

ANALES

ISSN 2451-8182



TOMO 63
BUENOS AIRES
2011

ANALES
DE LA
ACADEMIA NACIONAL DE CIENCIAS
EXACTAS, FISICAS Y NATURALES
BUENOS AIRES

TOMO 63

BUENOS AIRES
2011

Esta publicación es propiedad de la
Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales

Director
Comisión de Publicaciones de la
Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales:
Dr. Enrique J. Baran, Ing. Horacio G. Reggini, Dr. Víctor J. Yohai

Lugar y fecha de edición
Buenos Aires, República Argentina, abril de 2016

Toda la correspondencia referente a estos “Anales” debe dirigirse a:
All enquires regarding this publication should be addressed to:

Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales
Avda. Alvear 1711, 4° piso
1014 Buenos Aires
República Argentina

Tel.: (54-11) 4811-2998/(54-1) 4815-9451
Fax: (54-1) 4811-6951
E-mail Secretaría: acad@ancefn.org.ar
E-mail Biblioteca: biblio@ancefn.org.ar
Sitio web: www.ancefn.org.ar

SUMARIO

I. HOMENAJES

- Enrique Castellano (1915-2011), por *A. L. Capparelli*..... 5
- Rudolf L. Mössbauer (1929-2011), por *E.J. Baran*..... 8
- José R. Galvele (1937-2011), por *L.A. de Vedia*..... 10
- Bruno Ferrari Bono (1922-2011), por *R.A. Lopardo*..... 12
- Kazuo Nakamoto (1922-2011), por *E.J. Baran*..... 13
- Los Hermanos de Elhuyar: Descubridores del Wolframio y Pioneros de la Ciencia Hispanoamericana, por *E.J. aran*..... 14

II. INCORPORACIONES DE ACADÉMICOS

- Presentación del Dr. Daniele Amati como Académico Correspondiente en Trieste, Italia, por *A. Pignotti*..... 24
- Presentación del Dr. Hernán Cendra como Académico Correspondiente en Bahía Blanca, por *J.E. Solomin*..... 25
- Presentación del Dr. Igor Félix Mirabel Miquele como Académico Correspondiente en la Ciudad Autónoma de Bs. Aires, por *H. Vucetich*..... 27

III. ENTREGA DE LOS PREMIOS “ACADEMIA NACIONAL DE CIENCIAS EXACTAS, FÍSICAS Y NATURALES” - AÑO 2011

- Apertura del acto de entrega de premios, por *E.H. Charreau*..... 30
- Premios ANCFN-2011..... 33
- Recientes desarrollos en calibración analítica empleando datos instrumentales multivía. Trabajo presentado por *A.C. Olivieri* al recibir el *Premio Consagración de la ANCFN-2011* por la Sección de Ciencias Químicas, de la Tierra y Biológicas..... 35
- Nucleosíntesis primordial con neutrinos masivos. Trabajo presentado por *M.E. Mosquera* con motivo de recibir el premio *Ramón Enrique Gaviola* en Astronomía..... 49
- Bacterias probióticas en productos lácteos fermentados. Trabajo presentado por *G. Vinderola* con motivo de recibir el premio *Pedro. Cattáneo* en Tecnología de Alimentos 61
- El laboratorio subterráneo Andes. Trabajo presentado por *X. Bertou* con motivo de recibir el premio *Carlos R. Bollini* en Física..... 76

IV. COMUNICACIONES DE ACADÉMICOS

- Papel de las Academias de Ciencias en la cooperación gubernamental y regional por *E.H. Charreau*..... 83
- Metalofármacos: una nueva perspectiva para la farmacología y la medicina por *E.J. Baran*..... 88
- El fenómeno de eyección de gotas: caso de un fluido macromolecular, por *M. Rosen* y *B. E. Basso*..... 119

V. ENSAYOS DE BECARIOS

- Becarios “*In Libris Carpe Rosam*” (2008-2009) 135
- Becarios “*Eduardo G. Gros*” (2008-2009) 137

I

HOMENAJES

ENRIQUE CASTELLANO: 1915-2011

Alberto L. Capparelli

Instituto de Investigaciones Físicoquímicas, Teóricas y Aplicadas (INIFTA),
Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata,
C.C. 16, Suc. 4, 1900 - La Plata, Argentina

El pasado 16 de junio, en la ciudad de La Plata, falleció el Dr. Enrique Castellano, quien desde 1998 fuera un distinguido Académico Correspondiente de la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales.

La trayectoria científica en el campo de la cinética y de la fotoquímica del Dr. Castellano ha sido ampliamente reconocida por sus pares y su calidad humana encomiada por sus discípulos y alumnos.

Había nacido el 5 de octubre de 1915 en la ciudad de Carhué, Provincia de Buenos Aires, y al momento de su fallecimiento había cumplido los 95 años de edad, con sus cualidades intelectuales intactas, a pesar de la enfermedad que, solo en el último año lo mantuvo alejado del laboratorio de investigación al que estuvo vinculado durante medio siglo de su vida y de sus siempre constructivas conversaciones con sus discípulos y colegas en el INIFTA.

Realizó sus estudios en la Facultad de Química y Farmacia (hoy Facultad de Ciencias Exactas) de la Universidad Nacional de La Plata. Alcanzó el grado de Doctor en Química en 1942 a través de su trabajo de tesis doctoral "Variaciones de las Propiedades Físicas y Químicas de Betunes Asfálticos en el Proceso de Mezclado Para Pavimentos", bajo la dirección del Dr. Pedro J. Carriquiriborde.

En 1946 ingresó como Asistente del Departamento de Mecánica en la entonces Facultad de Fisicomatemáticas (hoy Facultad de Ingeniería), para luego, sumarse en carácter de Asistente Principal de Estudios y Ensayos de Materiales, a la carrera de Ingeniería Aeronáutica.

En 1958 se incorporó como Jefe de Sección del entonces Instituto Superior de Investigaciones "Carlos A. Sagastume" en la Facultad de Química y Farmacia. Es en este ámbito donde inició los trabajos relacionados con la cinética química y fotoquímica de reacciones en fase gaseosa, siendo en esta actividad, uno de los primeros y más cercanos colaboradores del Prof. Hans J. Schumacher, quien supo apreciar su notable habilidad experimental y su gran capacidad de raciocinio, que fuera una de las características que lo destacara durante toda su vida.

Conjuntamente con el Prof. Schumacher y el Dr. Eduardo E. Sicre (1919-2010) recientemente fallecido, realizaron importantes contribuciones en el campo de la cinética y fotoquímica en fase gaseosa, incluyendo la formación de recursos humanos, durante más de cuatro décadas que destacan aún hoy en día en el país y en el exterior.

Los trabajos del Dr. Castellano, tanto en la química del ozono, como en la interpretación de la cinética y mecanismo de reacciones térmicas y fotoquímicas de compuestos fluorados de relevancia en química de la atmósfera recibieron reconocimiento internacional.

Sus contribuciones de la década entre 1960-1970, permitieron elucidar mecanismos de reacciones complejas, en los que, con los equipamientos disponibles en esos años, se postularon especies reactivas en fase gaseosa, las que treinta años después fueron aisladas y estudiadas en el INIFTA por sus discípulos con técnicas resueltas en el tiempo, como fue el caso del los radicales fluorooxicarbonados del tipo FCO_x ($x=1-3$) y fluoroxisulfurados FSO_x ($x=2-5$), así como en otros laboratorios del país y del extranjero. Sus trabajos sobre la fotoquímica del ozono trascendieron las fronteras de nuestro país y mantienen vigencia en la actualidad.

El Dr. Castellano se caracterizó por ser un eximio investigador y estar dotado de una habilidad experimental fuera de lo común. Esta destreza no solo quedó reflejada en su trabajo de investigación. Quienes tuvimos la oportunidad de conocerlo también fuera del ámbito de trabajo, pudimos apreciar su pasión por la construcción de modelos mecánicos, en particular miniaturas de trenes a escala milimétrica, donde quedaba plasmada su maestría en el trabajo manual, así como minuciosidad por este tipo de labor, la que también se reflejaba en la construcción de equipos para la enseñanza experimental de la fisicoquímica.

Supo diseñar y construir numerosos equipos que fueron empleados en sus investigaciones, y tuvo la capacidad de transferir su amor por el trabajo experimental a los primeros discípulos, profesionales y técnicos del INIFTA, quienes compartieron esta visión permitiendo superar las limitaciones instrumentales y de equipamiento en la etapa fundacional del instituto al que estuvo vinculado durante más de 50 años de su vida. Aún, en los últimos años, colaboró estrechamente con colegas y discípulos trabajando a la par con equipamiento de nueva generación incorporado en el laboratorio de cinética en fase gaseosa. Recuerdo verlo en su escritorio frente a sus notas de experimentos expresando cuanto se hubiera avanzado en el conocimiento de los sistemas a los que dedicara su vida científica, si este equipamiento moderno hubiese existido en los años fundacionales del INIFTA.

Como miembro de la Carrera del Investigador Científico del CONICET, alcanzó la categoría de Investigador Superior en 1975 y el mismo año fue galardonado con el Premio “*Enrique Herrero Ducloux*” de la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales.

Fue un excelente docente, caracterizado por la claridad en la transmisión de sus conocimientos y su capacidad de síntesis. Su actividad docente, que inició en 1937, la desarrolló tanto en la Facultad de Química y Farmacia y en la Facultad de Ciencias Fisicomatemáticas. Desempeñó funciones docentes en las Cátedras de Termodinámica y Tecnología del Calor y en la Cátedra de Química General.

Entre 1958 y 1981 fue Profesor Titular de la cátedra de Fisicoquímica I, a la que imprimió su impronta personal y en la que volcara importantes esfuerzos para incorporar la actividad experimental en el proceso de enseñanza, con un entusiasmo y dedicación que sus discípulos valoran aún en la actualidad.

Fue Consejero Directivo de la Facultad de Química y Farmacia entre 1948 y 1949, Decano Interventor de la Facultad de Química y Farmacia en 1957, Consejero Académico por el estamento de los Profesores entre 1958 y 1961.

En 1968 se crea la Facultad de Ciencias Exactas, de la cual fuera Decano entre 1969 y 1970. En 1970, se lo distingue como Guardasellos de la Universidad Nacional de La Plata.

Alejado de la vida universitaria en la primera mitad de la década de 1950, su actividad se canalizó hacia el sector privado, donde fue Jefe de Laboratorio de General Electric (1951-1954); Jefe de Laboratorio de los Laboratorios Argentinos de Tratamientos Térmicos y Afines (1954-1955) y posteriormente Socio Gerente hasta 1958. De regreso a la actividad académica fue, entre 1958 y su jubilación en 1981, Profesor Titular de la cátedra de Fisicoquímica I, como ya se mencionó.

Fuera del ámbito de trabajo, supo cultivar la amistad y la camaradería sincera y derramar su buen sentido del humor y su fina ironía.

Sus discípulos y ex-alumnos le profesaron un respeto poco común. Lo admiraron, tanto por sus amplios conocimientos, como por su impronta de bien, su honestidad intelectual y la rectitud con la que dirigió su vida pública y privada.

Manuscrito recibido y aceptado en julio de 2011.

RUDOLF L. MÖSSBAUER: 1929-2011

Enrique J. Baran

Académico Titular de la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales

El 14 de setiembre de este año falleció en Grünwald, un pequeño y muy bello poblado situado en las cercanías de Munich, Rudolph L. Mössbauer uno de los más destacados físicos contemporáneos, cuyo descubrimiento más notable, y que lleva su nombre (“efecto Mössbauer”), generó un profundo y permanente impacto no sólo en la Física sino también en todas las disciplinas que constituyen el campo de las Ciencias Exactas y Naturales y muchas de sus aplicaciones tecnológicas.

Rudolf Ludwig Mössbauer nació en Munich el 31 de enero de 1929, hijo de Ludwig Mössbauer y Erna Ernst. Realizó sus estudios de enseñanza media en la “Oberschule” de Munich- Passing e inició sus estudios de Física en la Universidad Técnica de Munich en 1949, aprobando su Tesis de Diploma en 1955, bajo la dirección del profesor Heinz Maier-Leibnitz, en el Laboratorio de Física Aplicada de la misma Universidad, en cuyo Instituto de Matemática se desempeñó como Asistente durante la realización de este trabajo.

Inmediatamente inició su trabajo de Tesis Doctoral, trasladándose al Instituto de Física del Instituto Max Planck de Investigaciones Médicas de Heidelberg. En el transcurso de este trabajo realizó las primeras observaciones experimentales del fenómeno de absorción nuclear resonante libre de retroceso, trabajando con la radiación γ de 129 keV del ^{191}Ir . Recibió su Doctorado, otra vez en la U.T. de Munich y bajo la supervisión del profesor Maier-Leibnitz, en enero de 1958. Ese mismo año, y trabajando nuevamente en Heidelberg, confirmó definitivamente la existencia del fenómeno que ahora lleva su nombre.

La fama de Mössbauer creció enormemente en 1960 cuando Robert Pound y Glen Rebka emplearon este efecto para demostrar a escala de laboratorio el desplazamiento a menores energías de radiación gamma por efecto del campo gravitacional terrestre. Este experimento realizado en los laboratorios de la Universidad de Harvard, constituyó una importante y sólida solución experimental de la llamada “paradoja de los relojes gemelos” predicha por la teoría especial de la relatividad de Einstein.

Sin embargo, la importancia central del nuevo fenómeno descubierto y adecuadamente descrito por Mössbauer radica en el hecho de que abrió una nueva e importante ventana para la experimentación científica, es decir el análisis espectroscópico de la radiación gamma o espectroscopia Mössbauer como usualmente se la denomina. El impacto de este descubrimiento fue rápidamente reconocido por la comunidad científica internacional y ya en 1961 Mössbauer obtuvo el Premio Nobel de Física por su descubrimiento, el que compartió ese año con el físico estadounidense Robert Hofstadter, quien en su caso fue galardonado por sus pioneros trabajos sobre la dispersión de electrones por núcleos atómicos y sus descubrimientos relacionados a la estructura de los nucleones.

El año anterior Mössbauer había sido invitado a incorporarse al Instituto Tecnológico de California, en Pasadena, para continuar allí con sus trabajos, siendo designado al poco tiempo Profesor de Física de ese Instituto.

En 1964 la Universidad Técnica de Munich lo convenció de incorporarse nuevamente a ella, manteniendo allí su cargo de profesor hasta su designación de Profesor

Emérito en 1997. En 1972, sucedió a su maestro Maier-Leibnitz en la dirección del Instituto Laue-Langevin en Grenoble (Francia), en el momento en que comenzaba a funcionar allí el nuevo reactor experimental de alta energía, y finalizada su tarea allí, en 1977 retornó definitivamente a Munich.

Si bien nunca dejó de estar conectado nuadamente la herramienta por él descubierta, sus intereses científicos posteriores se centraron en varios otros aspectos de la física del estado sólido y de la física nuclear, en especial la física de neutrinos.

Como se mencionó más arriba, la espectroscopia Mössbauer se fue transformando en una herramienta sumamente valiosa para estudios estructurales en diversos campos de la Ciencia y la Tecnología.

En la actualidad se ha establecido que unas tres docenas de elementos del Sistema Periódico pueden ser utilizadas para estudios por esta metodología, siendo el ^{57}Fe el núclido con el cual más estudios se han realizado.

Este hecho ha tenido, por ejemplo, un fuerte impacto en los avances logrados en nuestro conocimiento sobre sistemas inorgánicos presentes en los seres vivos (Bioinorgánica), muchos de los cuales tienen en su composición uno o más iones Fe(II) o Fe(III) . En este caso, la espectroscopia Mössbauer ha sido una herramienta fundamental para avanzar en la comprensión de la estructura y los mecanismos de reacción de muchos de estos sistemas.

Por otra parte, también diversos avances en Medicina y Farmacología están fuertemente ligados a esta metodología (p. ej., a través de la utilización de los núclidos ^{67}Zn , ^{99}Ru , ^{129}I , ^{195}Pt , ^{197}Au , ^{151}Eu y ^{155}Gd , entre otros).

Asimismo, la espectroscopia Mössbauer ha tenido y sigue teniendo enorme importancia e impacto para los más variados campos de la ciencia básica y la aplicada tales como la cinética química, la ciencia de materiales, la mineralogía, la metalurgia, la geoquímica y la biología molecular.

Manuscrito presentado y aceptado en octubre de 2011.

JOSÉ R. GALVELE: 1937-2011

Luis A. de Vedia

Académico Titular de la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales

El pasado 31 de julio se produjo el inesperado fallecimiento de nuestro estimado colega, Académico Titular Dr. José Rodolfo Galvele.

El Dr. Galvele había nacido en la Capital Federal el 10 de marzo de 1937 y su muy extensa y destacada trayectoria profesional puede resumirse de la siguiente manera: Realizó sus estudios en la UBA, recibiendo como Licenciado en Química en 1960 y como Doctor en Química en 1962. También realizó estudios de especialización en corrosión de metales en la Universidad de Cambridge, Inglaterra, obteniendo el *Ph.D.* en 1966.

Ingresó como investigador en la Comisión Nacional de Energía Atómica en 1960, dedicándose al estudio de la corrosión de metales. Sus principales temas de trabajo estuvieron relacionados con mecanismos de picado de metales y mecanismos de corrosión bajo tensiones.

Publicó 158 trabajos científicos en revistas de su especialidad. Es autor de 15 monografías, capítulos de libros y de enciclopedias, sobre temas de corrosión de metales. Dirigió 22 tesis doctorales. Pronunció conferencias y dictó cursos en Universidades y Centros de Investigación nacionales y del exterior. Fue miembro del comité editor de tres revistas internacionales de su especialidad e invitado a dictar conferencias plenarias en numerosos congresos internacionales. Fue Investigador Superior en la Carrera del Investigador Científico y Tecnológico del CONICET.

Asimismo, recibió los siguientes premios:

- Premio "P.A. Pistocchi", año 1972, de la *Sociedad Argentina de Metales*.
- Premio "T. P. HOAR-1981" y Premio "T. P. HOAR-1987" del *Corrosion Institute*, de Inglaterra.
- Diploma al Mérito en Fisicoquímica y Química Inorgánica, Fundación KONEX, 1993.
- Premio W.R. WHITNEY-1999 de la *National Association of Corrosion Engineers*, USA.
- Premio U.R. EVANS-1999 del *Institute of Corrosion*, de Inglaterra.

Estos dos últimos premios se otorgan anualmente a investigadores a nivel internacional por la trayectoria científica y contribución al conocimiento de la Ciencia de la Corrosión. Ambos son los premios máximos que otorgan dichas instituciones, que son a su vez las principales instituciones que reúnen a especialistas en Corrosión en USA e Inglaterra, respectivamente.

- Designado en 1999 Honorary Fellow del *Institute of Corrosion* (Inglaterra).
- Designado en 2001 Académico Titular de la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales (Buenos Aires, Argentina).
- Designado en 2002 Fellow de la TWAS (Academy of Sciences for the Developing World), Trieste.
- Premio Konex de Platino 2003 en Ingeniería Civil, Mecánica y de Materiales.
- Premio "Vocación Académica 2004", Fundación El Libro y Lázara Grupo Editor, 4 de Mayo de 2004, 30^a. Feria Internacional de Buenos Aires: El Libro del Autor al Lector.
- Felicitación de la Honorable Cámara de Diputados de la Nación, por el premio recibido en 2003. Sesiones Ordinarias 2004, Orden del día N° 1256, 02/12/2004.
- Investigador Emérito de la Comisión Nacional de Energía Atómica, Resolución de

Presidencia N° 40, del 16/02/06; B.P.A. No. 5/06

- Doctor *Honoris Causa* de la Universidad Nacional de General San Martín. Otorgado el 2 de junio de 2008.

Publicó, junto con el Dr. Gustavo S. Duffó, el libro “Degradación de Materiales – Corrosión”, Jorge Baudino Ediciones; Instituto Sábato, Buenos Aires, 2006.

Su trabajo: Transport processes and the mechanism of pitting of metals, publicado en el *Journal of the Electrochemical Society*, **123**, 464 (1976), fue recientemente incluido entre los trabajos clásicos del JES (The Electrochem. Soc., Interface, Spring 2009, 33-35).

Hasta el momento de su fallecimiento, se desempeñaba como Profesor Titular de Corrosión de Metales de la UNSAM, habiendo sido entre 1993 y 2007 Director del Instituto de Tecnología “Prof. Jorge A. Sábato”, UNSAM-CNEA, al cual contribuyó a formar.

Su desaparición deja un espacio que sin duda será difícil de llenar, no sólo por sus virtudes profesionales y capacidad técnica sino también por su humanidad y el afecto que despertaba entre quienes tuvieron el privilegio de conocerlo.

BRUNO FERRARI BONO: 1922-2011

Raúl A. Lopardo

Académico Titular de la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales

El Ingeniero Don Bruno Ferrari Bono, de cuyos antecedentes los Miembros de esta Academia tienen ya suficiente conocimiento, ha desarrollado una tarea muy fructífera y ética en todos los campos en los que le tocó actuar, siendo siempre un ejemplo por su dedicación a los aspectos vinculados con los recursos naturales renovables y con el bienestar del hombre en general y del niño en particular.

Nació en Buenos Aires el 29 de enero de 1922. Se graduó de Ingeniero Civil en la UBA y realizó estudios de postgrado en Milán, Turín, Zurich y los Estados Unidos de NA. Fue designado Dr. *honoris causa* de la Universidad de Buenos Aires y de la Universidad Nacional de Córdoba. Miembro Titular y luego Miembro Honorario de la Academia Nacional de Ingeniería. Miembro de la Academia Nacional de Geografía y Miembro Titular de esta Academia desde el año 2004.

Su tan especial comunión a través de los siglos con personajes científicos como Leonardo da Vinci, Galileo Galilei y Amerigo Vespucci, y su vocación por transmitirnos sus trabajos y enseñanzas, su ingenio y dedicación para proveer de agua potable a las comunidades desprotegidas de Laos con tubería de cañas de bambú, su esfuerzo para dotar de agua y recursos a la infancia mejicana (reconocido por las organizaciones internacionales y, en particular, por UNICEF), su sencilla aplicación de la bomba de agua como método económico e inmediato de provisión en Bolivia, su amor por la Argentina en general y por su Patagonia en particular, que va mucho más allá de haber colaborado exitosamente con la Cancillería en el conflicto austral con Chile sobre los límites en Laguna del Desierto y la región de Hielos Continentales, son sólo algunos de los aspectos destacados en la vida del Ingeniero Ferrari Bono, que no pueden ser claramente expuestos en un sencillo "*currículum vitae*", pero que a mi juicio demuestran mucho más certeramente las cualidades generales de nuestro Académico recientemente fallecido.

Fundador de la primera firma de consultoría argentina en ingeniería hidráulica (en asociación con los ingenieros Ballofet y Cuenca), fundador del sistema de alerta hidrológico de la cuenca del Plata, brillante asesor internacional, consultor de Naciones Unidas, primer Secretario de Recurso Hídricos de la Nación de los tiempos de la democracia, profesor universitario, presidente del Instituto Nacional de Ciencia y Técnica Hídricas, ha estado presente en todos los ámbitos de la profesión y de la actividad comunitaria: Pero eso aún no sería tan destacable si no estuviera además conjugado con relevantes cualidades profesionales, una notable eficiencia, una vocación admirable y una gran calidad humana.

Lamento profundamente la irreparable pérdida que hemos sufrido con el fallecimiento de quien ha sido un ser humano excepcional, un profesional del más alto nivel internacional, un funcionario de excelencia, un foco de cultura general inigualable y, en mi caso personal, un amigo capaz de brindarme mucho más de lo razonable.

El Ingeniero Ferrari Bono siempre estará con nosotros.

Presentación realizada el 30 de setiembre de 2011.

KAZUO NAKAMOTO: 1922-2011

Enrique J. Baran

Académico Titular de la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales

Kazuo Nakamoto fue uno de los más importantes y reconocidos espectroscopistas del siglo XX. Había nacido en Kobe (Japón) en 1922 y obtuvo su título de grado y el doctorado en la Universidad de Osaka, en la que inició también su actividad académica antes de permanecer dos años en la Iowa State University como becario Fulbright.

En 1958 se incorporó a la Clark University, tres años más tarde pasó al Illinois Institute of Technology y a partir de 1969 fue convocado por la Marquette University, como primer *Wehr Distinguished Professor of Chemistry*.

Su actividad estuvo siempre fuertemente ligada a la espectroscopia vibracional. En este campo fue uno de los primeros en proponer y en utilizar sistemáticamente la sustitución isotópica de metales para facilitar la asignación de vibraciones metal-ligando en complejos de coordinación.

Durante el desarrollo de su labor académico-científica dirigió los trabajos de investigación de más de cien tesis y becarios posdoctorales y publicó más de doscientos trabajos originales en las revistas más prestigiosas de su especialidad. Asimismo, tuvo una estrecha relación personal con varios investigadores argentinos del Centro de Química Inorgánica (CEQUINOR/CONICETUNLP) y estuvo un par de veces en nuestro país, dictando cursos de posgrado en la Facultad de Ciencias Exactas de la UNLP.

Pero el nombre de Nakamoto se hizo particularmente conocido y respetado a través de una serie de libros que han tenido y siguen teniendo continuado impacto en los estudios espectroscópicos de compuestos y sistemas inorgánicos y bioinorgánicos. Esta actividad se extendió hasta 2008 en que se publicó el último de sus libros, "*Drug-DNA Interactions: Structures and Spectra*", preparado en colaboración con M. Tsuboi y G.D. Strahan. En particular, su obra "*Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*" cuya primera edición data de 1963, constituye un verdadero clásico en este campo de la espectroscopia inorgánica. Su quinta (1997) y sexta (2009) edición fueron presentadas en dos volúmenes, mostrando el continuado y minucioso trabajo del autor en mantener la obra continuamente actualizada, una tarea a la que se dedicó con entusiasmo y pasión durante toda su vida. Esto ha ayudado, sin lugar a dudas, a la permanente vigencia de esta obra y el continuado interés en la misma, por parte de alumnos, docentes e investigadores de todo el mundo.

La mencionada quinta edición de esta obra recibió en el año 2000 el Premio *Alpha Sigma Nu* (National Jesuit Book Award) como el mejor libro científico escrito por un miembro de una Universidad jesuítica.

Kazuo Nakamoto acaba de fallecer el 7 de junio de este año, pero estamos seguros de que su nombre permanecerá vigente a lo largo de los tiempos, a través del innegable valor de su obra académico-científica y, en particular por la calidad y el potencial del ya clásico "*Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*".

Manuscrito presentado y aceptado en diciembre de 2011.

LOS HERMANOS de ELHUYAR: DESCUBRIDORES DEL WOLFRAMIO y PIONEROS DE LA CIENCIA HISPANOAMERICANA (HOMENAJE EN EL AÑO INTERNACIONAL DE LA QUIMICA)

Enrique J. Baran

Académico Titular de la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales

En la Historia de la Química el nombre de los hermanos Juan José y Fausto de Elhuyar está casi siempre relacionado solamente al descubrimiento del wolframio. Sin embargo, aparte de ese importante y trascendental logro, los hermanos de Elhuyar deben ser recordados también, con gratitud y respeto, por la importante y valiosa actividad científico-tecnológica que realizaron en Hispanoamérica hacia fines del siglo XVIII. De esta manera, deben quedar ubicados y reconocidos entre el grupo de los precursores y pioneros del desarrollo de las actividades científicas en nuestro Continente.

