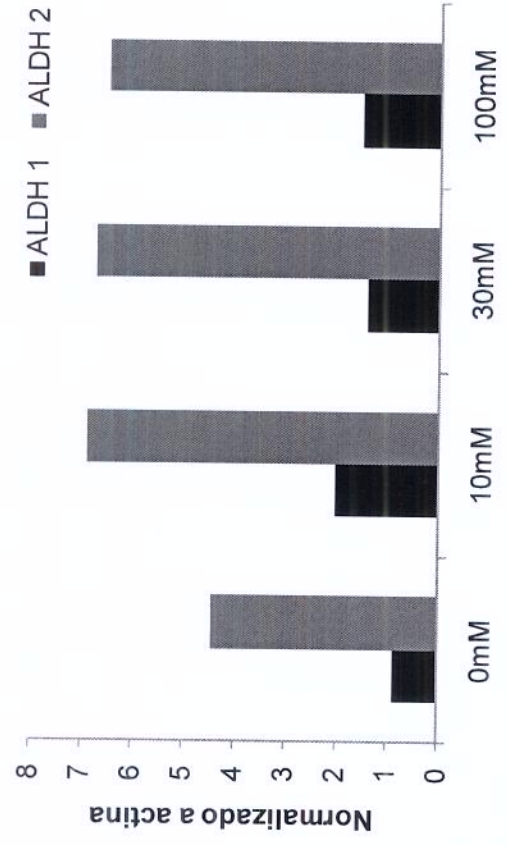
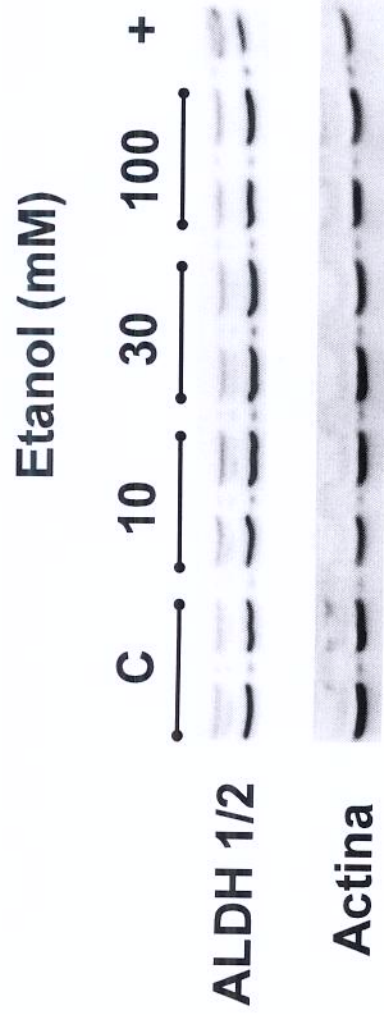


Cada punto representa el promedio de dos experimentos por triplicado.

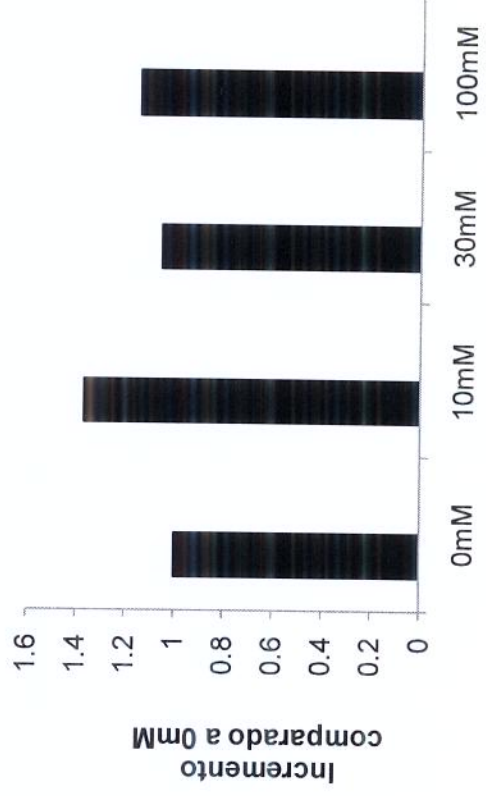
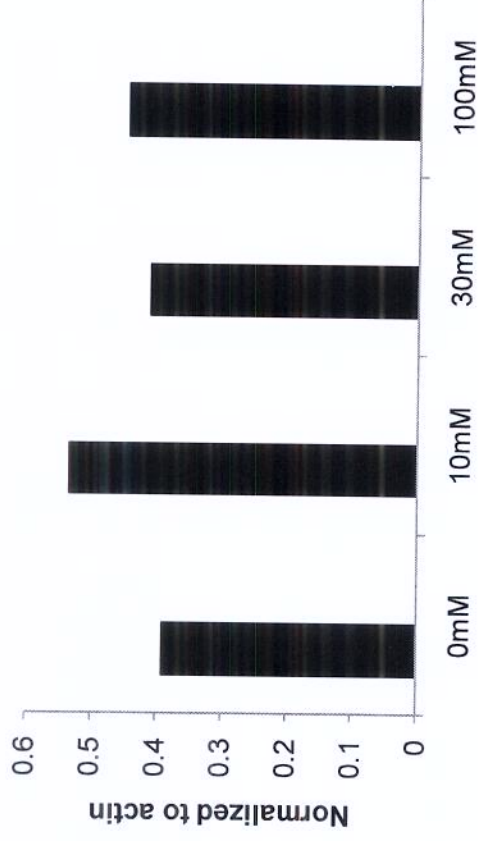
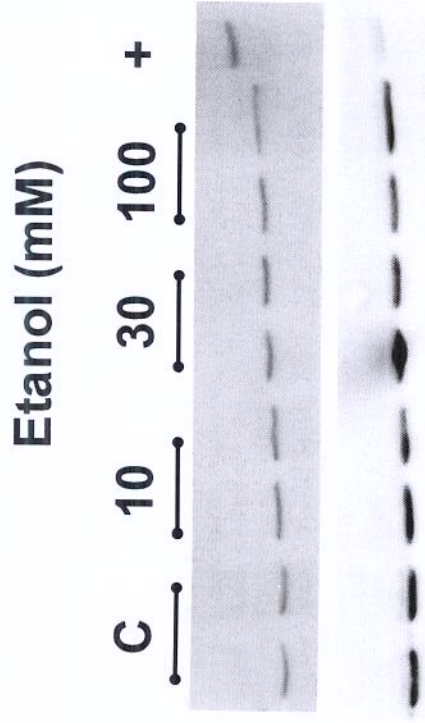
Identificación de Alcohol deshidrogenasa (ADH α , ADH β and ADH γ) en MCF-10A cells



Identification of Aldehyde dehydrogenase 1/2 (ALDH 1/2) in MCF-10A cells



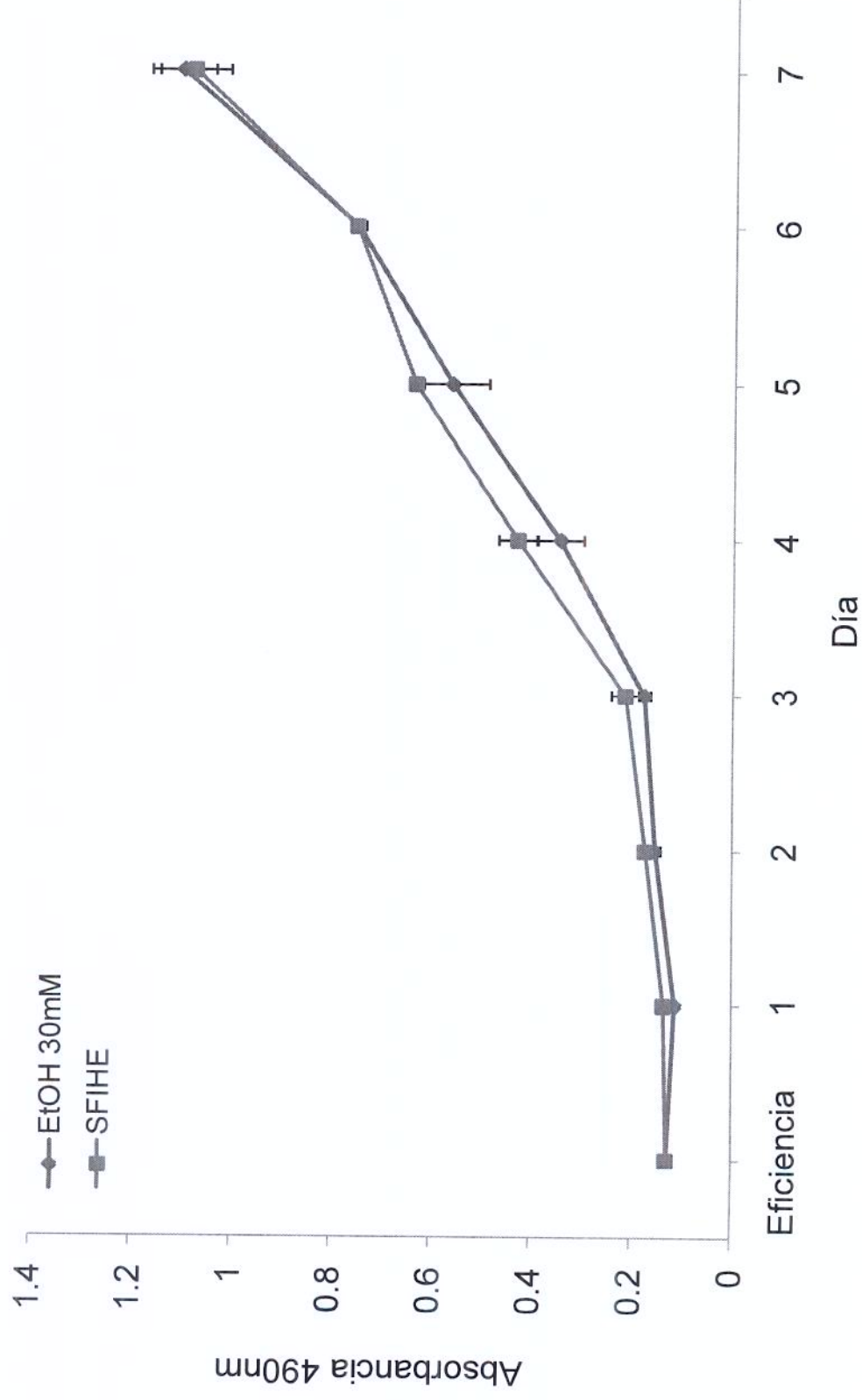
Identificación de Citocromo P450 2E1 (CYP2E1) en MCF-10A cells



Efecto del etanol sobre células MCF-10A

Curva de crecimiento a 7 días en medio completo (SFIHE)

Sistema Ziploc

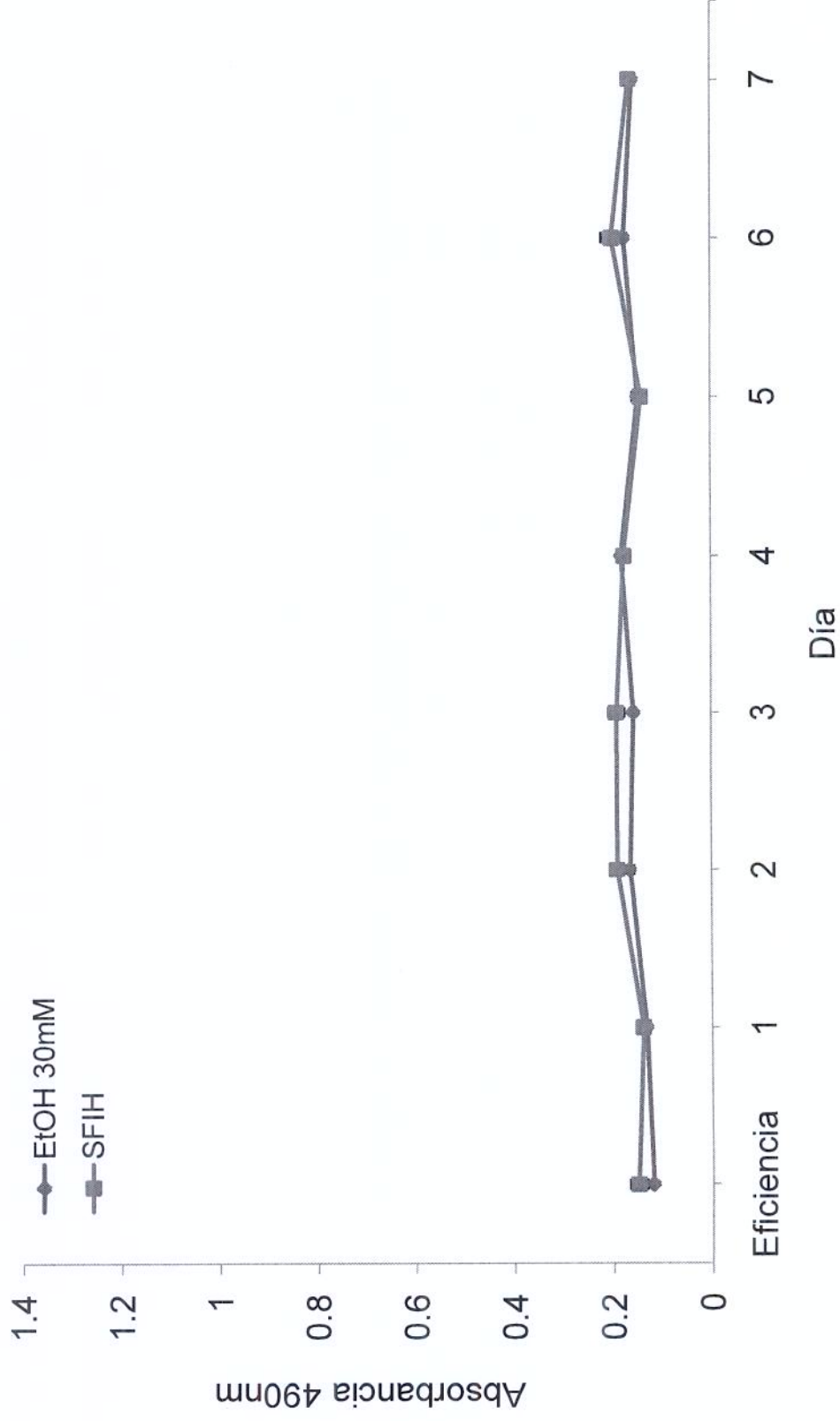


cada punto representa el promedio de dos experimentos por triplicado.

Efecto del etanol sobre células MCF-10A

Curva de crecimiento a 7 días en medio sin EGF (SFIH)

Sistema Ziploc

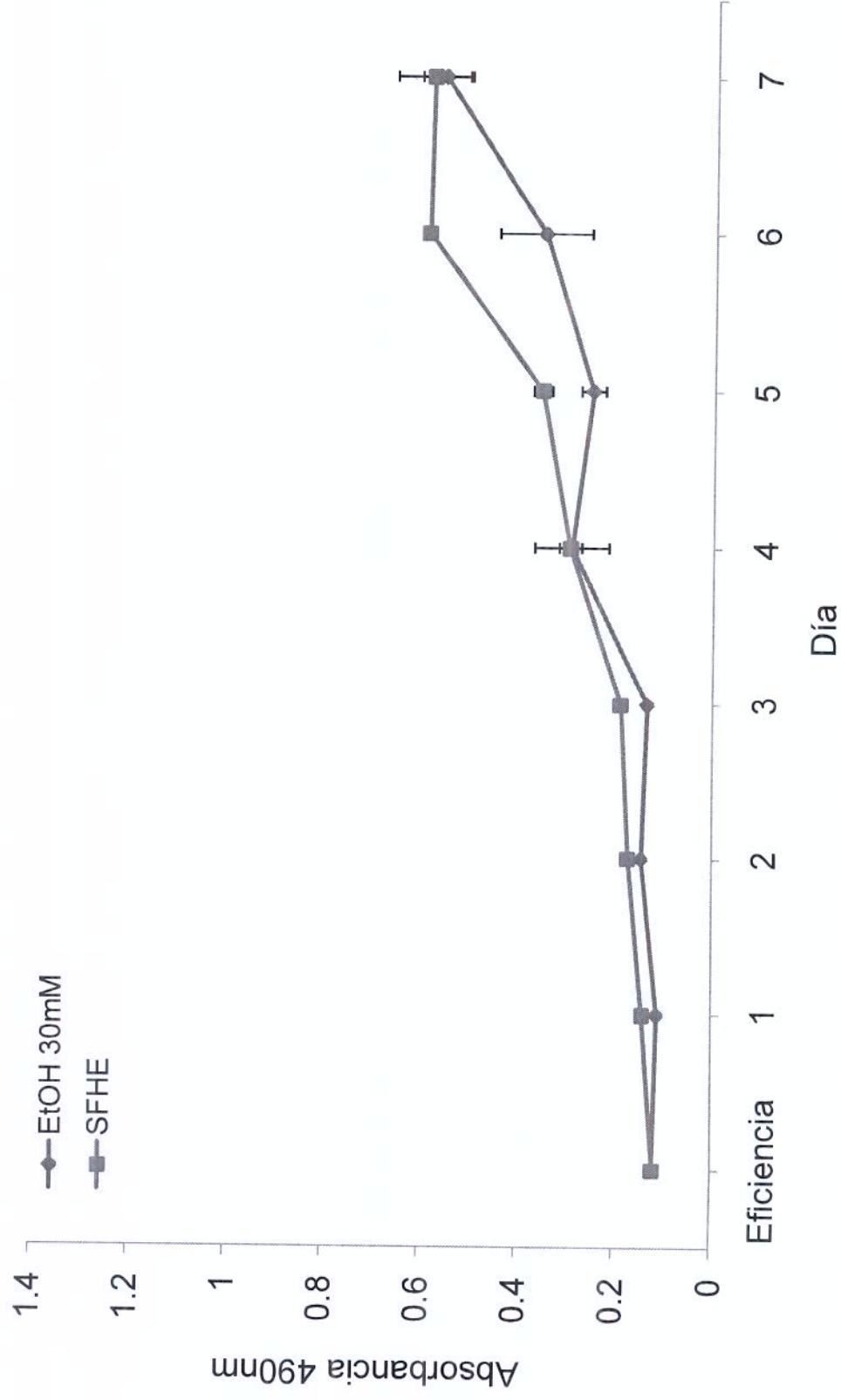


Cada punto representa el promedio de dos experimentos por triplicado.

Efecto del etanol sobre células MCF-10A

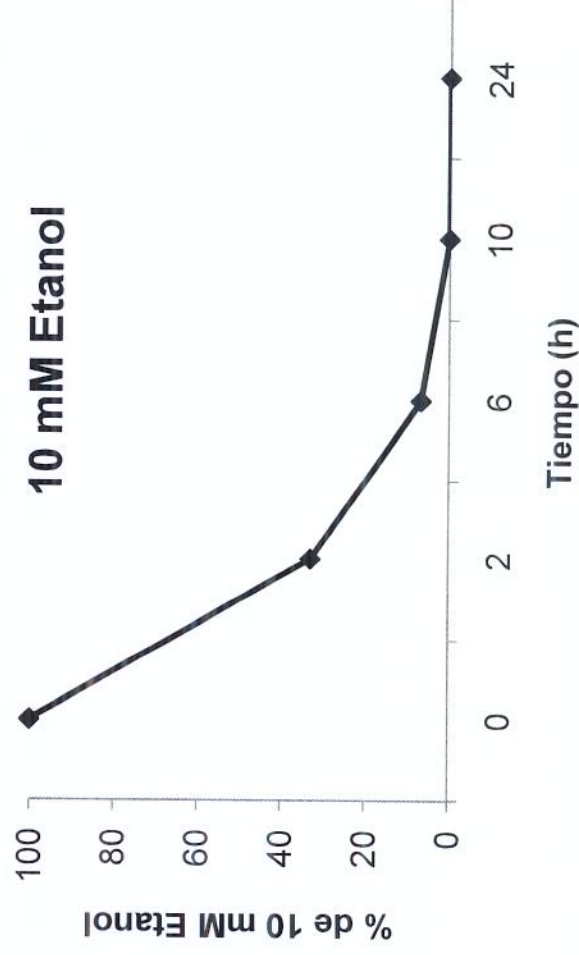
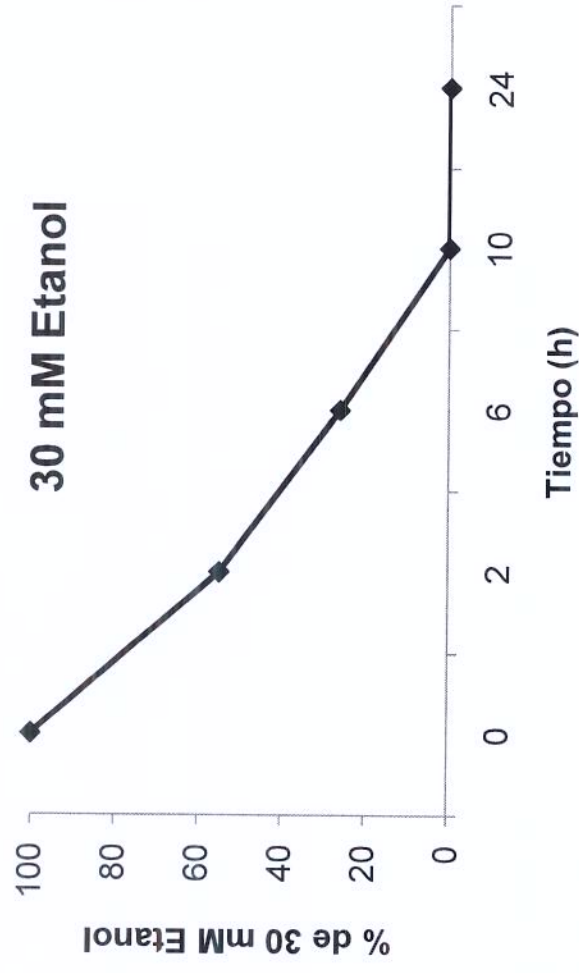
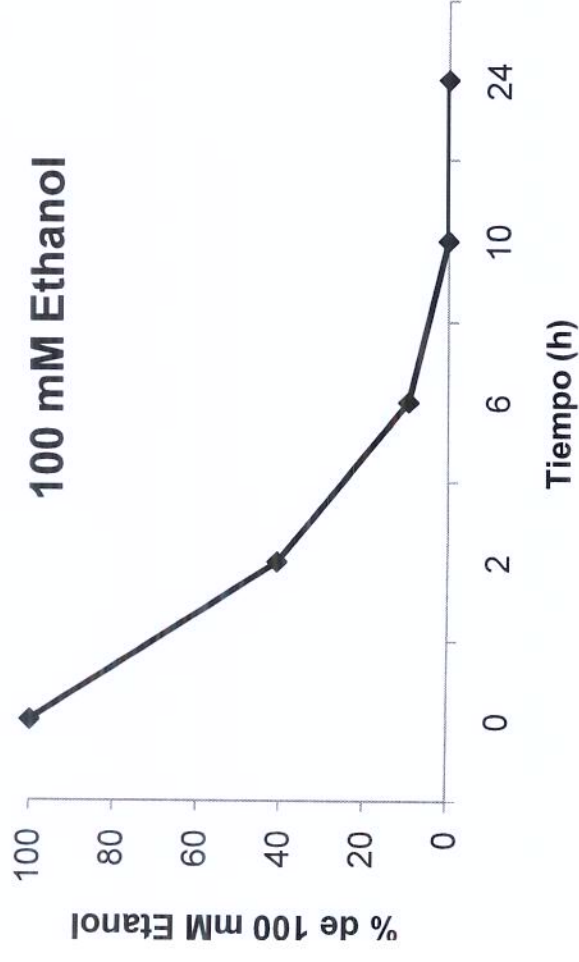
Curva de crecimiento a 7 días en medio sin Insulina (SFHE)