Pero antes de presentar alguna información biográfica general de los homenajeados haremos una breve referencia a la institución que los cobijó y en cuyo seno evolucionaron científica y académicamente y en la que lograron, finalmente, el descubrimiento de un nuevo elemento químico. Por iniciativa del conde de Peñaflorida, en el año 1770 el rey Carlos III tomó bajo su protección a la *Sociedad Bascongada de Amigos del País*, la que a partir de ese momento pasó a llamarse *Real Sociedad Bascongada de Amigos del País* [1,2]. Pocos años después, en 1777, la *Real Sociedad* fundó el Seminario de Vergara que se transformó en un centro académico de primer nivel, y el primer centro español orientado a la enseñanza práctica de las Ciencias. Tal es así que Vergara fue la primera ciudad española donde se establecieron cátedras de Química y Metalurgia [1,2].

Volviendo ahora a nuestros homenajeados debemos mencionar, en primer lugar, que su padre, Juan de Elhuyar Surrut, había nacido en 1718 en el pueblo de Hasparren, una localidad situada en los Pirineos Atlánticos en la histórica región vasco-francesa de Labort. Estudió Medicina y Cirugía en París y en 1746 contrajo enlace con Ursula Lubice Sarrasti en Saint-Jean de Luz, donde la pareja residió luego por un tiempo. En 1751 se establecieron en Bilbao, trasladándose poco después a Logroño donde Juan ocupa el cargo de cirujano del Hospital local.

El primer hijo del matrimonio, Juan José, nació en Logroño el 15 de junio de 1754 y un año más tarde, el 11 de octubre de 1755, vino al mundo su hermano Fausto Fermín. Su hermana, Maria Lorenza, nació el 8 de agosto de 1757. Lamentablemente, los tres hermanos quedaron huérfanos muy pronto al fallecer su joven madre en 1758. El padre sacó adelante a su familia, y volvió a desposarse en 1769 con Dominica Elizagaray, una mujer que había entrado a su servicio luego de la muerte de la esposa y le ayudó con la crianza de los tres niños [2].

Entre 1772 y 1777 Juan José y Fausto se radicaron en Paris, enviados por su padre para encarar su formación universitaria. En la capital francesa siguieron cursos regulares de Ciencias Naturales, Física, Matemática y Química pero también de Medicina y Cirugía [2]. A su regreso a España, ambos ingresan a la *Real Sociedad Bascongada de Amigos del País*, donde rápidamente se reconoce su talento y entusiasmo. Ya al año siguiente, Juan José es enviado a Escocia en una misión de espionaje, para obtener información sobre avances recientes en la fabricación de cañones [2]. Y un año después ambos hermanos son becados y enviados a estudiar a la célebre Escuela de Minas de Freiberg, en Sajonia [1-3] donde fueron

discípulos del famoso mineralogista Abraham Gottlob Werner (1750-1817), uno de los padres de la moderna mineralogía y geología, de quien además se transformaron en fervientes admiradores. Asimismo, durante esa estadía en Alemania tuvieron oportunidad de visitar numerosas minas, fundiciones y otras industrias metalúrgicas, no sólo en la región aledaña a su lugar de estudios sino también en Inglaterra y Suecia [1,2]. En 1782 Fausto debe volver a Vergara, para hacerse cargo de las cátedras de Mineralogía y Metalurgia y su hermano Juan José se traslada a Suecia para asistir a las clases del célebre químico Torbern Olof Bergman (1735-1784) en la Universidad de Upsala.

A su regreso a España, Fausto de Elhuyar, ya había adquirido un cierto renombre en los ámbitos científicos, no sólo debido a su sólida formación sino también a través de una serie de publicaciones relacionadas a temas de interés metalúrgico [1]. Por su parte Juan José, no sólo reforzó grandemente sus conocimientos de Química bajo la guía de Bergman, sino que también conoció a Carl Wilhelm Scheele (1742-1786), el descubridor del oxígeno, el bario y el cloro, y seguramente también trabajó contacto con Peter Jacob Hjelm (1746-1813) quien un año antes había logrado aislar el molibdeno, el elemento liviano análogo al wolframio, ubicado en el período anterior del Sistema Periódico. Todos estos contactos y experiencias seguramente fueron de importancia fundamental para el próximo descubrimiento del wolframio. Terminada su estadía en Suecia, y antes de regresar a Vergara, Juan José realizó también breves visitas a Noruega y Dinamarca y volvió a tener una corta estadía en París [2]. En lo que sigue analizaremos primeramente el descubrimiento del wolframio y luego la actividad de los hermanos de Elhuyar en Hispanoamérica.

El descubrimiento del wolframio

Las dos fuentes minerales más importantes que aún son utilizadas en la actualidad para la obtención del wolframio metálico son la scheelita (CaWO_4) y la wolframita, un wolframato doble de Fe(II) y Mn(II), $\text{FeWO}_4 \cdot \text{MnWO}_4$ [4] y esos mismos minerales eran los estudiados hacia fines del siglo XVIII, con la presunción de que podrían contener un elemento todavía desconocido, como lo era realmente el wolframio. Efectivamente, en 1779 Peter Woulfe (1727-1803), un químico y mineralogista irlandés, analizando muestras de wolframita llegó a la conclusión de que este mineral contenía una sustancia desconocida. En 1781, Scheele encontró que a partir de la scheelita, que en esa época se llamaba *tung-stene* (piedra pesada, en sueco) era posible aislar un nuevo ácido, al que llamó “ácido tungsténico” y sugirió que a partir de ese ácido, eventualmente podría obtenerse un elemento metálico nuevo.

Después del regreso de Juan José a Vergara, los hermanos comenzaron a trabajar con muestras de wolframita obtenidas en una mina de estaño de Zinnwald (un poblado minero ubicado en los Montes Metalíferos (Erzgebirge), que constituyen el límite natural entre el estado alemán de Sajonia y la República Checa). Entre los variados ensayos que realizaron con este material, dos resultados aparecieron como particularmente importantes: a) al mezclar el mineral con un exceso de carbonato de potasio y calentar la mezcla obtienen lo que llamaron “sal blanca” (reacción (1)); y b) al tratar esa sal con ácido nítrico obtienen el llamado “polvo amarillo” (reacción (2)) cuyo posterior calentamiento da un polvo de color amarillo más intenso (reacción (3)):



La “sal blanca” no es otra cosa que el wolframato de potasio y simultáneamente determinaron, en forma correcta, que la wolframita que estaban manipulando contenía también hierro y manganeso, este último en proporción algo mayor. Luego, el tratamiento del K_2WO_4 con un

ácido fuerte (HNO₃) genera ácido wolfrámico de color amarillo:

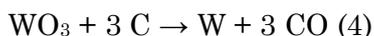


Y este ácido, por calentamiento, da el correspondiente óxido:



Por otro lado, a la luz de estos resultados sospechan, correctamente, que el ácido por ellos obtenido es análogo al obtenido por Scheele, a partir de la scheelita.

Finalmente, pudieron obtener el metal puro, reduciendo el óxido con polvo de carbón, en un crisol refractario bien tapado; es decir, logrando generar en el interior del crisol una atmósfera reductora de CO (ecuación (4)):



Asimismo, estudiaron en detalle las propiedades físicas y químicas del nuevo elemento logrando obtener, incluso algunos otros compuestos nuevos del mismo, tales como (NH₄)₂WO₄, (NH₄)₁₀[H₂W₁₂O₄₂] · 10H₂O, CaWO₄ (scheelita sintética) y WO_{3-x} (azules de wolframio) [2].

Los resultados de todos estos estudios, incluyendo el descubrimiento del nuevo elemento, fueron presentados por los hermanos en las Juntas Generales celebradas por la *Real Sociedad Bascongada de Amigos del País* en Vitoria, el 28 de setiembre de 1783 y aparecieron publicados en los Extractos de las Juntas Generales de la Bascongada bajo el título “Análisis químico del volfram, y examen de un nuevo metal, que entra en su composición”. El trabajo está dividido en trece capítulos, subdivididos en diversos apartados, y abarca 42 páginas [2]. Debido al hecho de la descripción de un nuevo elemento químico y a la trascendencia general de este trabajo, el mismo fue rápidamente traducido al alemán, al inglés, al francés y al sueco [1,2].

Es interesante de mencionar que a pesar de que Scheele y Bergman, tuvieron en sus manos el óxido WO₃ no pudieron aislar el metal del mismo. Esto muestra las dificultades que encierra este proceso y este hecho fue reconocido también por uno de los más importantes químicos alemanes de la época, Martin Heinrich Klaproth (1743-1817), el descubridor de varios elementos químicos (Zr, U, Ti, Ce), quien en 1786 admitió haber fracasado en todos sus intentos por obtener el metal y que solo los de Elhuyar había podido lograrlo [1,2]. Algunos estudiosos españoles consideran que los de Elhuyar fueron los únicos que habían logrado obtener un WO₃ de muy alta pureza, mientras que los otros investigadores que habían tratado de obtener también el metal a partir de ese óxido probablemente habían manejado un material fuertemente impurificado por el wolframato alcalino, lo que habría dificultado su reducción [5]

Otra cuestión que fue reiteradamente discutida fue la del nombre que debía llevar este nuevo elemento [2,6]. En la última página de su trabajo los hermanos de Elhuyar dicen lo siguiente: “*Daremos a este nuevo metal el nombre de volfram, tomándolo del de la materia de la cual lo hemos sacado, y miraremos ésta como una mina, en que este metal está combinado con el hierro y la alabandina, como queda probado. Este nombre le corresponde mejor que el de tungsto o tungsteno, que pudiéramos darle en atención a haber sido la tungsteno o piedra pesada la primera materia de que se ha sacado su cal, por ser el volfram un mineral que se conocía mucho antes que la piedra pesada, a lo menos mas generalmente entre los mineralogistas, y que el término volfram está ya recibido en casi todos los idiomas de Europa,*

aun en el mismo sueco” [2]. Parece ser que Bergman insistió reiteradamente en el nombre de tungsteno, pero su propuesta no fue aceptada por los hermanos de Elhuyar [2]. Así quedó, finalmente, convalidada su propuesta, la que modificada de acuerdo a las reglas de nomenclatura de la IUPAC terminó transformando el nombre del elemento en su actual denominación española de wolframio.

Los hermanos de Elhuyar en Hispanoamérica

Hacia fines de 1783 Carlos III designa a Juan José de Elhuyar como Director General de Minas de Nueva Granada (hoy Colombia), para encarar el mejoramiento de los procesos de exploración y extracción minera en esas regiones del Nuevo Mundo [1,2,7]. Y, por otra parte, envió a su hermano Fausto a Alemania y Hungría a establecer diversos contactos y a conocer nuevas metodologías de trabajo en minería y metalurgia, como paso previo a su designación como Director General de Minas de Nueva España (México). En particular, se buscaba aprender el nuevo método de extracción de plata por amalgamación, desarrollado por el barón Ignaz von Born y que aparecía como muy promisorio para el tratamiento de minerales argentíferos hallados en América [1,3,8]. Sin embargo, antes de partir para Hungría, Fausto colaboró durante un par de meses con François Chavaneau (1754-1842), que había sido contratado como profesor de Química en Vergara y con quien realizó algunos interesantes estudios sobre el platino encontrando, entre otras cosas, la forma de purificarlo y procesarlo para hacerlo maleable [1,5]. Este logro constituye también un aspecto particularmente interesante de la actividad de Fausto de Elhuyar como químico, ya que los estudios sobre este metal noble habían sido encarados en forma continuada en España, debido a que este elemento había sido descubierto y descrito por vez primera en el Nuevo Mundo por marinos españoles (Antonio de Ulloa y Jorge Juan, 1748) [7,9,10].

Por su parte, Juan José partió desde Cádiz al Nuevo Mundo en julio de 1784, en compañía de su cuñado Ángel Díaz Castellanos, y de inmediato se pone a la tarea que le había sido encomendada. En Bogotá traba fuerte y perdurable amistad con su compatriota, el famoso botánico José Celestino Mutis (1732-1808) [1], llamado a veces el “Linneo del Nuevo Mundo” quien ya hacia tiempo que estaba radicado en Nueva Granada y cuyos conocimientos y formación fueran muy elogiados por Alexander von Humboldt quien lo visitó en 1801, durante su gran viaje americano [11].

Cuatro años después de su llegada, Juan José se casa en Bogotá con Josefa Gaona de Bastida y de este matrimonio nacieron tres hijos: Ursula Pascuala (1791), José Luciano (1793) y Fausta (1794). Un hecho importante, y escasamente difundido es que José Luciano participó activamente en las guerras de la Independencia y es considerado como uno de los héroes nacionales colombianos. En efecto, con sólo 20 años formó parte del grupo de oficiales granadinos que se incorporaron en Venezuela al ejército del Libertador Simón Bolívar durante la llamada “Campaña Admirable” de 1813. Después de varias encarnizadas y sangrientas batallas en torno a Puerto Cabello en las que el joven de Elhuyar demostró todo su coraje y destreza militar, fue ascendido a Coronel por el Libertador en el mismo campo de batalla. En noviembre de 1814 fue nombrado Comandante General de la plaza de Cartagena, pero después de una serie de conflictos y desavenencias internas entre los grupos patriotas fue expulsado a Jamaica. Poco tiempo después intentó regresar al Continente para volver a participar de la defensa de Cartagena, otra vez ocupada por los españoles, pero lamentablemente el navío que lo llevaba naufragó durante la travesía, por lo que perdió la vida a la temprana edad de 22 años [12]. Colombia lo sigue recordando con respeto y admiración y el Batallón de Infantería N° 40, creado en 1983, lleva su nombre, Coronel Luciano D’Elhuyar.

En forma independiente, otra misión científica similar a la de Juan José de Elhuyar, dirigida por el barón Thaddeus von Nordenflicht, arribó al Río de la Plata en 1788, recorrió diversas regiones del Alto Perú, especialmente la zona de Potosí y luego se instaló en Lima donde desarrolló intensa actividad durante varios años [7]. En uno de sus viajes von Nordenflicht llegó también a Bogotá donde pudo reunirse e intercambiar experiencias e ideas con de Elhuyar y Mutis [8,10].

La valiosa e intensa actividad de Juan José de Elhuyar se vio interrumpida bruscamente por su temprana muerte, acaecida a los 42 años, el 20 de setiembre de 1796 [2]. Y, si bien, había llegado a bosquejar diversos proyectos y planes de trabajo en torno a la explotación minera de Nueva Granada, poco fue lo que realmente pudo concretar debido por un lado a diversas trabas administrativas y burocráticas existentes en el Virreinato y, finalmente, por su inesperado deceso en plena actividad.

Por otra parte, el impacto y la trascendencia de la obra de su hermano menor fue mucho más duradera y se ha dicho, con razón, que la importancia fundamental de la obra de Fausto de Elhuyar radicó en su función como agente transmisor de las ideas científicas a la América española y el haber logrado colocar a la metalurgia mexicana al nivel de las más avanzadas de su época [3].

Después de haber estado recorriendo durante más de un año y medio diversas regiones de Alemania y Hungría, Fausto se radicó por algunos meses en Viena, donde se dedicó al estudio de los procesos metalúrgicos de diversos metales que se venían desarrollando en regiones aledañas a la capital imperial y disfrutó también de la variada y brillante vida social de la ciudad. Incluso, antes de retornar a España contrajo enlace con una dama alemana de distinguido linaje, Juana Raab de Moncelos, con quien partió hacia Nueva España en junio de 1788.

Luego de desembarcar en Veracruz, se dirigió de inmediato a México para hacerse cargo de sus funciones de Director General de Minas de Nueva España. De inmediato atendió los problemas administrativos más urgentes y trató de comenzar con las reformas. Sin embargo, rápidamente se encontró con una importante serie de problemas, derivados en parte por las luchas de intereses entre diversos grupos mineros y por otra parte, porque ya existían un esquema y estructuras de trabajo, aquilatadas durante siglos, lo que dificultaba cualquier reforma [10,13]. No obstante, en ningún momento perdió de vista uno de los objetivos más importantes que debía lograr, que era el establecimiento de una Escuela de Minería para la formación y perfeccionamiento de nuevas generaciones de expertos en minería y así, en enero de 1790 presentó un plan educativo para el nuevo Colegio en el cual se detallaron los requisitos de ingreso de los estudiantes, el calendario de asignaturas básicas, las condiciones de trabajo de los profesores, los sistemas de evaluación, el régimen de gobierno, la distribución de horarios y hasta el color de los uniformes [1,13,14].

La Escuela de Minería fue finalmente inaugurada el día de Año Nuevo de 1792, con una impactante y solemne ceremonia realizada en la Iglesia de San Nicolás [1,13,14], transformándose de esta manera en la primera institución científica erigida en suelo mexicano [1,13].

Desde el comienzo se trató de impartir una enseñanza moderna, actualizada y científicamente sólida. El plan de estudios constaba de Asignaturas Principales (Matemática, Física, Química y Mineralogía) y una serie de Asignaturas Auxiliares (Dibujo y Delineación, Francés, Gramática Castellana, Latín, Geografía, Lógica, Religión y Política) que se dictaban en forma paralela a las Principales. Asimismo, una vez avanzados los estudios había prácticas

de campo, en las que los alumnos se incorporaban a la actividad de alguna explotación minera, bajo la guía de un supervisor académico [13]. Los planes de estudios, así como los contenidos de las asignaturas fueron variando a lo largo del tiempo por diversas razones y necesidades, pero la estructura básica continuó respetándose. Asimismo, se hicieron grandes esfuerzos para ir constituyendo una sólida biblioteca y para ir equipando los laboratorios con instrumental moderno.

Entre las figuras destacadas que se incorporaron al cuerpo de profesores del Colegio merece una mención especial el nombre de Andrés Manuel del Río (1764-1849), quien llegó a México en 1794 y se hizo cargo de los cursos de Mineralogía. Del Río, había sido compañero de estudios de Alexander von Humboldt en Freiberg y más adelante fue el primero en identificar al vanadio como un nuevo elemento a partir de un mineral aislado en la sierra mexicana (1800) [9,15-17].

En 1797 cuando llegó a su término la designación de Fausto de Elhuyar como Director General, hubo una fuerte presión por parte de la comunidad minera y de sus colegas y alumnos para que se lo volviera a redesignar por un nuevo período de nueve años o eventualmente de por vida, lo que finalmente fue concedido [1,14]. Ese mismo año se comenzó con la construcción del llamado Palacio de Minería, para alojar no sólo al Tribunal de Minería sino también al Colegio. La obra, cuyo diseño y construcción fueron realizadas por el escultor y arquitecto español Manuel Tolsá, y que quedó definitivamente concluida en 1813, constituye una de las obras maestras de la arquitectura neoclásica del continente americano.

Cuando Alexander von Humboldt visitó México (1803-1804) quedó asombrado de la calidad científica y académica de algunas de las instituciones que estaban funcionando allí tales como el Jardín Botánico, la Academia de Bellas Artes y, en particular, del Colegio de Minería, que según dijo era prácticamente una réplica mejorada de la Escuela de Minas de Freiberg, reafirmando la idea de que este Colegio fue sin duda una de las instituciones científicas más importantes y trascendentes de la América Ilustrada [9,13]. El impacto que México, sus instituciones y su actividad cultural y científica tuvieron sobre el viajero prusiano, parece haber sido muy grande e, incluso, se ha dicho que algunos años después de su regreso a Europa había planeado seriamente retornar a América para radicarse definitivamente en México [11].

Por otra parte, con el correr del tiempo, de Elhuyar había llevado a Méjico a numerosos científicos alemanes o a españoles formados en Alemania, con lo que la tradición alemana mantenía un fuerte impacto en toda la actividad minera mexicana. Incluso, Alexander von Humboldt llegó a decir que “es en México donde se ha impreso la mejor obra mineralógica que posee la literatura española, los *Elementos de Orictognosia*, escrita por el señor del Río” [15]. Incluso, él mismo redactó un capítulo para ser agregado a esta obra, con el título de *Introducción a la Pasigrafía* [11]. Asimismo, quedó fascinado por la colección geológica del Colegio, por el equipamiento de sus laboratorios así como por la excelente preparación y formación de sus alumnos. Asimismo, mencionó en uno de sus escritos la utilización los “Elementos de Química” de Lavoisier, cuya primera edición española había sido publicada en México [1].

Durante esa visita de Alexander von Humboldt a México parece haberse establecido un sólido vínculo de amistad y respeto entre él y Fausto de Elhuyar, quien muchas veces comisionó, en años posteriores, a través de él la compra de nuevos instrumentos para el Colegio, mientras que von Humboldt depositó en numerosos museos europeos muestras de minerales que habían sido colectados por el español o sus colaboradores. Por otra parte, de Elhuyar parece haber aportado también numerosas informaciones y sugerencias de valor e

interés para la importante obra humboldtiana sobre México “*Ensayo Político sobre el Reino de Nueva España*” [1]. Para la preparación de este trabajo, el viajero había logrado reunir personalmente una importante cantidad de información en archivos y dependencias gubernamentales del país y el mismo fue redactado entre los años 1809 y 1814, durante su larga estadía en París, al regreso del viaje americano [11]. Este *Ensayo* tuvo, durante largos años, una fuerte influencia y un profundo impacto en los estudios históricos no sólo sobre México sino también en el análisis de problemáticas económicas, sociales y políticas de toda la América colonial entre fines del siglo XVIII y comienzos del XIX.

Un trabajo particularmente valioso de Fausto de Elhuyar, fue publicado en 1818 bajo el título “*Indagaciones sobre la Amonedación en Nueva España*” en el cual volcó una importante parte de su larga experiencia en tareas mineras y actividades directamente relacionadas.

Toda la actividad minera se vio fuertemente afectada por las guerras de la independencia, y las actividades del Colegio de Minería se fueron deteriorando rápidamente y fueron gradualmente suspendidas hasta que finalmente dejó de funcionar. El 30 de junio de 1821 se resuelve suspender totalmente las actividades del Colegio y el 22 de octubre de ese mismo año se acepta la renuncia de de Elhuyar al cargo de Director General, luego de más de 33 años continuados de servicios [1,14].

Durante este período de actividades, crecimiento y desarrollo el Colegio logró éxitos ciertos en el impulso de nuevas técnicas productivas acordes con el desarrollo minero de los países europeos. Promovió la capacitación de la mano de obra para resolver los más variados problemas técnicos y convenció a la colectividad minera que tenía sentido realizar fuertes inversiones en la educación de la juventud novohispana. Por otra parte, el Colegio no se limitó solamente a dar una instrucción teórica de las ciencias aplicadas, sino que procuró también instruir a los jóvenes en las reglas de urbanidad y el buen comportamiento social, buscando formar profesionales que tuvieran todos los atributos de la cultura, la buena crianza y la cortesía, es decir ayudar a la formación de un “ciudadano” ilustrado que obedeciera, aceptara y reprodujera la estructura de la autoridad virreinal. Paradójicamente, en la institución germinaron también ideas revolucionarias y muchos de los jóvenes allí formados participaron en forma activa del proceso revolucionario que terminó consolidando, finalmente, la independencia del país [13].

Después de su regreso a Madrid Fausto de Elhuyar participó todavía de numerosas comisiones gubernamentales y al poco tiempo, en 1825, publicó su famoso tratado sobre la influencia de la minería en Nueva España bajo el título “*Memoria sobre el Inlujo de la Minería en la Agricultura, la Industria y Civilización de la Nueva España*”. Ese mismo año fue nombrado Director General de Minería y de inmediato planificó la organización de una Escuela de Ingenieros de Minas y redactó una gran variedad de ordenanzas y proyectos relacionados con la minería, entre ellos el famoso Decreto Real del 4 de julio de 1825, que fue la base de una nueva etapa para el desarrollo minero español [1,18].

Fausto de Elhuyar siguió viviendo una vida muy activa y sumamente modesta, centrando todas sus energías en la actividad científica y académica y falleciendo, finalmente, el 6 de enero de 1833 a la edad de 77 años.

Conclusiones

Los hermanos Juan José y Fausto de Elhuyar pueden ser considerados como dos representantes típicos y destacados de científicos de la Ilustración española [10]. Su formación tuvo lugar en algunos de los centros de excelencia más famosos y brillantes de la época y también el Seminario de Vergara, donde lograron culminar exitosamente el aislamiento y caracterización de un nuevo elemento, fue parte vital y representativa de ese mismo período ilustrado. Su forma de encarar la actividad científica y de transmitirla también refleja todas las tendencias, modalidades y costumbres de una época muy peculiar de la civilización hispánica y europea. Y, finalmente, su destacada actuación en la América española los hace merecedores de perpetuo reconocimiento y admiración.

En particular, desde el Colegio de Minería de México Fausto de Elhuyar defendió siempre la idea de que la educación era significativa por sí misma y no por los grados o éxitos que, eventualmente, permitía obtener. La organización de ese Colegio tuvo un carácter novedoso en la historia de la educación americana, principalmente porque intentó ser un instrumento del cambio por medio de la difusión de las ciencias aplicadas. Entre otros objetivos, esa educación pretendía crear un hombre nuevo y esos estudiantes fueron el producto de la ilustración americana, educados en las ciencias del progreso y portadores de la modernidad [13]. Y, en ese sentido, el impacto de la obra de los hermanos de Elhuyar para el desarrollo de la Ciencia en las Américas debe ser recordado siempre con profundo respeto y gratitud.

Manuscrito recibido y aceptado en agosto de 2011.

Referencias

- [1] M.E. Weeks, *J. Chem. Ed.*, **11**, 413 (1934).
- [2] P. Román Polo, *Los Hermanos Delhuyar, la Bascongada y el Wolframio*, Real Sociedad Bascongada de Amigos del País, Bilbao, 2000.
- [3] A. Oñate, *Economía: Teoría y Práctica* **4**, 109 (1984).
- [4] R.B. Heslop & K. Jones, *Inorganic Chemistry: A Guide to Advanced Study*, 2nd. Edit., Elsevier, Amsterdam, 1976.
- [5] Actas de la Sesión Solemne celebrada en la Escuela de Ingenieros de Minas el 6 de febrero de 1933, en recordación del primer centenario del fallecimiento de D. Fausto de Elhuyar, *Anales Soc. Esp. Fís. Quím.* **31**, 115 (1933).
- [6] E. Moles, *Anales Soc. Esp. Fís. Quím.* **26**, 234 (1928).
- [7] E.J. Baran, en “*En Torno a 1810*”, Publicación de las Academias Nacionales en Homenaje al Bicentenario de la Revolución de Mayo, Abeledo-Perrot, Buenos Aires, 2010, pp. 81-116.
- [8] M. de Asúa, “*La Ciencia de Mayo*”, Fondo de Cultura Económica, Buenos Aires, 2010.
- [9] E.J. Baran, en “*Química y Civilización*”, Cap.5, L.R. Galagovsky (Editora), Asociación Química Argentina, Buenos Aires, 2011.
- [10] A. Lafuente & N. Valverde, “*Los Mundos de la Ciencia en la Ilustración Española*”, Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología, Madrid, 2003.
- [11] A. Meyer-Abich, “*Alexander von Humboldt*”, Rowohlt Verlag, Reinbek bei Hamburg, 1967.
- [12] Página del Centro de Estudios Históricos del Ejército Colombiano, www.centrohistoricoejc.mil.co
- [13] E. Flores Clair, *Estudios de Historia Novohispana* **20**, 33 (1999).
- [14] S. Ramírez, “*Datos para la Historia del Colegio de Minería*”, Sociedad Alzate, Imprenta

del Gobierno Federal, México, 1890.

- [15] M.E. Weeks, *J. Chem. Ed.* **12**, 161 (1935).
- [16] J. A. Uribe Salas, *Asclepio. Revista de Historia de la Medicina y la Ciencia* **58**, 231 (2006).
- [17] J.A. Uribe Salas, *Ciencia Nicolaita* **46**, 5 (2007).
- [18] F.A. Moros, *Rev. Real Acad. Ciencias* **21**, 299 (1923/24).

II

INCORPORACIONES DE ACADÉMICOS

PRESENTACIÓN DEL DR. DANIELE AMATI COMO ACADÉMICO CORRESPONDIENTE EN TRIESTE, ITALIA

Alberto Pignotti

Académico Titular de la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales

Es para mí un gran honor, a la vez que un gran placer, la misión de presentar a nuestra Academia a su nuevo Miembro Correspondiente Daniele Amati, una de las figuras más distinguidas de la física teórica contemporánea, cuya trayectoria se gestó en nuestro medio, donde se recibió como Doctor en Física en la Universidad de Buenos Aires, a fines de 1952.

Nacido en Roma, Amati se crió en la Argentina donde cursó todos los estudios que culminaron con su doctorado. Después de pasar un año como becario en el Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas y cinco como Asistente de investigación en la Universidad de Roma, se trasladó al Centre Européen pour la Recherche Nucléaire (CERN), donde trabajó por más de 30 años y cuya División de Física Teórica dirigió en más de una oportunidad. Pasó luego a dirigir la SISSA (Scuola Internazionale Superiore di Studi Avanzati) de Trieste, en un momento en que la SISSA era sólo una promesa concebida por Paolo Budinich y que bajo su dirección se convirtió en la institución de excelencia que es actualmente, y de la que es ahora Profesor Emérito. Y como fruto de su gestión hay que mencionar el SISSA MEDIALAB donde se crearon una serie de revistas científicas que se impusieron notablemente en sus respectivos ambientes y hoy están entre las de mayor impacto:

JHEP, Journal of High Energy Physics
JCAP, Journal of Cosmology and Astrophysics
JSTAT, Journal of Statistical Mechanics
JINST, Journal of Scientific Instrumentation

A pesar de su intensa actuación internacional, Amati no se ha olvidado de sus vínculos con la Argentina. Habla con fluidez en lunfardo, visita a menudo nuestro país y mantiene contactos con investigadores locales, especialmente jóvenes, con los que se siente particularmente a gusto.

Fueron muchas las áreas de la física teórica a las que hizo aportes Daniele Amati, y mencionaré sólo algunos de sus principales trabajos y colaboradores. Entre los colaboradores: Ciafaloni, Fubini, Stanghellini, Veneziano, Virasoro, Vitale, etc., y entre las áreas: simetrías y propiedades de conservación, origen de las fuerzas nucleares, modelos de *scattering* y multiproducción de partículas a altas energías, confinamiento de quarks, cromodinámica cuántica, colapso gravitacional, agujeros negros y teoría de cuerdas. Y es oportuno mencionar que más recientemente, quizás porque ya le quedaba estrecho el campo de la física teórica, se le ha dado por incursionar en temas como la evolución del cerebro humano y de la capacidad cognitiva de nuestra especie.

De este vasto campo que en su vida Amati ha recorrido, hoy ha elegido hablarnos del apasionante tema: "Agujeros negros: evidencia astrofísica y desafío conceptual".

Presentación realizada el 29 de agosto de 2011.

PRESENTACIÓN DEL DR. HERNÁN CENDRA COMO ACADÉMICO CORRESPONDIENTE EN BAHÍA BLANCA

Jorge E. Solomin

Académico Titular de la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales

Es un gran honor para mí, y un gran gusto, trazar una breve semblanza del Dr. Hernán Cendra, a quien esta Academia, en reconocimiento a la solidez de sus antecedentes y a su influencia en el desarrollo de la ciencia argentina, ha designado Académico Correspondiente en Bahía Blanca.

Hernán es Ingeniero Electromecánico por la Universidad Nacional de Cuyo y Doctor en Matemática por la UBA. Su tesis doctoral versó sobre conjuntos semi-algebraicos y aproximación algebraica de variedades, y fue dirigida por el fallecido académico Angel Larotonda.

Llevó a cabo su estadía postdoctoral en la Universidad de California en Berkeley. Allí, bajo la dirección del Profesor Jerrold Marsden, se volcó al estudio de la mecánica geométrica, área en la que, con el correr del tiempo, se transformaría en una figura de referencia.

A su regreso a nuestro país, creó un grupo de investigación en la Universidad Nacional del Sur, al que se irían sumando investigadores de otras universidades. Bajo su dirección, este grupo ha llegado a ocupar un significativo lugar en la matemática argentina y en la consideración internacional.

La mecánica geométrica es un área multidisciplinaria que enfoca problemas de la física utilizando ideas y estructuras geométricas. Estudia distintos aspectos de los sistemas mecánicos, como el análisis y la aproximación numérica de sus trayectorias, su control, la cuantización del sistema, etc.

Cabe destacar que Hernán ha hecho contribuciones en todo el espectro del área. Entre los resultados que le valieron reconocimiento internacional, podemos señalar sus contribuciones fundamentales a la teoría de reducción de sistemas con simetría y al análisis de sistemas no holónomos con vínculos de segundo orden. Sus artículos son bibliografía obligada en estos temas.

En la actualidad, Hernán es Profesor Consulto de la UNS, investigador del CONICET y miembro del Comité Editorial del *Journal of Geometric Mechanics*, primera revista científica dedicada a la Mecánica Geométrica. Hasta la semana pasada, fue presidente de la Unión Matemática Argentina.

Fue, además, Catedrático de la Universidad Carlos III de Madrid, Profesor Asistente de la Universidad de Santa Cruz (California) y, en varias oportunidades, Investigador Visitante del Caltech (California Institute of Technology).

La capacidad para formar recursos humanos, basada en su talento matemático, su claridad, su generosidad y su carisma, es otra faceta destacada de Hernán. Sus numerosos tesisistas pueden dar fe de ello.

Para concluir, diré que me siento muy orgulloso de ser amigo de Hernán desde hace muchos años.

Presentación realizada el 30 de setiembre de 2011.

PRESENTACIÓN DEL DR. IGOR FÉLIX MIRABEL MIQUELE COMO ACADÉMICO CORRESPONDIENTE EN LA CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES

Héctor Vucetich

Académico Titular de la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales

Es para mí un honor presentar al Doctor Igor Félix Mirabel Miquele en su incorporación como Académico Correspondiente en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Mirabel es uno de los científicos argentinos más reconocidos en el exterior por la importancia de sus descubrimientos para la física y la astronomía.

El Dr. Mirabel nació en Uruguay en 1944, donde cursó sus estudios primarios y secundarios mientras que los estudios universitarios los cursó en la Argentina, donde se recibió como Licenciado en Filosofía en la UBA y posteriormente obtuvo el Doctorado en Astronomía en la UNLP, en 1974.

En ese año tuvo que comenzar a trabajar en Gran Bretaña y posteriormente lo hizo en Estados Unidos y Francia. En esos años desarrolló una importante labor, principalmente en radioastronomía, que lo llevó en la década de los '90 a realizar uno de los más importantes descubrimientos en el tema de la astrofísica de altas energías: el de *microcuasares* en la Galaxia, pero también colaboró en el descubrimiento de las *galaxias luminosas en el infrarrojo*, de *movimientos superlumínicos en la Galaxia* y de *galaxias enanas tidales*, hallazgos estos comparables en importancia al anterior. Muchos de esos trabajos han sido resumidos en dos trabajos de revisión, escritos por el propio Mirabel y colaboradores, que ya son clásicos.

Aunque muchos descubrimientos importantes son obra de la casualidad (algo que en inglés reciben el nombre de *serendipity*) el descubrimiento de los microcuasares es un ejemplo interesante de búsqueda racional de una explicación para un fenómeno nuevo. Resulta que una fuente de rayos γ conocida como el *gran aniquilador* era completamente silenciosa en otras frecuencias del espectro electromagnético. Esto es tan raro como si una persona pudiese conversar usando “fa sobreagudo” pero no pudiese hacerlo en voz normal. Una búsqueda bien planeada en otras frecuencias, guiada por la teoría, mostró que ese objeto misterioso se comportaba en pequeño como un cuásar: un objeto originado por un agujero negro que absorbe materia a su alrededor y arroja las sobras como brillantes chorros de energía.

Aunque personalmente opino que los científicos no deben juzgarse “por peso”, para seguir con la tradición menciono que el recipiendario pesó, en la balanza de ADS, 218 papers en revistas internacionales con referato, con un total de 10991 citas y sin contar el peso de conferencias invitadas, presentaciones a congresos y otros adornos similares. Tampoco he incluido en la balanza sus importantes contribuciones como administrador de la ciencia (ha sido miembro de los directorios de Hubble Space Telescope, del European Southern Laboratory y del Observatorio de las Islas Canarias, entre muchos otros) ni los muchos reconocimientos de sus pares (ha ganado, entre otros, *el Grand Prix Deslandres de l'Academie des Sciences de France (2011)* y *el Premio Consagración de la ANCFN (2010)*) ya que pienso que hay mejores maneras de juzgar su labor. Son las consecuencias científicas y filosóficas de los descubrimientos las que los hacen importantes, ya que confirman o refutan teorías existentes, originan nuevos problemas y tienen consecuencias sobre nuestra visión de la naturaleza y de nuestra responsabilidad. Los descubrimientos de Mirabel son importantes porque son ricos en estas consecuencias.

Como ejemplo de lo primero, mencionemos que la existencia de microcuasares en la Galaxia muestra que algunas de las consecuencias más sorprendentes de las ecuaciones de Einstein se realizan en la naturaleza. Y como consecuencia filosófica y ética, nos enseña que nuestra idílica posición en el Universo es sumamente frágil pues por todas partes, incluso en nuestra cercanías, se desarrollan eventos violentos, hostiles a la vida, y que es nuestra responsabilidad mantener a nuestra Tierra como una pequeña isla de paz.

Presentación realizada el 28 de octubre de 2011

III

ENTREGA DE LOS PREMIOS "ACADEMIA NACIONAL DE CIENCIAS EXACTAS, FÍSICAS Y NATURALES"

- AÑO 2011 -

APERTURA DEL ACTO DE ENTREGA DE PREMIOS DEL AÑO 2011

Eduardo H. Charreau

Presidente de la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales

Una vez más, como lo viene haciendo desde 1926, la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales premia al esfuerzo, la dedicación y la inteligencia. La Academia entrega hoy las distinciones de los Premios Estímulo y Consagración a un grupo selecto de científicos, acreedores del reconocimiento público por su dedicación a la creación intelectual, permitiendo de esta forma considerar el esfuerzo que no siempre se ha visto secundado con el reconocimiento adecuado.

Durante los últimos 16 años, este acto trascendental, se realizó en el anfiteatro de la Academia Nacional de Medicina, pero hoy, al ser honrados con la presencia del Señor Ministro de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva, la Mesa Directiva consideró importante recibirlo en nuestra casa ya que esta Academia bregó permanentemente por la creación de un Ministerio de Ciencia y Tecnología como lo hizo cuando promovió el nacimiento del CONICET y ha apoyado y apoyará sin restricciones, con la experiencia de sus miembros, al conjunto de objetivos nacionales que inteligentemente diseñados integren un sistema que conduzca al crecimiento del sector científico tecnológico y por ende al progreso de la Nación.

En lo personal, me siento muy honrado que el Sr Ministro acompañe mi último acto público como Presidente de la Academia por finalizar el mandato estatutario.

Se ha ido constituyendo en costumbre aprovechar esta ocasión tan especial para divulgar actividades y agradecer a nuestros benefactores. Por cuanto deseo agradecer a la Asociación Civil Danone para la Nutrición, la Salud y la Calidad de Vida en la figura del Ing Ricardo Weill, Director de Investigaciones, presente en este acto, por el patrocinio de los premios Estímulo en Tecnología de Alimentos y Consagración en Ingeniería; la donación por parte de la Ingeniera Mastronardi de las becas "*In Libris Carpe Rosam*", en homenaje a los hermanos Marcelo y Paulo Barroso Mastronardi, destinadas a estudiantes de la Universidad de Buenos Aires menores de 22 años que cursen las licenciaturas en Matemática y en Ciencias Biológicas y también la beca Eduardo Gros para alumnos de Ciencias Químicas con fondos donados por la familia de este ex Presidente de la Academia.

Agradezco también al Ministerio de Ciencia Tecnología e Innovación Productiva y a su Dirección de Relaciones Internacionales por la ayuda recibida para solventar las actividades internacionales realizadas como así también la contribución otorgada para la puesta en valor del edificio de la Casa de las Academias, asiento de nuestra sede.

No puedo terminar los agradecimientos sin mencionar al CONICET principal sostenedor del IBODA nuestro Instituto de Botánica y también por su apoyo para la realización de la reunión anual de los puntos focales del Programa de Educación en Ciencias de la Red Interamericana de Academias de Ciencias.

Cabe mencionar que uno de los aspectos de mayor importancia para nuestra Academia es el reconocimiento a la excelencia.

Es por eso que cuando Instituciones como la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, consustanciada con la historia misma de las Ciencias, con su evolución y progreso, otorga distinciones como las que hoy se entregan, premiando reconocimientos no buscados, la satisfacción y el halago que se puede sentir es rápidamente superado por el compromiso que ello impone para los recipiendarios. Enfatizo el término “*Presentación realizada el 1 de diciembre de 2011. distinciones no buscadas*”, porque la presentación no admite la auto postulación y el prestigio que esta distinción ha alcanzado proviene de la rigurosa selección de los candidatos por jurados prestigiosos, que analizan las presentaciones realizadas por más de un centenar de Instituciones.

La medalla de la Academia que acompaña a estos premios, lleva grabado su recientemente creado logotipo con alegorías varias que representan el estudio, la dedicación y el logro obtenido por los señores investigadores que reciban la distinción. El globo terráqueo, un texto, el compás, un diploma y orlas de triunfo son a nuestro juicio, símbolos adecuados para el propósito encomendado pues hablan de la universalidad de la Ciencia como base intelectual del desarrollo, la imprescindible presencia del libro como factor de acompañamiento en el estudio y también las demás figuras que se refieren a la exactitud en los procesos y finalmente el éxito como consecuencia de la entrega en la tarea realizada.

La Academia instituyó en 2006 los Premios Estímulo en las distintas especialidades que conforman sus secciones y son otorgados a investigadores de hasta 40 años con méritos demostrados y que desarrollen sus trabajos en el país. Estos Premios Estímulo conllevan año a año el nombre del algún académico, científico o tecnólogo de reconocido prestigio.

Este año, los premios estímulo, honran las figuras de los científicos Angel Cabrera en Ciencias Biológicas, Juan Olsacher en Ciencias de la Tierra, Venancio Deulofeu en Química, Pedro Zadunaisky en Matemática, Carlos Bollini en Física, Ramón Enrique Gaviola en Astronomía, Pedro Laura en Ingeniería Mecánica y Pedro Cattaneo en Tecnología de Alimentos.

Como surge de la denominación de estos premios la Academia espera que sirvan como estímulo para que continúen en la trayectoria brillante y talentosa que han sabido conquistar por su inteligencia y capacidad y sin duda también por su perseverancia, dedicación y sacrificio.

Nuestro cálido reconocimiento a los Doctores Paula Casati, Laura Beatriz Giambiagi, Rodolfo Germán Wuilloud, Sonia Luján Natale, Xavier Bertou, Mercedes Elisa Mosquera, Walter Roberto Tuckart y Celso Gabriel Vinderola.

El Premio Consagración es el reconocimiento para aquellos cuya función fue la de ser maestros y consejeros de la vida y son merecedores del reconocimiento público también por sus contribuciones y personalidades gravitantes en el campo científico.

En esta oportunidad se otorgan en la Sección de Ingeniería al Dr Ing. Eduardo Agustín Lombardo, en la Sección Matemática, Física y Astronomía al Dr Pablo Augusto Ferrari y en la Sección Ciencias Químicas, de la Tierra y Biológicas al Dr. Alejandro César Olivieri.

Todos ellos han ejercido sin renunciamentos el recurso de pensar, de interpretar la ciencia como un quehacer de la realidad social, de interesarse por las cosas y la comunidad

haciendo volar el pensamiento. El lauro que hoy reciben va más allá del pergamino que lo atestigua. Es el logro de una elección de vida. Es todo y sólo honra.

A todos los investigadores distinguidos mis sinceras felicitaciones y a los aquí presentes mi agradecimiento.

PREMIOS

“Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales”

- Año 2011 -

PREMIOS CONSAGRACIÓN “Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales”

Sección de Ingeniería: *Ing. Eduardo A. Lombardo*

Facultad de Ingeniería Química, Universidad Nacional del Litoral -Santa Fe.

Sección de Ciencias, Químicas, de la Tierra y Biológicas: *Dr. Alejandro C. Olivieri*
Instituto de Química de Rosario (IQUIR),

Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, U.N. de Rosario - Santa Fe.

Sección de Matemática, Física y Astronomía: *Dr. Pablo A. Ferrari*

Departamento de Matemática, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA.

PREMIOS ESTÍMULO “Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales”

Sección de Ingeniería:

Premio Patricio Laura en Ingeniería Mecánica: *Dr. Walter R. Tuckart*

Departamento de Ingeniería, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca.

[Profesor Adjunto, UNSur]

Premio Pedro Cattáneo en Tecnología en Alimentos: *Dr. Celso G. Vinderola*

INLAIN-Facultad de Ingeniería Química, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe.

[Investigador Adjunto del CONICET; Profesor Adjunto, UNL]

Sección de Ciencias Químicas, de la Tierra y Biológicas:

Premio Angel Cabrera en Ciencias Biológicas: *Dra. Paula Casati*

CEFOBI-Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Santa Fe.

[Investigadora Adjunta del CONICET; Profesora Adjunta, UNR]

Premio Juan Olsacher en Ciencias de la Tierra: *Dra. Laura B. Giambiagi*

CCT-Mendoza, Instituto de Nivología y Glaciología (IANIGLA), Mendoza.

[Investigadora Adjunta del CONICET]

Premio Venancio Deulofeu en Química: *Dr. Rodolfo G. Wuilloud*

Instituto de Ciencias Básicas, U.N. de Cuyo, Mendoza.

[Investigador Independiente del CONICET; Profesor Adjunto U.N.Cuyo]

Sección de Matemática, Física y Astronomía:

Premio Pedro E. Zadunaisky en Matemática: Dra. Sonia L. Natale

Facultad de Matemática, Astronomía y Física, Universidad Nacional de Córdoba.

[Investigadora Independiente de CONICET; Profesora Asociada, UNC]

Premio Carlos C. Bollini en Física: Dr. Xavier Bertou

Centro Atómico Bariloche, S.C. de Bariloche, Bariloche, Río Negro.

[Investigador Adjunto del CONICET]

Premio Ramón Enrique Gaviola en Astronomía: Dra. Mercedes Mosquera

Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata.

[Investigadora Asistente del CONICET; Jefe de Trabajos Prácticos, UNLP]

RECIENTES DESARROLLOS EN CALIBRACIÓN ANALÍTICA EMPLEANDO DATOS INSTRUMENTALES MULTI-VÍA

Alejandro César Olivieri

Departamento de Química Analítica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Instituto de Química de Rosario (IQUIR-CONICET), Suipacha 531, S2002LRK Rosario, Argentina, E-mail: olivieri@iquir-conicet.gov.ar

Resumen

El presente trabajo discute los avances que han tenido lugar en los últimos años en el campo del análisis de datos instrumentales multi-vía, es decir, datos que pueden ser organizados en un objeto matemático de al menos tres dimensiones, cuando se registran para un conjunto de muestras diferentes. La atención está focalizada en calibraciones analíticas cuantitativas, discutiéndose la generación de nuevos datos multi-vía, así como el desarrollo de algoritmos de procesamiento, y la estimación de cifras de mérito.

Palabras clave: calibración multi-vía, generación de datos, algoritmos, cifras de mérito

Abstract

Recent developments in analytical calibration employing multi-way instrumental data. The present work discusses the advances which have taken place in the last years in the field of multi-way instrumental data analysis, e.g., data which can be organized into a mathematical object of at least three dimensions, when they are registered for a group of different samples. Attention is focused on quantitative analytical calibrations, discussing the generation of new multiway data, as well as the development of processing algorithms and estimation of figures of merit.

Key words: multi-way calibration, data generation, algorithms, figures of merit

Introducción

Un único dato (escalar) medido para una dada muestra analítica se clasifica como *univariado*, mientras que múltiples datos instrumentales registrados para una única muestra se consideran *multivariados*. Cuando los datos multivariados para una muestra pueden organizarse en una tabla o matriz de datos con dos dimensiones diferentes, o cuando los datos para un conjunto de varias muestras se pueden organizar en un arreglo tri-dimensional, se dice que pertenecen a la clase multi-vía [1-2,3,4,5,6]. La relación entre datos univariados, multivariados y multi-vía se ilustra en la Figura 1.

La medición y procesamiento de datos multi-vía conlleva, desde el punto de vista de la química analítica, una serie de ventajas: (1) mayor sensibilidad, derivada del efecto de promediado del ruido que proviene de múltiples medidas de datos redundantes, (2) mayor

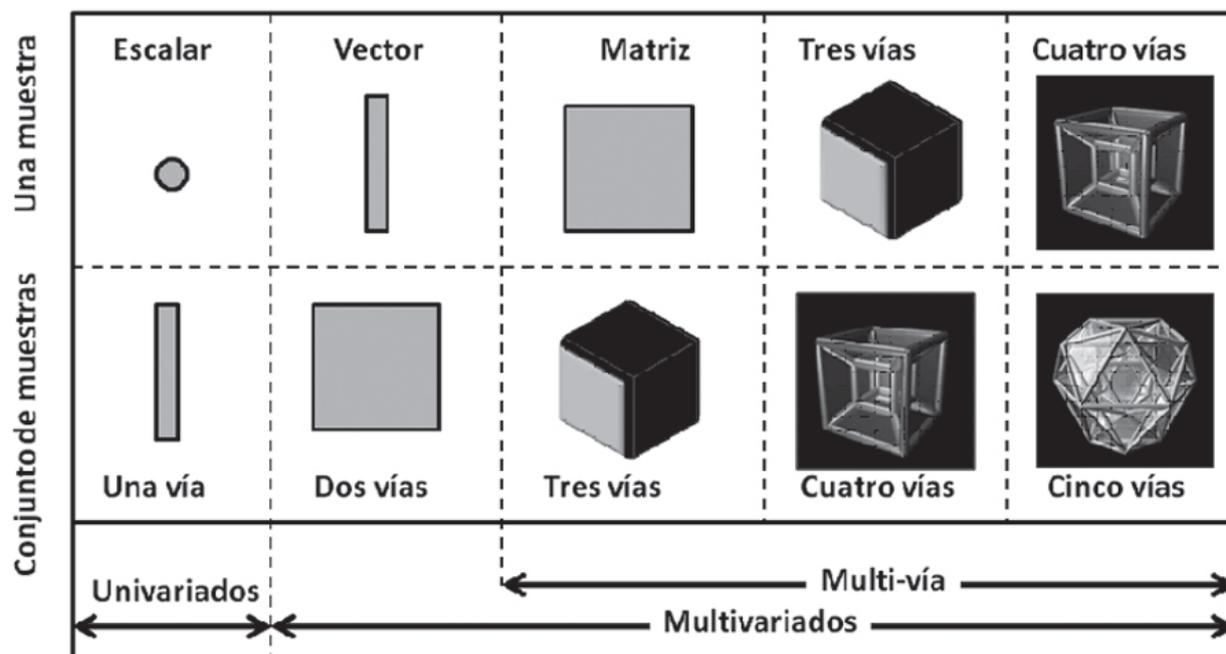


Fig. 1. Ilustración de los diferentes arreglos de datos que pueden construirse para una única muestra y para un conjunto de muestras, y la nomenclatura usualmente empleada para su clasificación.

selectividad, ya que cada nueva dimensión de los datos provee un grado adicional de selectividad parcial, y, probablemente lo más destacado, (3) modelado de la contribución del analito a la señal total y su determinación cuantitativa en presencia de interferencias potenciales desconocidas, ausentes en las muestras de calibración [7]. Es difícil exagerar la importancia de esta última ventaja; quizás sea la mayor contribución de la investigación de datos multi-vía a la química analítica. En términos sencillos, implica que luego de registrar datos multi-vía para muestras de un analito puro, su concentración puede determinarse en cualquier muestra futura, sin importar su complejidad o cuántos interferentes potencialmente contiene. Esta afirmación puede resultar excesivamente optimista, y quizás existan limitaciones de índole práctica para alcanzar esta ventaja; se trata de cuestiones que probablemente exijan intensos estudios teóricos y experimentales en el futuro cercano.

La Figura 2 muestra la distribución aproximada del número de trabajos publicados sobre análisis cuantitativos aplicando calibración multivariada (y multi-vía) a datos registrados mediante una variedad de técnicas. La mayor parte de estos trabajos se basan en mediciones de espectroscopía molecular, lo cual es razonable, debido a que la quimiometría analítica moderna comenzó cuando la espectroscopía de infrarrojo cercano (NIR) fue combinada con la regresión en cuadrados mínimos parciales (PLS) en la década de 1970 [8]. Otras medidas espectrales moleculares tales como absorción en el UV-visible e infrarrojo medio, luminiscencia, etc. fueron gradualmente incorporadas en los años subsiguientes. La generación de datos luminiscentes multi-vía es de particular importancia por una variedad de razones: (1) la luminiscencia es más sensible y selectiva que la absorción, (2) las matrices de excitación-emisión de luminiscencia pueden medirse convenientemente en un único instrumento, y (3) la estructura de los datos luminiscentes es más sencilla que la de otros datos multi-vía (véase más adelante). El campo de investigación espectral está aún en expansión, y es probable que en el futuro cercano la espectroscopía multi-vía domine la porción del gráfico de la Figura 2 en la zona etiquetada como "espectroscopía molecular".

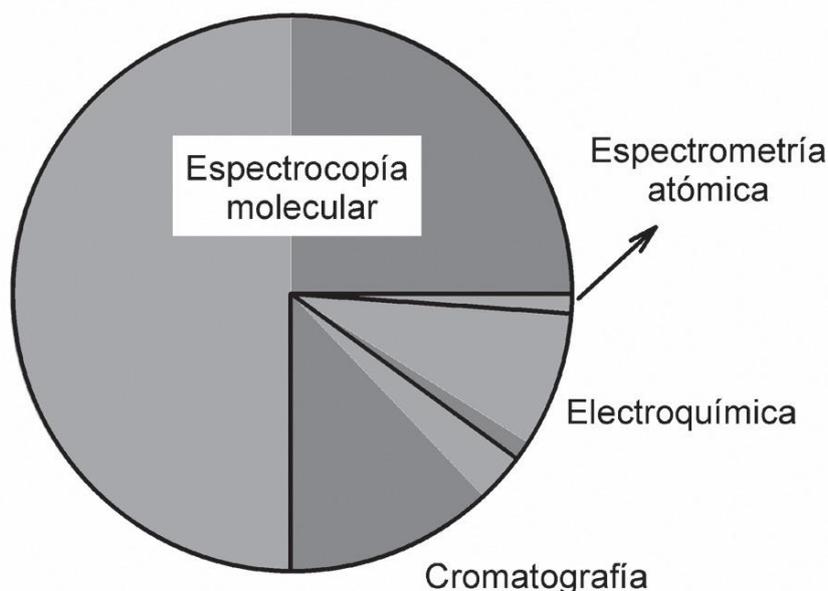


Fig. 2. Gráfico de torta que muestra el número relativo de trabajos publicados sobre calibración multivariada, clasificados de acuerdo con el tipo de datos registrados: espectroscopía molecular, cromatografía, electroquímica y espectrometría atómica. Dentro de cada porción, el color más oscuro corresponde a datos multi-vía. Nótese que los datos cromatográficos pueden involucrar detección multivariada espectral (o electroquímica), pero se clasifican como cromatográficos.