Sistema Ziploc

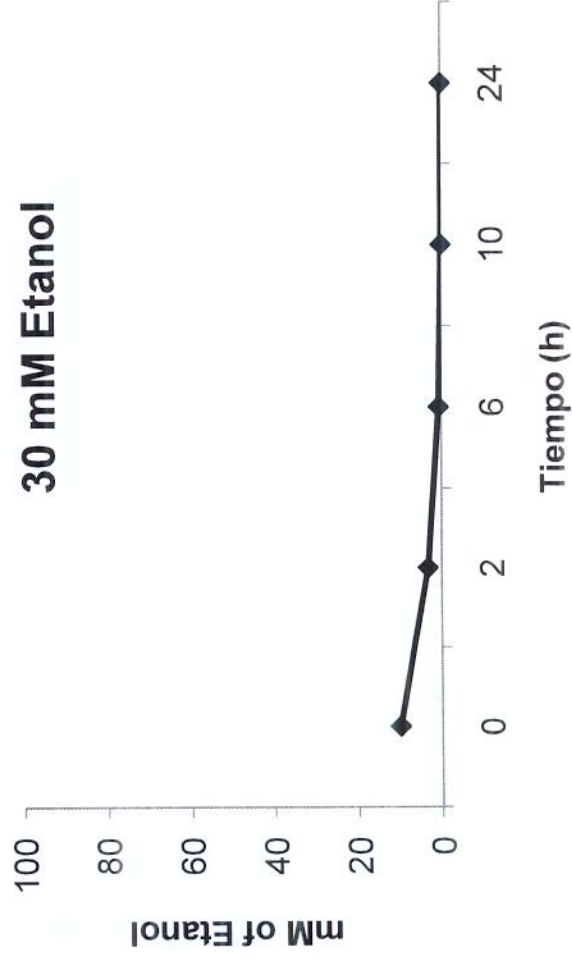
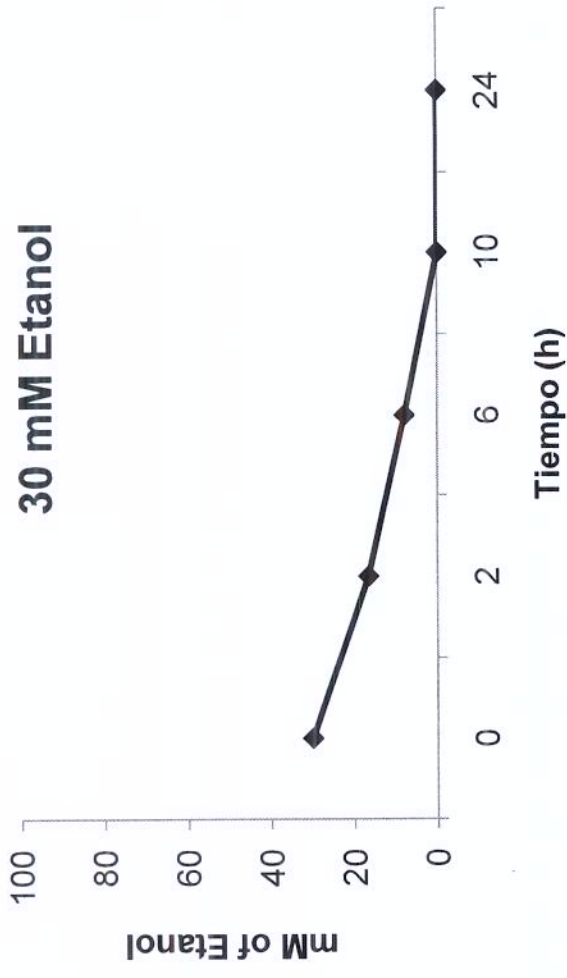
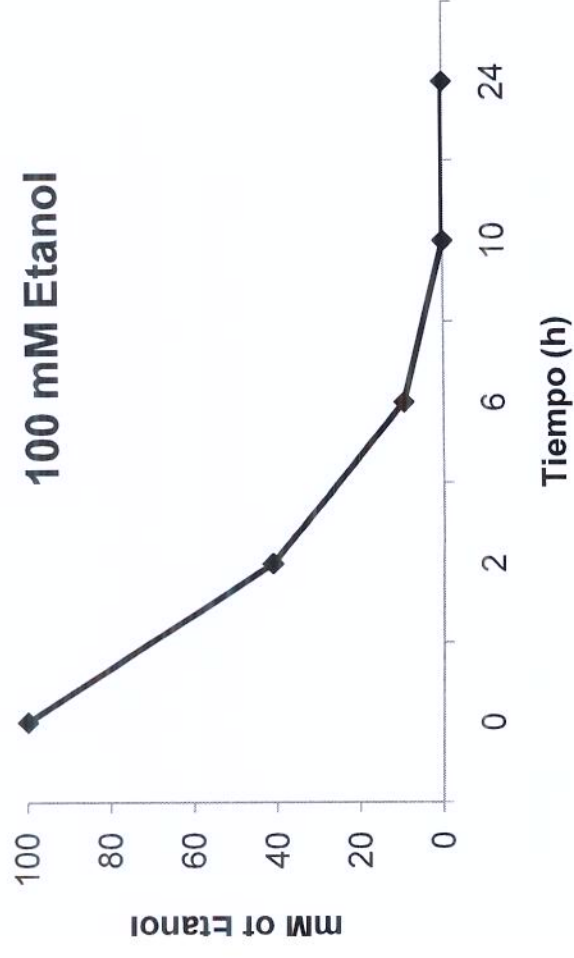


cada punto representa el promedio de dos experimentos por triplicado.

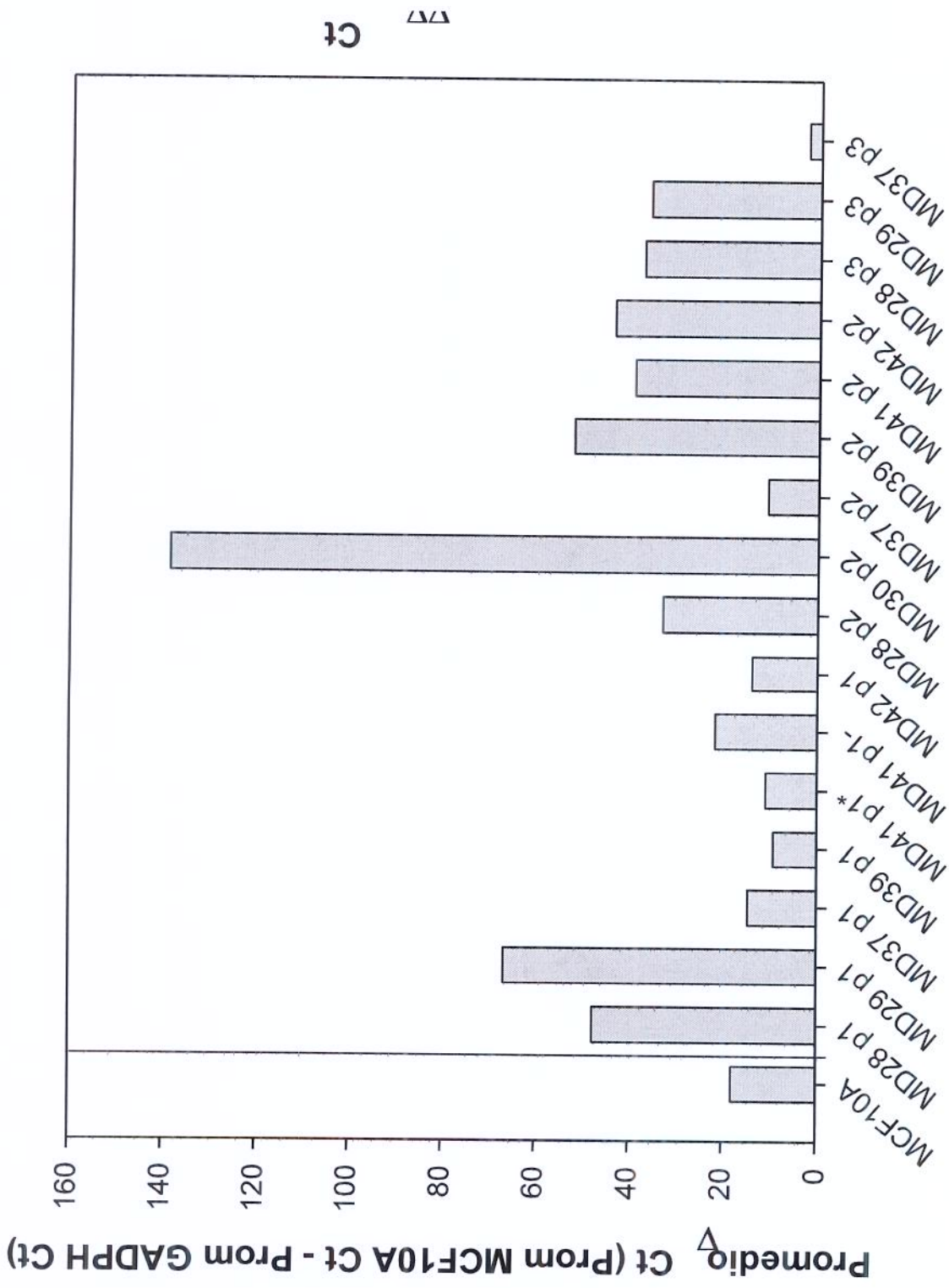
Cuantificación de ethanol en medio de cultivo (Protocolo basado en ADH/NAD)



Cuantificación de ethanol en medio de cultivo (Protocolo basado en ADH/NAD)

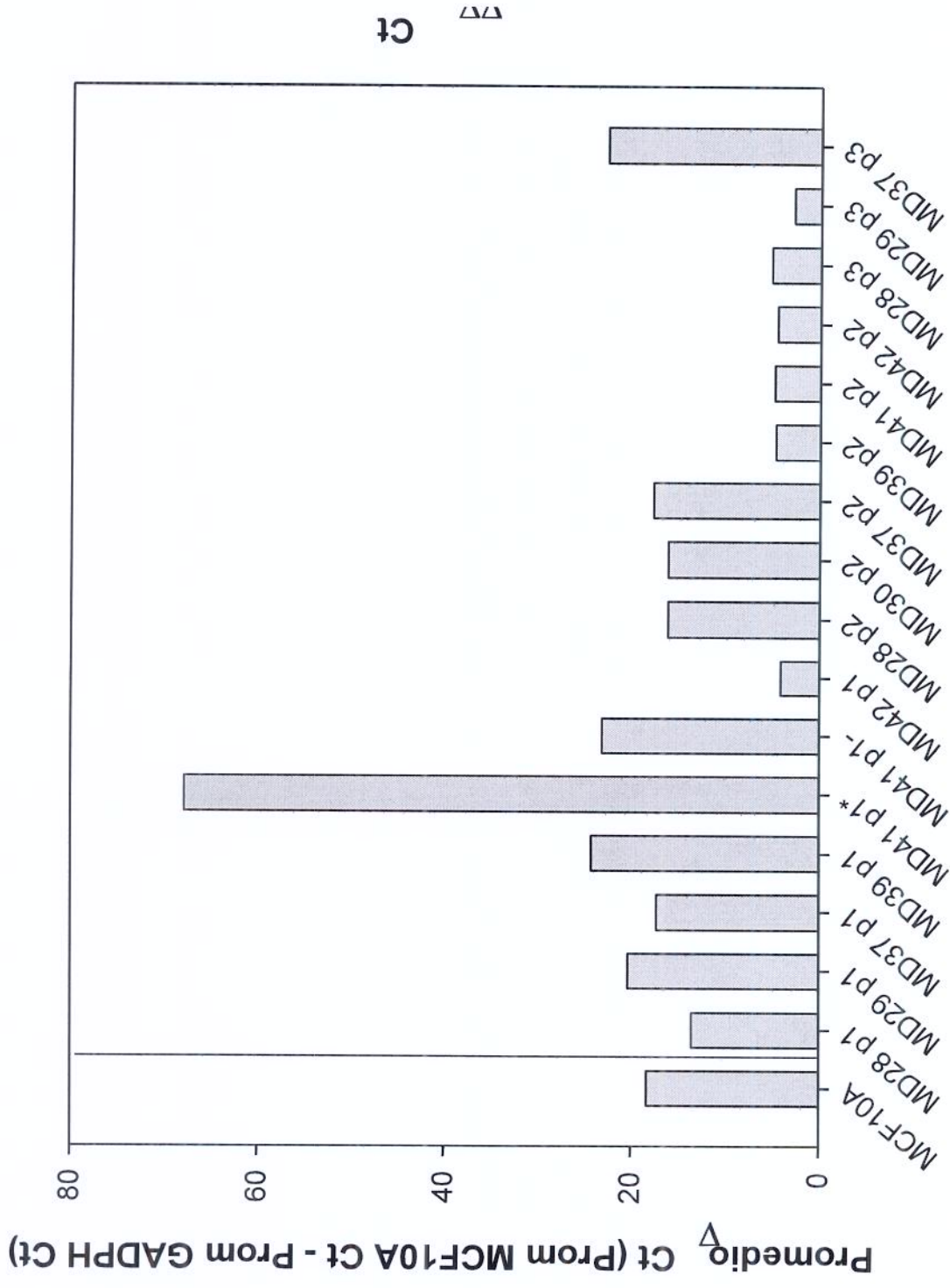


Niveles de expresión de RNAm de Aldehído deshidrogenasa 2 (ALDH2) en células MCF-10A y células epiteliales mamarias humanas (HMEC)



Datos normalizados en base a GAPDH, el cual fue empleado como control de RT-PCR

Niveles de expresión de RNAm del Citocromo P450 2E1 (CYP2E1) en células MCF-10A y células epiteliales mamarias humanas (HMEC)



Datos normalizados en base a GAPDH, el cual fue empleado como control de RT-PCR

Determinación de estrés oxidativo en células epiteliales mamarias humanas (cultivos primarios) mediante el método fluorométrico con DFC

MD28 p2 (Controles)



Medio



0.1%
DMSO



1 μM
1,6 BPQ



200 μM
H₂O₂

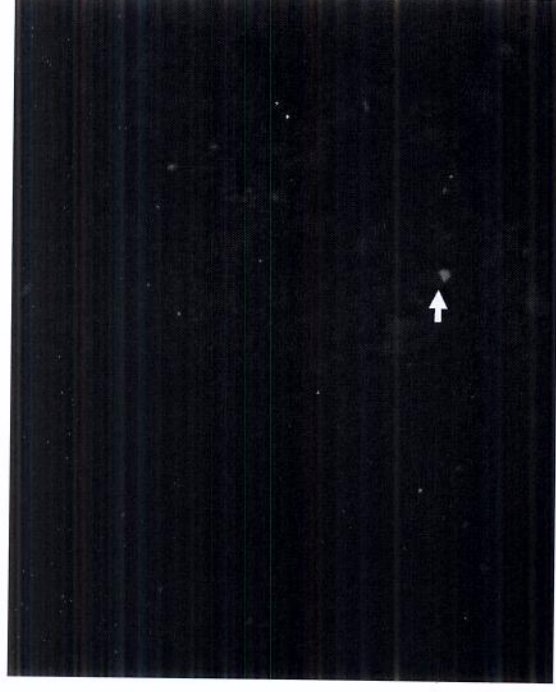
Las flechas indican las células fluorescentes positivas

Determinación de estrés oxidativo en células epiteliales mamarias humanas (cultivos primarios) mediante el método fluorométrico con DFC

MD28 p2 (tratadas con etanol-2h)



10mM



30mM



100mM



1M

Las flechas indican las células fluorescentes positivas

Determinación de estrés oxidativo en células epiteliales mamarias humanas (cultivos primarios) mediante el método fluorométrico con DFC

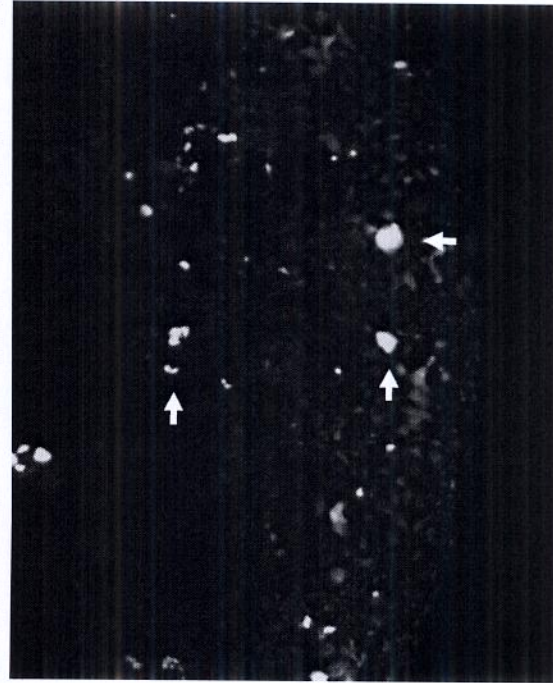
MD29 p2 (Controles)



Medio



**0.1%
DMSO**



**1 μM
1,6 BPQ**



**200 μM
H₂O₂**

Las flechas indican las células fluorescente positivas

Determinación de estrés oxidativo en células epiteliales mamarias humanas (cultivos primarios) mediante el método fluorométrico con DFC

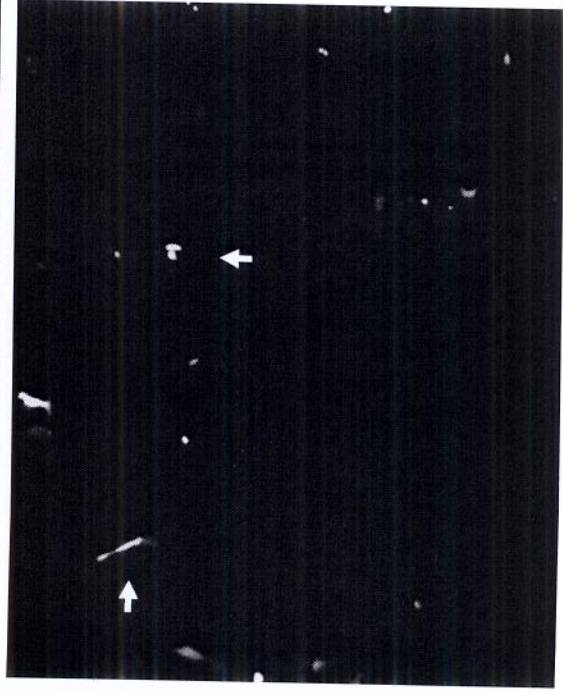
MD29 p2 (tratadas con etanol-2h)



10mM



30mM



100mM



1M

s flechas indican las células fluorescente positivas

Determinación de estrés oxidativo en células epiteliales mamarias humanas (cultivos primarios) mediante el método fluorométrico con DFC

MD37 p2 (Controles)



Medio
*



**0.1%
DMSO**
*



**1 μM
1,6 BPQ**



**200 μM
H₂O₂**

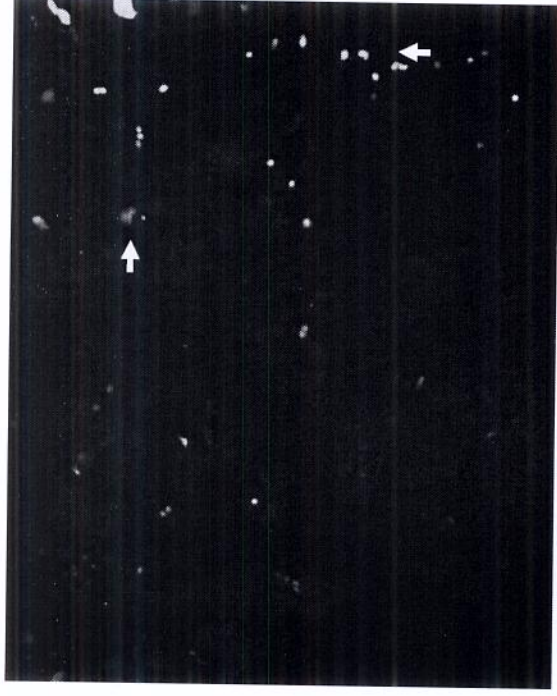
s flechas indican las células fluorescente positivas

Determinación de estrés oxidativo en células epiteliales mamarias humanas (cultivos primarios) mediante el método fluorométrico con DFC

MD37 p2 (tratadas con etanol-2h)



10mM



30mM



100mM



1M

s flechas indican las células fluorescente positivas

Determinación de estrés oxidativo en células epiteliales mamarias humanas (cultivos primarios) mediante el método fluorométrico con DFC

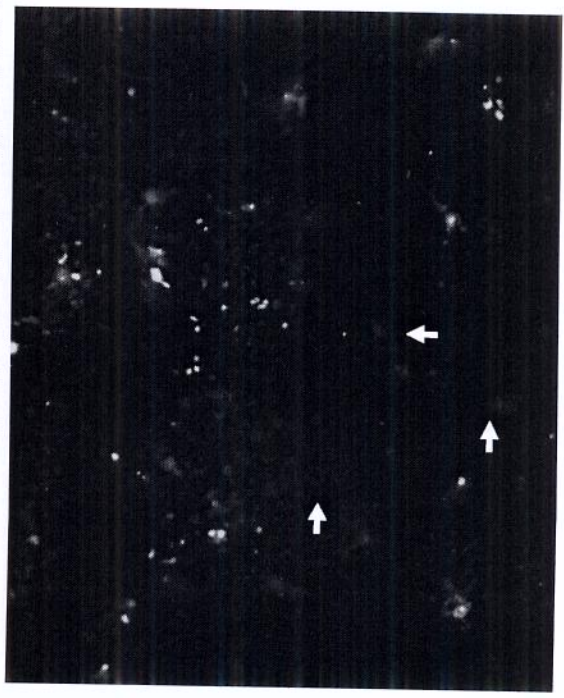
MD41 p2 (Controles)