En el otro extremo del gráfico de torta de la Figura 2, la porción más pequeña corresponde, lógicamente, a la espectrometría atómica. La razón es simple: la probabilidad de superposición de líneas atómicas espectrales es muy baja, y por lo tanto hay poco espacio para métodos de calibración multivariada en el mundo atómico. Se conocen muy pocos ejemplos multivariados [9], y específicamente no hay trabajos publicados que se basan en información espectral atómica multi-vía.

El registro de barridos electroquímicos ha dado lugar a un cierto número de trabajos multivariados, los que ocupan una porción significativa del gráfico de torta de la Figura 2 [10].

Entre estos trabajos, no obstante, hay muy pocas determinaciones basadas en el registro de datos multi-vía.

La cromatografía representa una nueva frontera en la generación y procesamiento de datos multi-vía [11-12,13,14,15]. Los términos “*cromatografía*” (*chromatography*) [15] y “*cromatometría*” (*chromametrics*) [16] han sido acuñados para describir la conjunción de cromatografía y quimiometría. La aproximación tradicional para mejorar la selectividad en cromatografía ha sido y sigue siendo principalmente experimental (nuevas fases estacionarias, gradientes de pH, solvente o temperatura, derivatización química, etc.). Sin embargo, han aparecido nuevas posibilidades a medida que la cromatografía se ha vuelto bi-dimensional en sí misma, (LC-LC ó GC-GC) [17,18], y la detección ha aportado dimensiones adicionales [detección con arreglo de diodos (DAD) o espectrométrica de masas (MS)]. Esta será probablemente un área de activa investigación en la generación y análisis de datos multi-vía en los próximos años, de modo que la porción de la torta de la Figura 2, hoy ocupada por los datos cromatográficos, aumentará considerablemente de tamaño.

Nomenclatura

Componentes y muestras

Es importante definir diferentes tipos de constituyentes que pueden existir en una muestra bajo estudio. Particularmente relevantes son aquellos componentes que generan señales que se superponen con la del analito de interés, y por lo tanto pueden considerarse como potenciales interferentes. Los constituyentes presentes en el conjunto de muestras de calibrado se clasifican como “esperados”, debido a que se los incluye en dicho conjunto para que este sea suficientemente representativo. A su vez, pueden dividirse en “calibrados” y “no calibrados”, en referencia a si se conocen o no, respectivamente, sus concentraciones en las muestras de calibrado. Por otro lado, los constituyentes que solamente están presentes en una muestra desconocida se conocen normalmente como “inesperados”. Estos últimos podrían no producir una verdadera interferencia, en el sentido de generar un error sistemático en la determinación del analito [19]. Si la interferencia será real o sólo permanecerá en el terreno de lo potencial depende del tipo de datos que se analizan y del éxito logrado por la aproximación multi-vía que se aplique.

Tipos de calibración

Dependiendo del arreglo instrumental que se emplee, son posibles varias estructuras para los datos instrumentales registrados (Figura 1). Estas estructuras pueden describirse de acuerdo con su número de vías, que es numéricamente igual al número de dimensiones de un arreglo compuesto por datos registrados para un conjunto de muestras. Así, la clásica calibración univariada opera con datos de una vía (un escalar por muestra, un vector o arreglo de una vía para un conjunto de muestras), mientras que la bien conocida calibración NIR/PLS procesa datos de dos vías (un vector espectral por muestra, una matriz o arreglo de dos vías para un conjunto de muestras). Estructuras más complejas que estas corresponden al campo multi-vía: los datos de tres vías para un conjunto de muestras provienen de la medición de matrices por muestra, los de cuatro vías provienen de arreglos tri-dimensionales por muestra, y los de cinco vías de arreglos tetradimensionales por muestra (Figura 1).

Existe una descripción alternativa basada en el concepto de “orden”, que se basa en el número de dimensiones del arreglo de datos colectado para cada muestra. La calibración univariada de una vía es equivalente a la calibración de orden cero, y lo propio es cierto para los pares de calibraciones de dos vías/primer orden, tres vías/segundo orden, cuatro vías/tercer orden, cinco vías/cuarto orden, etc. El concepto de orden se emplea en la expresión popular “ventaja de segundo orden” [7], que es la propiedad antes mencionada que permite determinar analitos en presencia de constituyentes inesperados en una muestra.

Algoritmos multi-vía

Tres vías

Los algoritmos disponibles para el análisis de datos de tres vías pueden clasificarse de acuerdo a su estructura interna, en las siguientes clases: (1) solución de un problema de autovalores, (2) regresión por cuadrados mínimos directos, (3) cuadrados mínimos alternantes (ALS) trilineales, (4) ALS no trilineales, o (5) regresión en variables latentes. En la Tabla I se muestra un resumen adecuado.

Para la correcta aplicación de estas metodologías al análisis de datos de tres vías, es importante establecer si existen relaciones específicas entre los perfiles de los diferentes componentes de las muestras a lo largo de cada una de las dimensiones de los datos. Una propiedad de gran importancia en este sentido es la así llamada trilinealidad, que puede definirse de manera no matemática como sigue: un conjunto de datos de tres vías se considera trilineal si el comportamiento de un dado constituyente se puede describir mediante una relación lineal con cada uno de sus perfiles en las dimensiones de los datos, y dicho perfil es único y común a todas las muestras. Un ejemplo popular de datos trilineales son los de excitación-emisión de luminiscencia.

La violación del principio enunciado anteriormente produce desviaciones de la trilinealidad [4]. La causa más común de pérdida de la trilinealidad es la variación de los perfiles de los componentes en una de las dimensiones de los datos entre muestra y muestra, un fenómeno usual en datos multi-vía de origen cromatográfico (ver más adelante). Un caso particular lo constituyen los datos de espectrometría de masas bidimensionales (MS-MS), que son intrínsecamente no trilineales, porque el espectro de masa de un fragmento depende de su posición en el espectro madre.

Como se resume en la Tabla I, algoritmos que requieren trilinealidad de los datos son los que pertenecen a los siguientes grupos: (1), aniquilación generalizada de rango (GRAM) [20] y descomposición trilineal directa (DTLD) [21], (2) cuadrados mínimos bilineales (BLLS) [22], y (3) análisis de factores paralelos (PARAFAC) [23] y sus variantes, como la descomposición trilineal (TLD) alternante auto-ponderada (SWATLD) [24] y la TLD alternante penalizada (APTLD) [25].

Tabla I. Clasificación de algoritmos de procesamiento para juegos de datos de tres y cuatro vías.

Grupo	Estructura interna	Multi-linealidad	Algoritmo*	Vías	Ref.
(1)	Autovalores	Trilineal	GRAM	3	22
			DTLD	3	23
(2)	Cuadrados mínimos directos	Multi-lineal	BLLS/RBL	3	24
			TLLS/RTL	4	38
(3)	Cuadrados mínimos alternantes trilineales	Multi-lineal	PARAFAC	3, 4 y 5	25
			SWATLD	3	26
			APTLD	3	27
			APQLD	4	36
			AWRCQLD	4	37
(4)	Cuadrados mínimos alternantes no trilineal	No-trilineal	MCR-ALS	3	28
			PARAFAC2	3	29
(5)	Variables latentes	No-multilineal	U-PLS/RBL	3	32,33
			N-PLS/RBL	3	32
			U-PLS/RTL	4	38
			N-PLS/RTL	4	38
			U-PLS/RQL	5	38

* Ver el texto para más detalles sobre las siglas.

La pérdida de la trilinealidad puede ser tolerada por algoritmos alternativos. Cuando se producen cambios en los perfiles, las alternativas disponibles son las del grupo (4), resolución multivariada de curvas acoplada con ALS (MCR-ALS) [26] y PARAFAC2 [27]. Para

otros sistemas analíticos que muestran desviaciones de la trilinealidad, está disponible el grupo (5): PLS desdoblado y multi-vía (U-PLS y N-PLS) [28,29] Es importante notar que los algoritmos pertenecientes a los grupos 1, 3 y 4 logran en forma natural la ventaja de segundo orden, ya que sus modelos internos son capaces de descomponer la contribución de los potenciales interferentes de la de los analitos a la señal total. En los grupos 2 y 5, sin embargo, el logro de esta ventaja es una actividad post-calibración. La muestra incógnita se somete a un procedimiento conocido como de bilinealización residual (RBL), que separa la porción de la señal que puede explicarse mediante la calibración, de la contribución de los potenciales interferentes, dando lugar a la metodología híbrida BLLS/RBL [24], y a las más flexibles U-PLS/ RBL y N-PLS/RBL [30,31].

Existen métodos adicionales para estudiar sistemas con relaciones no lineales entre señal y concentración, pero son de uso más limitado [32,33].

Cuatro vías

En este caso las metodologías disponibles pertenecen a dos clases diferentes, que pueden homologarse a los grupos 3 y 5 de la sección anterior: cuadrados mínimos alternantes cuadrilineales (grupo 3) y modelos de variables latentes no quadri-lineales (grupo 5) (ver Tabla I). El modelo quadri-lineal PARAFAC es en realidad de tipo multi-vía, pudiendo aplicarse a cualquier número de vías. Existen también variantes complementarias de PARAFAC, tales como la descomposición quadri-lineal alternante penalizada (APQLD) [34] y la alternante ponderada con restricción residual (AWRCQLD) [35]. Estas metodologías pueden aplicarse sólo cuando los datos cumplen con la condición de quadri-linealidad, que implica que las señales de los constituyentes de las muestras pueden describirse por una relación lineal con los perfiles en cada dimensión, y que estos perfiles son comunes a todas las muestras.

Para tratar ciertas desviaciones de la quadri-linealidad, se han desarrollado modelos basados en estructuras latentes. Si se pretende lograr la ventaja de segundo orden, estos modelos deben acoplarse con la tri-linealización residual (RTL), que es la extensión natural de la RBL hacia una dimensión adicional, dando lugar a las regresiones en cuadrados mínimos desdoblados y multi-vía acopladas a RTL (U-PLS/RTL, N-PLS/ RTL) [38]. También existe la técnica híbrida de regresión en cuadrados mínimos trilineales acoplada a RTL (TLLS/RTL) [36].

Cinco vías

Como se explicó anteriormente, PARAFAC es un modelo generalizado que puede aplicarse a datos con cualquier número de vías, en el presente caso con la salvedad de que los datos deben ser penta-lineales. Un trabajo muy reciente describe un algoritmo alternativo que combina UPLS con quadri-linealización residual (RQL), procedimiento desarrollado como extensión de RBL y RTL hacia una dimensión más [37]. Es natural esperar que en los próximos años se produzcan nuevos desarrollos en este campo, motorizados por el progreso en el acoplamiento en tándem de instrumentos. Por lo tanto, es muy probable que la Tabla I se expanda para acomodar nuevos algoritmos.

Software

Existen pocos programas comerciales para análisis multi-vía. El software más poderoso, sin embargo, está disponible libremente en internet, aunque se encuentra fundamentalmente en forma de códigos de MATLAB [25], cuya implementación práctica requiere cierta habilidad en programación. En este sentido, se han desarrollado interfaces gráficas, que son útiles para hacer disponibles las herramientas informáticas a la comunidad analítica [38-39,40], y constituyen la mejor manera de popularizar la calibración multivía en el mercado analítico. La Tabla II muestra una variedad de códigos libres de MATLAB que pueden emplearse para el procesamiento de datos multi-vía.

Generación de datos

Tres vías

En este caso la aproximación clásica, todavía hoy en boga, consiste en registrar matrices de excitación-emisión de fluorescencia. Estas mediciones pueden efectuarse convenientemente en un único instrumento, las señales son sensibles y selectivas, y los datos son trilineales, de modo que todos los algoritmos disponibles pueden aplicarse para su estudio [41].

Tabla II. Software libre para procesamiento de datos multi-vía.

Nombre	Algoritmo(s)	Ref.	Página webb
The N-way toolbox	PARAFAC PARAFAC2 GRAM DTLD U-PLS N-PLS	25	http://www.models.life.ku.dk/algorithms
MCR graphical interface	MCR-ALS	40	http://www.mcrals.info/
GUIPRO graphical interface	MCR-ALS	41	http://personal.ecu.edu/gemperlinep
MVC2 graphical interface	PARAFAC APTLD SWATLD BLLS/RBL U-PLS/RBL N-PLS/RBL	42	www.chemometry.com
MVC3 graphical interface	PARAFAC APQLD AWRCQLD TLLS/RTL U-PLS/RTL N-PLS/RTL	^a	www.chemometry.com

^a En preparación.

^b Todas las páginas fueron visitadas en Diciembre de 2011.

Los avances más recientes en el registro de datos luminiscentes de tres vías que vale la pena mencionar se han dado merced al empleo de: (1) fases sólidas como soporte para los analitos, tales como membranas de nylon [42,43], o (2) técnicas de inyección en flujo, en las que el flujo se detiene cuando la muestra alcanza la celda de detección, y se miden matrices de excitación-emisión de luminiscencia. Dado que en este último caso no hay separación física de los componentes, la selectividad es provista por el algoritmo de calibración de tres vías. Se ha aplicado esta metodología usando diferentes fases sensoras dentro de la celda, tales como polímeros de impronta molecular [44], partículas de sílica gel C18 [45] y polvo de nylon [46,47].

Otros datos de tres vías que pueden generarse en un único instrumento consisten de espectros de absorción UV-visible (usualmente mediante DAD) o de emisión de fluorescencia, modulados en función de: (1) el tiempo de reacción en experimentos cinéticos, o (2) pH en experimentos de gradiente de pH [1,6]. Este tipo de datos no ha sido explotado exhaustivamente, pero constituye un modo sencillo de generar arreglos de tres vías.

La búsqueda de nuevas señales espectroscópicas de tres vías ha continuado, con interesantes posibilidades tales como el decaimiento temporal de luminiscencia sensibilizada de lantánidos [48] y la evolución temporal de quimioluminiscencia [49]. El reciente desarrollo de detectores del tipo DAD en el rango espectral NIR [50] puede impulsar la generación de datos de tres vías de interés industrial.

Otra alternativa para la generación de datos de tres vías es el acoplamiento de instrumentos en tándem. Un cromatógrafo con detección DAD, de fluorescencia de barrido rápido o espectrométrica de masas produce datos de tres vías: para una dada muestra, la primera dimensión es el tiempo de retención provisto por el cromatógrafo, y la segunda es la dimensión de la detección multivariada [4].

En este campo aparece un interesante problema quimiométrico: cuando los perfiles cromatográficos de los componentes cambian de experimento en experimento en la dimensión del tiempo de retención (ya sea en forma y/o en posición del máximo), los datos dejan de ser trilineales. Este problema puede atacarse de dos modos diferentes; (1) corrigiendo los cambios temporales y sincronizando los cromatogramas con un algoritmo apropiado, o (2) aplicando una metodología de calibración capaz de modelar dichos cambios, tales como MCR-ALS o PARAFAC2 [4].

La detección fluorescente de barrido rápido en cromatografía es conveniente debido a su mayor sensibilidad respecto de la absorción UV-visible. Datos de tres vías de LC-fluorescencia se han empleado para la determinación de: (1) diez hidrocarburos policíclicos aromáticos en muestras acuosas en presencia de interferentes mediante MCR-ALS [51], (2) ocho fluoroquinolonas en muestras con y sin interferentes usando PARAFAC y N-PLS/RBL luego de sincronizar los cromatogramas [52], y (3) los marcadores neopterina, biopterina, pterina, xantopterina e isoxantopterina en muestras de orina humana en presencia de interferentes usando MCR-ALS [53].

Finalmente, se han publicado pocos ejemplos electroquímicos de tres vías. Estos se refieren a la determinación de: (1) pesticidas mediante medidas cinéticas de adsorción en voltamperometría de onda cuadrada en el modo *stripping* [54], (2) plomo en muestras con interferentes mediante datos temporales potencial-pulso usando voltamperometría diferencial de pulso [55], y (3) tioles por cromatografía líquida con detección mediante rampas lineales de potencial [56]. En este campo se observarán avances significativos a medida que la detección electroquímica se haga más popular en cromatografía.

Cuatro vías

El registro de la evolución temporal de matrices de excitación-emisión de luminiscencia es una manera conveniente de producir datos de cuatro vías en un único instrumento. Un ejemplo es la medición de matrices de fosforescencia en función del tiempo de decaimiento en muestras enfriadas a la temperatura de helio líquido, y su posterior modelado mediante PARAFAC de cuatro vías para la determinación de 2, 3, 7, 8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina en muestras ambientales complejas [57].

El seguimiento de cinéticas de reacción ha sido más estudiado. Por ejemplo, la oxidación con permanganato ha dado lugar a las siguientes determinaciones: metotrexato y leucovorina en orina mediante PARAFAC [58], TLLS/RTL y U-PLS/RTL [38], ácido fólico y metotrexato en orina mediante PARAFAC y N-PLS [59], y en suero mediante U-PLS/RTL [60], y ácido fólico en presencia de sus dos metabolitos, los ácidos tetrahidrofólico y 5-metiltetrahidrofólico mediante U-PLS/RTL y N-PLS/RTL [61]. Hidrólisis en medio alcalino permitió análisis similares de cuatro vías: procaína y su metabolito el ácido *p*-amino benzoico en suero equino mediante NPLS/ RTL [62] y una variante de PARAFAC [36], carbaril en efluentes [63] y carbaril y 1-naftol en muestras de agua en presencia de potenciales interferentes [64]. La reacción de Hantzsch se utilizó para cuantificar malonaldehído en aceites de oliva, usando una variante no lineal de PARAFAC y una red neuronal acoplada con RTL [65]. Finalmente, las cinéticas de la inducción fotoquímica de fluorescencia y su degradación fotocatalítica fueron procesadas por PARAFAC de cuatro vías para el análisis de varios pesticidas no fluorescentes [66] y de mezclas ternarias de hidrocarburos policíclicos aromáticos respectivamente [67].

El acoplamiento en tándem de cromatografía bidimensional con detección multivariada da también lugar a datos de cuatro vías. En los experimentos de GC, los corrimientos de los tiempos de retención son poco comunes, de modo que los algoritmos cuadrilineales pueden aplicarse directamente. A modo de ejemplo, puede citarse la medición de la composición porcentual de mezclas de biodiésels y diésels convencionales, mediante modelos PLS de creciente grado de complejidad aplicados a datos de GC con detección MS: (1) datos GC unidimensionales con detección de un único ión (dos vías), (2) datos bidimensionales GC-MS y GC-GC con detección de un único ión (tres vías) y (3) datos completos GC-GC-MS (cuatro vías) [68]. Las cifras de mérito mejoraron notablemente al pasar de los modelos de dos vías a los de tres vías, pero no cambiaron en forma significativa al pasar a los de cuatro vías.

En algunos casos se requirieron correcciones a los tiempos de retención. Por ejemplo, durante el estudio de extractos metabólicos aislados de células de levadura que metabolizan glucosa por fermentación, o etanol por respiración, con el objeto de obtener relaciones de concentraciones de metabolitos [69], se aplicó un algoritmo para la alineación de tiempos de retención basado en lograr coincidencias entre los picos de un dado ión [70].

En el caso de la cromatografía líquida bidimensional (LC-LC), los problemas de corrimientos en los tiempos de retención pueden resolverse dividiendo el cromatograma en pequeñas regiones temporales, empleando luego algoritmos cuadrilineales. Esta estrategia se utilizó en análisis metabólicos de datos de LC-LC-DAD de cuatro vías mediante PARAFAC, permitiendo el estudio cuantitativo de un número importante de compuestos indólicos en plántulas de maíz [71].

En un reciente estudio metabólico mediante LC-LC-DAD, los datos originales de cuatro vías se desdoblaron en datos de tres vías, concatenando las matrices LC-LC en vectores

a cada longitud de onda. Estas matrices se procesaron luego mediante MCR-ALS, que permite cambios en los tiempos de retención [72].

En el futuro cercano, la generación de datos de cuatro vías, particularmente en cromatografía, recibirá un fuerte impulso. El potencial de la cromatografía bidimensional, junto con el poder de resolución de la detección basada en MS será seguramente explotado en muestras de complejidad creciente.

Merece notarse que el desdoblado de datos de cuatro a tres vías lleva a una disminución de la sensibilidad en comparación con el procesamiento de los datos en su estructura original. Esto requiere, previamente, sincronizar los cromatogramas bidimensionales en las dos dimensiones temporales. Es evidente que se necesitan estudios adicionales en el alineamiento de cromatogramas multi-dimensionales.

Cinco vías

Se ha publicado un único trabajo en este campo, basado en medidas de la evolución cinética y en función del pH de matrices de excitación-emisión de fluorescencia durante la hidrólisis del pesticida carbaril para producir 1-naftol [39]. Estos datos permitieron la resolución de mezclas de carbaril y potenciales interferentes no calibrados, mediante un nuevo algoritmo de estructura latente llamado U-PLS/RQL. Para la aplicación de PARAFAC, la naturaleza de los datos requirió que los arreglos de cinco vías originales fueran desdoblados a arreglos de cuatro vías, concatenando las dimensiones de pH y tiempo, debido a que los datos no puede describirse usando perfiles únicos e independientes para cada componente en estas dos dimensiones, ya que la cinética de hidrólisis es pH-dependiente. En este caso particular, la mayor sensibilidad se obtuvo mediante el algoritmo U-PLS/RQL, que mantuvo la estructura original de los datos.

Es importante disponer de algoritmos para el procesamiento de este tipo de datos, así como conocer sus ventajas y desventajas relativas. En el futuro, se verán nuevos desarrollos en la generación de datos cromatográficos multi-vía, acoplando cromatografía y detección multi-dimensionales. Por ejemplo, la cromatografía LC-LC ó GC-GC con detección MS-MS produciría datos de cinco vías. Dado que los datos MS-MS son intrínsecamente no bilineales, es evidente que se requerirán nuevos algoritmos no multi-lineales para procesar estos juegos de datos.

Cifras de mérito

En calibración de una y dos vías, la estimación de cifras de mérito está firmemente establecida, como lo documentan informes técnicos oficiales de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) [73,74]. Probablemente la cifra de mérito más importante sea la sensibilidad, ya que esta constituye un ingrediente básico en las expresiones que permiten la estimación de las restantes cifras: sensibilidad analítica, selectividad, límite de detección, límite de cuantificación e incertidumbre en la predicción [75]. La sensibilidad puede definirse como el cambio en respuesta (neta) para un dado cambio en concentración de analito. Mientras en la calibración univariada la sensibilidad está dada por la pendiente de la recta de calibrado [73], en calibración de dos vías se ha desarrollado una expresión análoga basada en el concepto de señal neta del analito (NAS) [76]. La NAS es la porción de la señal total que puede adjudicarse al analito de interés de manera unívoca, y por lo tanto la pendiente de la

recta de calibrado pseudo-univariada (NAS vs. concentración) constituye una definición razonable de la sensibilidad.

Sin embargo, en el campo de los datos de tres vías, se intentó inicialmente aplicar el concepto de NAS, pero se encontraron dificultades en su interpretación, debido al desarrollo de definiciones conflictivas de la NAS. Por ejemplo, en el marco del modelo PARAFAC, se dedujeron dos expresiones diferentes, una por Messick, Kalivas y Lang (MKL) [77] y otra por Ho, Christian y Davidson (HCD) [78]. Estas expresiones condujeron a dos valores de sensibilidad diferentes, sin razón aparente alguna. La diferencia fue resuelta al demostrarse que tanto la definición MKL como la HCD son casos especiales de una definición general de la sensibilidad de PARAFAC (FO, por Faber y Olivieri) [79]:

$$SEN_{FO} = s_n \{[(\mathbf{B}_{cal}^T \mathbf{P}_{B,unx} \mathbf{B}_{cal}) * (\mathbf{C}_{cal}^T \mathbf{P}_{C,unx} \mathbf{C}_{cal})]^{-1}\}_{nn}^{-1/2} \quad (1)$$

donde s_n es la señal del analito puro a concentración unitaria, \mathbf{B}_{cal} y \mathbf{C}_{cal} son dos matrices que contienen los perfiles de los analitos calibrados en las dos dimensiones de los datos, '*' es el producto matricial de Hadamard, el subíndice 'nn' denota el n ésimo elemento diagonal de una matriz, y $\mathbf{P}_{B,unx}$ y $\mathbf{P}_{C,unx}$ son las siguientes matrices de proyección:

$$\mathbf{P}_{B,unx} = \mathbf{I} - \mathbf{B}_{unx} \mathbf{B}_{unx}^+ \quad (2)$$

$$\mathbf{P}_{C,unx} = \mathbf{I} - \mathbf{C}_{unx} \mathbf{C}_{unx}^+ \quad (3)$$

donde \mathbf{I} es una matriz unitaria, \mathbf{B}_{unx} y \mathbf{C}_{unx} contienen los perfiles de los componentes inesperados, y el superíndice '+' denota la operación inversa generalizada. En ausencia de potenciales interferentes, las matrices de las ecuaciones (2) y (3) son unitarias, y la expresión (1) se reduce a la ecuación MKL:

$$SEN_{MKL} = s_n \{[(\mathbf{B}_{cal}^T \mathbf{B}_{cal}) * (\mathbf{C}_{cal}^T \mathbf{C}_{cal})]^{-1}\}_{nn}^{-1/2} \quad (4)$$

Por otro lado, cuando sólo existe un único analito calibrado en presencia de interferentes potenciales, la ecuación (1) se reduce a la expresión HCD:

$$SEN_{HCD} = s_n \{[(\mathbf{B}^T \mathbf{B})^{-1}]_{nn} [(\mathbf{C}^T \mathbf{C})^{-1}]_{nn}\}^{-1/2} \quad (5)$$

donde las matrices \mathbf{B} y \mathbf{C} contienen todos los perfiles, tanto de componentes calibrados como de inesperados:

$$\mathbf{B} = [\mathbf{B}_{cal} \mid \mathbf{B}_{unx}] \quad (6)$$

$$\mathbf{C} = [\mathbf{C}_{cal} \mid \mathbf{C}_{unx}] \quad (7)$$

La exactitud de la ecuación (1) ha sido probada mediante simulaciones exhaustivas de Monte Carlo, habiéndose comprobado también que provee valores realistas en sistemas experimentales. Los cálculos de sensibilidad basados en la ecuación (1) han sido incorporados en una interfaz gráfica para calibración de tres vías [42].

Para el algoritmo PARAFAC, la sensibilidad permite definir en forma precisa la selectividad, la incertidumbre en la concentración y los límites de detección y cuantificación. La cuestión no está completamente resuelta en el caso de MCR-ALS o en las metodologías híbridas que emplean RBL, aunque se han producido algunos avances [33].

La extensión de la exitosa aproximación de tres vías hacia cuatro o más vías ha sido problemática [80]. Sólo recientemente se ha desarrollado una expresión para PARAFAC, que parece funcionar razonablemente bien en el caso de cuatro vías (y presumiblemente para mayor número de vías), pero requiere ser comprobada en sistemas simulados y experimentales adicionales [81]. Restan determinar las consecuencias referentes a las restantes cifras de mérito.

Finalmente, se conoce muy poco acerca de la sensibilidad de los algoritmos que emplean RTL o RQL, aunque seguramente se verán nuevos desarrollos en los próximos años.

Referencias

- [1] G. M. Escandar, N. M. Faber, H. C. Goicoechea, A. Muñoz de la Peña, A. C. Olivieri & R. J. Poppi, *Trends Anal. Chem.* **26**, 752 (2007).
- [2] G. M. Escandar, P. C. Damiani, H. C. Goicoechea & A. C. Olivieri, *Microchem. J.* **82**, 29 (2006).
- [3] A. C. Olivieri, *Anal. Chem.* **80**, 5713 (2008).
- [4] A. C. Olivieri, G. M. Escandar & A. Muñoz de la Peña, *Trends Anal. Chem.* **30**, 607(2011).
- [5] R. Bro, *Crit. Rev. Anal. Chem.* **36**, 279 (2006).
- [6] V. Gómez & M. P. Callao, *Anal. Chim. Acta* **627**, 169 (2008).
- [7] K. S. Booksh & B. R. Kowalski, *Anal. Chem.* **66**, 782A (1994).
- [8] H. Martens & M. Martens, *Multivariate analysis of quality: an introduction*, Wiley, Chichester, U.K., 2000.
- [9] F. Schmidt, L. Cornejo-Ponce, M. I. M. S. Bueno & R. J. Poppi, *J. Chemometrics* **32**, 423 (2003).
- [10] V. Pravdová, M. Pravda & G. G. Guilbault, *Anal. Lett.* **35**, 2389 (2002).
- [11] D. R. Stoll, X. Li, X. Wang, P. W. Carr, S. E. G. Porter & S. C. Rutan, *J. Chromatogr. A* **1168**, 3 (2007).
- [12] M. C. Ortiz & L. Sarabia, *J. Chromatogr. A* **1158**, 94 (2007).
- [13] A. C. Duarte & S. Capelo, *J. Liq. Chromatogr. Rel. Technol.* **29**, 1143 (2006).
- [14] T. Skov & R. Bro, *Anal. Bioanal. Chem.* **390**, 281 (2008).
- [15] J. M. Amigo, T. Skov & R. Bro, *Chem. Rev.* **110**, 4582 (2010).
- [16] V. G. van Mispelaar, *Chromometrics*, Tesis Doctoral, Amsterdam, Holanda, 2005.
- [17] I. François, K. Sandra & P. Sandra, *Anal. Chim. Acta* **641**, 14 (2009).
- [18] M. Adahchour, J. Beens & U. A. Th. Brinkman, *J. Chromatogr. A* **1186**, 67 (2008).
- [19] W. E. Van der Linden, *Pure Appl. Chem.* **61**, 91 (1989).
- [20] E. Sanchez & B. R. Kowalski, *Anal. Chem.* **58**, 496 (1986).
- [21] E. Sanchez & B. R. Kowalski, *J. Chemometrics* **1**, 29 (1990).
- [22] M. Linder & R. Sundberg, *J. Chemometrics* **16**, 12 (2002).
- [23] R. Bro, *Chemom. Intell. Lab. Syst.* **38**, 149 (1997).
- [24] Z. P. Chen, H. L. Wu, J. H. Jiang, Y. Li & R. Q. Yu, *Chemom. Intell. Lab. Syst.* **52**, 75 (2000).
- [25] A. L. Xia, H. L. Wu, D. M. Fang, Y. J. Ding, L. Q. Hu & R. Q. Yu, *J. Chemometrics* **19**, 65 (2005).
- [26] R. Tauler, *Chemom. Intell. Lab. Syst.* **30**, 133 (1995).
- [27] H. A. L. Kiers, J. M. F. Ten Berge & R. Bro, *J. Chemometrics* **13**, 275 (1999).
- [28] S. Wold, P. Geladi, K. Esbensen & J. Öhman, *J. Chemometrics* **1**, 41 (1987).
- [29] R. Bro, *J. Chemometrics* **10**, 47 (1996).
- [30] J. Öhman, P. Geladi & S. Wold, *J. Chemometrics* **4**, 79 (1990).
- [31] A. C. Olivieri, *J. Chemometrics* **19**, 253 (2005). [32] A. C. Olivieri, *J. Chemometrics* **19**, 615 (2005).

- [33] A. García Reiriz, P. C. Damiani & A. C. Olivieri, *Chemom. Intell. Lab. Syst.* **100**, 127 (2010).
- [34] A. L. Xia, H. L. Wu, S. F. Li, S. H. Zhu, L. Q. Hu & R. Q. Yu, *J. Chemometrics* **21**, 133 (2007).
- [35] H. Y. Fu, H. L. Wu, Y. J. Yu, L. L. Yu, S. R. Zhang, J. F. Nie, S. F. Li & R. Q. Yu, *J. Chemometrics* **25**, 408 (2011).
- [36] J. A. Arancibia, A. C. Olivieri, D. Bohoyo Gil, A. Espinosa Mansilla, I. Durán Merás & A. Muñoz de la Peña, *Chemom. Intell. Lab. Syst.* **80**, 77 (2006).
- [37] R. M. Maggio, A. Muñoz de la Peña & A. C. Olivieri, *Chemom. Intell. Lab. Syst.* **109**, 178 (2011).
- [38] J. Jaumot, R. Gargallo, A. de Juan & R. Tauler, *Chemom. Intell. Lab. Syst.* **76**, 101(2005).
- [39] P. J. Gemperline & E. Cash, *Anal. Chem.* **75**, 4236 (2003).
- [40] A. C. Olivieri, H. L. Wu & R. Q. Yu, *Chemom. Intell. Lab. Syst.* **96**, 246 (2009).
- [41] C. M. Andersen & R. Bro, *J. Chemometrics* **17**, 200 (2003).
- [42] S. A. Bortolato, J. A. Arancibia & G. M. Escandar, *Anal. Chim. Acta* **613**, 218 (2008).
- [43] S. A. Bortolato, J. A. Arancibia, G. M. Escandar, *Anal. Chem.* **80**, 8276 (2008).
- [44] A. Valero-Navarro, P. C. Damiani, J. F. Fernández- -Sánchez, A. Segura-Carretero & A. Fernández- -Gutiérrez, *Talanta* **78**, 57 (2009).
- [45] S. A. Bortolato, J. A. Arancibia & G. M. Escandar, *Environ. Sci. Technol.* **45**, 1513 (2011).
- [46] G. Piccirilli & G. M. Escandar, *Anal. Chim. Acta* **601**,196 (2007).
- [47] G. Piccirilli & G. M. Escandar, *Anal. Chim. Acta* **646**, 90 (2009).
- [48] V. A. Lozano, G. A. Ibañez & A. C. Olivieri, *Anal. Chim. Acta* **610**, 186 (2008).
- [49] V. A. Lozano, G. A. Ibañez & A. C. Olivieri, *Anal. Chem.* **82**, 4510 (2010).
- [50] D. Bertrand & V. Baeten, Instrumentation, en *La spectroscopie infrarouge et ses applications analytiques*, 2da. ed., D. Bertrand & E. Dufour, Eds.; TEC & DOC, París, 2006, pp 247-305.
- [51] S. A. Bortolato, J. A. Arancibia & G. M. Escandar, *Anal. Chem.* **81**, 8074 (2009).
- [52] F. Cañada Cañada, J. A. Arancibia, G. M. Escandar, G. A. Ibañez, A. Espinosa Mansilla, A. Muñoz de la Peña & A. C. Olivieri, *J. Chromatogr. A* **1216**, 4868 (2009).
- [53] A. Mancha de Llanos, M. M. de Zan, M. J. Culzoni, A. Espinosa Mansilla, F. Cañada Cañada, A. Muñoz de la Peña & H. C. Goicoechea, *Anal. Bioanal. Chem.* **399**, 2123 (2011).
- [54] T. Galeano-Díaz, A. Guiberteau-Cabanillas, A. Espinosa-Mansilla & M. D. López-Soto, *Anal. Chim. Acta* **618**, 131 (2008).
- [55] H. Abdollahi & M. Kooshki, *Electroanalysis* **22**, 2245 (2010).
- [56] O. González García, C. Ariño, J. M. Díaz Cruz & M. Esteban, *Electroanalysis* **23**, 140 (2011).
- [57] H. C. Goicoechea, S. Yu, A. C. Olivieri & A. D. Campiglia, *Anal. Chem.* **77**, 2608 (2005).
- [58] A. C. Olivieri, J. A. Arancibia, A. Muñoz de la Peña, I. Durán Merás & A. Espinosa Mansilla, *Anal. Chem.* **76**, 5657 (2004).
- [59] A. Muñoz de la Peña, I. Durán Merás & A. Jiménez Girón, *Anal. Bioanal. Chem.* **385**, 1289 (2006).
- [60] A. Muñoz de la Peña, I. Durán Merás, A. Jiménez Girón & H.C. Goicoechea, *Talanta* **72**, 1261 (2007).
- [61] A. Jiménez Girón, I. Durán Merás, A. Espinosa Mansilla, A. Muñoz de la Peña, F. Cañada Cañada & A. C. Olivieri, *Anal. Chim. Acta* **622**, 94 (2008).
- [62] P. C. Damiani, I. Durán Merás, A. G. García Reiriz, A. Jiménez Girón, A. Muñoz de la Peña & A. C. Olivieri, *Anal. Chem.* **76**, 6949 (2007).
- [63] S. H. Zhu, H. L. Wu, A. L. Xia, J. F. Nie, Y. C. Bian, C. B. Cai & R. Q. Yu, *Talanta* **77**, 1640 (2009).
- [64] R. M. Maggio, P. C. Damiani & A. C. Olivieri, *Anal. Chim. Acta* **677**, 97 (2010).
- [65] A. G. García Reiriz, P. C. Damiani, A. C. Olivieri, F. Cañada Cañada & A. Muñoz de la Peña, *Anal. Chem.* **80**, 7248 (2008).

- [66] M. L. Nahorniak, G. A. Cooper, Y. C. Kim & K. S. Booksh, *Analyst* **130**, 85 (2005).
- [67] Y. C. Kim, J. A. Jordan, M. L. Nahorniak & K. S. Booksh, *Anal. Chem.* **77**, 7679 (2005).
- [68] K. M. Pierce & S. P. Schale, *Talanta* **83**, 1254 (2011).
- [69] R. E. Mohler, K. M. Dombek, J. C. Hoggard, E. T. Young & R. E. Synovec, *Anal. Chem.* **78**, 2700 (2006).
- [70] K. J. Johnson, B. W. Wright, K. H. Jarman & R. E. Synovec, *J. Chromatogr. A* **996**, 141 (2003).
- [71] S. E. G. Porter, D. R. Stoll, S. C. Rutan, P. W. Carr & J. D. Cohen, *Anal. Chem.* **78**, 5559 (2006).
- [72] H. P. Bailey & S. C. Rutan, *Chemom. Intell. Lab. Syst.* **106**, 131 (2011).
- [73] K. Danzer & L. A. Currie *Pure Appl. Chem.* **70**, 993 (1998).
- [74] A. C. Olivieri, N. M. Faber, J. Ferré, R. Boqué, J. H. Kalivas & H. Mark, *Pure & Appl. Chem.* **78**, 633 (2006).
- [75] A. C. Olivieri & N. M. Faber, Validation and error, en *Comprehensive Chemometrics*, S. Brown, R. Tauler & B. Walczak, Eds, Elsevier, Amsterdam, 2009, Vol. 3, pp. 91-120.
- [76] A. Lorber, *Anal. Chem.* **58**, 1167 (1986).
- [77] N. J. Messick, J. H. Kalivas & P. M. Lang, *Anal. Chem.* **68**, 572 (1996).
- [78] C. N. Ho, G. D. Christian & E. R. Davidson, *Anal. Chem.* **52**, 1071 (1980).
- [79] A. C. Olivieri & N. M. Faber, *J. Chemometrics* **19**, 583 (2005).
- [80] A. C. Olivieri, *Anal. Chem.* **77**, 4936 (2005).
- [81] A. C. Olivieri & N. M. Faber, *Anal. Chem.* (in press, DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/ac202268k>).

Manuscrito recibido el 23 de enero de 2012.

Aceptado el 20 de marzo de 2012.

NUCLEOSÍNTESIS PRIMORDIAL CON NEUTRINOS MASIVOS

Mercedes E. Mosquera^a y Osvaldo Civitarese^b

^aFacultad de Ciencias Astronómicas y Geofísicas, Universidad Nacional de La Plata, Paseo del Bosque s/n, 1900-La Plata, Argentina - Email: mmosquera@fcaglp.unlp.edu.ar

^bDepartamento de Física, Universidad Nacional de La Plata - C.C. 67, 1900-La Plata, Argentina

Resumen

Consideramos la incorporación de neutrinos masivos y estériles en el universo primitivo, durante el proceso de nucleosíntesis primordial. Para ello, calculamos la función de distribución de neutrinos y las abundancias primordiales como función de los parámetros de mezcla de neutrinos activos y estériles. Usando datos observacionales de D, ^4He , y ^7Li , establecimos límites tanto en la densidad bariónica como en los parámetros de mezcla entre neutrinos activos y estériles. Encontramos que el valor para la densidad bariónica depende fuertemente de la inclusión de los datos de ^7Li .

Palabras clave: nucleosíntesis primordial; neutrinos masivos; neutrinos estériles

Abstract

Primordial nucleosynthesis with massive neutrinos. We consider the presence of massive and sterile neutrinos during the primordial nucleosynthesis. We compute the distribution functions of light neutrinos and the primordial abundances as a function of the mixing parameter between active and sterile neutrinos. Using observable data of D, ^4He , and ^7Li , we set constraints on the baryon density and the mixing parameters. We find that the value of the baryon density strongly depends on the inclusion of the ^7Li data in the analysis.

Key words: primordial nucleosynthesis; massive neutrinos; sterile neutrinos

I. Introducción

Una de las herramientas más importantes para estudiar el Universo temprano es la nucleosíntesis primordial. Se llama nucleosíntesis primordial al proceso en el cual se forman los núcleos de elementos livianos (deuterio, tritio, ^3He , ^4He , ^6Li , ^7Li , ^7Be). Este proceso, en el SBBM (Standard Big Bang Model) ocurre durante los tres primeros minutos del Universo. El modelo depende solamente de un parámetro, la densidad bariónica, $\Omega_B h^2$, y puede ser determinado al comparar las abundancias de los elementos livianos predichas, con las observadas, o bien de forma independiente utilizando datos del fondo cósmico de radiación [1, 2]. Varios autores estudiaron la consistencia de los métodos de determinación de $\Omega_B h^2$ [3–8]. Los resultados del estudio del fondo cósmico de radiación (Wilkinson Microwave Anisotropy Probe, WMAP), coinciden con las abundancias medidas para el deuterio y helio (nuevas observaciones de la abundancia de ^4He dan como resultado, densidades bariónicas más cercanas a la predicha por WMAP [6, 9, 10]), pero no con los datos de ^7Li . Con respecto a la abundancia de ^7Li , los autores de Ref. [11] encontraron que, para la determinación de la abundancia de ese isótopo del litio, es necesario entender mejor el transporte turbulento en

las zonas radiativas en el interior de las estrellas, otros autores sugieren que existe una reducción del litio estelar que puede depender de la masa de la estrella [12]. Otros estudios recientes indican que la cantidad de ${}^7\text{Li}$ observado es un tercio del reportado usualmente [13]. Sin embargo, si las abundancias de estos elementos se encuentran bien determinadas, se podría estar en presencia de nueva física, como por ejemplo neutrinos masivos y estériles [14, 15]. Por este motivo, el proceso de formación de núcleos livianos no sólo es una herramienta importante para verificar la teoría del Big Bang, sino también para establecer cotas a teorías alternativas al Modelo Estándar de las Interacciones Fundamentales [16].

Al considerar a los neutrinos como partículas sin masa, las observaciones de neutrinos solares difieren de las predicciones obtenidas a partir del Modelo Estándar del Sol (modelo solar confirmado por diversas mediciones astronómicas), así mismo, existen, observaciones de neutrinos atmosféricos, producidos por colisiones hadrónicas en la atmósfera en las que se evidencia un déficit en la cantidad de neutrinos de un determinado sabor. Si los neutrinos poseen masa, la probabilidad de que oscilen es no nula (un neutrino liviano pasa a uno medio o pesado y viceversa). Al permitir la oscilación entre los diferentes estados de sabor, las observaciones, tanto de neutrinos solares como atmosféricos, no discrepan con la teoría [17, 18]. Las observaciones demuestran la existencia del fenómeno de oscilaciones entre autoestados de masa y por ende pueden ser interpretadas como evidencia de la existencia de neutrinos masivos [19]. El fenómeno de oscilaciones de neutrinos ha sido comprobado por diversos experimentos, SNO (Sudbury Neutrino Observatory), SK (SuperKamiokande) [20, 21], entre otros [22–27]. El realizado por el LSND (Large Scincillator Neutrino Detector) estableció límites para la existencia de otro tipo de neutrino, el neutrino estéril [28, 29]. Experimentos recientes [30] han fijado límites más restrictivos [31, 32]. Los resultados del experimento MiniBooNE [33] concuerdan con los reportados por el LSND, y por estos resultados varios autores han estudiado los efectos de las oscilaciones entre neutrinos activos y estériles en el esquema de 3+1 (tres neutrinos activos y un neutrino estéril), 3+2 (tres neutrinos activos y dos neutrinos estériles) y 3+3 (tres neutrinos activos y tres neutrinos estériles) [31, 34, 35]. La existencia de neutrinos masivos implica la necesidad de extender el modelo estándar de las interacciones electrodébiles y posee consecuencias directas sobre la observación de procesos electrodébiles exóticos [36].

En la Ref. [37] se estudió la abundancia primordial de ${}^4\text{He}$ suponiendo la existencia de oscilaciones entre neutrinos activos y estériles, en función de los grados de libertad y los parámetros de mezcla, encontrando que la abundancia primordial de ${}^4\text{He}$ varía notablemente como función de los parámetros de mezcla de neutrinos. Otros aspectos del problema fueron analizados por los autores de las Refs. [38, 39] que estudiaron las correcciones al espectro de neutrinos activos debido a las interacciones entre neutrinos y electrones y positrones. En la Ref. [40] los autores estudiaron la influencia de las oscilaciones entre neutrinos activos en nucleosíntesis primordial. Hallaron que el número efectivo de neutrinos permanece sin cambio, mientras que la abundancia primordial de ${}^4\text{He}$ aumenta al considerar oscilaciones. En trabajos recientes [14, 15] se estudió la sensibilidad de la abundancia primordial de ${}^4\text{He}$ por distorsiones del espectro de neutrinos livianos producido por acoplamiento con neutrinos estériles. Los efectos de la mezcla entre neutrinos estériles y livianos se reflejan en nucleosíntesis primordial en forma importante. Los resultados de la Ref. [14] muestran que se puede analizar sistemáticamente la mezcla de neutrinos estériles y livianos en observables cosmológicos, como nucleosíntesis primordial. El mecanismo de oscilación entre neutrinos estériles y activos fue estudiado en detalle en Ref. [41].

En este trabajo, estudiaremos los efectos de la incorporación de oscilaciones entre neutrinos activos y estériles durante el proceso de nucleosíntesis primordial. Para ello, trabajaremos en el esquema de dos estados (un neutrino activo y uno estéril), y en el esquema

3+1 y 3+2. Calcularemos la función de distribución de los neutrinos livianos en función de los parámetros de mezcla entre neutrinos activos y estériles para obtener las velocidades de decaimiento beta simple. Estas reacciones son importantes para el cálculo de las abundancias primordiales ya que son las responsables de determinar la cantidad de neutrones y protones al inicio del proceso de nucleosíntesis primordial. Una vez calculadas las abundancias primordiales es posible establecer rangos para los parámetros de mezcla entre neutrinos al comparar los resultados teóricos con los datos experimentales.

Este trabajo se organiza de la siguiente manera. En la Sección II describimos el formalismo para calcular las funciones de distribución de los neutrinos livianos en los diferentes esquemas adoptados y las correspondientes velocidades de las reacciones que transforman neutrones en protones. Así mismo, en esta sección explicamos cómo se calculan las abundancias de los elementos primordiales. En la Sección III presentamos los resultados obtenidos y finalmente presentamos las conclusiones en la Sección IV.

II. Formalismo

A. Esquema de dos estados

En el equilibrio y sin la presencia de oscilaciones, el número de ocupación de los neutrinos en la base de sabor corresponde a una distribución de Fermi-Dirac. Al incorporar oscilaciones entre neutrinos activos y estériles, la función de distribución deja de ser diagonal. Los neutrinos livianos (ν_l) y estériles (ν_s) se pueden escribir como combinación lineal de neutrinos en los autoestados de masa (ν_1, ν_2):

$$\begin{aligned} \nu_l &= \cos\phi\nu_1 + \sin\phi\nu_2 \\ \nu_s &= -\sin\phi\nu_1 + \cos\phi\nu_2 \end{aligned} \quad (1)$$

La ecuación para la matriz densidad, f , en la base de masa, en un Universo en expansión resulta [37]:

$$\left(\frac{\partial f}{\partial t} - H_H E_\nu \frac{\partial f}{\partial E_\nu} \right) = i[H_0, f] \quad (2)$$

donde con indicamos el tiempo, H_H es la constante de expansión del Universo (proporcional a la temperatura al cuadrado: $H_H = \mu_p T^2$), E_ν , es la energía del neutrino y H_0 es el Hamiltoniano del sistema, f es la matriz:

$$f = \begin{pmatrix} f_{11} & f_{12} \\ f_{21} & f_{22} \end{pmatrix} \quad (3)$$

En este caso, el Hamiltoniano del sistema es, simplemente, el correspondiente a neutrinos libres. La condición inicial resulta:

$$\begin{pmatrix} f_{11} & f_{12} \\ f_{21} & f_{22} \end{pmatrix}_{T_0} = \frac{1}{1 + e^{E_\nu / T_0}} \begin{pmatrix} \cos^2 \phi & \frac{1}{2} \sin 2\phi \\ \frac{1}{2} \sin 2\phi & \sin^2 \phi \end{pmatrix} \quad (4)$$

en $T_0 = 5MeV$.

Suponemos que los neutrinos poseen el mismo momento y desarrollando en serie, a primer orden, la energía (ya que la masa de los neutrinos es pequeña comparada con el

impulso), introduciendo el cambio de variables $z = \frac{1}{T}$, $y = \frac{p}{T} \hat{y}$, y utilizando la igualdad

$$\left(\frac{\partial T}{\partial t} - H_H T \right)$$

encontramos la ecuación a resolver:

$$H_H z \frac{\partial}{\partial E_\nu} \begin{pmatrix} f_{11} & f_{12} \\ f_{21} & f_{22} \end{pmatrix} = i \frac{\Delta m^2}{2} \frac{z}{y} \begin{pmatrix} 0 & f_{12} \\ -f_{21} & 0 \end{pmatrix} \quad (5)$$

con $\Delta m^2 = m_1^2 - m_2^2$. Resolvemos el sistema de ecuaciones con la condición inicial mostrada anteriormente y retornando a las variables originales del problema, tenemos:

$$\begin{aligned} f_{11} &= \cos^2 \phi \frac{1}{1 + e^{E_\nu / T}} \\ f_{12} &= \frac{1}{2} \sin 2\phi \frac{1}{1 + e^{E_\nu / T}} e^{i \frac{\Delta m^2}{6\mu_p} \frac{T}{E_\nu} \left(\frac{1}{T^3} - \frac{1}{T_0^3} \right)} \\ f_{21} &= \frac{1}{2} \sin 2\phi \frac{1}{1 + e^{E_\nu / T}} e^{-i \frac{\Delta m^2}{6\mu_p} \frac{T}{E_\nu} \left(\frac{1}{T^3} - \frac{1}{T_0^3} \right)} \\ f_{22} &= \sin^2 \phi \frac{1}{1 + e^{E_\nu / T}} \end{aligned} \quad (6)$$

Volviendo a la base de sabor [42]:

$$\begin{aligned} f_{ii} &= U f_{ij} U^{+i} = \frac{1}{1 + e^{E_\nu / T}} \left\{ 1 + \frac{1}{2} \sin^2 2\phi \right. \\ &\quad \left. \times \left[\cos \left(\frac{\Delta m^2}{6\mu_p} \frac{T}{E_\nu} \left(\frac{1}{T^3} - \frac{1}{T_0^3} \right) \right) - 1 \right] \right\} \end{aligned} \quad (7)$$

Observamos que la función de distribución, al considerar oscilaciones entre neutrinos activos y estériles, difiere de la función de distribución sin considerar oscilaciones. Esta diferencia disminuye al disminuir la temperatura y depende oscilatoriamente de la temperatura y de la energía de los neutrinos.