Medio



0.1%
DMSO



1 μM
1,6 BPQ

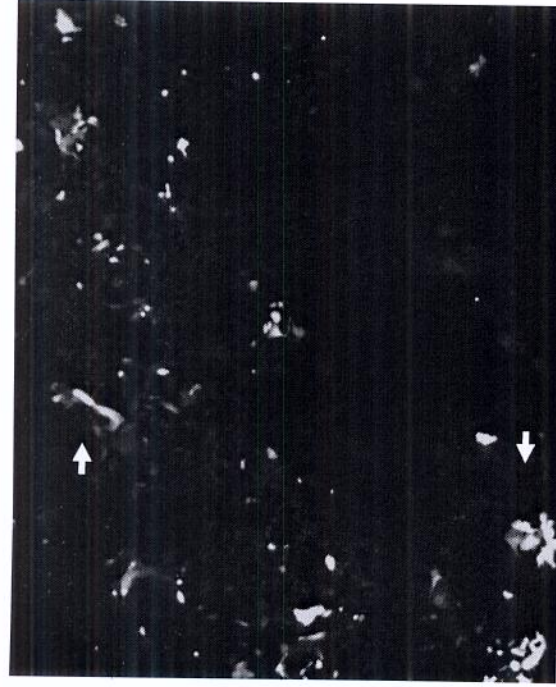


200 μM
H₂O₂

s flechas indican las células fluorescente positivas

Determinación de estrés oxidativo en células epiteliales mamarias humanas (cultivos primarios) mediante el método fluorométrico con DFC

MD41 p2 (tratadas con etanol-2h)



10mM



30mM



100mM



1M

Las flechas indican las células fluorescentes positivas

Determinación de estrés oxidativo en células epiteliales mamarias humanas (cultivos primarios) mediante el método fluorométrico con DFC

MD28 p3 (Controles)



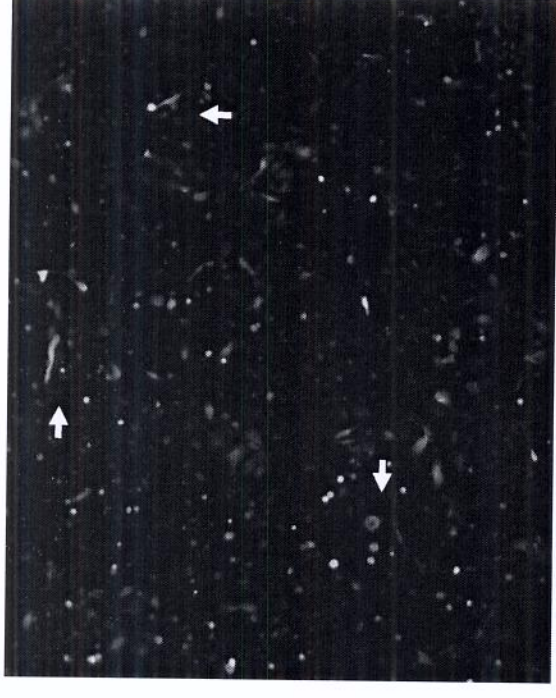
Las flechas indican las células fluorescentes positivas

Determinación de estrés oxidativo en células epiteliales mamarias humanas (cultivos primarios) mediante el método fluorométrico con DFC

MD28 p3 (tratadas con etanol-4h)



10mM



30mM



100mM



1M

Las flechas indican las células fluorescentes positivas

Determinación de estrés oxidativo en células epiteliales mamarias humanas (cultivos primarios) mediante el método fluorométrico con DFC

MD29 p3 (Controles)



Medio



0.1%
DMSO



1 μM
1,6 BPQ



200 μM
H₂O₂

s flechas indican las células fluorescente positivas

Determinación de estrés oxidativo en células epiteliales mamarias humanas (cultivos primarios) mediante el método fluorométrico con DFC

MD29 p3 (tratadas con etanol-4h)



10mM



30mM



100mM



1M

Las flechas indican las células fluorescentes positivas

Determinación de estrés oxidativo en células epiteliales mamarias humanas (cultivos primarios) mediante el método fluorométrico con DFC

MD37 p3 (Controles)



Medio



0.1%
DMSO



1 μM
1,6 BPQ



200 μM
H₂O₂

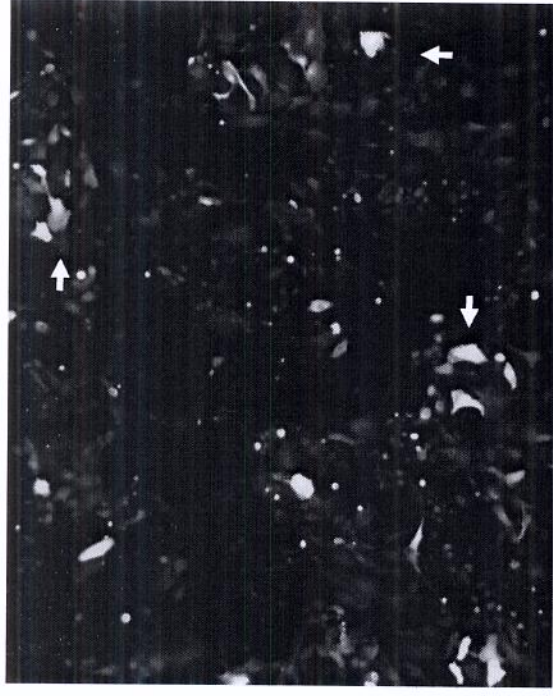
Las flechas indican las células fluorescentes positivas

Determinación de estrés oxidativo en células epiteliales mamarias humanas (cultivos primarios) mediante el método fluorométrico con DFC

MD37 p3 (tratadas con etanol-4h)



10mM



30mM



100mM



1M

Las flechas indican las células fluorescentes positivas

CONCLUSIONES PRELIMINARES

1. El etanol no mostró ningún efecto sobre la proliferación celular en la línea celular MCF-10A en ninguna de las condiciones de cultivo empleadas.
2. El tratamiento conjunto etanol – 1,6 BPQ no mostró ningún efecto sobre la proliferación celular en las células MCF-10A.
3. La inhibición de la enzima ALDH mediante el tratamiento con disulfiram (1 y 3 μ M) no modificó la proliferación celular de las células MCF-10A co-tratadas con etanol y disulfiram.
4. La cuantificación del etanol en medio de cultivo mostró que después de 6 horas de incubación, cerca del 100%, independientemente de la concentración inicial, se ha evaporado del medio.

CONCLUSIONES PRELIMINARES

5. Las células MCF-10A, expresan las enzimas: ADH clase I, ALDH y CYP2E1.
 - a. ADH1B confirmada por RT-PCR
 - b. ALDH2 confirmada por RT-PCR
6. Las células epiteliales mamarias humanas (HMEC's) tienen diferentes niveles de expresión de las enzimas ADH clase I, ALDH y CYP2E1; comparadas con las células MCF-10A.
7. El tratamiento con etanol aparentemente no modifica el estrés oxidativo en las HMEC's bajo las condiciones ensayadas.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	2009		2010			
	Nov- Dic		Ene- Feb	Mzo- Abr	May- Jun	Jul -Ago
Ensayos de proliferación celular con esquema de tratamiento con etanol cada 6 horas.						
Caracterización de HME'c con alta, media y baja expresión de CYP2E1						
Determinación del estrés oxidativo en HME'c diferentes niveles de expresión de CYP2E1						
Identificación de ADH, ALDH y CYP2E1 en HME'c						
Examen de candidatura al Doctorado						
Redacción de artículo científico/Publicación						
Análisis de resultados						
Redacción de tesis						
Tramités de titulación						

Programa de Apoyo al Desarrollo de la Educación Superior (PADES)

Proyecto:

“Cooperación e intercambio académico en las áreas de Ciencias e Ingeniería y Ciencias de la Salud para impulsar la internacionalización de los posgrados”

Alumna:

Erika Yesenia Ávila Melgar

Nota: La mensajería con el documento original está en tránsito y aún no se entrega en la UAEM

ANEXO 6

EVIDENCIAS ACADÉMICAS

Programa de Apoyo al Desarrollo de la
Educación Superior (PADES)

Proyecto:

“Cooperación e intercambio académico en las áreas de Ciencias e Ingeniería y Ciencias de la Salud para impulsar la internacionalización de los posgrados”

Alumno:

Erick Ayala Calvillo

Programa Educativo:

Doctorado en Farmacia

Estancia:

Centro de Investigación Príncipe
Felipe, Valencia España



PRINCIPE FELIPE
CENTRO DE INVESTIGACIÓN

ACUERDO DE COLABORACIÓN INDIVIDUAL DE CARÁCTER VOLUNTARIO SUSCRITO ENTRE
D. ERICK AYALA CALVILLO Y LA FUNDACIÓN DE LA COMUNIDAD VALENCIANA CENTRO
DE INVESTIGACIÓN PRINCIPE FELIPE (CIPF)

En Valencia a 30 de noviembre de 2009

REUNIDOS

DE UNA PARTE, el Excmo. Sr. D. Rubén Moreno Palanques, Director General de la Fundación de la Comunidad Valenciana Centro de Investigación Principi Felipe (en adelante CIPF), y D^a. M^a. José Feltrer Sanmartín, Gerente del CIPF, actuando en nombre y representación de este Organismo, en virtud de las atribuciones que tienen conferidas en escritura autorizada ante el Notario del Ilustre Colegio de Valencia, Dⁿ. Salvador Alborch Domínguez, el día 31 de enero de 2003, con el número 327 de su Protocolo.

DE OTRA PARTE, D. ERICK AYALA CALVILLO, mayor de edad, con nacionalidad mexicana y pasaporte n^o. G03709666 (en adelante, el colaborador voluntario), quien actúa en su propio nombre y derecho.

Reconociéndose ambas partes la capacidad legal para obligarse

MANIFIESTAN

- I. Que CIPF es una Fundación sin ánimo de lucro cuyo fin básico es la concepción, producción, promoción, difusión y aplicación de conocimientos científicos y tecnológicos del área de las biociencias, mediante la realización de actividades sistemáticas de investigación y desarrollo experimental.
- II. Que D. ERICK AYALA CALVILLO se encuentra interesado en COLABORAR VOLUNTARIAMENTE con el CIPF con fines formativos mediante su participación en un proyecto de investigación del Laboratorio de Biología Celular y Molecular del CIPF, centrándose su actividad en la actualización de conocimientos en la biología del cáncer y adquirir y conocer nuevas habilidades metodológicas, bajo la supervisión del responsable del laboratorio, el Dr. Jaime Font de Mora.
- III. Ambas partes suscriben el presente acuerdo que viene a recoger las condiciones básicas en las que la colaboradora desarrollará sus actividades en CIPF con base en las siguientes

ESTIPULACIONES

PRIMERA. - El objeto del presente acuerdo es el establecimiento de las condiciones que regularán la colaboración voluntaria de D. ERICK AYALA CALVILLO con el Laboratorio de Biología Celular y Molecular del CIPF.

SEGUNDA. - La colaboración voluntaria objeto del presente acuerdo se extenderá desde la firma del presente acuerdo individual hasta el 18 de diciembre de 2009.

TERCERA. - Los resultados que se obtengan como consecuencia de la investigación desarrollada en el marco del presente acuerdo serán propiedad del CIPF.

D. ERICK AYALA CALVILLO, Mayor de edad, con nacionalidad mexicana y pasaporte n.º G03709666 (en adelante, el colaborador voluntario), quien actúa en su propio nombre y derecho.

Ayala Calvillo Eric

[Signature]

[Signature]

[Signature]

DECIMOTERCERA.- Será motivo de extinción del presente acuerdo el incumplimiento de las estipulaciones pactadas. En particular, el incumplimiento de normativa interna del CIPF o cualquier conducta que comprometa la seguridad o que altere el buen funcionamiento del Centro posibilitará la interrupción de la colaboración voluntaria por parte del CIPF. Asimismo, será motivo de extinción del presente acuerdo la denuncia unilateral por cualquiera de las partes, en cuyo caso, el plazo para que la denuncia produzca como efecto la extinción del acuerdo, queda establecido en quince días naturales. En todo caso, la vigencia de las cláusulas tercera y cuarta del presente acuerdo de colaboración voluntaria subsistirá no obstante la terminación del mismo.

DECIMOCUARTA.- En todo lo no regulado en el presente acuerdo de colaboración, y en cuanto no contradiga o se oponga al mismo, se estará, como régimen supletorio, a lo dispuesto en la Ley valenciana 4/2001, de 19 de junio, del Voluntariado.

Y en prueba de conformidad, todas las partes firman el presente acuerdo por duplicado *al margen en todas sus hojas y al final* del mismo en la fecha y lugar expresados en el encabezamiento.

CENTRO DE INVESTIGACIÓN PRÍNCIPE FELIPE

D. RUBÉN MORENO PALANQUES
Director General



PRINCIPE FELIPE
CENTRO DE INVESTIGACION
www.cipf.es

D. M^º. JOSÉ FELTRER SANMARTÍN
Gerente

COLABORADOR VOLUNTARIO

RESPONSABLE DEL LABORATORIO

D. ERICK AYALA CALVILLO

D. JAIME FONT DE MORA

ANEXO 8

EVIDENCIAS ACADÉMICAS

Programa de Apoyo al Desarrollo de la
Educación Superior (PADES)

Proyecto:

“Cooperación e intercambio académico en las áreas de Ciencias e Ingeniería y Ciencias de la Salud para impulsar la internacionalización de los posgrados”

Alumno:

Juárez Pérez Fredy

Programa Educativo:

Doctorado en Ingeniería y Ciencias
Aplicadas

Estancia:

Universidad de Oviedo en España



CENTRO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL
Grupo de Investigación en Tecnologías de la Información

Campus de Viesques s/n, 33204 Gijón – Asturias, España. Tel: +34 98518 2451, +34 98518 2563, Fax: +34 98518 198. I.S.05 Sede Departamental

Colonia de Hormigas en Ambiente Grid para Talleres de Flujo Flexible en un Sistema de Estados de Producción en Serie

Calendario de actividades.

Actividad	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril
Estudio del modelo matemático de Talleres de Manufactura con Flujo Flexible (TMFF) en Sistemas de Estados de Producción en Serie.	■				
Estudio y pruebas con heurísticas de búsqueda local usando diversas funciones de vecindad aplicadas a modelos de grafo de TMFF.		■	■	■	
Definición y diseño de paralelización del algoritmo genético con colonia de hormigas.				■	■
Escritura de un artículo					■

ACTIVIDADES REALIZADAS 3 AL 15 DE DICIEMBRE DEL 2009

- Análisis del problema de Flexible Flow Shop para el problema de asignación de recursos en talleres de flujo flexible con sistema de estados en serie.
- Análisis de las restricciones (bloqueo, setup times y tiempos de inactividad)
- Modelo de programación lineal entera para el problema de calendarización de recursos en talleres de flujo flexible con sistema de estados en serie.
- Modelo de programación lineal entera para el problema de máquinas paralelas no relacionadas
- Análisis del modelo de grafos bipartitos.
- Análisis de la estrategia general de solución (modelo, método, plataforma, aplicación)
- Análisis de la implementación del Algoritmo de SA en paralelo
- Análisis de los resultados experimentales en ejecuciones secuenciales y paralelas
- Análisis de los algoritmos de optimización por colonia de hormigas
- Elaboración del programa de trabajo para la segunda etapa de la investigación.

LOGROS ALCANZADOS

El centro de Inteligencia Artificial es un centro de excelencia de la Universidad de Oviedo en España, el objetivo de la estancia es conocer los últimos avances en la frontera del conocimiento de mi tema de tesis denominado “**Colonia de Hormigas en Ambiente Grid para Talleres de Flujo Flexible de Trabajos en un Sistema de Estados en Serie**”. Los logros alcanzados se resumen a continuación.

- Se obtuvo una retroalimentación de lo avances obtenidos en México.
- Se realizó una Investigación más profunda y un estudio más detallado del modelo matemático.
- Se estructuró un acotamiento del tema más adhoc a las metas fijadas de terminación del doctorado en tiempo forma.
- Se realizó un estudio de algoritmos de optimización por colonia de hormigas
- Se realizó un estudio de estrategias de paralelización por colonia de hormigas
- Se llevo a cabo experimentación secuencial y paralela con colonia de hormigas sobre cluster y grid computing.

CORRESPONDENCIA DEL DESARROLLO DEL PROYECTO CON LOS OBJETIVOS Y METAS

El desarrollo del proyecto conllevara al diseño de algoritmos de optimización combinatoria para el tratamiento del problema de calendarización de recursos en talleres de flujo flexible con la técnica denominada “ant colony optimization”, y permitirá la paralelización de algoritmos con memoria distribuida y compartida.

Así mismo se espera a corto plazo obtener resultados en el diseño y resultados experimentales de un algoritmo paralelizado optimizado para ejecutarse sobre clusters de alto rendimiento y Grid que encuentre soluciones óptimas aproximadas a instancias grandes para el problema de calendarización de recursos en talleres de flujo flexible con sistemas de estados de producción en serie que arroje mejores cotas que las reportadas por la literatura existente.

REPERCUSION E INCIDENCIA DEL PROYECTO EN LA FORMACION DEL ESTUDIANTE

El estudio y búsqueda de soluciones a problemas de asignación de recursos en talleres de manufactura de flujo flexible con sistemas de estados en serie, es de especial interés que pueda ser aplicado a la industria de la manufactura, es por eso que los esfuerzos se han enfocado en este tipo de problemas debido a la dureza que presenta el buscar soluciones óptimas, además de la frecuencia con que se presenta en la industria.

Las soluciones eficientes y eficaces que se logren obtener a partir de modelos teóricos permitirán un acercamiento más simple al estudio de modelos reales que permitan a la industria incrementar su desarrollo y competitividad.

Con estos resultados se espera la publicación de un artículo a partir de los resultados experimentales.

ACTIVIDADES EXTRAPROGRAMADAS REALIZADAS

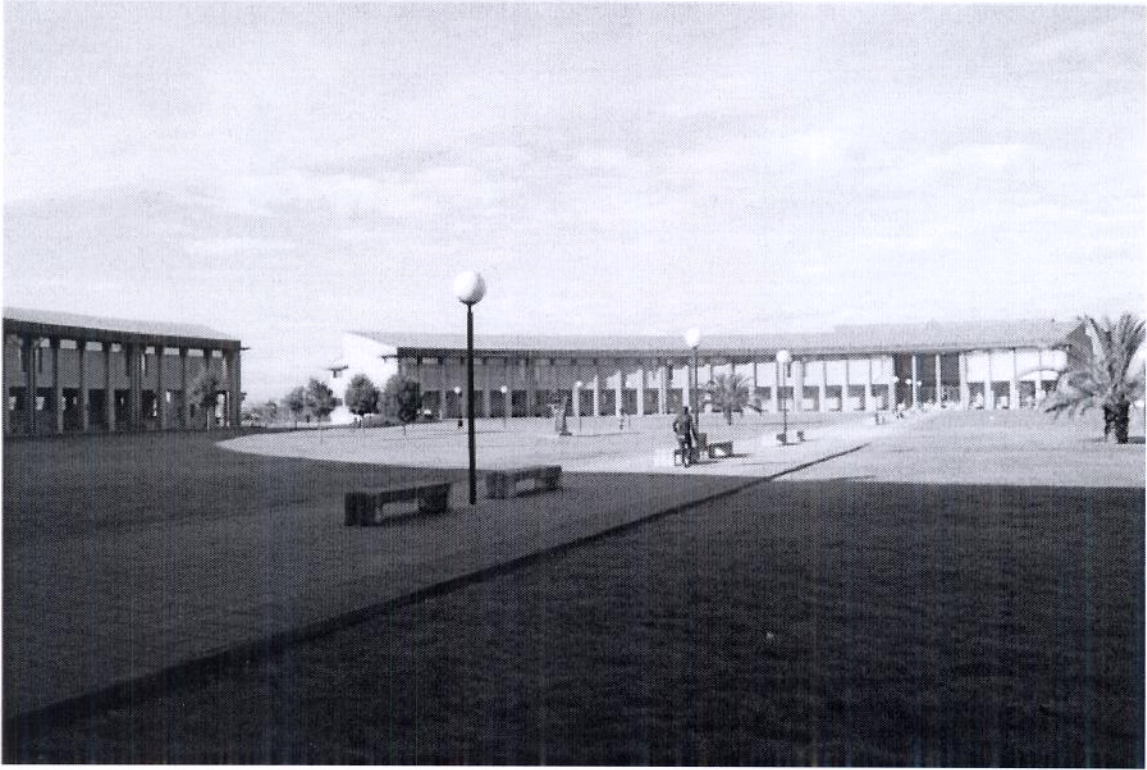
Impartición de un seminario a cerca de paralelización del algoritmo de Templado Simulado paralelizado para cluster y grid de alto rendimiento, su análisis por parte de los catedráticos del Centro de Inteligencia Artificial y Doctorantes de este Centro.

También se realizo una visita guiada por la Escuela Politécnica Superior de Ingeniería de Gijón.