B. Esquema de 3+1 y 3+2

En el esquema de tres estados, la matriz de mezcla entre los autoestados de masa de los neutrinos activos ν_i ($i=1, 2, 3$), es representada por U [43]

$$U = \begin{pmatrix} c_{13}c_{12} & c_{13}s_{12} & s_{13} \\ -s_{12}c_{23} - s_{23}s_{13}c_{12} & c_{12}c_{23} - s_{23}s_{13}s_{12} & c_{13}s_{23} \\ s_{12}s_{23} - c_{23}s_{13}c_{12} & -c_{12}s_{23} - c_{23}s_{13}s_{12} & c_{13}c_{23} \end{pmatrix} \quad (8)$$

donde se conserva CP. En la matriz anterior utilizamos la notación usual para las funciones trigonométricas de los ángulos de mezcla, $c_{ij}(s_{ij})$ representa a $\cos \theta_{ij}(\sin \theta_{ij})$ donde θ_{ij} es el ángulo de mezcla entre los autoestados de masa i y j . Consideramos dos nuevos autoestados de masa que se pueden mezclar con el autoestado de masa 1, mediante los ángulos ϕ_1 y ϕ_2 (esquema 3+2). A continuación presentaremos el formalismo correspondiente al esquema 3+2 estados. El desarrollo para obtener las ecuaciones necesarias para el cálculo de las abundancias primordiales en el caso del esquema de 3+1 estados es análogo [44]. La nueva matriz de mezcla es escrita como

$$U(\phi_1, \phi_2) = \begin{pmatrix} c_{13}c_{12}c_1c_2 & c_{13}s_{12} & s_{13} & c_{12}c_{13}s_1 & c_{12}c_{13}c_1s_2 \\ -\alpha c_1c_2 & \gamma & c_{13}s_{23} & -\alpha s_1 & -\alpha c_1s_2 \\ \beta c_1c_2 & \varepsilon & c_{13}c_{23} & \beta s_1 & \beta c_1s_2 \\ -s_1c_2 & 0 & 0 & c_1 & -s_1s_2 \\ -s_2 & 0 & 0 & 0 & c_2 \end{pmatrix} \quad (9)$$

donde, siguiendo con la notación anterior, c_i y s_i representan a $\cos \phi_i$ y $\sin \phi_i$ respectivamente, $\alpha = s_{12}c_{23} + s_{23}s_{13}c_{12}$, $\beta = s_{12}s_{23} - s_{23}s_{13}s_{12}$, $\varepsilon = -c_{12}s_{23} - c_{23}s_{13}s_{12}$. Al igual que en el desarrollo anterior, la inclusión de neutrinos estériles afecta a la función de distribución de los neutrinos activos, y para su cálculo debemos resolver la ecuación que determina los factores de ocupación en el Universo en expansión (2). Realizando los mismos cambios de variables que en el caso de dos estados, encontramos que las soluciones de la ecuación diferencial tienen la forma

$$f_{ii} = \frac{\zeta_{ii}}{1 + e^{E_\nu/T}}$$

$$f_{ij} = \frac{\zeta_{ij}}{1 + e^{E_\nu/T}} e^{i \frac{\delta_{ij}}{6\mu_p} \frac{T}{E_\nu} \left(\frac{1}{T^3} - \frac{1}{T_0^3} \right)} \quad (10)$$

donde y las constantes ζ_{ij} son determinadas a partir de la condición inicial de forma usual [45]. Finalmente, al realizar la transformación a la base de sabor encontramos el factor de ocupación de neutrinos livianos

$$f_{ii} = \frac{1}{1 + e^{E_\nu/T}} \left(1 + g \left(\frac{E_\nu}{T}, T \right) \right) \quad (11)$$

Al considerar $\Delta_{ij} = \frac{\delta_{ij}}{6\mu_p} \frac{T}{E_\nu} \left(\frac{1}{T^3} - \frac{1}{T_0^3} \right)$,

Al considerar $g \left(\frac{E_\nu}{T}, T \right)$, la función se escribe como:

$$g \left(\frac{E_\nu}{T}, T \right) = -\frac{1}{2} c_{13}^2 c_{12}^2 \left[\sin^2 2\phi_1 (1 - c_2^2 \cos \Delta_{14} - s_2^2 \cos \Delta_{45}) + c_1^4 \sin^2 2\phi_2 (1 - \cos \Delta_{15}) \right] \quad (12)$$

C. Nucleosíntesis primordial

Para calcular las abundancias de los elementos livianos, es necesario resolver las ecuaciones de balance [46]:

$$\dot{Y}_i = J(t) - \Gamma(t)Y_i \quad (13)$$

donde $J(t)$ y $G(t)$ y son los términos fuente y sumidero que dependen del tiempo y de la abundancia de otros elementos, es la abundancia del elemento Y_i , el punto indica derivada respecto del tiempo. Estas ecuaciones pueden ser resueltas utilizando el método semianalítico desarrollado en la Ref. [46] o bien numéricamente, utilizando el código numérico de Kawano [47, 48]. El método semianalítico consiste en calcular las abundancias en etapas caracterizadas por la importancia de las reacciones y por el elemento de mayor producción y/o destrucción. Para el elemento de mayor producción se resuelve la ecuación anterior. Para los otros resolvemos las ecuaciones planteando equilibrio cuasi estático (es decir igualando la derivada temporal de la abundancia a cero). Cuando el término sumidero, para un cierto núcleo, es del orden de la velocidad de expansión del universo, el valor de la abundancia se

“congela”. El régimen cuasi estático se mantiene y se puede escribir a la abundancia final como:

$$Y_i(t_f) \cong \frac{J(t_f)}{\Gamma(t_f)} \quad (14)$$

con t_f el tiempo en el que se produce el congelamiento.

El código numérico, desarrollado por Kawano [47, 48], calcula las abundancias de los elementos livianos producidos durante nucleosíntesis primordial, en función del tiempo. Para realizar este cálculo, en cada instante, se obtienen la temperatura, el potencial químico de los electrones, y las abundancias, entre otras cantidades. Para calcular la evolución temporal, se resuelven las ecuaciones diferenciales por el método de Runge-Kutta de orden 2 con paso variable (se controla el paso de forma tal que el error en las cantidades involucradas se encuentre limitado por una precisión predeterminada).

Sin importar el método que se utilice para resolver las ecuaciones diferenciales correspondientes a las abundancias primordiales, es necesario calcular la abundancia inicial de neutrones presentes en función de los parámetros de mezcla de los neutrinos activos y estériles. Para ello, observamos que las velocidades de las reacciones que convierten neutrones en protones dependen de los factores de ocupación de los neutrinos livianos. Las velocidades de los decaimientos beta simple pueden ser calculadas mediante

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= A \int dp p E p_e E_e f_n (1 - f_e) \\ \lambda_2 &= A \int dp_e E^2 p_e^2 f_e (1 - f_n) \\ \lambda_3 &= A \int dp_e E^2 p_e^2 f_e (1 - f_n) \\ \lambda_4 &= A \int dp p E p_e E_e f_n (1 - f_e) \end{aligned} \quad (15)$$

En la expresión anterior p y E (p_e y E_e) son el momento y la energía del neutrino liviano (electrón), f_e es la función distribución de los electrones y A corresponde a la constante de normalización que se determina a partir de la vida media del neutrón. Para λ_{11} y λ_{13} y la relación entre las energías es $E_e - E = Q$, mientras que para λ_{12} y λ_{14} es $E - E_e = Q$ donde Q es la diferencia de masa entre neutrón y protón. A partir de estas cantidades, calculamos los decaimientos de neutrones y protones mediante $\lambda_{1n \rightarrow p} = \lambda_{11} + \lambda_{12}$ y $\lambda_{1n \rightarrow p} = \lambda_{13} + \lambda_{14}$. Finalmente, una vez encontradas estas cantidades en función de los parámetros de mezcla entre neutrinos activos y estériles calculamos las abundancias de los elementos primordiales ya sea mediante el cálculo semianalítico o bien modificando el código numérico.

III. Resultados

Para los ángulos de mezcla y las diferencias de masas al cuadrado de los neutrinos activos, tomamos los valores determinados por los experimentos SNO, SK, GNO y CHOOZ [20–27, 49].

Los datos proporcionados por WMAP permiten la determinación de la densidad bariónica $\Omega_B h^2$ (relacionada con el cociente entre bariones y fotones η_B) con gran precisión. Sin embargo en los ajuste se encuentra cierta degeneración entre los parámetros del modelo. Por esta razón, calculamos las abundancias primordiales permitiendo que el valor de la densidad bariónica durante la nucleosíntesis primordial pueda variar libremente (es decir ser un parámetro más en el ajuste). Para determinar el mejor valor para los ángulos de mezcla y el cociente entre bariones y fotones realizamos una minimización del χ^2 calculado entre los valores teóricos y los datos observacionales.

Los datos observacionales para el deuterio fueron extraídos de las Refs. [50–60], mientras que para el ^4He utilizamos los valores proporcionados por [61–64] y, finalmente, para el ^7Li consultamos a las Refs. [12, 65–67]. Estudiamos la consistencia de los datos siguiendo el tratamiento de Ref. [68] y aumentamos los errores por un factor fijo: $\Theta_D = 2.23$ para el deuterio, para los datos de ^4He . En el caso del ^7Li , el valor de Θ es menor a uno y los errores no son modificados.

A. Esquema de dos estados

En este caso consideramos solamente mezcla entre un neutrino activo y uno estéril. Los parámetros a determinar fueron el ángulo de mezcla ϕ y la densidad bariónica. Como primera aproximación supusimos que el término oscilatorio que incluyen a la diferencia de masa, oscila rápidamente, reemplazándolo por su valor medio del mismo. Al realizar el análisis estadístico obtuvimos

$$\begin{aligned}\eta_B &= (4.58 \pm 0.16) \times 10^{-10} \\ \phi &= 0.00 \pm 0.04 \\ \frac{\chi^2}{N-2} &= 5.56\end{aligned}\tag{16}$$

al considerar todos los datos observacionales en el ajuste (N es la cantidad de datos usados en el ajuste), mientras que al eliminar los datos del ^7Li en el análisis estadístico obtuvimos

$$\begin{aligned}\eta_B &= (6.25 \pm 0.21) \times 10^{-10} \\ \phi &= 0.00 \pm 0.05 \\ \frac{\chi^2}{N-2} &= 1.94\end{aligned}\tag{17}$$

Como se puede observar, no se encuentran ajustes razonables y el valor de χ^2 decrece notablemente al excluir los datos del litio en el análisis. En este último caso, el valor obtenido para el cociente entre bariones y fotones acuerda con el valor obtenido por la colaboración WMAP a una desviación estándar.

A continuación realizamos el mismo procedimiento considerando que la diferencia de masa entre los autoestados de masa pueda tomar valores del orden de 1 eV^2 , 10^{-5} eV^2 y 10^{-10} eV^2 [31, 35, 41]. No encontramos modificación alguna en los valores obtenidos ni en la calidad del ajuste en este caso.

B. Esquema de 3+1 estados

En este caso consideramos al ángulo de mezcla entre neutrinos activos y estériles ϕ_1 y la densidad bariónica como parámetros a determinar. Como primera aproximación supusimos que los términos oscilatorios que incluyen a la diferencia de masa entre los estados de masa 1 y 4, oscilan rápidamente, por este motivo reemplazamos los términos por el valor medio del mismo. Al realizar el análisis estadístico obtuvimos [45]

$$\begin{aligned}\eta_B &= (5.09 \pm 0.12) \times 10^{-10} \\ \phi_1 &= 0.03 \pm 0.11 \\ \frac{\chi^2}{N-2} &= 2.39\end{aligned}\tag{18}$$

al considerar todos los datos observacionales en el ajuste, mientras que al eliminar los datos del ${}^7\text{Li}$ en el análisis estadístico obtuvimos

$$\begin{aligned}\eta_B &= (5.85 \pm 0.27) \times 10^{-10} \\ \phi_1 &= 0.01 \pm 0.14 \\ \frac{\chi^2}{N-2} &= 0.85\end{aligned}\tag{19}$$

Como se puede observar, se encuentran ajustes razonable y el valor de X^2 decrece notablemente al excluir los datos del litio en el análisis. En este último caso, el valor obtenido para el cociente entre bariones y fotones acuerda con el valor obtenido por la colaboración WMAP a una desviación estándar.

A continuación realizamos el mismo procedimiento considerando que la diferencia de masa entre los estados 1 y 4 pueda tomar valores del orden de 1 eV^2 , 10^{-5} eV^2 y 10^{-10} eV^2 [31, 35, 41]. No encontramos modificación alguna en los valores obtenidos ni en la calidad del ajuste en este caso.

C. Esquema de 3+2 estados

Consideramos los ángulos de mezcla, ϕ_1 y ϕ_2 como variables desconocidas. En primer caso, consideramos los valores medios de los términos oscilatorios que contienen a las diferencias de masas entre los autoestados de masa 1 y 4 y entre los autoestados 1 y 5. A continuación, consideramos valores diferentes para las diferencias de masas cuadradas, del orden de 1 eV^2 , 10^{-5} eV^2 y 10^{-10} eV^2 [31, 35, 41].

Calculamos las abundancias de los elementos primordiales para valores diferentes de η_B , ϕ_1 y ϕ_2 , manteniendo constante los valores de las diferencias de masa. Realizamos el análisis estadístico para obtener los mejores valores que ajustan a los ángulos de mezcla, obteniendo

$$\begin{aligned}
 \eta_B &= (5.09 \pm 0.18) \times 10^{-10} \\
 \phi_1 &= 0.01 \pm 0.13 \\
 \phi_2 &= 0.01 \pm 0.13 \\
 \frac{\chi^2}{N-3} &= 2.55
 \end{aligned}
 \tag{20}$$

al considerar todos los datos observacionales en el ajuste, mientras que al eliminar los datos del ${}^7\text{Li}$ en el análisis estadístico obtuvimos [45]

$$\begin{aligned}
 \eta_B &= 5.85_{-0.29}^{+0.31} \times 10^{-10} \\
 \phi_1 &= 0.00 \pm 0.16 \\
 \phi_2 &= 0.00 \pm 0.16 \\
 \frac{\chi^2}{N-3} &= 0.93
 \end{aligned}
 \tag{21}$$

Los valores de η_B y c_2 y son similares al caso anterior, cuando un solo neutrino estéril es incorporado, sin embargo los ángulos resultan menores al caso anterior. Al realizar el mismo procedimiento al mantener valores fijos para las diferencias de masas cuadradas no encontramos modificación alguna en los valores obtenido ni en la calidad del ajuste.

IV. Conclusiones

En este trabajo calculamos los efectos de incorporar neutrinos estériles y masivos sobre las abundancias de los elementos primordiales. Consideramos diferentes tipos de mezcla, en dos estados entre un neutrino activo y uno estéril, en el esquema 3+1 (tres neutrinos activos y uno estéril) y también incorporamos dos neutrinos estériles a la mezcla. Calculamos las funciones de distribución de los neutrinos livianos y las velocidades de los decaimientos débiles. A partir de estas cantidades, obtuvimos las abundancias de los elementos primordiales. Encontramos que la sensibilidad de las abundancias de los elementos producidos durante BBN es apreciable [14, 42, 44]. Encontramos que si la abundancia del ${}^7\text{Li}$ es excluida del análisis estadístico, los resultados son consistentes con el valor determinado por WMAP para la densidad bariónica y, además, los ángulos de mezcla resultan ser pequeños. Sin embargo, si este grupo de datos se incorpora en el análisis, el valor de η_B no concuerda con el proporcionado por WMAP pero los ángulos de mezcla permanecen pequeños.

Agradecimientos

Este trabajo fue realizado en el marco del PIP 0740 otorgado por CONICET. Los autores son miembros de la Carrera del Investigador Científico de CONICET.

Referencias

- [1] D. N. Spergel *et al.*, *Astrophys. J. Suppl. Ser.* **170**, 377 (2007).
- [2] D. Larson *et al.*, *Astrophys. J. Suppl. Ser.* **192**, 16 (2011).
- [3] R. H. Cyburt, B. D. Fields & K. A. Olive, *Phys. Lett. B* **567**, 227 (2003).
- [4] D. Romano, M. Tosi, F. Matteucci & C. Chiappini, *MNRAS* **346**, 295 (2003).
- [5] A. Cuoco, F. Iocco, G. Mangano, G. Miele, O. Pisanti & P. D. Serpico, *International Journal of Modern Physics A* **19**, 4431 (2004).
- [6] R. H. Cyburt, *Phys. Rev. D* **70**, 023505 (2004).
- [7] A. Coc, E. Vangioni-Flam, P. Descouvemont, A. Adahchour & C. Angulo, *AIP Conf. Proc.* **704**: Tours Symposium on Nuclear Physics V, 341 (2004).
- [8] A. Coc, E. Vangioni-Flam, P. Descouvemont, A. Adahchour & C. Angulo, *Astrophys. J.* **600**, 544 (2004).
- [9] K. A. Olive, *Phys. Rev. D* **69**, 027701 (2004).
- [10] K. A. Olive & E. D. Skillman, *Astrophys. J.* **617**, 29 (2004).
- [11] O. Richard, G. Michaud & J. Richer, *Astrophys. J.* **619**, 538 (2005).
- [12] J. Meléndez, L. Casagrande, I. Ramírez, M. Asplund & W. Schuster, *Astron. Astrophys.* **515**, L3 (2010).
- [13] T. Prodanovic & B. D. Fields, *Phys. Rev. D* **76**, 083003 (2007).
- [14] G. Kishimoto, Fuller & C. Smith, *Phys. Rev. Lett.* **97**, 141301 (2006).
- [15] C. J. Smith, G. M. Fuller, C. T. Kishimoto & K. N. Abazajian, *Phys. Rev. D* **74**, 085008 (2006).
- [16] U. Sarkar, *Rept. Prog. Phys.* **59**, 1493 (1996).
- [17] J. Bahcall, M. H. Pinsonneault & S. Basu, *Astrophys. J.* **555**, 990 (2001).
- [18] J. Bahcall & C. Peña Garay, *New. J. Phys.* **6**, 63 (2004).
- [19] R. N. Mohapatra, in *Particle physics and cosmology at the interface*, 47 (1993).
- [20] I. Ahmad *et al.* ((SNO Collaboration)), *Phys. Rev. Lett.* **87**, 071301 (2001).
- [21] Y. Fukuda *et al.* ((Super-Kamiokande Collaboration)), *Phys. Rev. Lett.* **81**, 1562 (1998).
- [22] J. N. Abdurashitov *et al.* (SAGE Collaboration), *Phys. Rev. C* **80**, 015807 (2009).
- [23] M. Altmann *et al.* (Gno Collaboration), *Phys. Lett. B* **616**, 174 (2005).
- [24] C. Arpesella *et al.* (Borexino Collaboration), *Phys. Rev. Lett.* **101**, 091302 (2008).
- [25] T. Eguchi *et al.* (KamLAND Collaboration), *Phys. Rev. Lett.* **90**, 021802 (2003).
- [26] M. Ahn *et al.* (K2K Collaboration), *Phys. Rev. D* **74**, 072003 (2006).
- [27] M. Apollonio *et al.*, *Phys. Lett. B* **466**, 415 (1999).
- [28] K. Eitel, *New Journal of Physics* **2**, 1 (2000).
- [29] C. Athanassopoulos *et al.*, *Phys. Rev. Lett.* **75**, 2650 (1995).
- [30] G. McGregor, en *AIP Conf Ser.* **655**: Particle Physics and Cosmology, 58 (2003).
- [31] M. Maltoni & T. Schwetz, *Phys. Rev. D* **76**, 093005 (2007).
- [32] T. Goldman, G. J. Stephenson, Jr. & B. H. J. McKellar, *Phys. Rev. D* **75**, 091301 (2007).
- [33] A. A. Aguilar-Arevalo *et al.*, *Phys. Rev. Lett.* **98**, 231801 (2007).
- [34] D. Meloni, J. Tang & W. Winter, *Phys. Rev. D* **82**, 093008 (2010).
- [35] E. Akhmedov & T. Schwetz, *Journal of High Energy Physics* **10**, 115 (2010).
- [36] O. Civitarese & J. Suhonen, *Phys. Rep.* **300**, 123 (1998).
- [37] D. P. Kirilova, JINR-E2-88-301 (1988).
- [38] A. D. Dolgov, S. H. Hansen & D. V. Semikoz, *Nucl. Phys. B* **503**, 426 (1997).
- [39] A. D. Dolgov, S. H. Hansen & A. Y. Smirnov, *Journal of Cosmology and Astro-Particle Physics* **6**, 4 (2005).
- [40] Mangano *et al.*, *Nucl. Phys. B* **729**, 221 (2005).
- [41] P. Keränen, J. Maalampi, M. Myrskyläinen & J. Riittinen, *Phys. Lett. B* **574**, 162 (2003).
- [42] O. Civitarese & M. E. Mosquera, *IJMP E* **17**, 351 (2008).
- [43] A. Bandyopadhyay, S. Choubey, S. Goswami & K. Kar, *Phys. Rev. D* **65**, 073031 (2002).
- [44] O. Civitarese & M. E. Mosquera, *Phys. Rev. C* **77**, 045806 (2008).

- [45] M. E. Mosquera & O. Civitarese, *Phys. Rev. C* **84**, 065803 (2011).
- [46] R. Esmailzadeh, G. D. Starknam & S. Dimopoulos, *Astrophys. J.* **378**, 504 (1991).
- [47] L. Kawano (1988), fERMILAB-PUB-88-034-A.
- [48] L. Kawano (1992), fERMILAB-PUB-92-004-A.
- [49] I. Ahmad *et al.*, *Phys. Rev. Lett.* **89**, 011301 (2002).
- [50] S. Burles & D. Tytler, *Astrophys. J.* **499**, 699 (1998).
- [51] S. Burles & D. Tytler, *Astrophys. J.* **507**, 732 (1998).
- [52] J. M. O'Meara *et al.*, *Astrophys. J.* **552**, 718 (2001).
- [53] M. Pettini & D. V. Bowen, *Astrophys. J.* **560**, 41 (2001).
- [54] S. A. Levshakov *et al.*, *Astrophys. J.* **565**, 696 (2002).
- [55] D. Kirkman *et al.*, *Astrophys. J.* **SS. 149**, 1 (2003).
- [56] N. H. M. Crighton *et al.*, *MNRAS* **355**, 1042 (2004).
- [57] J. M. O'Meara *et al.*, *Astrophys. J.* **649**, L61 (2006).
- [58] M. Pettini *et al.*, *MNRAS* **391**, 1499 (2008).
- [59] A. V. Ivanchik *et al.*, *MNRAS* **404**, 1583 (2010).
- [60] S. A. Balashev, A. V. Ivanchik & D. A. Varshalovich, *Astronomy Letters* **36**, 761 (2010).
- [61] Y. I. Izotov *et al.*, *A&A* **459**, 71 (2006).
- [62] M. Peimbert, V. Luridiana & A. Peimbert, *Astrophys. J.* **666**, 636 (2007).
- [63] Y. I. Izotov, T. X. Thuan & G. Stasinska, *Astrophys. J.* **662**, 15 (2007).
- [64] Y. I. Izotov & T. X. Thuan, *Astrophys. J.* **710**, L67 (2010).
- [65] P. Bonifacio *et al.*, *Astrophys. J.* **390**, 91 (2002).
- [66] A. M. Boesgaard, M. C. Novicki & A. Stephens, *IAU Symposium 228: From Lithium to Uranium: Elemental Tracers of Early Cosmic Evolution*, 29 (2005).
- [67] L. Monaco, S. Villanova, P. Bonifacio, E. Caffau, D. Geisler, G. Marconi, Y. Momany & H. Ludwig, ArXiv e-prints (2011), 1108.0138.
- [68] K. Nakamura *et al.*, *J. Phys. G* **37**, 075021 (2010).

Manuscrito recibido el 16 de marzo de 2012

Aceptado el 20 de abril de 2012

BACTERIAS PROBIÓTICAS EN PRODUCTOS LÁCTEOS FERMENTADOS

Gabriel Vinderola

Instituto de Lactología Industrial (INLAIN, UNL-CONICET) Facultad de Ingeniería Química,
Universidad Nacional del Litoral, Santiago del Estero 2829, Santa Fe (S3000FKV), Argentina.
E-mail: gvinde@fiq.unl.edu.ar

Resumen

Las bacterias probióticas fueron definidas por la Organización Mundial de la Salud como microorganismos que, consumidos en adecuadas dosis, ejercen efectos benéficos sobre la salud del consumidor. La mayoría de estos microorganismos pertenecen a los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, son de origen intestinal (aislados de individuos sanos) y son incluidos en productos lácteos fermentados, principalmente yogures, para su llegada al consumidor. Su agregado a matrices alimenticias presenta numerosos desafíos tecnológicos, como lo son el mantenimiento de su viabilidad y funcionalidad a lo largo del proceso y conservación del alimento, como también el recuento selectivo o diferencial en medios de cultivo, lo que permite realizar el control de calidad del nivel de células viables, requisito fundamental para ejercer su actividad probiótica o benéfica para la salud. Desde mediados de los años 90, la Argentina, en sintonía con una tendencia mundial, se sumó al desarrollo comercial de leches fermentadas y, en menor medida, de quesos frescos conteniendo cultivos de *L. acidophilus*, *L. casei* y *Bifidobacterium*. Nuestro país fue además pionero (primer país de Latinoamérica en 1999) en el desarrollo comercial de quesos probióticos. El consumo regular de este tipo de alimentos permite mantener un nivel más saludable de vida, disminuyendo en cierto grado la incidencia, severidad y frecuencia de algunas patologías intestinales (diarreas, inflamación) o no intestinales (enfermedades respiratorias, alergias) o modulando de forma benéfica el tránsito intestinal o la actividad de la microbiota residente en el tracto gastrointestinal.

Palabras clave: probióticos; leches fermentadas; recuentos; alimentos funcionales; salud.

Abstract

Probiotic bacteria in fermented dairy products. Probiotic bacteria were defined by the World Health Organization as live microorganisms which when consumed in adequate amounts can confer a health benefit on the host. The majority of the strains regarded as probiotics belong to the genera *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, have an intestinal origin (isolated from healthy individuals) and are incorporated in fermented dairy products, specially fermented milks such as yoghurts, to reach consumers. Their addition to food matrices implies numerous technological challenges, such as the maintenance of cell viability and functionality along food production and storage, as well as the selective or differential enumeration on culture media, which allows to perform the quality control of the levels of viable cells, a fundamental requisite to exert the probiotic activity. Since mid-90's, Argentina, following an international trend, developed commercial fermented milks, and to a lesser extent fresh cheeses, containing probiotic strains of

L. acidophilus, *L. casei* and *Bifidobacterium*. Our country was also a pioneer (first in Latin-American in 1999) in the development of a commercial probiotic cheese. The regular intake of this kind of foods allow to maintain a healthier status of life, diminishing to a certain extent the incidence, severity and frequency of some intestinal (diarrhoea, inflammation) or non-intestinal pathologies (respiratory diseases, allergies) or modulating in a positive way the intestinal transit or the activity of the intestinal microbiota.

Key words: probiotics; fermented milks; enumeration; functional foods; health.

Introducción a probióticos: definición y microorganismos usados

Se considera que la microbiota intestinal constituye aproximadamente el 95% del total de las células del cuerpo. Poseemos 10 veces más células procariotas en el intestino que células eucariotas en todo nuestro organismo. Se estima que la población total bacteriana residente en el tracto intestinal llega a 10¹¹-10¹² células/g de contenido intestinal. La microbiota intestinal posee una intensa actividad metabólica para contrarrestar su eliminación a diario en la material fecal. El intestino del bebé es estéril al momento del nacimiento; la composición de la microbiota es relativamente sencilla en neonatos y se hace gradualmente más compleja hacia la adultez. Se considera que esta microbiota se adquiere de diversas fuentes a partir de la madre (vagina, piel y leche materna) y del ambiente. Respecto a las especies y cepas, existe un gran nivel de variabilidad entre individuos, incluso entre aquellos que pertenecen a una misma población y que poseen hábitos alimentarios similares, dependiendo fuertemente de la edad, la dieta, el estatus inmunológico, la exposición a factores de estrés, tratamientos médicos (antibióticos, rayos) y de otros factores aún no totalmente dilucidados. En realidad, el intestino es un órgano de defensa del huésped aún no explorado en su totalidad [1]. Los principales géneros y especies que se encuentran en la microbiota intestinal incluyen *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Clostridium* y *Bifidobacterium*, y, como subdominantes, *Escherichia coli*, *Veilonella*, *Staphylococcus*, *Proteus*, *Streptococcus*, y *Lactobacillus* [2].

La actividad metabólica de la microbiota intestinal es muy intensa, depende en gran medida del consumo de fibras y es esencial para el mantenimiento de la salud intestinal. Por ejemplo, la síntesis de ácidos grasos de cadena corta que actúan como fuente de carbono para los colonocitos, la síntesis de vitaminas y la activación o inactivación de compuestos bioactivos (inhibición o disminución de la actividad de enzimas procarcinogénicas) son funciones de la microbiota intestinal. Su establecimiento y metabolismo son cruciales para el desarrollo anatómico y funcional del sistema inmunológico asociado a la mucosa intestinal [3] y tiene numerosas implicancias en la salud y en la enfermedad, tanto a nivel intestinal como sistémico [4]. En general, es posible categorizar a los componentes de la microbiota intestinal en base a que si ejercen efectos potencialmente patogénicos, efectos exclusivamente benéficos o una mezcla de ambos [5]. Los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, comúnmente encontrados como parte de la microbiota intestinal de individuos sanos, tienen una larga tradición de ser considerados promotores de la salud y es por esto que son los principales géneros a partir de los cuales se han aislado microorganismos probióticos o benéficos para la salud.