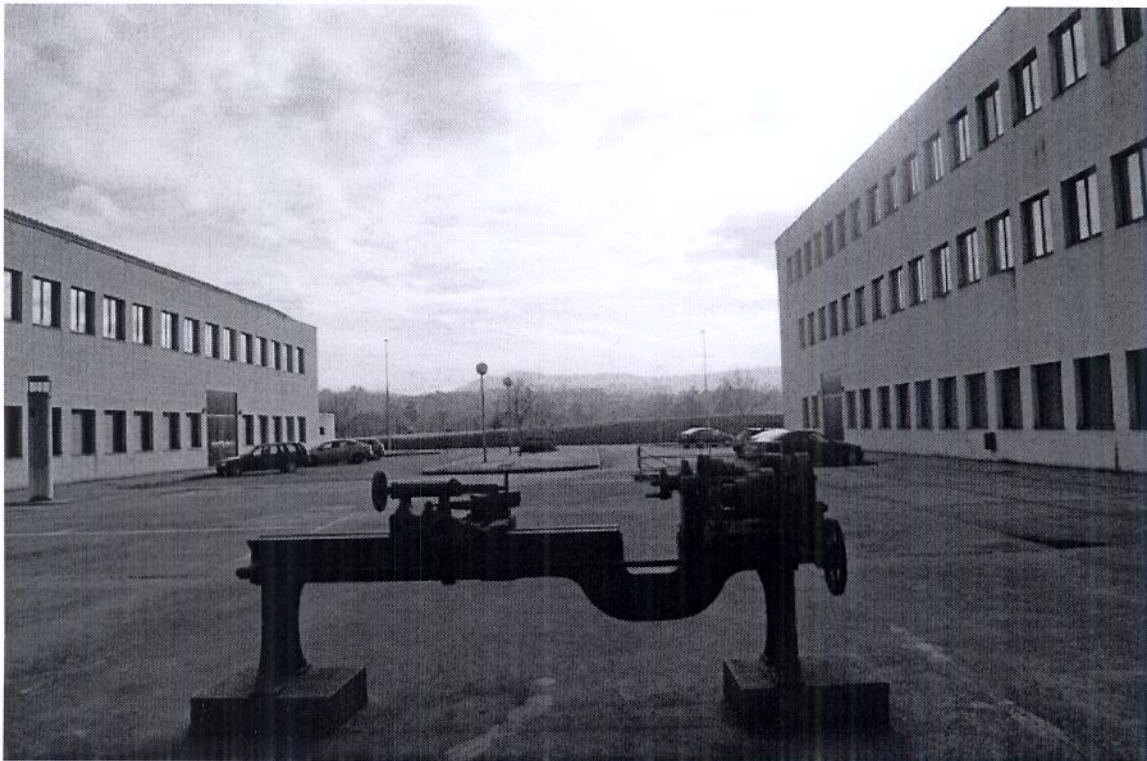
FOTOS



Universidad de Oviedo, Escuela Superior de Ingenieros de Gijón



Campus Vista 1



Campus Vista 2



Campus Vista 4

Algoritmo de Recocido Simulado Secuencial y Paralelizado con Memoria Distribuida para el Problema de Máquinas Paralelas no Relacionadas Ponderadas

Marco Antonio Cruz-Chávez¹, Fredy Juárez-Pérez¹, José Crispin Zavala-Díaz², Erika Yesenia Ávila-Melgar¹

¹Centro de Investigación en Ingeniería y Ciencias Aplicadas – UAEM
Facultad de Contaduría, Administración e Informática - UAEM
Avenida Universidad 1001. Col. Chamilpa, C.P. 62209. Cuernavaca, Morelos, México.
{mcruz, juarezfredy, crispin_zavala, erikay}@uaem.mx

Resumen. En este artículo se comparan dos soluciones para el problema de máquinas paralelas no relacionadas con el objetivo de minimizar el tiempo total de termino ponderado ($\sum_k C_i$). Se aplica Recocido Simulado clásico secuencial y paralelizado con memoria distribuida sobre un cluster de alto rendimiento. El problema es modelado como un problema de Emparejamiento Bipartita Ponderado. Se presentan resultados experimentales con Benchmarks y se evalúa la eficiencia y eficacia de los Algoritmos. Los resultados demuestran que el Algoritmo de Recocido Simulado paralelo tiene un mejor desempeño sobre el Recocido Clásico Secuencial debido a que disminuye drásticamente los tiempos de procesamiento. Ambos Soluciones presentan un alto desempeño, debido a que para todas las pruebas siempre encuentran el óptimo.

Palabras Clave. Recocido Simulado, Problema de Máquinas Paralelas no Relacionadas, Programación Lineal Entera, Emparejamiento Bipartita Ponderado, Interfase de Pase de Mensajes, Speedup.

1. Introducción

El problema general de secuenciado de n trabajos sobre m máquinas paralelas no relacionadas sin interrupciones es clasificado como un problema de tipo NP-Completo [2]. Los investigadores se han enfocado en este tipo de problemas debido a la dureza que el problema representa cuando se busca la solución óptima, además de ser de especial interés que pueda ser aplicado a la industria de la manufactura. Muchas investigaciones se han hecho en la búsqueda de algoritmos que resuelvan el problema. En [7], el modelo PMPNR (acrónimo de Problema de Máquinas Paralelas no Relacionadas) ha sido usado para

resolver problemas de transporte resolviéndolo con algoritmos de aproximación, demostrando un mejor rendimiento que los obtenidos mediante formulaciones de programación lineal entera. En [8], una búsqueda es realizada para buscar el total de retrasos ponderados, en el se propone el uso de un algoritmo con colonia de hormigas, el cual incorpora un operador de transferencia genética en la búsqueda local, añadiendo un excelente desempeño al algoritmo. En [9], Se presenta un método eficiente para optimizar el total de retrasos ponderados, aplicando colonia de hormigas y usando rutas de feromonas artificiales e información de la heurística, se obtiene una optimización aproximada. En [10], Se toman en cuenta los tiempos de iniciado para minimizar el número total de trabajos retrasados ponderados aplicando un algoritmo de búsqueda local interactiva. En [11], el problema es simplificado en un problema de asignación con el objetivo de reducir los tiempos de iniciado requeridos para intercambiar la producción de un tipo de producto a otro. Un algoritmo Branch and Bound es usado. En [12], se presenta un algoritmo cuello de botella, con este algoritmo el cuello de botella es identificado y la calendarización del cuello de botella es construida. Es usado para elaborar calendarizaciones con páginas de retraso que son usadas en la asignación de trabajos entre los intervalos identificados como cuellos de botella. En [13], se describe una aplicación enfocada en el análisis de una línea de soporte de procesos automática para un centro de computación, las actividades de consultas en línea del centro es modelado como un grupo de máquinas paralelas no relacionadas, así los usuarios tienen procesos como aplicaciones de ayuda en línea a los cuales llega una lluvia de trabajos. Un índice automático de Procesamiento de Lenguaje Natural es aplicado a cada trabajo en el sentido de estimar los tiempos de procesamiento dependiente de una máquina respectiva. En [14], un algoritmo de redondeo es desarrollado para buscar una calendarización en máquinas paralelas no relacionadas; este algoritmo trabaja con modelos de programación lineal, programación cuadrática y programación convexa extendida de una calendarización para optimizar el Makespan.

En el presente trabajo se muestran dos soluciones al modelo de Programación Lineal Entera ponderado (PLE) de máquinas paralelas no relacionadas mostrado en [3]. El estudio de máquinas paralelas no relacionadas es muy importante debido a que es muy frecuente en la industria. La solución eficiente y efectiva de modelos teóricos hace una aproximación simple al estudio de modelos reales que permiten a la industria de la manufactura incrementar su desarrollo y competitividad. En este trabajo se presentan dos soluciones al PMPNR usando un algoritmo de Recocido Simulado clásico secuencial y un algoritmo de Recocido Simulado paralelo con memoria distribuida ejecutado sobre un cluster de alto rendimiento para resolverlo como un problema de Emparejamiento Bipartita Ponderado.

El artículo se divide en las siguientes secciones: La sección 1 presenta la introducción del problema y menciona algunas investigaciones hechas por la comunidad científica. La sección 2 describe el modelo de programación lineal entera para el problema PMPNR. La sección 3 explica el modelo de grafos bipartita que es usado por el algoritmo de Recocido Simulado clásico y paralelo. La sección 5 reporta la metodología de solución aplicando Recocido Simulado. La sección 6 describe el escenario de pruebas, la sección 7 muestra los resultados experimentales y la sección 8 refiere a las conclusiones.

2. Modelo de Programación Lineal Entera Ponderado.

El problema $Rm \parallel \Sigma kC_j$ [1], es un modelo de tipo NP-complete. Puede ser formulado como un problema de programación lineal entera (PLE) con una estructura especial que hace posible resolver el problema en tiempo polinomial usando un algoritmo determinista. Este modelo PLE modela el problema como un conjunto de máquinas que deben procesar un conjunto de trabajos, cada trabajo requiere una operación para terminar. Cada máquina puede procesar cualquier trabajo uno a la vez. El tiempo de procesamiento de un trabajo depende de la máquina en la cual se procese.

$$\min \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n \sum_{k=1}^n kp_{ij} x_{ikj} \quad (1)$$

Sujeto a:

$$\sum_{i=1}^m \sum_{k=1}^n x_{ikj} \quad j = 1, \dots, n \quad (2)$$

$$\sum_{j=1}^n x_{ikj} \leq 1 \quad \begin{matrix} i = 1, \dots, m, \\ k = 1, \dots, n \end{matrix} \quad (3)$$

$$x_{ikj} \in \{0,1\} \quad \begin{matrix} i = 1, \dots, m, \\ k = 1, \dots, n \end{matrix} \quad (4)$$

El problema PLE presentado en [3] es formulado como sigue: La contribución a la función objetivo en (1) de cada trabajo j , depende de la máquina i donde el trabajo j es procesado, así como de la posición k donde el trabajo es procesado en la máquina i , el conjunto de trabajos que se procesan en la máquina i es ordenado. El trabajo j contribuye en kp_{ij} al valor de la función objetivo. La función objetivo optimiza el tiempo total de termino ponderado (ΣkC_j). En este modelo, la restricción en (4) indica que las variables x toman solo el valor de 0 ó 1. Si $x_{ikj} = 1$, entonces el trabajo j es asignado a la máquina i en la k -th posición. Si $x_{ikj} = 0$, en caso contrario. Las restricciones en (2) aseguran que cada trabajo es

asignado a una sola posición k . Las restricciones en (3) aseguran que cada posición k para cada máquina i es tomado por al menos un trabajo j . Este modelo puede ser mapeado para problemas de transporte [4] si las restricciones del conjunto (4) son reemplazadas por un conjunto de restricciones de valores no negativos, esto es, $x_{ikj} \geq 0$. Esto es importante debido a que con este modelo relajado se obtendrían límites con algoritmos exactos para problemas NP-Completos como el modelo $Rm || Cj$. En el caso del modelo con la presente estructura, la formulación relajada tiene resultados de 0 o 1 para las variables x . De esta manera, es posible usar un algoritmo exacto como el SIMPLEX en el sentido de tener una solución para el modelo sin necesidad de relajar las restricciones en (4).

3. Modelo de Grafos Bipartita.

Un caso especial del problema de transporte es el PEBP (acrónimo de Problema de Emparejamiento Bipartita Ponderado). El modelo $Rm || \sum k C_j$ para la estructura definida en el modelo de PLE en la sección 2 puede ser representado como PEBP [3]. La figura 1 presenta una instancia de $n=3$ trabajos y $m=2$ máquinas para el problema $Rm || \sum k C_j$ usando un grafo bipartita. El grafo esta compuesto de n trabajos en la parte superior y mn posiciones en la parte inferior. Las mn posiciones se dan en pares (i,k) donde i es la máquina asignada para procesar el trabajo j y k es la posición dentro de la cola de la máquina i , donde cada máquina i puede procesar a lo más n trabajos. Si el trabajo j que es asignado a la posición ik presenta un costo $k p_{ij}$. El objetivo es determinar la asignación ik para cada trabajo j en el grafo bipartita que tenga el mínimo costo de tiempo total.

La interpretación se da sobre la base de la figura 1 como sigue: Para la máquina $i=1$ el trabajo $j=1$ puede ser procesado en primer lugar (p_{11}), segundo lugar ($2p_{11}$) o en tercer lugar ($3p_{11}$). El trabajo $j=2$ puede ser procesado en primer lugar (p_{12}), segundo lugar ($2p_{12}$) o en tercer lugar ($3p_{12}$). El trabajo $j=3$ puede ser procesado en primer lugar (p_{13}), segundo lugar ($2p_{13}$) o en tercer lugar ($3p_{13}$).

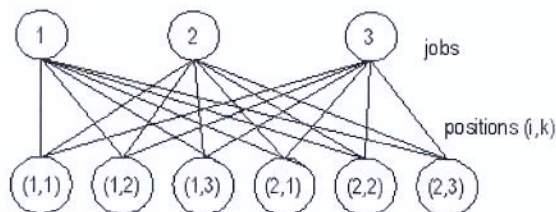


Figura 1. Grafo Bipartita para $\sum k C_j$

El modelo PEBP puede ser solucionado con varias meta-heurísticas. La siguiente es una meta-heurística de Recocido Simulado mediante la cual se obtiene la solución de este artículo.

4. Algoritmo de Recocido Simulado.

Los fundamentos de la meta heurística denominada RS (acrónimo de Recocido Simulado) fueron introducidos por Kirkpatrick [5]. Él propuso un método probabilístico de búsqueda local de manera que escapara de los óptimos locales.

El nombre del método proviene de su similitud con el proceso metalúrgico de Recocido lento, con el que se consigue un sólido de mínima entropía. El RS sigue un esquema similar para ayudar a resolver problemas de optimización. La figura 2 muestra el RS usado para este trabajo. El proceso de RS requiere del conocimiento de los siguientes parámetros:

s_0 : Solución inicial del problema.
 T : Parametro de control de RS.
 r : Coeficiente de control. $0 < r < 1$.
 $MCS > 0$: Cadena de Markov (Markov Chain Size).
 C : Función de costo.
 N : Estructura de vecindad.
 $FROZEN$: Criterio de paro. Mínimo valor de T .

```
function SimulatedAnnealing ( )
Begin
   $s := s_0, T = T_0$ 
  Repeat
    cycle := 1 to MCS
      generate new solution,  $s' = N(s)$ 
      if  $C(s') < C(s)$  then  $s := s'$ 
      else
         $d := C(s') - C(s)$ 
        Random  $\rho (0,1)$ 

        if  $\rho \leq e^{-\frac{d}{T}}$  then  $s := s'$ 
      end else
    end cycle
     $T := r T$ 
  Until FROZEN
  return  $C(s)$ 
End
```

Figura 2. Algoritmo de Recocido Simulado.

En la Figura 2, al principio el RS con una temperatura alta T , acepta casi todas las transiciones entre las soluciones. Después T gradualmente disminuye debido al factor r ,

esto hace que la aceptación de movimientos sea cada vez más y más selectiva. Finalmente solo se aceptan aquellos movimientos que mejoren la solución actual. Un movimiento es un vecino s' de s que es obtenido de una estructura de vecindad. El costo de la función C es la función objetivo del problema a resolver y permite la evaluación de la calidad de la solución. La aceptación de los movimientos (nueva solución) es controlada por el algoritmo de Metrópolis que involucra la función de Boltzmann. En cada ciclo de T , Metrópolis repite MCS ciclos. Para los diferentes valores de T los cuales pasan a través de una secuencia de enfriamiento, un proceso explora las mejores soluciones. El criterio de paro es considerado por FROZEN el cual es un valor mínimo al cual T llega y es controlado por r .

5. Metodología de Solución.

Para solucionar el problema $Rm \mid \mid \Sigma kC_j$ usando programación paralela con memoria distribuida, la siguiente metodología es propuesta basado en el grafo bipartita (Figura 1) y consiste en los siguientes pasos:

1. Representación simbólica del grafo bipartita.
2. Determinar la estructura de vecindad que obtenga soluciones factibles.
3. Sintonizar los parámetros de RS. T , r , MCS y $FROZEN$.
4. Aplicar la meta-heurística de RS secuencial y paralelizado.
5. Aplicar mecanismo generador de soluciones.
6. Aplicar mecanismo para recolectar soluciones en el cluster.

5.1. Representación Simbólica.

Para la representación simbólica del grafo bipartita, una estructura de datos unidimensional es usado para representar las mn posiciones que se dan entre las máquinas ($i=0, \dots, m-1$) y las k -ésimas posiciones que un trabajo j ($j=0, \dots, n-1$) puede tomar dentro de una máquina i . Con este estructura tendremos n trabajos calendarizados sobre el arreglo de tamaño mn y tendremos $mn - 1$ posiciones libres hacia donde se pueden mover los trabajos mediante un intercambio aleatorio. Una solución a la instancia presentada en la figura 1 es mostrada en la figura 3 usando la representación simbólica.

La estructura representa $m=2$ máquinas i en serie y $n=3$ trabajos j , lo que da un total de 6 posiciones posibles para los 3 trabajos j . Cada máquina i ocupa tres posiciones para los tres posibles trabajos j , por tanto la estructura representa a las máquinas 0 y 1. Las seis posibles posiciones son referenciadas mediante un índice que va desde la posición 0 hasta

la posición 5. La secuencia va desde $k=0$ hasta $k=2$ para representar las tres posibles posiciones dentro de la cola de la máquina i .

	0		1				machine (i)
1	0	-1	2	-1	-1		job (j)
	0	1	2	3	4	5	array (index)
	0	1	2	0	1	2	sequence (k)

Figura 3. Representación simbólica del problema

La interpretación de la figura 3 se da como sigue: El trabajo $j = 1$ se procesa en primer lugar $k = 0$ en la primera máquina $i = 0$ y con una posición real $indice = 0$. El trabajo $j = 0$ se procesa en segundo lugar $k=1$ en la primera máquina $i = 0$ y con una posición real $indice = 1$ y así sucesivamente. Las posiciones dentro del arreglo que contengan $j = -1$ son posiciones disponibles.

5.2. Mecanismo para Generar Soluciones en RS.

La estructura de vecindad esta basada en la representación simbólica de las posiciones que el grafo bipartita de la figura 1 representa. En este trabajo, se desarrollo un método de búsqueda local en la estructura de vecindad el cual incluye los siguientes pasos:

1. Generación de la calendarización inicial aleatoria.
2. Aplicar mapeo indirecto y directo.
3. Generar mapeo rápido.
4. Cambiar de posición un trabajo hacia una posición libre aleatoria.
5. Intercambiar dos trabajos aleatorios.

Para generar la solución inicial aleatoria, un trabajo j y una máquina i es seleccionada. El trabajo j es posicionado sobre la máquina seleccionada. La figura 4 representa el algoritmo que genera la solución inicial. Un conjunto de trabajos J y un conjunto de máquinas M son usados para calendarizar la solución inicial. Un trabajo j y una máquina i son seleccionados aleatoriamente del conjunto J y M respectivamente. La posición k_i es asignada en la máquina donde no tiene un trabajo asignado (posición libre), entonces el trabajo j es almacenado en el Array (figura 3) en la posición k_i , la posición k_i es actualizada y el trabajo j es eliminado del conjunto J . El procedimiento es repetido mientras J no sea un conjunto vacío.

```
function initial_solution( )
```

```

Begin
   $k = \{k_1=0, \dots, k_{m-1}=0\}$ 
   $M = \{m_1 = 0, \dots, m_m=m-1\}$ 
   $J = \{0, \dots, n-1\}$ 
  Repeat
     $j = \text{random}(J)$ 
     $i = \text{random}(M)$ 
     $\text{Array}[i * n + k_i] = j$ 
     $k_i = k_i + 1$ 
     $J = J - \{j\}$ 
  Until  $j_0 \neq \phi$ 
End

```

Figura 4. Generación de la solución inicial.

El mapeo indirecto busca los elementos ikj a partir de la posición real dentro de la estructura de vecindad, la posición real es obtenida del índice que se utiliza para acceder al Array, las funciones son:

$$j = \text{Array}(\text{index}) \quad (5)$$

$$i = \text{integer_truncate}(\text{index} / n) \quad (6)$$

$$k = \text{operator_module}(\text{index}, n) \quad (7)$$

Por ejemplo en la figura 3, usando (5), para $\text{indice} = 3$ se obtiene el trabajo 2. Con el mismo indice usando (6) se obtiene la máquina 1. Usando (7) la posición $k = 0$ es encontrada.

El mapeo directo encuentra la posición real dentro de la estructura de vecindad denotada por indice a partir de los elementos ikj . Las funciones son:

$$\text{index} = i * j + k \quad (8)$$

En la figura 5 presentamos un mapeo rápido a partir de la representación simbólica (figura 3), que genera una calendarización de trabajos en una estructura de tamaño $2n$.

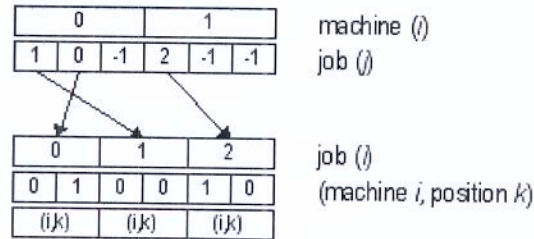


Figura 5. Mapeo rápido

El arreglo corresponde a una calendarización (trabajos, máquinas y posiciones) menor en tamaño que la estructura de vecindad de tamaño mn . Esta estructura permite seleccionar un trabajo aleatoriamente y localizar su posición dentro de la estructura de vecindad en base a las funciones de mapeo descritas anteriormente. Esta estructura aumenta la eficiencia en la búsqueda de una nueva solución debido a que los mapeos directos e indirectos representan la indexación de la estructura de vecindad y agilizan el acceso y modificación de las nuevas soluciones, de la misma manera que lo haría una base de datos indexada. Como se observa en la figura 5 el ordenamiento de la estructura de vecindad es en base al número de máquinas y la estructura de mapeo rápido es en base al número de trabajos.

El movimiento de un trabajo a una posición libre del arreglo genera un vecino. Se selecciona un trabajo de forma aleatoria de la estructura de vecindad usando el mapeo rápido que contiene todos los trabajos calendarizados como se muestra en la figura 6a. Entonces se realiza la operación de transformación descrita en (8), para localizar el índice que apunta a ese trabajo en la estructura de vecindad figura 6b. Paso seguido selecciona una posición dentro de la estructura de vecindad de forma aleatoria que es apuntada por *índice* y representa el lugar hacia donde se moverá el trabajo previamente seleccionado, la figura 6c muestra una posición libre (-1). En la figura 6d se muestra el movimiento del trabajo $j = 0$ de la posición 1 a la posición 4. Por último en base a las operaciones de transformación descritas en (5), (6) y (7), actualizamos las posiciones del trabajo $j = 0$ como se muestra en la figura 6e.

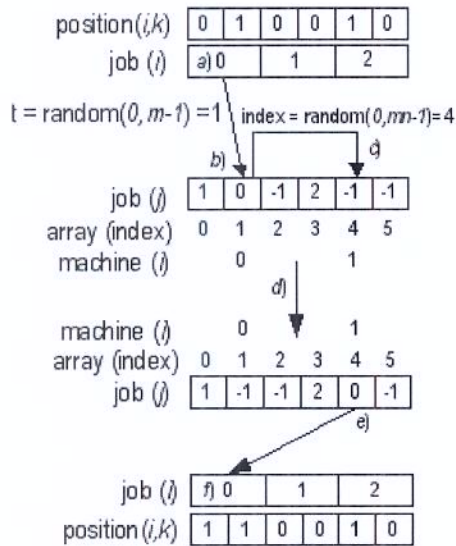


Figura 6. Operación mueve.

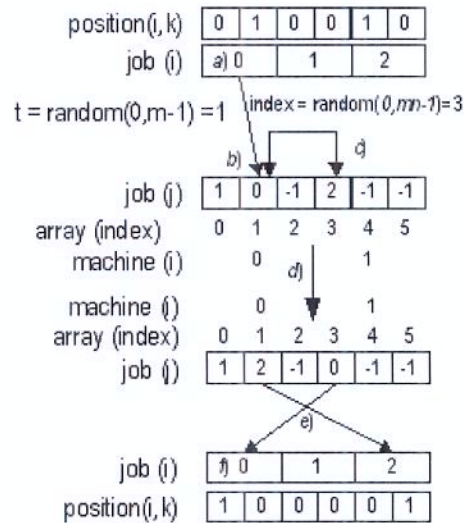


Figura 7. Operación intercambia.

El intercambio de un par de trabajos en la solución genera un nuevo vecino. En la figura 7d se muestra el intercambio de trabajos 0 y 2 contenidos en las posiciones 1 y 3. La selección del par de trabajos es aleatoria y las operaciones de transformación son las mismas aplicadas anteriormente. Finalmente la figura 7e muestra que es necesario actualizar las posiciones de los trabajos 0 y 2 para una correcta referencia.

5.3. Mecanismo para recolectar soluciones en el cluster.

Se desarrolló una modificación al algoritmo de RS para permitir su ejecución en paralelo. Esta modificación consiste en agregar funciones para el pase de mensajes entre el proceso de control (llamado proceso maestro) y los diferentes procesos de los nodos del cluster (llamados procesos esclavos). El número de procesos que se ejecutan en cada nodo es igual al número de procesadores que tenga cada nodo en particular, esto es, a cada proceso le corresponde un solo procesador. Conocido como MPI (Interfase de Pase de Mensajes) este estándar permite agregar paralelismo a las aplicaciones con memoria distribuida.

El algoritmo de RS paralelo maestro recolecta las soluciones obtenidas por los procesos de RS esclavos. Esto significa que cada proceso de RS esclavo envía el óptimo encontrado al proceso maestro. De esta manera el óptimo global de los RS esclavos puede ser

obtenido por el RS maestro. Cuando se encuentran más de un óptimo Global igual se toma el que tiene menos tiempo de procesamiento.

En algoritmo propuesto denominado RSPCJ esta compuesto por la parte de control (figura 8a) y la parte de procesamiento numérico (figura 8b).

```
function RSProcesoMaestro ( )
Begin
  s:= s0, t:= 0
  cycle p := 1 to Procesadores
    recibe_del_procesador(p,s',t')
    if C(s') < C(s) then s := s', t:=t'
    if C(s') == C(s) and t > t' then t:=t'
  end cycle
End
```

Figura 8a. Algoritmo RSPCJ parte de control.

```
function RSProcesoEsclavo( )
Begin
  s:= s0, t:= t:= tiempo_inicial()
  Repeat
    cycle := 1 to MCS
    ...
  end cycle
  T := r T
  Until FROZEN or s ==SIMPLEX
  t' := tiempo_final() - t
  envia_al_maestro(s,t')
End
```

Figura 8b. Algoritmo RSPCJ procesamiento numérico.

Por ejemplo. En la figura 9a los p procesos esclavos de los n nodos del cluster ejecutan el RS cada uno con su propia solución inicial, en cada ciclo MCS los p procesos esclavos generan soluciones aleatorias y al término descienden la temperatura. Este proceso se repite hasta llegar al punto de congelación FROZEN y encontrar el óptimo dado por SIMPLEX.

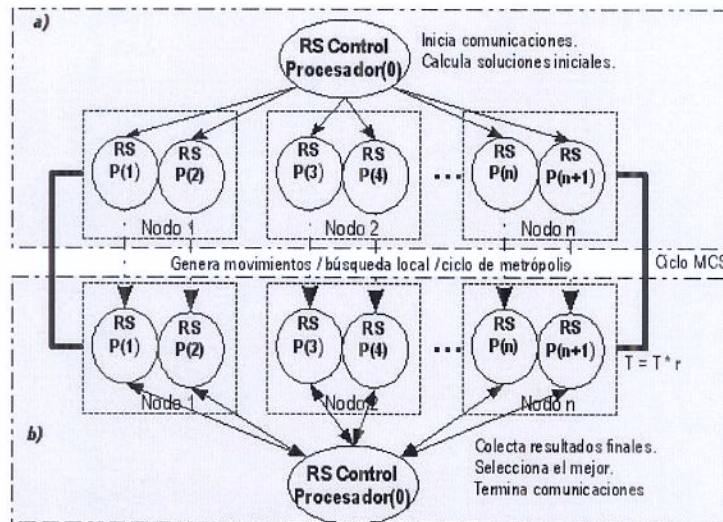


Figura 9. Algoritmo RSPCJ recolecta las soluciones

Finalmente los p procesadores esclavos envían el resultado final encontrado al nodo maestro. Entonces el nodo maestro escoge la mejor solución (figura 9b). En caso de encontrar resultados iguales en más de un procesador, se toma el que tenga un tiempo menor de búsqueda.

6. Escenario de pruebas

Cinco problemas de prueba fueron usados, estos benchmarks son propuestos en [15]. Cada benchmark contiene 60 trabajos y 4 máquinas paralelas no relacionadas. La información referente a los tiempos de iniciado no son tomados en cuenta ya que el modelo usado para este trabajo no los usa. Para probar la eficiencia y eficacia del algoritmo RS, un algoritmo exacto (SIMPLEX) fue desarrollado en [16] para resolver las instancias con un máximo de 60 trabajos y 4 máquinas. Con este algoritmo la solución óptima global fue obtenida. Después de obtener la solución, los algoritmos de RS secuencial y RS paralelo propuestos fueron usados para encontrar el óptimo basado en 30 ejecuciones para cada uno de los cinco benchmark propuestos.

La infraestructura utilizada fue un cluster de alto rendimiento compuesto de un nodo maestro con procesador Intel x86 de 1GB de memoria. 9 nodos de procesamiento numérico cada uno con procesador de doble núcleo Intel Celeron de 2.0 GHz y 2 Gb

Memoria, haciendo un total 18 núcleos de procesamiento numérico. El software utilizado es Sistema Operativo Scientific Linux 4.7, compilador GCC 3.4.3, librerías OpenMPI 1.3.6 y sistema de archivos de red NFS.

7. Resultados Experimentales

Para todas las pruebas, el sintonizado de los valores de los parámetros del algoritmo RS fueron: $T = 25$, $r = 0.985$, $FROZEN = 0.0001$ y MCS es seis veces el tamaño de la vecindad. El sintonizado de $r = 0.985$ fue en el rango de $(0.8 \leq r \leq 0.99)$ de acuerdo con [6]. El criterio de paro fue llegar al punto de congelamiento $FROZEN$ o encontrar el óptimo dado por $SIMPLEX$.

En la tabla 1 se observa que para los cinco benchmark, el algoritmo de RS secuencial siempre encuentra el óptimo y el número de veces que lo encuentra es de al menos 3 veces. Muestra una desviación estándar aceptable y un error relativo por debajo del 0.02% en el peor de los casos para el promedio de 30 pruebas por cada problema. El mejor resultado obtenido por el RS secuencial fue para el benchmark 60on4Rp50Rs50_1, debido a que de las 30 pruebas el peor resultado fue de 62659 con una desviación estándar de 3.8201 y un promedio de error relativo de 0.0073%.

Tabla 1. Eficacia del algoritmo RS secuencial.

Benchmark	NP	# Pruebas	Opt.	# Veces	Mejor	Peor	σ	ER Average
60on4Rp50Rs50_1	1	30	62646	3	62646	62659	3.8201	0.0073
60on4Rp50Rs50_2	1	30	62185	6	62185	62246	13.5190	0.0190
60on4Rp50Rs50_3	1	30	62637	12	62637	62698	14.0426	0.0170
60on4Rp50Rs50_4	1	30	62973	3	62973	63036	11.9474	0.0188
60on4Rp50Rs50_5	1	30	63032	6	63032	63075	12.2476	0.0160

Para el algoritmo RS paralelo, en la tabla 2 se observa que al igual que el RS secuencial siempre encuentra el óptimo, pero el número de veces que lo encuentra es del al menos 28 veces. Muestra una desviación estándar mejor que el RS secuencial y por tanto un error relativo por debajo del 0.0003% en el peor de los casos para el promedio de 30 pruebas por cada problema. Los mejores resultados obtenidos por el RS paralelo fueron para los benchmark 60on4Rp50Rs50_2, 60on4Rp50Rs50_3 y 60on4Rp50Rs50_5.

La eficacia aumenta considerablemente debido a que el paralelismo permite evaluar un mayor número de RS. Así para una prueba del algoritmo RS paralelo se requiere 1

proceso maestro y 18 procesos esclavos, aumentando la eficiencia en 18 veces con respecto al RS secuencial.

Tabla 2. Eficacia del algoritmo RS paralelo.

Benchmark	# Proc.	# Pruebas	Opt.	Mejor	# Veces	Peor	σ	ER Average
60on4Rp50Rs50_1	18	30	62646	62646	28	62648	0.4026	0.0002
60on4Rp50Rs50_2	18	30	62185	62185	30	62185	0.0	0.0
60on4Rp50Rs50_3	18	30	62637	62637	30	62637	0.0	0.0
60on4Rp50Rs50_4	18	30	62973	62973	28	62975	0.5074	0.0002
60on4Rp50Rs50_5	18	30	63032	63032	30	63032	0.0	0.00

La tabla 3 muestra los resultados de eficiencia. Para el ultimo benchmark, el algoritmo de RS paralelo muestra que el mejor resultado de las 30 pruebas reduce el tiempo de ejecución en un 27.38% con respecto al secuencial. En general se observa que el algoritmo de RS paralelo reduce el tiempo de ejecución en la búsqueda del óptimo en un 24.43% en promedio más rápido que el RS secuencial. La eficiencia del RS paralelo se ve aumentada cuando una de los 18 RS encuentra el óptimo antes del llegar al punto de congelación FROZEN, en este caso el tiempo de procesamiento se reduce y de los 18 procesos se toma el menor.

Tabla 3. Comparativa de eficiencia RS secuencial vs. RS paralelo

Benchmark	Promedio RS Secuencial 18 Proc.	Promedio RS Paralelo 18 Proc.	Optimiza Tiempo
	CPU segundos	CPU segundos	% reduce
60on4Rp50Rs50_1	70.52	2.87	26.03
60on4Rp50Rs50_2	67.02	2.90	23.07
60on4Rp50Rs50_3	64.07	2.83	22.25
60on4Rp50Rs50_4	69.75	2.97	23.45
60on4Rp50Rs50_5	68.51	2.89	27.38

El Speedup calculado para el RS paralelo es muy cercano al óptimo y corresponde a un Speedup sub-lineal como se muestra en la tabla 4. La eficiencia calculada es en promedio del 0.999 muy próximo al ideal. El algoritmo paralelo minimiza el uso de comunicaciones lo que le permite alcanzar un excelente desempeño en eficiencia paralela.

Tabla 4. Calculo del Speedup y eficiencia del RS Paralelo.

Número de Procesadores	Tiempo uso CPU Segundos.	Speedup Óptimo	Speedup Paralelo $S_p = T_1 / T_p$	Eficiencia $E_p = S_p / P$
1	123.3	1	1	1

2	61.6	2	2	1
4	30.77	4	3.99	0.99
8	15.41	8	7.99	0.99
16	7.72	16	15.95	0.99

8. Conclusiones

La indexación de la estructura de vecindad representado por un mapeo rápido en el algoritmo de RS causa que la búsqueda del óptimo en el espacio de soluciones sea más eficiente que el método SIMPLEX en los 5 benchmark analizados. La eficacia del algoritmo RS paralelo y RS secuencial es del 100% para los benchmark analizados debido a que encuentran siempre el óptimo en todos los benchmarks. El RS paralelo muestra una mejor eficacia debido a que hace una mayor exploración y explotación del espacio de soluciones. Esto se debe a que para cada prueba se requiere 1 proceso maestro y 18 procesos esclavos ejecutándose en paralelo, lo que aumenta las posibilidades de encontrar el óptimo en 18 veces con respecto al RS secuencial. Así para las 30 pruebas existen 30x18 posibilidades de encontrar el óptimo. Las posibilidades de encontrar el óptimo en un cluster de alto rendimiento aumentan en función al número de procesadores disponibles en el.

Cuando comparamos la eficiencia de RS secuencial vs. RS paralelo se observa que el RS paralelo mejora el tiempo secuencial en un promedio de 24.43%. Esto se debe principalmente a que los 30x18 RS aumentan considerablemente las posibilidades de encontrar el óptimo antes de llegar al criterio de paro FROZEN, lo que lleva a una reducción considerable en el tiempo de búsqueda.

El algoritmo presenta un excelente desempeño en eficiencia del 0.99% y en Speedup muy próximo al óptimo debido principalmente al diseño que minimiza el uso de las comunicaciones entre los procesos del RS. Trabajos futuros se centraran en un uso más extenso de las comunicaciones a fin de hacer una mejor exploración del espacio de soluciones con el uso de pase de mensajes con MPI.

8. Referencias

1. R.L. Graham, E. L. Lawler, J. K. Lenstra, and A. H. G. Rinnooy Kan. Optimization and approximation in deterministic sequencing and scheduling: a survey. Ann. Discrete Math., pages 287–326, 1979.
2. A.M. Garey and D.S. Johnson, Computers and intractability: A Guide to the theory of NP-completeness, Freeman, San Francisco, 1979.

3. M. Pinedo, Scheduling Theory, Algorithms and Systems, Prentice Hall, ISBN:0130281387, USA., Aug. p. 586, 2001.
4. F.S. Hillier, G.J. Lieberman, Introduction to Operation Research, 8th ed., Mc Graw Hill, ISBN: 0073017795, 2008.
5. S. Kirkpatrick, C. Gelatt, and M. Vecchi, Optimization by Simulated Annealing. Science Vol. 220(4598): pp. 671-680, 1983.
6. R. David, R. Sixto and M. Jacinto. Simulación, alfaomega grupo editor., p. 388, 2009.
7. S. Koranne, Formulating SoC Test Scheduling as a Network Transportation Problem, IEEE Transactions on Computer-Aided Design of Integrated Circuits and Systems, vol. 21, no. 12, december 2002.
8. H. Zhou, Z. Li and X. Wu, Scheduling Unrelated Parallel Machine to Minimize Total Weighted Tardiness Using Ant Colony Optimization, Proceedings of the IEEE International Conference on Automation and Logistics, pp. 132-136, August 18 - 21, Jinan, China, 2007.
9. L. Mönch, Heuristics to Minimize Total Weighted Tardiness of Jobs on Unrelated Parallel Machines, 4th IEEE Conference on Automation Science and Engineering Key Bridge Marriott, Washington DC, USA, pp. 572-577, August 23-26, ISBN: 978-1-4244-2022-3, 2008.
10. C. Chun.-Lung, An Iterated Local Search for Unrelated Parallel Machines Problem with Unequal Ready Times, Proceedings of the IEEE International Conference on Automation and Logistics, pp. 2044-2047, Qingdao, China September, ISBN: 978-1-4244-2502-0, 2008.
11. C. Pessan, J.L. Bouquard, E. Néron, An Unrelated Parallel Machines Model For Production Resetting Optimization, International Conference on Service Systems and Service Management IEEE, Vol 2, ISBN: 1-4244-0450-9, pp. 1178-1182, 2007.
12. C. Chun.-Lung, C. Chuen-Lung, A Heuristic Method for a Flexible Flow Line with Unrelated Parallel Machines Problem, Conference on Robotics, Automation and Mechatronics, pp. 1-4, IEEE, 2006.
13. K. Anastasova, M. Dror, Intelligent Scheduler for Processing Help Requests on Unrelated Parallel Machines in a Computer Support Administration System, Conference on Systems, Man, and Cybernetics, IEEE, pp. 372-377, ISBN: 0-7803-4778-1, 1998.
14. V.S. Anil Kumar, M. V. Marathe, Approximation Algorithms for Scheduling on Multiple Machines, Proceedings of the 46th Annual IEEE Symposium on Foundations of Computer Science (FOCS'05), pp. 254-263, ISBN: 0-7695-2468-0/05, 2005.
15. P. Arnaut, R. Musa, G. Rabadi, Ant Colony Optimization Algorithm to Parallel Machine Scheduling Problem with Setups, 4th IEEE Conference on Automation Science and Engineering, Washington DC, USA, August 23-26, ISBN: 978-1-4244-2023-0, pp. 578-582, 2008.

16. C. Marco, J. Fredey, Y. Erika, M. Alina, Simulated Annealing Algorithm for the Weighted Unrelated Parallel Machines Problem, The Electronics, Robotics and Automotive Mechanics Conference, 2009.

ANEXO 10

EVIDENCIAS ACADÉMICAS

Programa de Apoyo al Desarrollo de la
Educación Superior (PADES)

Proyecto:

“Cooperación e intercambio académico en las áreas de Ciencias e Ingeniería y Ciencias de la Salud para impulsar la internacionalización de los posgrados”

Alumna:

Erika Yesenia Ávila Melgar

Programa Educativo:

Doctorado en Ingeniería y Ciencias
Aplicadas

Estancia:

Universidad de Almería,
Departamento de Arquitectura de
Computadores y Electrónica

Calendarización en Redes de Distribución de Agua

Marco Antonio Cruz Chávez¹, José Crispín Zavala-Díaz¹, Carlos Eduardo Mariano Romero², Fredy Juárez-Pérez¹, Erika Yesenia Avila Melgar¹

¹ CIICAp, Universidad Autónoma del estado de Morelos, Avenida Universidad 1001. Col. Chamilpa, C.P. 62210. Cuernavaca, Morelos, México.

² IMTA, Paseo Cuauhnahuac 8532, Col. Progreso, C.P. 62550. Jiutepec, Morelos, México.
{mcruz, erikay, juarezfredy, crispin_zavala}@uaem.mx
{cmariano}@tlaloc.imta.mx

Resumen. En este artículo se presenta una metodología para la conversión de un algoritmo genético secuencial a un algoritmo genético paralelo aplicado a problemas de calendarización en redes de distribución de agua. Se hace un estudio comparativo del problema clásico de diseño de redes de distribución de agua y su evolución en las últimas décadas. Se muestra la comparación de dos esquemas de paralelización del algoritmo: paralelización simple y paralelización funcional, mostrando las ventajas y desventajas de cada esquema. La implementación de este algoritmo paralelo permite reducir el tiempo necesario para obtener soluciones aproximadas para problemas NP Completos como lo es el problema de redes de distribución de agua.

Palabras clave: Paralelización de un Algoritmo, Paralelización Simple, Paralelización Funcional, Algoritmo Genético, Redes de Distribución de Agua.

1. Introducción

Los algoritmos genéticos son algoritmos computacionales que se basan en la evolución natural de los seres vivos. A pesar de que no garantizan encontrar la solución óptima de un problema se han aplicado con éxito, en diferentes áreas de investigación, para la solución de una gran variedad de problemas. Existen diversos estudios experimentales que muestran la eficiencia de los algoritmos genéticos para encontrar buenas soluciones en tiempos de cómputo razonables. Los algoritmos genéticos pueden llevarse a ambientes paralelos de forma relativamente fácil.

La programación paralela es un mecanismo que permite reducir el tiempo de cómputo de los algoritmos. La paralelización de un algoritmo se realiza principalmente para resolver problemas complejos [1] en los que los recursos de una sola máquina no son suficientes, o bien si pudieran resolver el problema tardarían años en encontrar una solución. La finalidad de paralelizar un algoritmo es disminuir el tiempo de

procesamiento mediante la distribución de tareas entre los procesadores disponibles. La paralelización se basa en el concepto de cooperación por parte de los procesadores, lo cual permite mejorar la calidad de las soluciones de un problema. Actualmente la paralelización de algoritmos es un recurso que puede usarse cuando se trata de resolver problemas de optimización en los que el espacio de soluciones es muy grande: problemas de tipo NP-Completo, como lo es el problema de *Redes de Distribución de Agua*.

El problema de redes de distribución de agua es un problema de gran interés para los investigadores por su amplia aplicación práctica. Durante más de tres décadas ha sido estudiado ampliamente. Se han propuesto un gran número de formulaciones y métodos de solución. Sin embargo, en la práctica, sólo se han solucionado instancias pequeñas debido a la enorme complejidad del problema. De acuerdo a la teoría de la complejidad, el problema se clasifica dentro de los problemas NP-Duros [2]. Es un problema que puede abordarse desde diferentes etapas: *Diseño, Operación, Rehabilitación y Mantenimiento*. Actualmente, la mayoría de los investigadores han realizado estudios enfocados en la solución del problema de diseño.

El problema de diseño consiste en elegir los componentes básicos que forman la red. Los componentes más comunes son: tuberías, bombas, válvulas y fuentes de abastecimiento. Las tuberías comerciales, que se encuentran disponibles en diferentes diámetros y materiales, permiten llevar el agua desde las fuentes hasta los usuarios de la red. Las válvulas reguladoras ayudan a regular la presión dentro de una red de agua. Las bombas de potencia son elementos indispensables, en caso de que la técnica de distribución sea bombeo. Finalmente las fuentes de abastecimiento son imprescindibles para la distribución de agua y pueden ser ríos, arroyos, manantiales, pozos, entre otros.

La fase de diseño de una red de distribución de agua es muy importante porque de ésta depende, en gran parte, el buen funcionamiento de la misma. Se debe elegir una topología adecuada que represente la ubicación física en la que estarán localizados los componentes de la red, los usuarios, las fuentes de abastecimiento, entre otros. Es importante también considerar factores como condiciones topográficas, características de los componentes y número de usuarios. Las redes de distribución de agua pueden representarse de forma gráfica utilizando la teoría de grafos [3]. En un grafo, los nodos o vértices representan a las fuentes de abastecimiento y a los consumidores. Los arcos o aristas representan a los elementos de conexión como son: tuberías, válvulas, bombas, entre otros.

De acuerdo con Bhave [4], la topología de una red puede ser *en serie, ramificadas y malladas*. Una red en serie es aquella que no contiene mallas ni ramificaciones; es una conexión entre dos o más nodos de forma lineal. Generalmente tienen un nodo fuente, un nodo final o sumidero y uno o más nodos intermedios. Es la topología más simple que existe para las redes de distribución de agua.