El término “Probiótico” fue introducido por primera vez por el Dr. Roy Fuller, en 1989, al referirse a un *suplemento alimenticio microbiano vivo el cual afecta benéficamente al huésped al mejorar su balance microbiano intestinal* [6]. Sin embargo, y luego de varias definiciones alternativas propuestas por diferentes autores, parecería existir un consenso

científico internacional tendiente a adoptar globalmente la definición propuesta por un grupo de trabajo reunido *ad hoc* en nuestro país en Octubre de 2001 por la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura y la Organización Mundial de la Salud (FAO/WHO, por sus siglas en inglés) que estableció que los probióticos son “microorganismos vivos que cuando son administrados en dosis adecuadas ejercen un efecto benéfico en la salud del consumidor” [7]. Esta comisión conjunta elaboró también una serie de lineamientos generales para caracterizar microorganismos probióticos.

Lactobacillus casei, *L. paracasei*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. gasseri*, *L. johnsonii*, *L. plantarum*, *L. reuteri*, *L. crispatus*, *L. fermentum*, *Bifidobacterium bifidum*, *B. adolescentis*, *B. animalis* subsp. *lactis*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. longum*, *Saccharomyces boulardii* y *S. cerevisiae* son algunas de las especies a partir de las cuales se aislaron cepas con características probióticas. El uso de enterococos (*E. faecium*) como probióticos para humanos está aún en debate debido a su participación en ciertas patologías o a la posibilidad de que sea un vector intestinal de transmisión de genes de resistencia a antibióticos [8, 9, 10]. La definición de probióticos implica que el término sea empleado exclusivamente a microorganismos vivos que hayan demostrado un efecto benéfico en estudios *in vivo*, sin tenerse en cuenta muchas veces su capacidad de resistir el tránsito gastrointestinal. Sin embargo, especies o cepas que no son capaces de sobrevivir a la barrera gástrica, tales como *Streptococcus thermophilus*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* or *Lactococcus lactis* también podrían ser consideradas probióticas [11, 12]. Es importante establecer que ninguna cepa nueva que se aisle y que resulte pertenecer a alguna de las especies listadas anteriormente debería ser considerada probiótica hasta que no se hagan los estudios correspondientes: estudios en animales y estudios en humanos, al azar, a doble ciego y con control de placebos.

El hecho de que *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* sean integrantes normales de la microbiota intestinal humana, que algunas cepas demuestren una adecuada tolerancia a las barreras gastrointestinales y que solo se hayan descritos efectos benéficos hacia la salud relacionados a su consumo, hace que ambos géneros sean ideales para el aislamiento, caracterización y desarrollo de nuevos cultivos probióticos. En este sentido, la estrategia a seguir sería la de reforzar a la microbiota intestinal con constituyentes naturales de la misma, al menos mediante una colonización externa y transitoria, ya que hasta el momento no se ha demostrado la factibilidad de implantar en el ámbito intestinal una cepa probiótica de forma permanente una vez interrumpida su administración oral. Además de la microbiota intestinal humana, se pueden aislar cepas de interés, principalmente del género *Lactobacillus*, ya que las bifidobacterias son microorganismos anaeróbicos estrictos, a partir de la microbiota intestinal de otras especies y a partir de alimentos fermentados o no tales como leches fermentadas tradicionales, quesos artesanales, embutidos, frutas o alimentos con base cereal fermentados [13]. Se podría pensar que los aislamientos de probióticos realizados a partir del ambiente intestinal de un individuo podrían colonizar y funcionar mejor en individuos de la misma especie, lo que se conoce como criterio de especificidad de especies. Sin embargo, existen algunas dudas respecto a la validez de este criterio una vez que el microorganismo fue aislado de su ambiente primario y propagado en medios de cultivos sintéticos en laboratorios, en medios de cultivo industriales y colocado finalmente en matrices alimentarias. Por ejemplo, en relación a la capacidad de colonización de la misma especie de la que fue aislado, se demostró que la administración oral de *Lactobacillus* GG a neonatos en los primeros seis semanas de vida, período donde la mucosa intestinal no está aun completamente colonizada, no fue capaz de lograr una colonización permanente una vez finalizada la administración oral de la cepa [14]. Por otro lado, se determinó que el cultivo sucesivo en medios de laboratorio de una cepa de *Bifidobacterium* indujo la pérdida de material genético correspondiente a la expresión de características que tenían que ver exclusivamente con la sobrevivencia en el ambiente intestinal de la cepa [15]. Respecto a las cepas de origen intestinal, la desventaja

podría radicar en su posible baja capacidad de tolerar las condiciones adversas de los alimentos (acidez, oxígeno disuelto, metabolitos derivados de la fermentación láctica, compuestos químicos alimenticios, etc). Sin embargo, se ha demostrado que muchas cepas probióticas de origen intestinal pueden tener una performance tan adecuada como las que fueron aisladas de alimentos fermentados [16], tolerando los compuestos químicos utilizados en la formulación de productos lácteos fermentados [17]. Lo mismo se podría plantear para cepas probióticas aisladas de alimentos fermentados: podrían estar naturalmente adaptadas a sobrevivir en las condiciones del alimento, pero su performance a nivel intestinal podría generar dudas. Haller y col. [18] determinaron que propiedades metabólicas como funcionales de interés pueden encontrarse tanto en lactobacilos de origen intestinal como también en ciertas cepas de origen alimentario. Dogi y Perdigon [19] determinaron que tanto cepas comensales como no comensales de *L. fermentum* y *L. acidophilus* fueron capaces de activar la respuesta inmune de mucosa en ratones. En conclusión, se podría decir que propiedades tecnológicas como funcionales de relevancia pueden encontrarse tanto en cepas de origen intestinal como en aquellas aisladas de alimentos, por lo que la capacidad probiótica es aún una propiedad fuertemente dependiente de la cepa y no tanto de su origen.

Efectos benéficos hacia la salud de bacterias probióticas y de leches fermentadas conteniendo bacterias probióticas

En rasgos generales, algunos de los efectos benéficos relacionados al consumo de bacterias probióticas y de los productos lácteos fermentados que las contienen son la modulación benéfica de la actividad de la microbiota intestinal mediante la reducción de actividades mutagénicas y procarcinogénicas, disminución de los síntomas de intolerancia a la lactosa, mejora de la inmunidad de mucosas, mejora del tránsito intestinal, disminución de los niveles de colesterol, prevención o reducción de la duración de ciertas diarreas, prevención o modulación de ciertos tipos de cánceres intestinales y enfermedad inflamatoria intestinal, prevención de la incidencia de *Helicobacter pylori* y patógenos intestinales y prevención de alergias, entre otros. Una discusión detallada de los efectos benéficos de cada cepa y de sus mecanismos está mucho más allá del alcance de este artículo. Sin embargo, el lector interesado puede encontrar un análisis más detallado de estos aspectos en artículos de revisión [20, 21, 22, 23, 24, 25, 26] o libros al respecto [13, 27, 28, 29]. Es importante destacar que es poco probable que una misma cepa probiótica pueda cumplir los numerosos efectos benéficos atribuidos a los probióticos en general, por lo tanto un efecto particular debe ser asociado a una cepa específica y se debe informar la dosis y el alimento en el cual debe incluirse para lograr el efecto estudiado. Para tener una idea general de la efectividad de los probióticos y de los alimentos que incluyen bacterias probióticas es aconsejable leer el trabajo de revisión publicado por Montrose y Floch en el año 2005 [30]. En este trabajo se revisaron las conclusiones de 288 estudios clínicos en humanos llevados a cabo entre 1980 y 2004, donde se administraron bacterias probióticas y donde se abordaron prácticamente todos los aspectos benéficos relacionados al consumo de bacterias probióticas. En las conclusiones de este trabajo se determina que en 239 de los 288 trabajos evaluados, los efectos sobre la salud resultaron ser positivos, mientras que en los 49 restantes no se observaron diferencias respecto a los grupos controles.

Debido a que los probióticos son administrados en forma oral y que al primer órgano con respuesta al que llegan es el sistema inmune asociado a la mucosa intestinal, los mecanismos de acción tienen que ver con su capacidad de modular el sistema inmunológico, cuya regulación dependerá de la cepa, el alimento usado como vehículo y sus componentes bioactivos (péptidos, exopolisacáridos, otros microorganismos presentes), la dosis y el período durante la cual es administrada y la forma de administración (continua o cíclica, es decir,

alternando períodos de administración y descanso). Por ejemplo, de Moreno de LeBlanc y col. [31] demostraron que la administración continua (durante 98 días), a ratones, de una leche fermentada conteniendo una cepa probiótica indujo un pico en la producción de IgA (parámetro funcional de interés al administrar un probiótico) en intestino delgado luego de un corto período de administración (7 días). Luego de este pico, la respuesta de interés sufrió un proceso de homeostasis, volviendo a los niveles observados en el grupo control. Esto podría sugerir la importancia de evaluar períodos alternados de administración y descanso para mantener, en el tiempo, una respuesta activada promedio mayor a la del grupo control en los individuos que reciben el alimento probiótico y mantener así una respuesta inmune más elevada que sea capaz de prevenir o ejercer un efecto terapéutico ante ciertas patologías intestinales.

¿Por qué agregar bacterias probióticas a yogures y leches fermentadas?

La asociación entre el hombre y los efectos benéficos hacia la salud intestinal del consumo de leches fermentadas conteniendo bacterias lácticas se remonta a miles de años atrás y existen registros en pinturas rupestres del consumo de productos lácteos fermentados. Las principales áreas geográficas asociadas al uso milenario de leches fermentadas incluyen el norte, noreste y sudeste europeo incluyendo también el Cáucaso, Asia, India y la Unión Soviética [32]. Entre los microorganismos naturalmente presentes en los alimentos fermentados de estas regiones encontramos *S. thermophilus*, *Lactococcus*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *L. helveticus*, *L. acidophilus*, *L. kefir*, *L. kefiranofaciens* y cepas del grupo *L. casei*.

No hay registros precisos en relación al origen del yogur. Se cree que los antiguos pueblos turcos en Asia, donde vivían como nómades, fueron los primeros en elaborar una leche agria o acidificada por acción de bacterias lácticas. De forma más contemporánea, una de las primeras elaboraciones industriales de yogur en Europa fue realizada por Danone en Madrid en 1922 [33]. Los microorganismos involucrados en la elaboración comercial de yogur han sido históricamente *S. thermophilus* y *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*. Luego de la Segunda Guerra mundial, se incrementó rápidamente la tecnología para la producción de yogur, su consumo y el conocimiento acerca de sus propiedades benéficas hacia la salud [34]. Sin embargo, el uso e incorporación masiva de cepas de bacterias probióticas de los géneros *Lactobacillus* (*L. casei* y *L. acidophilus* principalmente) y *Bifidobacterium*, y el desarrollo de la gran cantidad de leches fermentadas y, en menor medida, quesos, conteniendo estos microorganismos es un fenómeno mucho más reciente que data de principios de la década del 80 [35], con la sola excepción tal vez del mundialmente conocido Yakult, desarrollado ya comercialmente en Japón en los años 50.

El yogur es reconocido como un alimento con numerosos efectos benéficos hacia la salud [21], principalmente a nivel de la salud intestinal. ¿Cuáles son entonces los factores que justifican la adición de bacterias probióticas a una matriz que de por sí presenta efectos benéficos?

Los microorganismos utilizados para la producción de yogur, *S. thermophilus* y *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, no son de origen intestinal y por lo tanto difícilmente sobreviven las condiciones extremas encontradas durante el tránsito gastrointestinal [11]. Sin embargo, *Lactobacillus* y bifidobacterias utilizados como probióticos muchas veces han sido parte de la microbiota intestinal de individuos sanos y ejercen solamente efectos benéficos hacia el consumidor [36]. Muchas de estas cepas son capaces de tolerar el bajo pH del estómago y los compuestos inhibitorios encontrados a lo largo del tracto gastrointestinal (sales biliares,

lisozima, lactoferrina, defensinas) [37, 38]. Esta propiedad les conferiría probablemente la capacidad de ejercer actividad metabólica benéfica durante el tránsito, como por ejemplo la deconjugación de sales biliares [39] y además interactuar con las células inmunes presentes en el tracto intestinal [40], desencadenando así una respuesta inmune benéfica. Finalmente, son numerosos los estudios que demuestran la importancia de la viabilidad celular para lograr o potenciar numerosos efectos benéficos a nivel intestinal [41, 42].

Como parte del debate sobre si las bacterias lácticas starters o acidificantes deberían ser consideradas probióticas [23], muchos autores consideran que claramente cumplen con los requisitos para ser consideradas como tal [12]. Es por lo tanto justo reconocer que los yogures tradicionales conteniendo exclusivamente cultivos de *S. thermophilus* y *L. delbrueckii* subsp. *Bulgaricus* ejercen efectos benéficos promotores de la salud [12, 21] debido al contenido de lactasa (liberada por las bacterias lácticas sensibles a la acción detergente de las sales biliares, por ejemplo), de péptidos bioactivos liberados a partir de las proteínas lácteas [43], la producción de exopolisacáridos solubles [44] o de compuestos antimicrobianos [45] y también efectos relacionados a restos de paredes celulares provenientes de células que no resisten las barreras gastrointestinales (acidez gástrica, sales biliares, lisozima) pero que aun así tienen propiedades inmunomodulatorias [46, 47]. No obstante, la presencia de bacterias probióticas con capacidad de sobrevivir la digestión gastrointestinal y llegar viables al intestino asegura o aumenta la intensidad de muchos otros efectos benéficos que tienen que ver con la integridad y viabilidad de células microbianas capaces de interactuar con las células inmunes asociadas al intestino.

Recuento de bacterias probióticas en productos lácteos fermentados: desafíos, dificultades y logros

La enumeración de bacterias probióticas en alimentos es un desafío en el laboratorio de microbiología por numerosas razones. La gran proximidad evolutiva entre las bacterias probióticas y los cultivos starters o acidificantes empleados en la elaboración del producto fermentado es uno de los mayores obstáculos al tratar de diferenciar colonias de unos y otros en las placas de medios de cultivo. Sin embargo, el esfuerzo sostenido llevado a cabo en las últimas dos décadas ha dado como resultado la formulación de numerosos medios de cultivos selectivos y/o diferenciales para tal fin. No obstante, no todos son adecuados para ser utilizados con la gran variedad de cepas probióticas y de cultivos starters disponibles y en la gran diversidad de alimentos utilizados como vehículos para probióticos, por lo tanto, la elección de un medio de cultivo o una combinación de ellos, es siempre una tarea particular y que se debe ajustar a las cepas y alimentos en estudio, sin poder hacer generalizaciones.

El control del nivel de células viables de un probiótico en un cultivo puro o en el producto final permite (i) verificar el nivel de células viables en los cultivos comerciales congelados o liofilizados utilizados para inoculación directa, (ii) monitorear el nivel de células viables a lo largo del proceso de producción del alimento utilizado como vehículo y a lo largo de la vida de estante del mismo y (iii) controlar la dosis administrada para lograr el efecto benéfico asociado a la cepa en particular.

Cuando se formula o se adopta un medio de cultivo para el recuento selectivo y/o diferencial de un probiótico, deben tenerse en cuenta algunos aspectos:

- Las bacterias probióticas (cepas de *L. casei*, *L. acidophilus*, bifidobacterias, etc.) están nutricional y microbiológicamente muy relacionadas a los cultivos starters o

acidificantes (*S. thermophilus*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *L. lactis*), por lo tanto es difícil favorecer el crecimiento de unos tratando de inhibir el desarrollo de los otros.

- Los probióticos son utilizados como cultivos adjuntos (prácticamente no desarrollan durante la fermentación láctica junto a los cultivos starters), por lo tanto son agregados a la concentración final esperada en el producto (107-108 UFC/ml) mientras que las bacterias lácticas del starter, luego de la acidificación de la leche o de la maduración del queso, pueden llegar a niveles superiores: entre 108-109 UFC/ml. Si el desarrollo del starter sobre el medio de cultivo no es adecuadamente inhibido, puede cubrir las placas de Petri impidiendo la visualización de las colonias de las bacterias probióticas.

- Las bacterias probióticas no constituyen un grupo taxonómico o microbiológico homogéneo. Por lo tanto, es muy difícil formular un único medio de cultivo adecuado para todas las especies y cepas utilizadas como probióticos y que a la vez sea capaz de inhibir a la gran variedad de cultivos iniciadores utilizados para la fermentación de alimentos.

- La enumeración de bacterias probióticas es más dificultosa en aquellas matrices alimentarias en la cual más de un probiótico ha sido incorporado, especialmente si pertenecen al mismo género (*L. acidophilus* y *L. casei*, por ejemplo), siendo prácticamente imposible diferenciar en un medio de cultivo colonias de cepas de una misma especie, lo cual debe tenerse en cuenta al momento de querer diseñar alimentos conteniendo múltiples probióticos. Lo mismo sucede con el género *Bifidobacterium*, cuyas especies forman colonias muy similares entre sí [48].

Un medio de cultivo adecuado para el control de bacterias probióticas debería ser capaz de inhibir el desarrollo de la microflora láctica acompañante, o al menos ofrecer un desarrollo diferencial. A su vez, la tasa de recuperación de células viables debe ser lo más cercana posible al 100%, para no subestimar el nivel de células y debe tener capacidad selectiva o diferencial si existe más de un probiótico a enumerar. Finalmente, para que pueda ser empleado en el control de calidad de rutina en plantas lácteas, debe ser fácil de preparar, estable y de costo razonable.

Hacia la época en que se comenzaban a agregar probióticos a leches fermentadas, el foco de la investigación se puso en el recuento de cepas de *L. acidophilus* y bifidobacterias, las cuáles fueron las primeras en ser empleadas a nivel comercial. Sin embargo, y luego de algunos problemas de viabilidad relacionados al empleo industrial de estos microorganismos, comenzó a surgir una tendencia hacia el uso de cepas del grupo *L. casei* [49]. Por ejemplo, actualmente en nuestro país la tres leches fermentadas probióticas con mayor difusión comercial (Actimel, Yakult y Leche SanCor Bio) poseen cepas del grupo *L. casei* como probiótico. Por lo tanto, los medios originalmente diseñados para el recuento de *L. acidophilus* y bifidobacteria fueron testeados en relación a su capacidad para realizar el recuento de *L. casei*, o alternativamente, se desarrollaron medios específicos para cepas del grupo *L. casei* [50, 51, 52]. La gran variedad de medios de cultivo base y agentes selectivos y diferenciales utilizados (antibióticos, sales, azúcares, agentes cromógenos, etc) permiten tener una idea sobre la complejidad de esta tarea. Es muy probable que para cada combinación de probiótico/starter en un alimento en particular, se deba realizar una adecuada búsqueda de medios de cultivo para asegurar un correcto recuento de células viables.

No existen hasta el momento protocolos oficiales ni métodos estándares validados para el control de viabilidad de probióticos en alimentos. En 1990, la Federación Internacional de Lechería (International Dairy Federation, FIL-IDF) publicó un boletín [53] donde proponía medios de cultivo para la detección y recuento de bifidobacterias en heces y en productos

lácteos fermentados. En este boletín se propusieron cuatro medios de cultivo para la detección de bifidobacterias en heces y catorce medios de cultivo para el recuento en leches fermentadas y en otros alimentos. En 1995, se publicó otro boletín [54] donde se proponían dieciséis medios de cultivo para el recuento de *L. acidophilus*, combinado con bacterias lácticas iniciadoras y/o bifidobacterias. Hasta el momento, esta organización no ha publicado boletines sobre el recuento de cepas del grupo *L. casei* (*L. casei*, *L. paracasei*, *L. rhamnosus*), probablemente el grupo más utilizado hoy en día en leches fermentadas comerciales alrededor del mundo.

Los esfuerzos realizados por la FIL y la ISO (International Organization for Standardization) para diseñar un método único y confiable para el recuento de *L. acidophilus* en productos lácteos derivó en la publicación en 2006 de una técnica para el recuento presuntivo en un medio selectivo [55]. Esta técnica implica el uso de los antibióticos clindamicina y ciproflaxina, ambos capaces de inhibir el desarrollo de la mayoría de las cepas de *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *L. delbrueckii* subsp. *lactis*, *S. thermophilus*, bifidobacterias, lactococos, *L. casei*, *L. paracasei*, *L. rhamnosus*, *L. reuteri* y *Leuconostoc*. Sin embargo, se advierte que este método no es capaz de distinguir entre *L. acidophilus*, *L. johnsonii*, *L. gasseri* y *L. crispatus*, que son cuatro especies altamente relacionadas del grupo *L. acidophilus* [56]. La metodología advierte además que debido a la gran variedad de productos lácteos existentes el método podría no ser apropiado para ciertos productos en particular. Otra limitación es que la técnica no es adecuada en el caso de que *L. acidophilus* estuviera en concentraciones menores que otros lactobacilos tales como *L. rhamnosus*, *L. reuteri*, *L. plantarum*, *L. helveticus* o levaduras [55].

Con el objetivo de desarrollar un método para el recuento selectivo de bifidobacterias en productos lácteos, la FIL lanzó en 2003 un ensayo a nivel mundial que incluyó veinte laboratorios de Europa, Japón y Nueva Zelanda [47]. Cada uno de estos laboratorios recibió siete muestras ciegas de productos lácteos conteniendo bifidobacterias, como cultivos puros o en combinación con *L. acidophilus*, *L. gasseri*, *S. thermophilus* y *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*. Los laboratorios emplearon un medio de cultivo conteniendo el antibiótico mupirocina (MUP) y el sustrato TOS (oligosacárido transgalactosilado) para la enumeración selectiva de bifidobacterias. Los resultados de este estudio demostraron que el empleo del antibiótico no interfirió con el crecimiento de las bifidobacterias y que a su vez fue capaz de inhibir el desarrollo de las bacterias lácticas acompañantes. Además, el empleo del medio conteniendo TOS-MUP resultó en un desarrollo de las bifidobacterias más rápido y con colonias de mayor tamaño [57]. En base a estos resultados, es esperable que en el futuro sea publicada por la FIL-ISO una técnica para el recuento presuntivo de bifidobacterias en productos lácteos en presencia de bacterias lácticas.

Hasta el momento, todos los medios de cultivos propuestos para el recuento de bacterias probióticas tienen limitaciones y tienen alcance para las cepas y condiciones ensayadas, con poca posibilidad de ser generalizados a otras cepas y productos sin hacer ensayos confirmatorios. Por lo tanto, al diseñar un alimento nuevo conteniendo bacterias probióticas, es aconsejable determinar primero la respuesta de cada probiótico como cultivo puro (crecimiento, tasa de recuperación respecto a un medio sin agentes selectivos o diferenciales y un registro de la morfología de las colonias para el reconocimiento posterior al estar mezclado con otros cultivos) en cada uno de los medios de cultivo en estudio. Con este fin, en el Instituto de Lactología Industrial (INLAIN, UNL-CONICET) realizamos un estudio exploratorio de catorce medios de cultivos, diferenciales o selectivos, incubados bajo tres condiciones de incubación diferentes [52,58]. De este estudio, se identificaron dos medios de cultivo adecuados para el recuento de *L. acidophilus*, *L. paracasei* y *Bifidobacterium* en presencia de *S. thermophilus* y *L. lactis* en el Bioqueso Ilolay Vita, primer queso probiótico

comercial de Latinoamérica [59], además de ser útil también para el recuento de bacterias probióticas en leches fermentadas.

Actualmente, todos los procedimientos de rutina para el control de la viabilidad celular de bacterias probióticas en leches fermentadas se basan exclusivamente en recuentos en medios de cultivo agarizados. Estas metodologías demandan mucho tiempo, son tediosas y susceptibles a recuentos que subestimen la población celular por la autoagregación de cepas [60] o debido a errores metodológicos en los que frecuentemente se incurre y que han sido revisados recientemente [61]. Es importante tener en cuenta que el estrés al que están sometidos estos microorganismos durante la vida de estante podría hacer que células subletalmente dañadas no desarrollen en forma adecuada en medios agarizados, o desarrollen en muchos casos como colonias de diferentes tamaños, según el grado de daño subletal, lo que hace el recuento aún más confuso. Afortunadamente, nuevas técnicas tales como el uso de PCR cuantitativa en tiempo real, citometría de flujo e hibridación *in situ* están siendo desarrolladas con este fin, aunque su aplicación masiva para el control de rutina en industrias u organismos gubernamentales de control sea mas difícil de implementar por el costo de los equipamientos necesarios y la necesidad de disponer de recurso humano altamente especializado para su implementación y manipulación.

Probióticos en productos lácteos

Yogures y leches fermentadas

Las bacterias probióticas tienen una larga historia asociada a productos lácteos como principal vehículo alimenticio. Son numerosas las razones que hicieron que las leches fermentadas, como el yogur, hayan sido uno de los primeros, y más exitosos comercialmente, vehículos de bacterias probióticas. Por un lado muchos probióticos comparten nichos ecológicos con las bacterias lácticas empleadas como starters y por lo tanto se considera generalmente que “bacterias cercanas podrían funcionar bien en una misma matriz alimentaria”, aunque, como se discutirá luego, no todas las combinaciones de bacterias lácticas y probióticas son exitosas. Además, el yogur ha sido considerado siempre un alimento saludable. Otro factor no menos importante para garantizar la continuidad del consumo es que el yogur es un alimento incorporado en la dieta de la población y que es consumido con periodicidad. Otros factores que han marcado su éxito comercial es la variedad de sabores disponibles y lo atractivo de su packaging, su relativamente bajo costo al constituir un alimento en sí mismo y su practicidad para transportarse, almacenarse y consumirse.

Para la elaboración de yogures conteniendo bacterias probióticas se pueden utilizar los procedimientos industriales ya establecidos para la elaboración de yogur tradicional, siendo los probióticos agregados antes de la fermentación (junto a las bacterias acidificantes) o después de la misma. En el primer caso, la ventaja es que operativamente son menos pasos, pero la desventaja es que la cepa probiótica estará expuesta a temperaturas no óptimas durante la fermentación y expuesta a la acidez láctica generada por las bacterias lácticas, lo que podría impactar negativamente en la viabilidad del probiótico [62]. En el caso del agregado del probiótico luego de la fermentación, esto se puede aplicar a yogures batidos (en el caso de yogures set o firmes el probiótico debe agregarse antes de la fermentación) y la desventaja podría ser la sensibilidad al oxígeno incorporado durante el batido, principalmente si se emplean bifidobacterias [62]. Hay numerosos estudios sobre el agregado de probióticos a leches fermentadas y su adecuada viabilidad durante la vida de estante [49, 63, 64, 65]. Sin embargo, tan pronto como estos desarrollos comenzaron a aparecer, otros estudios advirtieron sobre pérdidas de viabilidad celular en forma cepa y productodependiente [66, 67, 68], principalmente debido a la acción inhibitoria de la acidez láctica, a factores del proceso o a

otros compuestos químicos que forman parte de la formulación del producto [17, 69], así también como a las posibles interacciones negativas entre las bacterias lácticas y probióticas [70, 71].

La viabilidad de bacterias probióticas en leches fermentadas depende de numerosos factores tales como la cepa en particular, la forma de inoculación (cultivos congelados, liofilizados o con una etapa previa de propagación *in situ* en planta), el momento del agregado a la leche (antes o después de la fermentación), la temperatura de fermentación, la acidez final y la composición química de la matriz, las interacciones con las bacterias lácticas acidificantes, las condiciones de temperatura durante la vida de estante y el oxígeno disuelto, entre otros [35]. Esta lista no es exhaustiva ya que es probable que existan interacciones entre estos factores, los cuales no han sido completamente abordados por estudios científicos. A pesar de esto, el pH final del producto y el fenómeno de post-acidificación durante la vida de estante han sido señalados como los dos factores más importantes en las pérdidas de viabilidad celular de bacterias probióticas en leches fermentadas experimentales y comerciales.