Una red ramificada es similar a una estructura de árbol. Es un conjunto de redes en serie y no contiene mallas. Estas redes presentan un nodo fuente, más de un nodo final y uno o más nodos intermedios. Generalmente, las redes ramificadas se utilizan para la distribución de agua en pequeñas comunidades rurales, en zonas industriales y en zonas de riego. En la práctica, las redes ramificadas tienen como inconveniente la suspensión del servicio en diferentes puntos de la red cuando ocurren roturas o fugas en alguna tubería. Esto se debe a que, en las redes ramificadas, sólo existe un camino para llegar de un punto a otro en la red por lo que algunos usuarios quedarían sin servicio en caso de fallas en la red.

Las redes malladas son redes que contienen ciclos o mallas lo cual permite que el agua pueda llegar a un punto de la red a través de diferentes caminos. En estas redes, la interrupción del servicio ocasionado por rupturas en las tuberías ocurre con menor frecuencia ya que el agua pueda llegar a su destino utilizando diferentes trayectorias. Por esta razón una rotura en una tubería, en general, no afecta gravemente a otros puntos de la red. A pesar de que el costo de implementar las redes malladas es más elevado que el costo de implementar las redes ramificadas se justifica su uso porque presentan mayor fiabilidad [5].

La operación de una red de distribución de agua, es un factor importante también. Un diseño correcto ayuda al buen funcionamiento de la misma. Sin embargo, no garantiza que la distribución del agua sea eficiente. En la actualidad, la forma de operar de una red es muy importante para lograr que el agua llegue a los usuarios en cantidades apropiadas evitando fugas, desperdicios o desabastecimientos. Por si misma la distribución de agua en una red representa un problema de optimización. La función objetivo consiste en minimizar el costo de distribución en base a las demandas de los usuarios las cuales son variables a lo largo de cada día.

La mayor parte de la investigación realizada en el problema de redes de distribución de agua se ha enfocado en el diseño de la red. Sin embargo, la forma de operar de una red es un tema importante que merece ser estudiado para aprovechar los recursos hídricos existentes y realizar una distribución equitativa a los usuarios. En este trabajo se aborda al problema de redes de distribución de agua desde la etapa de operación.

Este artículo está organizado de la siguiente forma: La sección 1 presenta una introducción al problema de redes de distribución de agua. También se presentan algunos conceptos sobre algoritmos genéticos y paralelización los cuales son aplicados para la calendarización de operación de una red de distribución de agua. La sección 2 presenta la descripción del problema de llevar el algoritmo genético secuencial a su equivalente en paralelo para aplicarlo a la calendarización de redes de distribución de agua. La sección 3 presenta un estudio comparativo del problema clásico de redes de distribución de agua y su evolución a través del tiempo. La sección 4 presenta la metodología de conversión del algoritmo secuencial a paralelo para la calendarización de operación de la red de distribución de agua. Finalmente, la sección 5 presenta las conclusiones del trabajo.

2. Descripción del Problema

La operación en una red de distribución de agua consiste básicamente en encontrar la forma más eficiente de suministrar agua a los usuarios cumpliendo una serie de restricciones para la red y para los usuarios. Las restricciones principales son: presiones mínimas requeridas por los usuarios, velocidades en los flujos de la red, entre otras.

En la práctica, de forma ideal la operación de la red debería brindar a los usuarios un servicio constante e ininterrumpido. Sin embargo, hasta ahora, no ha sido posible implementar este esquema de operación debido principalmente a los altos costos energéticos y a la capacidad de recursos hídricos de las fuentes de abastecimiento disponibles. De forma alterna, en un estudio realizado por Cruz-Chávez et al. [6], se propone un esquema de calendarización del servicio, en el que se garantice la operación eficiente de la red y se minimicen los costos energéticos ocasionados con la distribución del agua. Se debe dar servicio a todos y a cada uno de los usuarios logrando una distribución equitativa de los recursos hídricos. En este artículo, se retoma la formulación matemática del modelo a resolver presentado en [6]. La función objetivo consiste en minimizar el tiempo de distribución óptima del agua en una red. En este trabajo se presenta un método de solución que consiste precisamente en utilizar un algoritmo genético para la calendarización del problema de Redes de Distribución de Agua.

Los algoritmos genéticos son técnicas de optimización estocástica que trabajan mediante la generación de soluciones aleatorias. La teoría de los algoritmos genéticos fue propuesta por Holland [7] y desarrollada posteriormente por Goldberg [8] y se basa en la evolución natural de los seres vivos. Así, en los algoritmos genéticos una población se compone de un conjunto de soluciones computacionales. Cada individuo se representa mediante un conjunto de valores que describen a una solución. Cada solución esta codificada en cromosomas los cuales son cadenas de caracteres que representan la analogía con las cadenas de caracteres encontradas en el DNA. Los algoritmos genéticos tradicionales utilizan la representación alfabética o binaria para las cadenas y manejan los operadores clásicos de selección, cruzamiento y mutación, Figura 1.

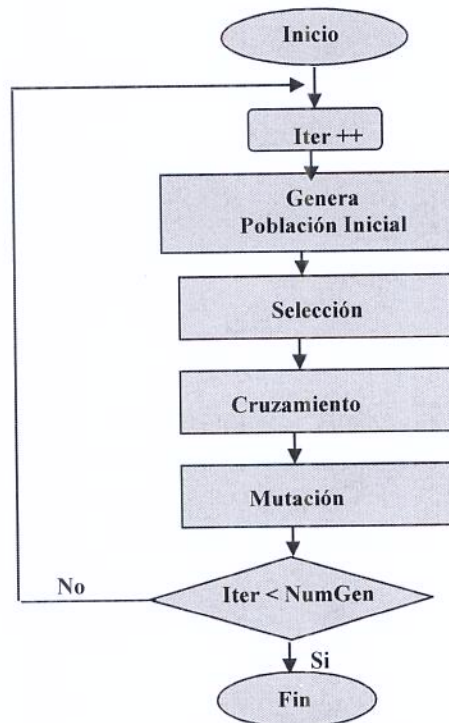


Fig. 1. Algoritmo Genético Clásico

Los algoritmos genéticos se han aplicado al problema de redes de distribución de agua. Generalmente, obtienen buenos resultados al ser aplicados en problemas complejos. Sin embargo, el tiempo de convergencia para la solución de un problema puede oscilar entre uno o varios días. Aquí surge una nueva necesidad, obtener resultados eficaces de forma eficiente. Para lograr dicho objetivo, en este trabajo se plantea una metodología para llevar un algoritmo secuencial existente a un ambiente paralelo para aplicarlo al problema de Redes de Distribución de Agua.

La complejidad del problema para convertir un algoritmo genético secuencial a un algoritmo genético paralelo es principalmente la comunicación entre procesadores. En este trabajo, el algoritmo secuencial está implementado en lenguaje C y contiene estructuras dinámicas (Figura 2) que deben enviarse, modificarse y recibirse de regreso en los nodos, en cada iteración del algoritmo. Las estructuras dinámicas permiten tener la información organizada, sin embargo utilizan apuntadores para referirse a otros datos y no se reconocen en el entorno MPI.

```

struct Fuente
{
    int NumNodo;
    int Tiempo;
    int Inicio;
    int NumOperacion;
};

struct Ciudad
{
    int NumCiudad;
    int Tiempo;
    int Inicio;
    int NumOperacion;
};

struct Calendariza
{
    Fuente **OptFuente;
    Fuente **MejorFuente;
    Ciudad **OptCiudad;
    Ciudad **MejorCiudad;
};

```

Las estructuras *Fuente* y *Ciudad* son estructuras de datos complejas porque utilizan tipos de datos básicos del lenguaje C. Los tipos de datos que utilizan (int) son primitivos.

La estructura de datos *Calendariza* es una estructura de datos dinámica ya que utiliza apuntadores para referirse a otros tipos de datos.

Fig. 2. Estructuras de Datos del problema Secuencial de Calendarización

3. Estado del Arte del Problema de Diseño de Redes de Distribución de Agua

A través del tiempo este problema ha sido estudiado por un gran número de investigadores. Alperovits y Shamir [9], proponen el problema clásico de diseño óptimo de un sistema de distribución de agua. El problema consiste en una red de tuberías las cuales llevan agua de las fuentes a los usuarios. La red puede contener bombas, válvulas y fuentes de abastecimiento. En este problema las restricciones son las demandas conocidas que deben cumplirse y las presiones en los nodos que deben respetar ciertos límites. Las variables de decisión son los diámetros de las tuberías y se basan en enfoques de variables *continuas*. Significa que entre cada par de nodos un segmento de tubería puede dividirse en dos o más segmentos con diferentes diámetros. Las variables de decisión son también, las capacidades de las bombas y la elevación de las fuentes de abastecimiento. En este enfoque clásico generalmente se utilizan redes ramificadas como caso de estudio. La formulación del problema es lineal y el método de solución propuesto es el *Gradiente*.

Después de Alperovits et al., el problema de diseño de redes de distribución de agua ha sido estudiado por varios investigadores Quindry [10], Goulter et al. [11],

Fujiwara et al. [12], Kessler et al. [13], Gupta et al. [2], Eiger et al. [14], entre otros. La mayoría de los investigadores (Tabla 1) tratan al problema como un problema *lineal* y proponen algunas técnicas de solución: modificaciones al método del *gradiente*, *Quasi-Newton*, *Branch and Bound*, entre otros.

Tabla 1. Problema de Diseño de Redes de Distribución de Agua utilizando variables Continuas

Fecha	Autores	Método	Costo
1977	Alperovits et al.	Gradiente	497525
1979	Quindry et al.	Gradiente	441522
1986	Goulter et al.	Gradiente	435015
1987	Fujiwara et al.	Quasi-Newton	415271
1989	Kessler et al.	Gradiente	417500
1990	Loganathan et al.	Heurística	412931
1993	Gupta et al.	Fletcher-Powell	407625
1994	Eiger et al.	Ramifica y Acota	402352
1995	Loganathan et al.	Heurística	403561
1997	Varma et al.	Programación Cuadrática Sucesiva	441310

La Figura 3, muestra el costo obtenido por diferentes autores para el problema de diseño de la red. A pesar de que se han empleado métodos diferentes, los resultados obtenidos en la mayoría de los casos son cercanos. Generalmente, se aplica a redes ramificadas, se utilizan componentes adicionales y la técnica de distribución del agua es mediante bombeo.

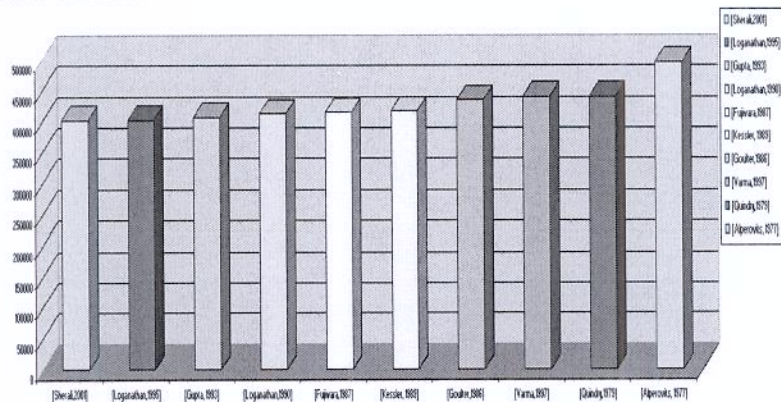


Fig. 3. Comparación de los costos utilizando Variables Continuas

Con tiempo el problema clásico se ha modificado gradualmente, de tal forma que en las últimas décadas se ha tratado como un problema *no lineal*, utilizando los diámetros de las tuberías como variables de decisión *discretas*. También, se han propuesto diversos tipos de heurísticas para resolver el problema y se han obtenido resultados experimentales similares (Tabla 2). Sin embargo, no existe la certeza de que las soluciones encontradas sean óptimas, ya que la mayoría de los métodos propuestos no tienen prueba de optimalidad.

Tabla 2. Problema de Diseño de Redes de Distribución de Agua utilizando variables Discretas

Fecha	Autores	Método	Costo
1997	Savic y Walters	Algoritmo Genético	419000
1998	Abebe et al.	Optimización Global	422000
1998	Abebe et al.	Algoritmo Genético	424000
1998	Abebe et al.	Búsqueda Aleatoria Controlada	439000
1999	Montesinos et al.	Algoritmo Genético	456000
1999	Cunha y Sousa	Recocido Simulado	419000
2001	Geem et al.	Búsqueda Armónica	419000
2003	Eusuff y Lanscy	Algoritmo de la Rana que Salta	419000
2003	Matías	Algoritmo Genético	419000
2006	Reca et al.	Algoritmo Genético	419000

La figura 4, muestra los costos obtenidos con el enfoque de programación no lineal. Las variables de decisión son discretas. Generalmente la topología de las redes es mallada, la mayoría de los métodos de solución se basan en heurísticas. En general, la estrategia de distribución del agua es a través de gravedad.

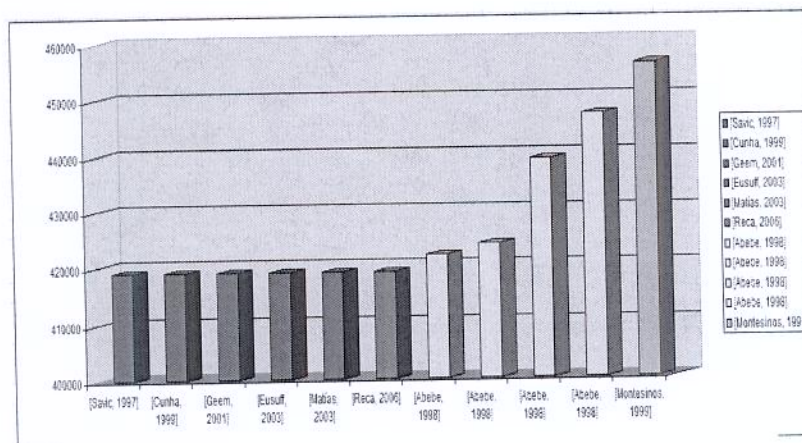


Fig. 4. Comparación de los costos utilizando Variables Discretas

En las últimas décadas, los trabajos realizados por los investigadores presentan algunas diferencias importantes. Algunos investigadores utilizan componentes en la red [6, 7, 8, 9, 10, 11] mientras que otros suponen la existencia de un modelo ideal de red [12]. Adicionalmente, algunos autores presentan topologías ramificadas [6, 7, 8, 9, 10, 11] mientras que otros consideran el diseño de redes malladas [15]. Finalmente, en algunos trabajos se utiliza la técnica de gravedad porque se considera que las fuentes de abastecimiento están a mayor altura que los nodos de demanda [4]; en otros trabajos se presenta la técnica de bombeo considerando que algunos nodos se encuentran a mayor altura que las fuentes de abastecimiento [6, 7, 8, 9, 10, 11], o simplemente porque se requiere una mayor presión en los nodos.

4. Metodología para la Paralelización Simple de un Algoritmo Genético

La paralelización de un algoritmo requiere del uso de un modelo de operación. El modelo de islas [26] divide la población original en un conjunto de sub-poblaciones distribuidas entre diferentes procesadores. Cada procesador es responsable de la gestión de la sub-población asignada de forma que ejecuta todos los pasos de la heurística, y ocasionalmente envía individuos entre islas. Aunque este modelo rompe la secuencia del algoritmo, estudios en diferentes aplicaciones han demostrado que suele mejorar al modelo maestro-esclavo, debido principalmente a que permite mantener la diversidad en la búsqueda a la vez que se mantiene un cierto grado de cooperación entre procesadores[26]. En este trabajo, una primera propuesta de paralelización para el algoritmo secuencial presentado es una metodología para la paralelización simple basada en el modelo de islas, Figura 5.

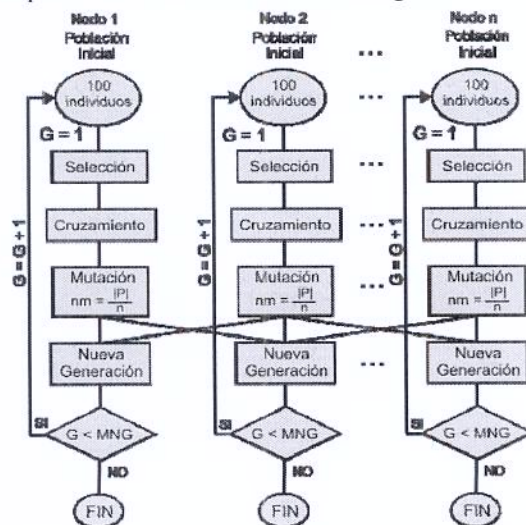


Fig. 5. Paralelización Simple

La metodología de paralelización simple, realizada en este trabajo, se basa en la idea de competencias entre procesadores y consiste en los siguientes pasos:

1. Dado un algoritmo secuencial, el primer paso de la paralelización consiste en el análisis del algoritmo para identificar las secciones críticas que consumen la mayor cantidad de recursos computacionales y que pudieran trabajar de forma independiente.
2. Una vez identificadas las funciones críticas se deben dividir de forma manual o dinámica entre el número de procesadores disponibles.
3. Posteriormente, se asigna una copia del programa a cada procesador y se le indica que funciones debe ejecutar.
4. Se define una fórmula que le permite al procesador calcular por sí mismo, el número de iteraciones a realizar en las funciones críticas que le fueron asignadas. Sobre ellas trabaja durante la ejecución del programa.
5. Se define un conjunto de datos para cada procesador y éste trabaja de forma independiente. El procesador sólo se comunica con los demás procesadores en caso de encontrar la solución óptima del problema. En este momento se termina la ejecución del programa para todos los procesadores.

5. Metodología para la Paralelización Funcional de un Algoritmo Genético

La paralelización funcional (figura 6) consiste en la división de tareas entre el número de procesadores existentes. Se utiliza el modelo maestro-esclavo el cual permite mantener la secuencia del algoritmo original [26]. Un procesador maestro centraliza la población y gestiona la selección y los reemplazos de individuos. También se encarga del envío de subconjuntos de la población a los esclavos, los cuales ejecutan tareas de evaluación, y mutación. Posteriormente, los esclavos devuelven las soluciones evaluadas al maestro.

La metodología propuesta para la paralelización funcional del algoritmo aplicado al problema de redes de distribución de agua consiste en los siguientes pasos:

1. Dado un algoritmo secuencial, el primer paso en la paralelización consiste en el análisis del algoritmo para identificar las secciones críticas que consumen la mayor cantidad de recursos computacionales. Estas secciones son precisamente las que se dividen entre el número de procesadores.
2. Se debe realizar un análisis exhaustivo del código fuente del programa secuencial para identificar el grado de cohesión y acoplamiento del programa. En caso de ser un programa con alto grado de acoplamiento, la comunicación entre los procesadores será constante para el envío y recepción de los datos que se modifican en las diferentes funciones. Se sabe que, en cómputo distribuido, las comunicaciones constantes afectan el rendimiento del programa, por lo que es recomendable en medida de lo posible evitar el exceso de comunicaciones entre procesadores.

3. Se debe analizar el tipo de datos que se enviarán a los procesadores. La existencia de estructuras dinámicas beneficia porque la información se tiene organizada y no existe necesidad de realizar varios envíos. Sin embargo debe hacerse una conversión de datos de lenguaje C a su equivalente en MPI. MPI no reconoce la existencia de estructuras dinámicas por lo que debe realizarse un proceso que equivale a serializar y de-serializar los datos. En [27], se propone una metodología para la conversión manual de un tipo de dato en C al equivalente en MPI. Al mismo tiempo se propone el uso de una herramienta para realizar la conversión de forma automática.
4. Una vez definidas las tareas y datos que se asignarán al programa, se debe identificar el número de procesadores disponibles. En base a ellos, se puede realizar una distribución dinámica tanto de los datos como del número de operaciones a realizar. Esto se hace con la finalidad de que exista un balance de carga y los procesadores terminen sus actividades casi al mismo tiempo. Con esto se logra aprovechar al máximo los recursos disponibles y se evita tiempo ocioso en los procesadores mientras se les asignan nuevas tareas.
5. En el caso de algoritmos genéticos es importante definir un proceso de sincronización. Esto se debe a que existe un número de iteraciones que deben realizarse. En cada iteración, el procesador maestro, debe recopilar los datos y actualizar la población de tal forma que se envíen datos nuevos, a los procesos esclavos. Así se mejoran las soluciones, ya que cada procesador trabaja sobre espacios de soluciones diferentes que pueden combinarse. Para la sincronización existen las técnicas conocidas como semáforos, barreras, o comunicación bloqueante definida en la biblioteca de paralelización MPI.
6. Finalmente, se deben utilizar instrucciones importantes para el algoritmo paralelo. Algunas instrucciones son propias del entorno MPI, Tabla 3.

Table 3. Funciones definidas en la Biblioteca MPI

FUNCION	DESCRIPCION
MPI_Init	Inicializa el entorno de MPI
MPI_Finalize	Finaliza el entorno de MPI
MPI_Bcast	Envía datos a todos los procesadores
MPI_Gather	Obtiene datos de todos los procesadores
MPI_Scatter	Distribuye los datos a todos los procesadores
MPI_Comm_rank	Obtiene los identificadores de los procesadores
MPI_Comm_size	Obtiene el número de procesadores en ejecución
MPI_Send	Envía Datos en un mensaje
MPI_Recv	Recibe Datos en un mensaje
MPI_Wtime	Devuelve el tiempo en segundos
MPI_Get_processor_name	Devuelve el nombre del procesador actual

En este trabajo, se utilizó el modelo *Maestro-Eslavo* para la paralelización funcional del algoritmo genético. Se tiene un nodo central (Maestro) que se encarga de

distribuir los datos y las tareas a los nodos esclavos. El algoritmo trabaja con una única población de individuos que se divide en partes iguales entre el número de nodos disponibles. A cada nodo esclavo le corresponde una parte de la población total, sobre la cual realizará las operaciones que le corresponden. Los nodos esclavos se encargan de realizar las operaciones de mutación sobre la parte de la población que les fue asignada. Una vez que finalizan las operaciones, los nodos esclavos devuelven sus resultados obtenidos al nodo maestro. El nodo maestro almacena las soluciones obtenidas por los esclavos en una nueva población. Sobre esta nueva población, el nodo maestro realiza las operaciones correspondientes a los operadores de selección y cruzamiento y posteriormente envía a los nodos esclavos la nueva población sobre la cual deben trabajar, Figura 6.

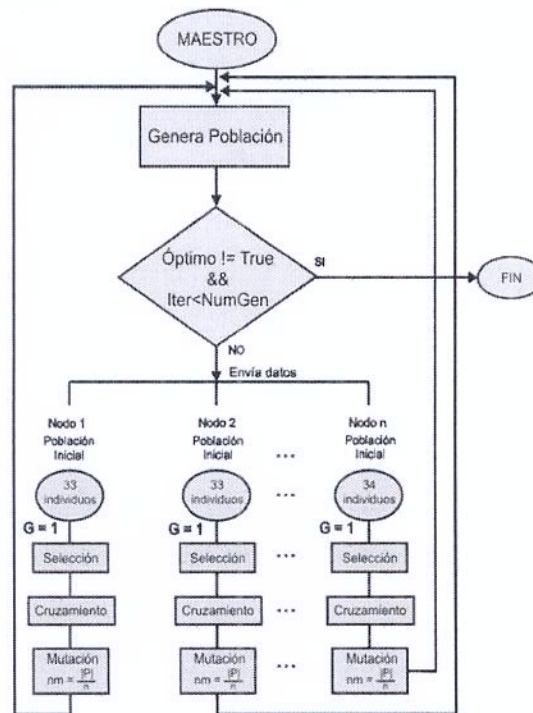


Fig. 6. Paralelización Funcional con Comunicación

La diferencia principal de los esquemas de paralelización utilizados en este trabajo, es que en el esquema funcional existe una comunicación constante entre el nodo maestro y los nodos esclavos. También se realiza la cooperación de los nodos para encontrar mejores soluciones en cada generación. Sin embargo, una desventaja de la implementación funcional es cuando algún nodo falla o simplemente se detiene, lo cual puede ocurrir con frecuencia para evitar altos costos energéticos al tener clúster de computadoras funcionando de manera in-interrumpida. Si un nodo falla o se detiene, el nodo maestro se quedará esperando los resultados de todos los nodos

esclavos y no podrá continuar con la siguiente iteración del programa. Por otra parte, la ventaja principal de la paralelización simple es que no existen dependencias entre los procesadores por lo que cada uno puede trabajar a diferente ritmo y cualquiera de ellos puede encontrar la solución óptima global. Llevar un algoritmo secuencial a un ambiente paralelo requiere de un conocimiento exhaustivo del algoritmo. De forma adicional, es necesario asegurarse que durante la paralelización los datos conserven su consistencia y que lleguen correctamente a los nodos destino durante la comunicación.

6. Conclusiones

Una de las ventajas de utilizar el cómputo paralelo es la disminución del tiempo de ejecución de un programa. El cómputo paralelo se usa como una herramienta para resolver problemas complejos de optimización combinatoria en los que los recursos de una sola computadora no son suficientes o tardarían años en solucionar un problema.

En este artículo se presentó un análisis comparativo del problema de redes de distribución de agua en las últimas décadas abordado desde el punto de vista de diseño. Se presentaron también dos metodologías de paralelización: simple y funcional. Se realizó la comparación las metodologías mostrando las dificultades, ventajas y desventajas de cada esquema.

La problemática principal de la paralelización del algoritmo genético es el envío de las estructuras dinámicas en el clúster de computadoras. Puede decirse que ambos esquemas paralelización tanto simple como paralelización funcional tienen ventajas y desventajas y dependiendo de las necesidades que se tengan se puede elegir alguna de ellas.

Las metodologías propuestas pueden ayudar en la conversión de un algoritmo secuencial a un algoritmo paralelo en un ambiente MPI. Para este trabajo se logró la conversión de un algoritmo secuencial a su equivalente en paralelo que puede aplicarse al problema de redes de distribución de agua. Un trabajo futuro que daría continuidad a esta investigación sería mostrar los resultados experimentales realizados con ambas metodologías en el problema de redes de distribución de agua.

7. Referencias

1. Blazewicz, J., Handbook on Parallel and Distributed Processing, In International Handbooks on Information Systems, Springer, 2000.
2. Gupta, I., Bassin, J.K., Gupta A., Khanna P., Optimization of Water Distribution System, Environmental Software 8, 1993, pp. 101-113.

3. Water Distribution Systems Connectivity Analysis Avi Ostfeld, J. Water Resour. Plng. and Mgmt. 131, 58 (2005), DOI:10.1061/(ASCE)0733-9496(2005)131:1(58)
4. Bhave, P.R.(1991) Analysis of Flow in Water Distribution Networks, Ed. Technomic Publishing Company, Lancaster, Pennsylvania (EEUU).
5. R. Baños Navarro, Meta heurísticas Híbridas para Optimización Mono-objetivo y Multi-objetivo, Tesis Doctoral, Almería, España, Diciembre 2006. Disponible en: www.ace.ual.es/~rbanos/CV.html, última fecha de acceso 12 Mayo de 2009.
6. Cruz-Chávez, Empirical Transformation of Job Shop Scheduling Problem to the Hydraulic Networks Problem in a Water Distribution System, Congreso de Electrónica, Robótica y Mecánica Automotriz 2009. A publicar.
7. Holland, J. H.(1975), Adaptation in natural and artificial systems. MIT Press, Cambridge, Mass.
8. Goldberg, D.E.(1989). Genetic algorithms in search, optimization and machine learning. Addison–Wesley Publishing Co., Reading, Mass.
9. Alperovits, E., and U. Shamir (1977), Design of optimal water distribution systems, Resources Research, 13(6), 885– 900.
10. Quindry, G. E., E. D. Brill, J. C. Liebman, and A. R. Robinson (1979), Comment on “Design of optimal water distribution system” by E. Alperovits and U. Shamir, Water Resources Research, 15(6), 1651–1654.
11. Goulter, I. C., B. M. Lussier, and D. R. Morgan (1986), Implications of head loss path choice in the optimization of water distribution networks, Water Resources Research, 22(5), 819– 822.
12. Fujiwara, O., and D. B. Khang (1991), Correction to “A two-phase decomposition method for optimal design of looped water distribution networks,” Water Resources Research, 27(5), 985– 986.
13. Kessler, A., and U. Shamir (1989), Analysis of the linear programming gradient method for optimal design of water supply networks, Water Resources Research, 25(7), 1469–1480.
14. Eiger, G., U. Shamir, and A. Ben-Tal (1994),” Optimal design of water distribution networks”, Water Resour. Res., 30(9), 2637– 2646.
15. Loganathan, G. V., H. D. Serali, and M. P. Shah (1990), A two-phase network design heuristic for minimum cost water distribution system under a reliability constraint, Eng. Optim., 15(4), 311– 336.
16. Varma, K. V. K., S. Narasimhan, and S. M. Bhallamudi (1997), Optimal design of water distribution systems using NLP method, J. Environ. Eng., 123(4), 381– 388.
17. Savic, D. A., and G. A. Walters (1997), Genetic algorithms for least-cost design of water distribution networks, J. Water Resour. Plann. Manage., 123(2), 67–76
18. Abebe, A. J., and D. P. Solomatine (1998), Application of global optimization to the design of pipe networks, in Proceedings of the International Conference on Hydroinformatics, pp. 989– 996, A. A. Balkema, Brookfield, Vt.
19. Abebe, A. J., and D. P. Solomatine (1998), Two Strategies of Adaptive Cluster Covering with Descent and Their Comparison to Other Algorithms, Journal of Global Optimization 14: 55–79, 1999.
20. Montesinos, P., A. García, and J. L. Ayuso (1999), Water distribution network optimisation using modified genetic algorithm, Water Resour. Res., 35(11), 3467– 3473.
21. Cunha, M. C., and J. Sousa (1999), Water distribution network design optimization: Simulated annealing approach, J. Water Resour. Plann. Manage., 125(4), 215– 221.
22. Geem, Z. W., J. H. Kim, and G. V. Loganathan (2001), A new heuristic optimisation algorithm: Harmony search, Simulation, 76(2), 60–68.
23. Eusuff, M. M., and K. E. Lansey (2003), Optimization of water distribution network design using the shuffled frog leaping algorithm, J. Water Resour. Plann. Manage., 129(3), 210– 225.

24. Matías, A. (2003), Diseño de redes de distribución de agua contemplando la fiabilidad mediante algoritmos genéticos, Tesis Doctoral, Universidad Politécnica de Valencia, Valencia, España.
25. J. Reca, J. Martínez, Genetic algorithms for the design of looped irrigation water distribution networks, *Water Resources Research*, Vol. 42, Almeria, España. 2006.
26. Cantu-Paz, E., A Survey of Parallel Genetic Algorithms, Technical Report IlliGAL 97003, University of Illinois at Urbana-Champaign, 1997.
27. Michel, M. and Devaney, J. E. 2000. A Generalized Approach for Transferring Data-Types with Arbitrary Communication Libraries. In *Proceedings of the Seventh international Conference on Parallel and Distributed Systems: Workshops (July 04 - 07, 2000)*. ICPADS. IEEE Computer Society, Washington, DC, 83.

Empirical Transformation of Job Shop Scheduling Problem to the Hydraulic Networks Problem in a Water Distribution System

Marco Antonio Cruz-Chávez, Erika Yesenia Avila-Melgar, Fredy Juárez –Pérez, Wiston G. Torres-Sánchez

CIICAp, Universidad Autónoma del estado de Morelos
Av. Universidad 1001. Col. Chamilpa, C.P. 62209. Cuernavaca, Morelos, México
{mrcruz,erikay,juarezfredy,wtorres}@uaem.mx

In this paper an analogy of the Job Shop Scheduling Problem to the Hydraulic Networks Problem is presented by mapping this model of scheduling, using as a base the disjunctive graph model. The mapping carried out allows visualization of the Hydraulic Networks problem as an NP-complete model with constraints defined in the Job Shop Scheduling Problem. The mapping presented indicates that the Hydraulic Networks Problem is a difficult problem to solve by using an approach with the constraints of an NP-complete problem.

1. Introduction

The water distribution networks design belongs to a wide group of problems. Finding the optimum solution to these problems is extremely complex, even sometimes impossible [1]. These problems have been thoroughly studied in the last few decades, by diverse authors. In [2] the authors propose several methods and techniques in order to deal with this type of problem using theoretical models. But when attempts are made to solve these problems for real instances, it becomes increasingly complex to find the optimum solution.

The water distribution problem is classified as a complex optimization NP-hard problem [3]. Basically, it consists of finding the most efficient way to give water to users, within given constraints.

Several approaches for the water distribution problem in hydraulic networks have been proposed. Global optimization [4, 5] and linear [6, 7, 8, 14] and non-linear programming [9] have been applied. In addition, many heuristics have been used in order to solve this problem [1, 2, 3, 10, 11]. To date, no information was found that proposed a transformation of the Job Shop Scheduling Problem into the Hydraulic Networks Problem, to take advantage of the immense information available on applied techniques related to the Job Shop Scheduling problem

Among the most important restrictions of the hydraulic networks problem is the quality of service at a low distribution cost. The quality of service refers to fulfilling the minimum pressure requirements of the hydraulic network users. The low distribution cost seeks the most economic solution possible. Service time for the users is also considered, so that each and every one of the users can be assisted at any moment.

The hydraulic network consists of various elements including: the supply sources, which are the deposits which offer service to users; nodes that represent the users of the deposits, such as people, companies, cultivation areas and others; and tubing, which establishes a connection between deposits and users by allowing water to be delivered to the network users. The type of topography present is important, whether there are ramified or mesh type networks [11].

For ramified networks, it is possible find the best solution using mathematical methods and exact algorithms, as seen in [12] where maximum flow and maximum flow at minimum cost are proposed. Another option is to use heuristics such as the minimum expansion tree in order to represent flows [12]. However, at the present time, these networks are applied less frequently than mesh networks. In real life, the principal problem that ramified networks present is ruptures in tubing, causing loss of service in several points in the network. This happens because there is only one route between one point and another. In a mesh network, the interruption of service due to ruptures in tubing happens less frequently. The design of these networks allows water to arrive to its destination via several trajectories. For this reason a break in tubing does not usually gravely affect other points in the network. In spite of fact that the implementation cost of mesh networks is higher than that of ramified networks, their use is justified by their increased reliability [14]. In order to find a solution for a mesh network, heuristic methods are used. For small instances, exact methods do not exist that solve the

problem in polynomial time. This is because the number of possible solutions to analyze grows exponentially with the growth of the mesh. For this reason, heuristic methods promise to be a good alternative to finding solutions close to the optimum in polynomial time. In this work, a mapping is made of the Water Distribution Problem to the Job Shop Scheduling Problem, resulting in a problem of hydraulic networks with a mesh network.

The contribution of this work is the empirical verification that the Water Distribution problem is an NP-complete problem, given the hypothesis that the problem is bound by the group of constraints of the Job Shop Scheduling Problem. This problem is well known in literature by its acronym JSSP. JSSP is a problem that has been studied rigorously by the scientific community [16]. Mapping to a well-known problem allows reference to a wide information base in the literature of solution techniques. With a few changes to the Hydraulic Networks Problem, better results may be obtained in the study of this problem and in the search for improved efficacy and efficiency of algorithms used for real Hydraulic Networks Distribution problems.

The present document is organized in the following way:

Section 1 is the introduction. Section 2 describes the Hydraulic Networks Problem, complete with an explanation of the problem and the concepts used to exemplify a Hydraulic Network Distribution. Section 3 defines the Job Shop Scheduling Problem and the Hydraulic Network Problem in a Water Distribution System. It explains the analogies presented and the relationships that exist between both problems. An instance of the problem is shown in a disjunctive graph. Section 4 presents the empirical mapping of JSSP to Water Distribution Network Problem and the resulting mathematical model of Water Distribution Network. Section 5 describes future work that will provide continuity to this investigation. Section 6 asserts the conclusions of this work.

2. Hydraulic Networks Problem

The Hydraulic Networks Problem in a Water Distribution System is explained in this section.

A set of supply sources delivers water to cities. In order to achieve the distribution, a series of steps is followed. Each step involves using one source for a period of time in order to give service to a set of cities. The cities are made up of colonies and each colony contains the final users of the network, those to which the supply service is destined.

Considering a set of supply sources and a set of cities, one program is the assignment that fixes an interval of time in order to offer service to each user. The problem consists of finding a program that carries out an efficient distribution to all the users of the network. The service distribution should be carried out in the least possible time, while satisfying the requirements of the users. In order to minimize the service time it is necessary to ensure that the resources are actually arriving to the users. In this way, a good distribution is reflected and optimum coverage and saving service time are achieved.

3. Water Networks Model and JSSP

In the mathematical model, the objective function consists of minimizing the distribution cost of water. The model constraints are: the resource capacity, the physical design of the network, and the readiness of the resources. In order to propose a mapping, an analogy is made between the problems of hydraulic networks and JSSP.

In the Water Distribution Network Problem there is a set of supply sources $F = \{F_1, F_2, \dots, F_m\}$ and a set of cities $C = \{C_1, C_2, C_3, \dots, C_n\}$. Each city is made up of a set of colonies. In the colonies, the final users are those to which the supply service of water is destined. In order to complete the service in a city, each supply source should provide service to the colonies respecting the physical precedence. The precedences are determined by the location of the colonies and by the design of the mesh network. In this problem, a supply source could give service to several colonies and the colonies could be assisted by several supply sources at several different times. The objective of water network problems is to minimize the distribution cost, while guaranteeing efficient distribution in which all the cities can be assisted. Figure 1 presents an example of a mesh hydraulic network. There are three supply sources $F1$, $F2$, and $F3$. Each source gives service to one city from the set $\{C1, C2, C3\}$, but has the possibility to give service to another city. Each city is formed by a set of colonies.

4. Mapping of the Hydraulic Network Problem

The Water Distribution problem in a Mesh Network can be viewed as an analogy to problem of JSSP (Job Shop Scheduling Problem).

JSSP is thoroughly studied in the combinatorial optimization area. Informally, it can be explained that JSSP consists of finding the optimum assignment of operations of jobs to available machines. The machines process the operations.

One objective in the solution of JSSP is to achieve an optimum scheduling of jobs in machines in such a way that the processing time is minimized. The schedule must respect the processing time defined for each operation and the priority of execution of the operations. It should also consider the availability of machines.

By drawing this analogy, it can be seen that the optimum distribution problem in a water network could be solved by means of the same procedures used to solve scheduling problems in JSSP. Upon applying the procedures of JSSP to the Network Hydraulics Problem, a configuration and efficient distribution of resources for each of the users of the net can be obtained.

The following are some essential elements needed in order to understand the water distribution problem and the analogy drawn here:

1. The supply sources are equivalent to machines in JSSP, $m_k = F_k$. The sources are the entities that provide a service to the users. There is a group of them, and it is assumed that any supply source can only offer only one service at a time. That is, one source could only supply one part of the mesh network at any given time.
2. The Colonies are equivalent to i operations in JSSP. They are the parts of the mesh network to which the supply is destined. In a mesh network, the colonies are like subsets, where each subset forms one city C_j .
3. Precedence constraint in cities (equivalent to precedence of operations in JSSP) means that before the service arrives to a colony c_i of users, it can go through another colony of users if the physical location requires it. The order of attention to the colonies follows the supply trajectory to the users. The trajectory may vary since the flow can be bidirectional in mesh networks. In this case, the flow is defined unidirectional.

4. A set of colonies generally has a well-defined mesh network through which service is provided to the users. Each source F_k provides service to only one colony of each city. If it provides service to more than one colony in a city, this is equivalent to a Flexible JSSP.
5. Distribution is equivalent to scheduling in JSSP. It is a service assignment that is carried out within a given interval of time.
6. Operative Interval is equivalent to the objective function of makespan in JSSP. It is the period or lapse of time needed to complete the supply to all the cities. It achieves a greater coverage, giving service to all the users of the network. At the same time it minimizes the time required for this covering. This concept is also known as program.
7. Diameters of tubing. The ideal diameter is considered in such a way that it does not influence the time of distribution of the fluid.

Based on the generated mapping, the following is the mathematical model of disjunctive programming for the problem of hydraulic networks:

$$C = \{C_1, C_2, \dots, C_n\}$$

$$F = \{F_1, F_2, \dots, F_m\}$$

$$c = \{c_1, c_2, \dots\}$$

$$C_k \subseteq c$$

$$F_k \subseteq c$$

$$\min \left(\max_{c_i \in c} (s_{c_i} + p_{c_i}) \right) \quad (1)$$

$$\forall c_i \in c \quad s_{c_i} \geq 0 \quad (2)$$

$$\forall c_i, c_j \in c, \quad s_{c_i} + p_{c_i} \leq s_{c_j} \quad (3)$$

$$\forall (c_i, c_j) \in C_i$$

$$\forall c_i, c_j \in c, \quad s_{c_i} + p_{c_i} \leq s_{c_j} \vee s_{c_j} + p_{c_j} \leq s_{c_i} \quad (4)$$

$$\forall (c_i, c_j \in F_k)$$

In the mathematical model, it is assumed that the pumps that pump the fluid from the sources do not have enough power to provide simultaneous service to all the colonies, so interruptions must be made in the service, so service is only provided to one colony at a

time. The hydraulic networks model presents a set of cities C , a set of supply sources F , and a set of colonies c , which need to be supplied with water. Each city C_k is formed by a subset of colonies of the set c . Each supply source F_k should supply a subset of colonies of the set c . The objective function in (1) minimizes the period of time in order to deliver the complete supply to all the cities. The supply time for each colony is the time from the beginning of service in the colony c_i , plus the required service time p_{ci} in c_i . This model is subject to three sets of constraints. The constraints in (2) indicate that the start time of service in each colony is positive. The constraints in (3) indicate that within a city, a precedence constraint exists for the assignment of the start of service for each colony. This means that the service in colony c_i must be finished before the service in colony c_j begins. This implies that at any given moment, in a city C_k , only one colony will have service, while the other colonies wait for their turn according to their precedence. This can be justified because the source pumps do not have sufficient power to simultaneously pump to all the colonies, so interruptions in service are necessary. The constraints in (4), are resource capacity constraints that indicate that an optimum service assignment should be designated for the set of colonies c_i that receive the service from a source F_k . The same problem presents itself, that the source pumps are unable to pump simultaneously to all the colonies that receive the service of F_k .

5. Future Work

In order to give continuity to this work it is necessary to deepen the mapping of the problem to a model of Flexible JSSP. In this way, there is correspondence between all of the hard restrictions from the Water Distribution Problem in Hydraulic networks to the hard restrictions from the NP problem. The purpose of this is to make the fewest possible modifications to the algorithms when applying resource assignment techniques from the Job Shop Scheduling Problem to the Water Distribution Problem.

6. Conclusions

A mapping of the Job Shop Scheduling Problem to the Water Distribution Problem is presented. From the mapping done here, it is concluded that the Water Distribution Problem in Hydraulic Networks is of NP-complete type with the constraints defined in the proposed model.

The importance of this work rests in the possibility of applying techniques that have been thoroughly used and accepted in JSSP for their high performance to the Water Distribution problem in Hydraulic Networks. By using these thoroughly proven JSSP techniques, better results could be achieved for the Water Distribution problems.

With the use and adaptation of these techniques, one could expect to positively impact the solution of Water Distribution problems if the constraints of the model are similar to those of the model Total Flexible JSSP.

6. References

- [1] P.L. Iglesias, F.J. Martínez, V.S. Fuertes, R. Pérez García, Algoritmo genético modificado para diseño de redes de abastecimiento de agua, IV SEREA - Seminario Hispano Brasileño sobre Sistemas de Abastecimiento Urbano de Agua, Brasil, 10 de Noviembre 2004.
- [2] S. Liberatore, G.M. Sechi and P. Zuddas, Water Distribution Systems Optimization by Metaheuristic Approach, *Advances in Water Supply Management*, 265-272, Balkema publisher, Lisse, The Netherlands, 2003.
- [3] J. Reca, J. Martinez, Genetic algorithms for the design of looped irrigation water distribution networks, *Water Resources Research*, Vol. 42, Almería, Spain. 2006.
- [4] H.D. Sherali, R. Totlani, G.V. Loganathan, Enhanced Lower Bounds for the Global Optimization of Water Distribution Networks, *Water Resources Research* 34(7), pp. 1831-1841, 1998.
- [5] A.L. Costa, J.L. de Medeiros, F.L.P. Pessoa, Global optimization of water distribution networks through a reduced space branch-and-bound search, *Water Resources Research*, 37(4), p. 1083-1090, 2000.
- [6] E. Alperovits, and U. Shamir, Design of Optimal Water Distribution Systems, *Water Resources Research*, 13(6), 885-900, 1977.
- [7] O. Fujiwara, B. Jenchimahakoon, A Modified Linear Programming Gradient Method for Optimal Design of Looped, Water Distribution Networks, *Water Resources Research*, 23(6), 977-982, 1987.
- [8] Eiger G., U. Shamir y B. Ahron, Optimal Design of Water Distribution Networks, *Water Resources Research*, 30(9), pp. 2637-2646, 1994.
- [9] K.V. Varma, S. Narasimhan, M. Bhallamudi, Optimal Design of Water Distribution Systems using NLP Method, *Journal of Environmental Engineering (ASCE)* 123(4), pp. 381-388, 1997.

[10] P. Montesinos, A. Garcia-Guzman, J.L. Ayuso, Water Distribution Network Optimization using Modified Genetic Algorithm, *Water Resources Research*, 35(11), 3467-3473, 1999.

[11] R. Baños Navarro, Meta heurísticas Híbridas para Optimización Mono-objetivo y Multi-objetivo, Tesis Doctoral, Almería, Spain, December 2006. Available at www.ace.ual.es/~rbanos/CV.html, last date of access May 12 2009.

[12] R. Sedgewick, *Algorithms in C++*, Addison-Wesley, ISBN: 978-0-768-6-8233-5, p. 656, USA, 2009.

[13] R. Pérez García, P.A. López Jiménez, P.L. Iglesias Rey, J.L. Díaz Arévalo, La fiabilidad como restricción dura en el Diseño Óptimo de Redes de Distribución de Agua, Brazil June 2006.

[14] D.A. Savic, G.A. Walters, Genetic Algorithms for Least-cost Design of Water Distribution Networks, *Journal of Water Resources Planning and Management*, 123(2), pp. 67-77, 1997.

[15] M.A. Cruz-Chávez, M.G. Martínez Rangel, Un Algoritmo de Calendarización Parcial de Recursos para un Taller de Centros de Maquinado, *Revista del IEEE América Latina*, IEEE-Computer Society, Region 9, ISSN: 1548-0992, 2009. (to appear).

[16] L. Nouredine, I. Saad, S. Hammadi, P. Borne, Ant Systems and Local Search Optimization for Flexible Job Shop Scheduling Production, *International Journal of Computers, Communications & Control*, 2(2), pp 174-184, 2007.

[17] Y. Mati and X. Xie, The complexity of two-job shop problems with multi-purpose unrelated machines, *European Journal of Operational Research*, 152(1), pp. 159-169, 2004.

Programa de Apoyo al Desarrollo de la Educación Superior (PADES)

Proyecto:

“Cooperación e intercambio académico en las áreas de Ciencias e Ingeniería y Ciencias de la Salud para impulsar la internacionalización de los posgrados”

Alumna:

Laura Lilia Castro Gómez

Nota: La mensajería con los documentos originales están en transito y aun no se entregan en la UAEM

ANEXO 12

EVIDENCIAS ACADÉMICAS

Programa de Apoyo al Desarrollo de la
Educación Superior (PADES)

Proyecto:

“Cooperación e intercambio académico en las áreas de Ciencias e Ingeniería y Ciencias de la Salud para impulsar la internacionalización de los posgrados”

Alumna:

Laura Lilia Castro Gómez

Programa Educativo:

Doctorado en Ingeniería
y Ciencias Aplicadas

Estancia:

Departamento de Ingeniería Mecánica
en la Escuela Politécnica de Montreal,
Canadá

M.I.C.A. Laura Lilia Castro Gómez.

Se realizó una estancia en la Escuela Politécnica de Montreal (EPM), ubicada en la ciudad de Montreal, provincia de Québec, Canadá del 05 de Octubre al 18 de Diciembre 2009.

Dicha estancia es con motivo de profundizar en temas afines con el correspondiente al de la tesis “Optimización geométrica del tubo de aspiración de turbina hidráulica basado en CFD”

Actividad	Octubre	Noviembre	Diciembre
Revisión y actualización bibliográfica	xx	xx	xx
Revisión de resultados obtenidos en simulaciones realizadas		xx	
Revisión del planteamiento de los parámetros de optimización		xx	xx

Dicha estancia abarcó actualización bibliográfica referente al tema de tesis, la revisión de resultados obtenidos con especialistas del Departamento de Ingeniería Mecánica de la EPM además de la recepción de propuestas para la mejora del proyecto de investigación. Se llegó a la conclusión que para realizar la optimización geométrica de alguno de los componentes de turbinas hidráulicas se deben hacer las simulaciones en conjuntos de componentes involucrados (ejemplo: carcasa espiral-antedistribuidor-distribuidor o distribuidor-rodete-tubo de aspiración).

Para la optimización en el borde de entrada de la división del tubo de aspiración de acuerdo a lo revisado en bibliografía se puede realizar cambiando la dirección de esta parte al sentido que toma el flujo de salida del rodete.

En el caso del codo se confirmó que con la modificación del radio de las curvas se puede lograr una optimización de esta parte del tubo de aspiración.

Se presentó un seminario con los resultados obtenidos previamente, ante los estudiantes y profesores de posgrado del área de Ingeniería Mecánica, publicado en la página de difusión de http://sympa.polymtl.ca/www/d_read/dgi-labo-magnum. De dicho seminario se entablaron relaciones entre especialistas del área para consultas posteriores.

De dicho seminario se inició la redacción de un artículo en cooperación de la UAEM y la EPM.

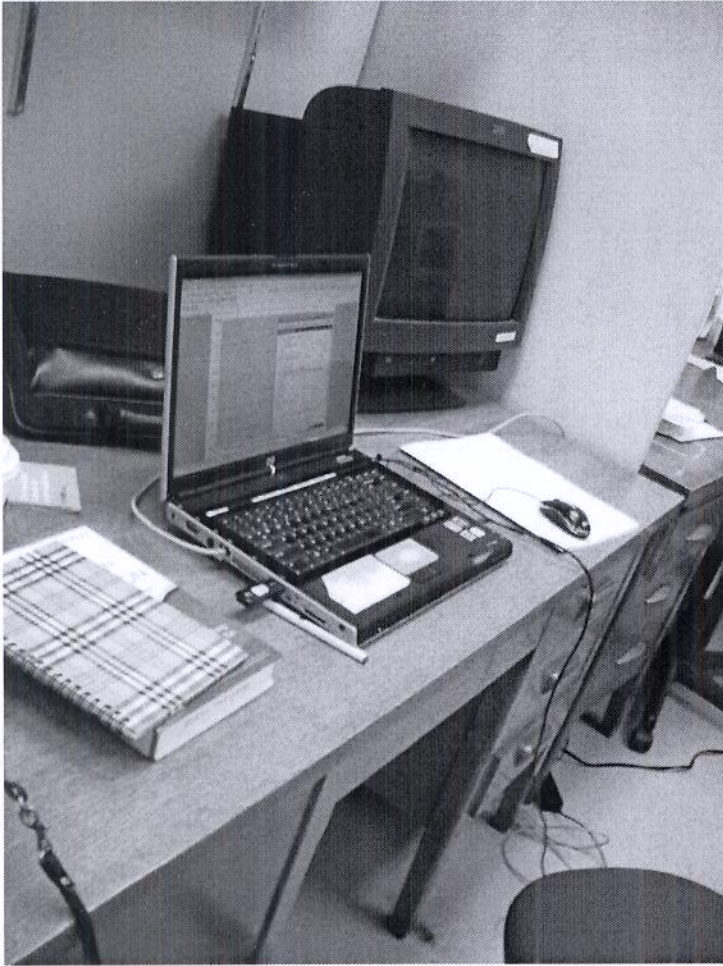
Se asistió a seminarios y presentaciones de tesis referentes al tema en investigación.



Acceso del edificio principal de la Escuela Politécnica de Montreal y el edificio Lassonde.

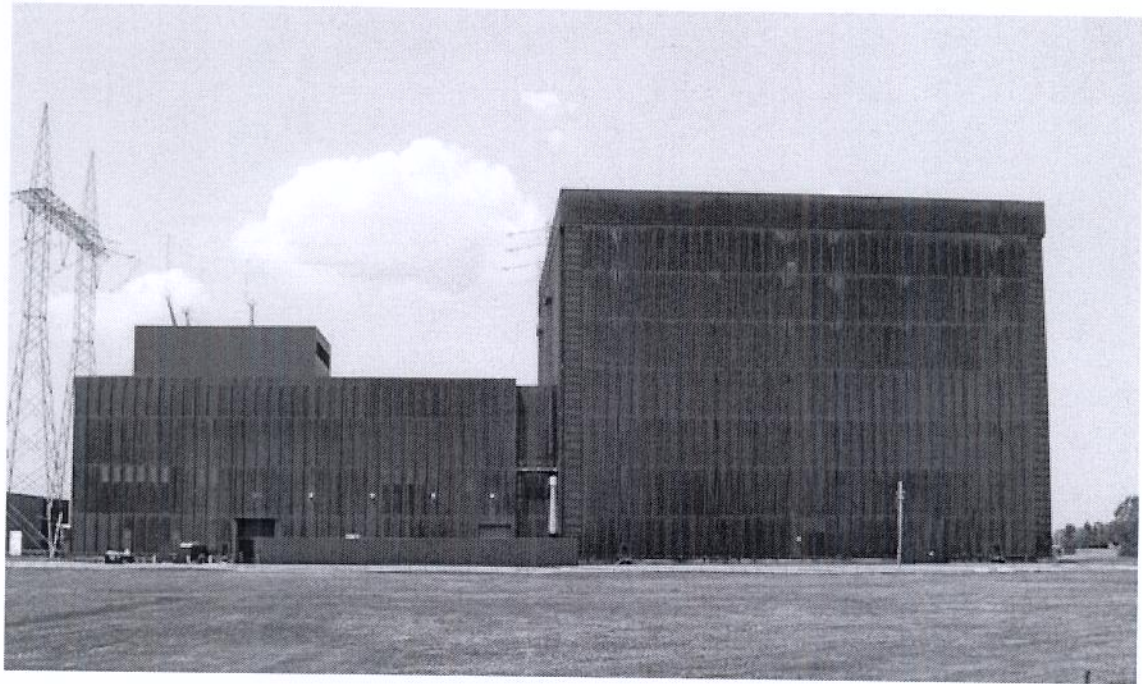


Entrada del edificio principal.



Cubículo asignado en el departamento de ingeniería mecánica (oficina C-306),

Se realizó una visita al Instituto de Investigación de la empresa HydroQuebec (IREQ Institut de Recherche d'Hydro-Québec <http://www.hydroquebec.com/ireq>) con parte del personal especializado en simulaciones en turbinas hidráulicas.



Laboratorio de alta tensión del IREQ.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DEL ESTADO DE MORELOS

CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN INGENIERÍA Y CIENCIAS APLICADAS (CIICAp)

REPORTE DE LA ESTANCIA DE INVESTIGACION

ALUMNA: LAURA LILIA GOMEZ CASTRO

ESCUELA: ESCUELA POLITÉCNICA DE MONTREAL.

Se inició con la investigación de los parámetros del borde de entrada de la división interna del tubo de aspiración de la turbina hidráulica en estudio. Se revisaron las condiciones de la posible optimización.

Se realizó una estancia en la Escuela Politécnica de Montreal (EPM), ubicada en la ciudad de Montreal, provincia de Québec, Canadá del 05 de Octubre al 21 de Diciembre 2009.

Dicha estancia abarcó actualización bibliográfica referente al tema de tesis, la revisión de resultados obtenidos con especialistas del Departamento de Ingeniería Mecánica de la EPM además de la recepción de propuestas para la mejora del proyecto de investigación. Se llegó a la conclusión que para realizar la optimización geométrica de alguno de los componentes de turbinas hidráulicas se deben hacer las simulaciones en conjuntos de componentes involucrados (ejemplo: carcasa espiral-antedistribuidor-distribuidor o distribuidor-rodete-tubo de aspiración).

Se presentó un seminario con el trabajo realizado en la UAEM, ante los estudiantes y profesores de posgrado del área de Ingeniería Mecánica,

Av. Universidad 1001, Col. Chamilpa, C.P. 62210. Cuernavaca, Mor. México

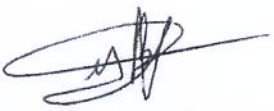
☎ (777)329 70 84 y 329 79 84.

publicado en la página de difusión de http://sympa.polymtl.ca/www/d_read/dgi-labo-magnu

De dicho seminario se inició la redacción de un artículo en cooperación de la UAEM y la EPM.

Se realizó una visita al Instituto de Investigación de la empresa HydroQuebec (IREQ Institut de Recherche d'Hydro-Québec <http://www.hydroquebec.com/ireq>) con parte del personal especializado en simulaciones en turbinas hidráulicas. Se asistió a seminarios y presentaciones de tesis referentes al tema en investigación.

Para la optimización en el borde de entrada de la división del tubo de aspiración de acuerdo a lo revisado en bibliografía se puede realizar cambiando la dirección de esta parte al sentido que toma el flujo de salida del rodete. En el caso del codo se confirmó que con la modificación del radio de las curvas se puede lograr una optimización de esta parte del tubo de aspiración.



Firma del Asesor

Dr. Gustavo Urquiza Beltrán.



Firma del Becario

M.C. Laura Gomez Castro

ANEXO 14

EVIDENCIAS ACADÉMICAS

Programa de Apoyo al Desarrollo de la
Educación Superior (PADES)

Proyecto:

“Cooperación e intercambio académico en
las áreas de Ciencias e Ingeniería y
Ciencias de la Salud para impulsar la
internacionalización de los posgrados”

Alumno:

José Luis Viveros Ceballos

Programa Educativo:

Doctorado en Ciencias

Estancia:

Departament of Organic Chemistry
ICMA University of Zaragoza

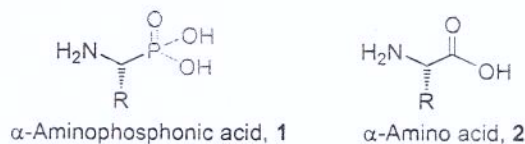


PLAN DE TRABAJO PARA ESTANCIA DE INVESTIGACIÓN
QFB. JOSE LUIS VIVEROS CEBALLOS
Estudiante del Doctorado en Ciencias (Química)
1 al 23 de diciembre de 2009

Lugar de recepción:
Dr. Carlos Cativiela Marín
Grupo de Aminoácidos y Péptidos
Depto. de Química Orgánica,
Facultad de Ciencias
Universidad de Zaragoza (España)

Introducción

Los ácidos α - y β -aminofosfónicos son los análogos más importantes de los α - y β -aminoácidos, donde el grupo carboxílico (CO_2H) es reemplazado por un grupo fosfónico [$\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$]. En los últimos años, los ácidos aminofosfónicos han llamado la atención de varios grupos de investigación debido a la amplia utilidad que presentan en química orgánica y en investigación dirigida al descubrimiento, entendimiento y modificación de procesos biológicos en organismos vivos. La baja toxicidad y la estrecha relación con los aminoácidos, pone de manifiesto la importancia estructural de unidades fosfopépticas y peptidomiméticas. Además, los ácidos aminofosfónicos y sus derivados son importantes agentes metal-complejantes, los cuales pueden ser utilizados para la eliminación de iones metálicos en sistemas vivos, como agentes de diagnóstico y en aplicaciones terapéuticas.

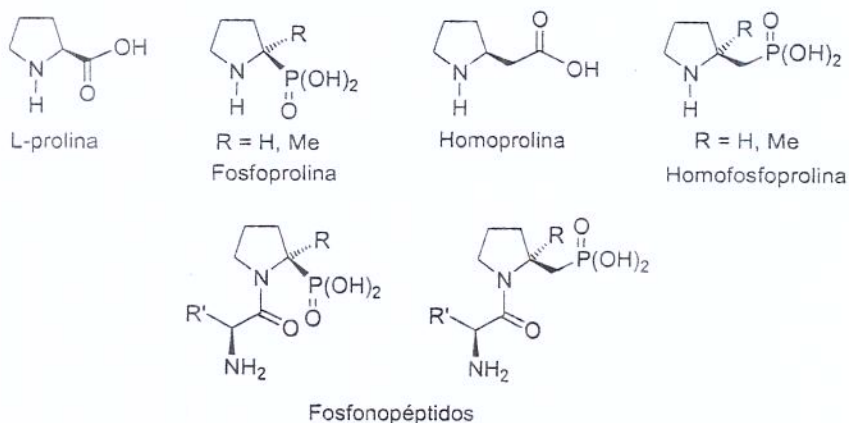


Se ha encontrado que los ácidos aminofosfónicos y fosfínicos y sus derivados son excelentes bloques de construcción en la síntesis de péptidos, además de que muestran una gran variedad de actividades biológicas, usualmente actuando como antagonistas en el metabolismo de aminoácidos. Además, los ácidos α -aminofosfónicos son potentes agentes antibacteriales, exhiben características neurotransmisoras, han sido utilizados como agentes anticancerígenos, antibióticos, inhibidores de enzimas, agentes farmacológicos, agentes antivirales, herbicidas, y pesticidas. Por otra parte, y tal como ocurre con la mayoría de los compuestos enantioméricamente puros, se ha demostrado que la actividad biológica de los ácidos aminofosfónicos depende directamente de su configuración absoluta.¹

¹ Para una excelente revisión sobre la síntesis y sus aplicaciones de los ácidos α -aminofosfónicos, vease: Ordóñez, M.; Rojas-cabrera, H.; Cativiela, C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 17-49.

Con base a lo anterior, en los últimos años mi grupo de investigación en el Centro de Investigaciones Químicas de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, y el grupo de investigación del Dr. Carlos Cativiela Marín, Catedrático del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias, en la Universidad de Zaragoza (España), hemos establecido un convenio de colaboración que nos permita el desarrollo de proyectos en conjunto, estancias de investigación cortas, codirección de tesis de posgrado, todo lo anterior en relación a la síntesis estereoselectiva de ácido de α - y β -aminofosfónicos.

Actualmente el QFB. José Luis Viveros Ceballos está inscrito en el programa del Doctorado en Ciencias (Química) de esta universidad, y se encuentra desarrollando su tesis doctoral bajo mi dirección, cuyo proyecto de tesis doctoral está encaminado a la síntesis estereoselectiva de fosfoprolina (ácido α -aminofosfónico) y fosfoprolina (ácido β -aminofosfónico) y derivados, los cuales son análogos de la correspondiente L-prolina y homoprolina, respectivamente. Además, los ácidos aminofosfónicos sintetizados se utilizarán en la preparación de nuevos péptidos con posible actividad biológica.



Para lograr la preparación de los ácidos α - y β -aminofosfónicos en forma enantioméricamente pura, se utilizarán las siguientes metodologías:

1. Síntesis asimétrica
2. Resolución HPLC quiral
3. Resolución química
4. Resolución enzimática

Plan de trabajo:

Durante la estancia de investigación del estudiante José Luis Viveros en el grupo de investigación del Dr. Cativiela llevará a cabo las siguientes actividades:

1. Revisión bibliográfica utilizando la base de datos SciFinder, ISI WEB of Knowledge y Beilstein.
2. Iniciar con la preparación de la fosfoprolina
3. Capacitación en el manejo del equipo de HPLC y en la selección de columnas quirales.
4. Preparación y presentación de su proyecto de tesis doctoral

La estancia de José Luis Viveros Ceballos estudiante del Posgrado en Ciencias de la UAEM, en el grupo del Dr. Carlos Cativiela Marín en la Universidad de Zaragoza, le permitirá preparar y presentar de una manera eficiente su protocolo de tesis doctoral y adquirirá los conocimientos básicos del manejo del HPLC quiral que serán una herramienta fundamental para el desarrollo de su proyecto de investigación.

Para lograr lo anterior, el Dr. Cativiela pondrá a su disposición todo el equipo e infraestructura necesarios para que José Luis pueda llevar a cabo su plan de trabajo en forma eficiente.

Cabe hacer mención que el Dr. Carlos Cativiela Marín, es un investigador reconocido a nivel mundial, principalmente por su contribución en la preparación de α -aminoácidos y péptidos, y recientemente en la síntesis de prolinas y fenilalaninas cuaternarias y conformacionalmente restringidas y su incorporación a péptidos. Tiene una amplia experiencia en la síntesis asimétrica, resolución via HPLC quiral, catálisis y resoluciones enzimáticas. Su resultados han dado lugar a más de 350 publicaciones en el campo antes mencionado y las mas de 4800 citas a sus trabajos, dando un promedio de 14.47 citas por artículo, y con factor h de 31.

Recientemente nuestra colaboración nos ha permitido iniciar con la preparación de proyectos, la codirección de tesis doctorales y la redacción de al menos 4 artículos. En este sentido quisiera destacar que tres de estos artículos *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 3-99, el cual en los primeros trimestres del 2007 y primero del 2008 estuvo entre los *top 25 hottest*, además recientemente recibió el reconocimiento como uno de los artículos más citados en el periodo 2006-2009. Otros dos de los artículos publicados en colaboración con el Dr. Cativiela *Tetrahedron* **2009**, *65*, 17-49 y *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1-63, también han estado entre los *top 25 hottest*, cuarto trimestre del 2008 y primer trimestre del 2009, respectivamente.

Referencias completas:

Cativiela, C.; **Ordóñez, M.**

Recent Progress on the Stereoselective Synthesis of Cyclic Quaternary α -Amino Acids
Tetrahedron: Asymmetry **2009**, *20*, 1-63. (Review)

Ordóñez, M.; Rojas-Cabrera, H.; Cativiela, C.

An Overview of Stereoselective Synthesis of α -Aminophosphonic Acids and Derivatives
Tetrahedron **2009**, *65*, 17-49. (Review)

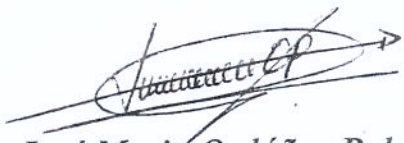
Ordóñez, M.; Cativiela, C.

Stereoselective synthesis of γ -amino acids
Tetrahedron: Asymmetry **2007**, *18*, 3-99 (Review)

Ordóñez, M.; Hernández-Fernández, E.; Xahuentitla, J.; Cativiela, C.

Asymmetric alkylation of dimethoxyphosphoryl-*N*-[1-(*S*)- α -methylbenzyl]acetamide enolates.
Synthesis of both stereoisomers from the same source of chirality changing the equivalents of LDA.
Chem. Commun. **2005**, 1336-1338.

Lo anterior muestra que la estancia de José Luis Viveros Ceballos estudiante del Posgrado en Ciencias de la UAEM, en el grupo del Dr. Carlos Cativiela Marín en la Universidad de Zaragoza, podrá generar excelentes resultados y experiencia en el campo de la síntesis asimétrica, los cuales formaran parte de su formación profesional como futuro investigador, y en beneficio de nuestro posgrado.


Dr. José Mario Ordóñez Palacios
Profesor Investigador Titular C
Asesor