En nuestro país, algunos ejemplos de leches fermentadas comerciales, con varios años de presencia en el mercado, que contienen bacterias probióticas (y las cepas presentes) son: Actimel (*L. casei* DN 114 001), Leche SanCor Bio (*L. casei* CRL 431), Yakult (*L. casei* Shirota) y Activia (*B. animalis* subsp. *lactis* DN 173010).

Quesos

El queso ha sido la segunda matriz alimentaria con mayor éxito comercial para la vehiculización de bacterias probióticas. El agregado de estos cultivos a variedades frescas, blandas o semi-blandas de quesos es una alternativa alentadora a algunos problemas de escasa viabilidad en leches fermentadas, debido principalmente a la acidez láctica. Los quesos poseen mayores valores de pH que los yogures, una matriz más compacta y con menos oxígeno y un mayor contenido de grasa que podría actuar como un agente protector del probiótico durante el tránsito gastrointestinal [72]. Sin embargo, y a diferencia del proceso tecnológico de elaboración de yogures, algunos procesos casearios deben ser ligeramente modificados para adaptarse a los requerimientos de viabilidad de los probióticos. La actividad acuosa, contenido de sal, temperatura de cocción de la cuajada, período de maduración, entre otros, son algunos de los factores sobre los cuales se debe reflexionar antes de decidir la inclusión de una bacteria probiótica en un queso. En este sentido, los quesos frescos son los productos ideales para incluir probióticos, ya que son productos que no implican maduración y en general poseen de bajo a moderado contenido de sal. El almacenamiento se hace a temperaturas de refrigeración y la vida útil es relativamente corta o dentro de los plazos en los que se espera el probiótico pueda mantenerse viable (de un par de semanas a unos pocos meses) [73].

Uno de los principales obstáculos a sortear para el agregado de probióticos a quesos es determinar en qué momento y como agregarlos a la tina de elaboración para minimizar la pérdida de biomasa junto al suero que se elimina después del corte de la cuajada. Para cada queso en particular debe encontrarse una solución según su tecnología de elaboración, por ejemplo, en el caso de queso cottage, la incorporación tiene lugar en el momento del agregado de la crema y la sal [74, 75]. Por otro lado es posible implementar un sistema de ultrafiltración para concentrar los sólidos del producto y evitar entonces la etapa de desuerado, con la consecuente pérdida de células viables en el suero. Esta fue la tecnología adoptada para el proceso de producción del Bioqueso Ilolay Vita, primer queso probiótico Argentino y latinoamericano desarrollado por la empresa Sucesores de A. Williner (Rafaela, Argentina) con la colaboración de investigadores del Instituto de Lactología Industrial (UNL-CONICET) de la

ciudad de Santa Fe [59]. Existen numerosísimos antecedentes de la incorporación exitosa de bacterias probióticas a quesos, la mayoría de ellos experimentales, algunos ejemplos son: Cheddar [76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84], Cottage [74, 75, 85], Gouda [86], Crescenza en Italia [87, 88, 89], Kariesh [90] y Tallaga [91] en Egipto, de cabra en Portugal [92], Bioqueso Ilolay Vita fresco en Argentina, que llegó al desarrollo comercial y lanzamiento al mercado [59], Canestrato Pugliese [93] y Fior di Latte [94] también en Italia, Pikantne en Estonia [95], blanco salado [96], blanco [97], Minas frescal en Brasil [98], de oveja [99], semi duro tipo Tybo [100] y petit-suisse también en Brasil [101].

Productos congelados

Productos tales como helados, yogures congelados y postres helados han sido propuestos como vehículos para bacterias probióticas [102,103,104]. Se argumenta que la principal ventaja de los productos congelados es que se almacenan a temperaturas de entre 5 y 10°C bajo cero, aunque la mayor vida útil de estos productos podría afectar negativamente la viabilidad de los probióticos a largo plazo. Otros factores del alimento que podrían jugar en contra de la viabilidad de estos microorganismos son la baja actividad acuosa y la posiblemente elevada presión osmótica debido al nivel de sólidos. Se podrían registrar a la vez alteraciones en la fluidez de la membrana plasmática y deshidratación intracelular debido a la formación de cristales intracelulares que podrían romper las células y causar la inactivación de los probióticos a lo largo del proceso de congelamiento, según sean las condiciones del mismo. Sin embargo, hay otros factores que jugarían a favor de los probióticos, como la presencia de crioprotectores naturales (caseína, azúcares, grasas). De todos modos, la capacidad de un probiótico de mantenerse viable en un producto son siempre características que dependen tanto de la cepa como de las propiedades fisicoquímicas del producto. Un ejemplo de un desarrollo exitoso de un producto de este tipo es el helado comercial Biogarde®, disponible en Alemania desde los años 80's y que contiene *B. bifidum* y *L. acidophilus* como cultivos probióticos.

Conclusiones

La incorporación de bacterias probióticas en productos lácteos ha experimentado una gran expansión en las últimas dos décadas, apoyándose en la proliferación de estudios científicos que avalan sus efectos benéficos para la salud. Sin embargo, no todas las cepas disponibles han sido sometidas aún a estudios clínicos a doble ciego y con control de placebos y menos aún una vez que han sido incorporadas a diferentes matrices alimentarias, las cuales tienen un papel decisivo en su funcionalidad. Existen aún numerosas dificultades a nivel de la industria de alimentos para manejar y controlar su presencia en el producto final, principalmente cuando es necesario hacer un control de células viables y están presentes junto a las bacterias lácticas acidificantes o en mezcla con otros probióticos. En menor medida se conoce de qué forma la matriz alimentaria y las variables del proceso tecnológico de elaboración de alimentos e incluso de la biomasa de bacterias probióticas, puede influenciar la funcionalidad de éstas. Afortunadamente existen numerosos recursos humanos ya formados en el tema, herramientas metodológicas disponibles y un principio de conciencia sobre la importancia de regular este tema por parte de los organismos gubernamentales de control que llevará, en el futuro, a disponer de cepas perfectamente caracterizadas, para las cuales se conocerán sus efectos benéficos hacia la salud cuando son consumidas en un alimento de forma sistematizada. Por el momento, una mirada global a los estudios clínicos realizados, demuestran que su consumo es seguro y, que en la mayoría de los casos, su ingesta mejora

numerosas funciones del organismo tendientes a prevenir o a actuar de forma terapéutica sobre algunas patologías, sobre todo las de origen intestinal.

Referencias

- [1] E. Isolauri, S. Salminen & A.C. Ouwehand, *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* **18**, 299 (2004).
- [2] G.W. Tannock, en *Gut flora, nutrition, immunity and health*, Cap. 1, R. Fuller & G. Perdígón (Editores), Blackwell Publishing, Oxford, 2003.
- [3] M.C. Moreau & V. Gaboriau-Routhiau, en *Probiotics 3 Immunomodulation by the gut flora and probiotics*, Cap. 3, R. Fuller & G. Perdígón (Editores), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 2000.
- [4] M. Blaut & T. Clavel, *J. Nutr.* **137**, 751S (2007).
- [5] G.R. Gibson, R.A. Rastall & R. Fuller, en *Gut flora, nutrition, immunity and health*, Cap. 3, R. Fuller & G. Perdígón (Editores), Blackwell Publishing, Oxford, 2003
- [6] R. Fuller, *J. Appl. Bacteriol.* **66**, 365 (1989).
- [7] FAO/WHO (2002) Guidelines for the evaluation of probiotics in food. Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization Working Group Report. http://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf
- [8] C.M. Franz, M.E. Stiles, K.H. Schleifer & W.H. Holzapfel, *Int. J. Food Microbiol.* **88**, 105 (2003).
- [9] F.H. Kayser, *Int. J. Food Microbiol.* **88**, 255 (2003).
- [10] M. Rinkinen, K. Jalava, E. Westermarck, S. Salminen & A.C. Ouwehand, *Vet. Microbiol.* **92**, 111 (2003).
- [11] G. Reid, M.E. Sanders, H.R. Gaskins, G.R. Gibson, A. Mercenier, R. Rastall, M. Roberfroid, I. Rowland, C. Cherbut & T.R. Klaenhammer, *Clin. Gastroenterol.* **37**, 105 (2003).
- [12] F. Guarner, G. Perdígón, G. Corthier, S. Salminen, B. Koletzko & L. Morelli, *Brit. J. Nutr.* **93**, 783 (2005).
- [13] E. Farnworth, *Handbook of fermented functional foods*, 2nd Edit., CRC Press, Boca Raton, 2008.
- [14] M. Gueimonde, M. Kalliomäki, E. Isolauri & S. Salminen, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **42**, 604 (2006).
- [15] J.H. Lee, V.N. Karamychev, S.A. Kozyavkin, D. Mills, A.R. Pavlov, N.V. Pavlova, N.N. Polouchine, P.M. Richardson, V.V. Shakhova, A.I. Slesarev, B. Weimer & D.J. O'Sullivan, *BMC Genomics* **27**, 247 (2008).
- [16] A. Lourens-Hattingh & B.C. Viljoen, *Int. Dairy J.* **11**, 1 (2001).
- [17] C.G. Vinderola, G.A. Costa, S. Regenhardt & J.A. Reinheimer, *Int. Dairy J.* **12**, 579 (2002).
- [18] D. Haller, H. Colbus, M.G. Ganzle, P. Scherenbacher, C. Bode & W.P. Hammes W.P., *Syst. Appl. Microbiol.* **24**, 218 (2001).
- [19] C. Dogi & G. Perdígón, *J. Dairy Res.* **73**, 357 (2006).
- [20] G. Reid, J. Jass, M.T. Sebulsky & J.K. McCormick, *Clin. Microbiol. Rev.* **16**, 658 (2003).
- [21] O. Adolfsson, S.N. Meydani & R.M. Russell, *Am. J. Clin. Nutr.* **80**, 245 (2004).
- [22] M. Saxelin, S. Tynkkynen, T. Mattila-Sandholm & W.M. de Vos, *Curr. Opin. Biotechnol.* **16**, 204 (2005).
- [23] A.C. Senok, A.Y. Ismaeel & G.A. Botta, *Clin. Microbiol. Infect.* **11**, 958(2005).
- [24] N.P. Shah, *Int. Dairy J.* **17**, 1262 (2007).
- [25] M. de Vrese & J. Schrezenmeir, *J. Nutr.* **137**, 739S (2007).
- [26] T. Vasiljevic & N.P. Shah, *Int. Dairy J.* **18**, 714 (2008).
- [27] R. Fuller & G. Perdígón, *Gut flora, nutrition, immunity and health*, Blackwell Publishing

- Ltd., Oxford, 2003.
- [28] S. Salminen, A. von Wright & A.C. Ouwehand, *Lactic acid bacteria. Microbiology and functional aspects*. 3rd Edit., Marcel Dekker, Inc., New York, 2004.
- [29] I. Goktepe, V.K. Juneja & M. Mohamed Ahmedna, *Probiotics in food safety and human health*, CRC Press, Boca Raton, 2007.
- [30] D.C. Montrose & M.H. Floch, *J. Clin. Gastroenterol.* **39**, 469 (2005).
- [31] A. de Moreno de LeBlanc, S. Chaves, E. Carmuega, R. Weill, J. Antóine & G. Perdigón, *Immunobiol.* **213**, 97 (2008).
- [32] M. Kanbe, M., en *Functions of fermented milk*, Cap. 2, Y. Nakazawa & A. Hosono (Editores), Elsevier Science Publishers Ltd., Cambridge, 1992.
- [33] J.L.J. Rasic & J.A. Kurmann, J.A. 1978. *Yoghurtscientific grounds, technology, manufacture and preparations*. Technical Dairy Pub. House, Copenahen, 1978
- [34] J.B. Prajapati & B.M. Nair, en *Handbook of fermented functional foods*, Cap. 1, E.R. Farnworth (Editor), CRC Press, Boca Raton, 2003.
- [35] C. Stanton, C. Desmond, M. Coakley, J.K. Collins, G. Fitzgerald & R.P. Ross, en *Handbook of fermented functional foods*, Cap. 2, E.R. Farnworth (Editor), CRC Press, Boca Raton, 2003.
- [36] T. Mitsuoka, *Nutr. Rev.* **50**, 438 (1992). [37] M.W. Russell, L.A. Bobek, J.H. Brock, G. Hajishengallis & J. Tenuovo, en *Mucosal immunology*, 3rd Edit., Cap. 5, J. Mestecky, M.E. Lamm, W. Strober, J. Bienenstock, J.R. McGhee & L. Mayer (Editores), Academic Press, San Diego, 2005.
- [38] R.I. Lehrer, C.L. Bevins & T., en *Mucosal immunology*, 3rd Edit., Cap. 6, J. Mestecky, M.E. Lamm, W. Strober, J. Bienenstock, J.R. McGhee & L. Mayer (Editores), Academic Press, San Diego, 2005.
- [39] P.A. Bron, C. Grangette, A. Mercenier, W.M. de Vos, W.M. & M. Kleerebezem, *J. Bacteriol.* **186**, 5721 (2004).
- [40] C.G. Vinderola, C. Matar & G. Perdigón, *Clin. Diag. Lab. Immunol.* **12**, 1075 (2005).
- [41] A.C. Ouwehand & S. Salminen, *Int. Dairy J.* **8**, 749 (1998).
- [42] C.M. Galdeano & G. Perdigón, *J. Appl. Microbiol.* **97**, 673 (2004).
- [43] G. Vinderola, A. Moreno de LeBlanc, G. Perdigón and C. Matar, en *Handbook of fermented functional foods*, 2nd Edition, Cap. 7, E.R. Farnworth (Editor), CRC Press, Boca Raton, 2004.
- [44] C.G. Vinderola, G. Perdigón, J. Duarte, E. Farnworth & C. Matar, *Cytokine* **36**, 254 (2006).
- [45] A.C. Ouwehand & S. Vesterlund, en *Lactic acid bacteria. Microbiological and functional aspects*. 3rd Edition, revised and expanded, Cap. 11, S. Salminen, A. von Wright & A. Ouwehand (Editores), Marcel Dekker, Inc., New York: 2004.
- [46] V. Morata de Ambrosini, S. Gonzalez, G. Perdigón, A. Pesce de Ruiz Holgado & G. Oliver, *Chem. Pharm. Bull.* **44**, 2263 (1996).
- [47] M.V. Tejada-Simon & J.J. Pestka, *J. Food Prot.* **62**, 1435 (1999).
- [48] J.F. Payne, A.E.J. Morris & P. Beers, *J. Appl. Microbiol.* **86**, 353 (1999).
- [49] N.P. Shah, *J. Dairy Sci.* **83**, 894 (2000).
- [50] C.P. Champagne, D. Roy & A. Lafond, *Biotechnol Tech.* **11**, 567 (1997).
- [51] R.R. Ravula & N.P. Shah, *Biotechnol. Tech.* **12**, 819 (1998).
- [52] C.G. Vinderola & J.A. Reinheimer, *Int. Dairy J.* **10**, 271 (2000).
- [53] IDF. 1990. Culture media for detection and enumeration of bifidobacteria in fermented milk products. Bulletin No. 252, Int. Dairy Federation, Brussels, Belgium.
- [54] IDF. 1995. Detection and enumeration of *Lactobacillus acidophilus*. Bulletin No. 306, Int. Dairy Federation, Brussels, Belgium.
- [55] IDF. 2006. Milk products - Enumeration of presumptive *Lactobacillus acidophilus* on a selective medium – Colony-count technique at 37°C. International Standard ISO 21128, IDF 192.

- [56] G. Klein, A. Pack, C. Bonaparte & G. Reuter, **41**, 103 (1998).
- [57] IDF. 2007. Selective enumeration of bifidobacteria in dairy products: development of a standard method. Bulletin No. 411, Int. Dairy Federation, Brussels, Belgium.
- [58] C.G. Vinderola & J.A. Reinheimer, *Int. Dairy J.* **9**, 497 (1999).
- [59] C.G. Vinderola, W. Prosello, D. Ghiberto & J.A. Reinheimer, *J. Dairy Sci.* **83**, 1905 (2000).
- [60] A. Talwalkar & K. Kailasapathy, *Int. Dairy J.* **14**, 143 (2004).
- [61] C.P. Champagne, R.P. Ross, M. Saarela, K.F. Hansen & D. Charalampopoulos, *Int. J. Food Microbiol.* **149**, 185 (2011).
- [62] T.C. Souza, M.F. Zacarias, A.M. Silva, A. Binetti, J. Reinheimer, J.R. Nicoli & G. Vinderola, *J. Appl. Microbiol.* **112**, 1184 (2012).
- [63] C.G. Vinderola, N. Bailo & J.A. Reinheimer, *Food Res. Int.* **33**, 97 (2000).
- [64] C.G. Vinderola, M. Gueimonde, T. Delgado, J. Reinheimer & C.G. de los Reyes-Gavilan, *Int. Dairy J.* **10**, 213 (2000).
- [65] K. Kailasapathy, *LWT - Food Sci. Technol.* **39**, 1221 (2006).
- [66] S.E. Gilliland & M.L. Speck, *J. Dairy Sci.* **60**, 1394 (1977).
- [67] R.I. Dave & N.P. Shah, *J. Dairy Sci.* **81**, 2804 (1998).
- [68] O.N. Donkor, A. Henriksson, T. Vasiljevic & N.P. Shah, *Int. Dairy J.* **16**, 1181 (2006).
- [69] K.J. Heller, *Am. J. Clin. Nutr.* **73**, 374S (2001).
- [70] P.J. Joseph, R.I. Dave & N.P. Shah, *Food Aust.* **50**, 20 (1998).
- [71] C.G. Vinderola, P. Mocchiutti & J.A. Reinheimer, *J. Dairy Sci.* **85**, 721 (2002).
- [72] C. Stanton, G. Gardiner, P.B. Lynch, J.K. Collins, G. Fitzgerald & R.P. Ross, *Int. Dairy J.* **8**, 491 (1998).
- [73] K.J. Heller, W. Bockelmann, J. Schrezenmeir & M. de Vrese, en *Handbook of fermented functional Foods*, E.R. Farnworth (Editor), CRC Press, Boca Raton, 2003.
- [74] L. Blanchette, D. Roy & S.F. Gauthier, *J. Dairy Sci.* **78**, 1421 (1995).
- [75] L. Blanchette, D. Roy, G. Bélanger & S.F. Gauthier, *J. Dairy Sci.* **79**, 8 (1996).
- [76] M.M. Furtado, J.A. Partridge & Z. Ustunol, *J. Dairy Sci.* **76**, 101 (1993).
- [77] P. Dinakar & V.V. Mistry, *J. Dairy Sci.* **77**, 2854 (1994).
- [78] S.K. Shaw & C.H. White, *J. Dairy Sci.* **77**, 4 (1994).
- [79] A. Daigle, D. Roy, G. Bélanger & J.C. Vuilleumard, *J. Dairy Sci.* **80**, Abstract D25 (1997).
- [80] G. Gardiner, R.P. Ross, J.K. Collins, G. Fitzgerald & C. Stanton, *Appl. Environ. Microbiol.* **64**, 2192 (1998).
- [81] G. Gardiner, C. Stanton, P.B. Lynch, J.K. Collins, G. Fitzgerald & R.P. Ross, *J. Dairy Sci.* **82**, 1379 (1999).
- [82] S. Mc Brearty, R.P. Ross, G.F. Fitzgerald, J.K. Collins, J.M. Wallace & C. Stanton, *Int. Dairy J.* **11**, 599 (2001).
- [83] M. Phillips, K. Kailasapathy & L. Tran, *Int. J. Food Microbiol.* **108**, 276 (2006).
- [84] L. Ong, A. Henriksson & N.P. Shah, *Int. Dairy J.* **17**, 937 (2007).
- [85] K.O. Riordan & G.F. Fitzgerald, *J. Appl. Microbiol.* **85**, 103 (1998).
- [86] A.M.P. Gomes, F.X. Malcata, F.A.M. Klaver & H.J. Grande, *Neth. Milk Dairy J.* **49**, 71 (1995).
- [87] H.B. Ghodduzi & R.K. Robinson, *Dairy Ind. Int.* **61**, 25 (1996).
- [88] M. Gobbetti, A. Corsetti, E. Smacchi, A. Zocchetti & M. De Angelis, *J. Dairy Sci.* **81**, 37 (1998).
- [89] P. Burns, F. Patrignani, D. Serrazanetti, G. Vinderola, J. Reinheimer, R. Lanciotti & M. Guerzoni, *J. Dairy Sci.* **91**, 500 (2008).
- [90] H.A. Murad, Z.I. Sadek & F.A. Fathy, *Deutsche Lebensmittel-Rundschau.* **94**, 409 (1998).
- [91] A.I. El-Zayat & M.M. Osman, *Egypt. J. Dairy Sci.* **29**, 99 (2001).
- [92] A.M.P. Gomes & F.X. Malcata, *J. Dairy Sci.* **81**, 1492 (1998).
- [93] M.R. Corbo, M. Albenzio, M. De Angelis, A. Sevi & M. Gobbetti, *J. Dairy Sci.* **84**, 551 (2001).

- [94] F. Minervini, S. Siragusa, M. Faccia, F. Dal Bello, M. Gobetti & M. De Angelis, *J. Dairy Sci.* **95**, 508 (2012)..
- [95] E. Songisepp, T. Kullisaar, P. Hütt, P. Elias, T. Brilene, M. Zilmer & M. Mikelsaar, *J. Dairy Sci.* **87**, 2017 (2004).
- [96] M. Yilmaztekin, B.H. Ozer & F. Atasoy, *Int. J. Food Sci. Nutr.* **55**, 53 (2004).
- [97] A. Kasimoglu, M. Goncuozlu & S. Akgun, *Int. Dairy J.* **14**, 1067 (2004).
- [98] F.C.A. Buriti, J.S. da Rocha & S.M.I. Saad, *Int. Dairy J.* **15**, 1279 (2005).
- [99] Y. Kourkoutas, L. Bosnea, S. Taboukos, C. Baras, D. Lambrou & M. Kanellaki, *J. Dairy Sci.* **89**, 1439 (2006).
- [100] C.V. Bergamini, E. Hynes, A. Quiberoni, V.B. Suarez & C.A. Zalazar, *Food Res. Int.* **38**, 597 (2005).
- [101] H.R. Cardarelli, F.C.A. Buriti, I.A. Castro & S.M.I. Saad, *LWT - Food Sci. Technol.* **41**, 1037 (2008).
- [102] R.R. Ravula & N.P. Shah, *Food. Aust.* **50**, 136 (1998).
- [103] J.E. Holcomb, J.F. Frank & J.U. McGregor, *Cult. Dairy Prod. J.* **26**, 4 (1991).
- [104] S. Hekmat & D.J. McMahon, *J. Dairy Sci.* **75**, 1415 (1992).

Manuscrito recibido el 21 de marzo de 2012.

Aceptado el 20 de abril de 2012.

EL LABORATORIO SUBTERRÁNEO ANDES

Xavier Bertou

CNEA/CONICET, Centro Atómico Bariloche
Av. Bustillo km 9.5, 8400-San Carlos de Bariloche, Argentina
E-mail: bertou@cab.cnea.gov.ar

Resumen

Un laboratorio subterráneo profundo provee un entorno único blindado de la radiación cósmica. Se pueden desarrollar en su seno experimentos imposibles de operar en un laboratorio común, como estudios de neutrinos o búsqueda de materia oscura. Puede a la vez albergar estudios de baja radiactividad, impacto de la radiación cósmica en biología o climatología, y una gran variedad de estudios geofísicos. Este trabajo presenta el laboratorio ANDES, la propuesta de construcción del único laboratorio subterráneo del hemisferio Sur. Detalla las características esenciales de la configuración del laboratorio y del entorno esperado (flujo de muones, radiactividad natural).

Palabras clave: laboratorio subterráneo, neutrino, materia oscura, ruido de fondo

Abstract

The Andes underground laboratory. A deep underground laboratory is a unique environment protected from cosmic rays. It can host experiments that would be impossible to run in other laboratories such as neutrino studies or Dark Matter search. It can also host low radioactivity measurements, studies on the impact of cosmic rays on biology and climate, and a great variety of geophysics studies. This work presents the ANDES laboratory, a proposal for the construction of the only deep underground laboratory in the southern hemisphere. It details the main characteristics of the laboratory layout and the expected background (muon flux and natural radioactivity).

Key words: deep underground laboratory, neutrino, dark matter, background noise

Introducción

En física de partículas, desde el descubrimiento del neutrino, la presencia de partículas interactuando solo a través de la fuerza débil impuso el desarrollo de experimentos subterráneos. Al proteger el detector de un espesor importante de roca, uno se blindó del importante flujo de partículas secundarias de los rayos cósmicos (del orden de 100 muones por m² por segundo en la superficie terrestre, dependiendo de la latitud magnética del sitio y de su altitud), reduciéndolo a algunos por m² por día, según la cobertura rocosa. Resulta por lo tanto posible planificar experimentos con baja tasa de evento, del orden del evento horario o diario, mientras extraer esos eventos del fondo de eventos cósmicos en un experimento no blindado sería imposible.

En los últimos 50 años se construyeron varios laboratorios subterráneos protegidos por centenas o miles de metros de rocas. Al día de la fecha, 12 laboratorios subterráneos se encuentran en Canadá, EE.UU, Inglaterra, España, Francia, Italia, Rusia, China, Corea y Japón. Los más profundos, en China y Canadá, cuentan con más de 2000 m de roca de cobertura. Todos están ubicados en el hemisferio norte.

El laboratorio subterráneo ANDES

Para incrementar la integración regional entre Argentina y Chile, se están mejorando los pasos entre ambos países. En particular, se aprobó la construcción de un doble túnel de 14 km de largo (el túnel internacional Agua Negra) entre la provincia de San Juan y la región de Coquimbo. El punto más profundo del trazado del túnel se encuentra cerca de la frontera entre ambos países, y cuenta con más de 1750 m de cobertura rocosa, representando un lugar ideal para ubicar un laboratorio subterráneo.

Se propuso por lo tanto a finales del 2010 incluir al proyecto de túnel el proyecto de construcción de un laboratorio profundo, el laboratorio ANDES. Para poder albergar experimentos de gran tamaño de física de neutrinos, se propone construir un pozo circular de 30 m de diámetro y 30 m de alto y una caverna principal de 21 m de ancho, 23 m de alto y 50 m de largo. Una caverna secundaria de 16 m de ancho, 14 m de alto y 40 m de largo recibiría los servicios del laboratorio (potencia, acondicionamiento del aire, ventilación, tratamiento del agua, computación...), y 3 cavernas de menor tamaño (9 m de ancho, 6 m de alto, 15 m de largo) recibirían experimentos de biología, materiales, y el laboratorio de geofísica. Finalmente, un pozo de 9 m de diámetro por 9 m de alto albergaría un laboratorio de muy baja radiación. El acceso al laboratorio se haría por un túnel de acceso reservado dentro del túnel Chile-Argentina. Un dibujo conceptual del laboratorio se puede ver en la Figura 1.



Fig. 1. Dibujo conceptual del laboratorio ANDES, ubicado en el km 4 de los 14 km del túnel Agua Negra (dirección Chile-Argentina).

Estudio de la radiación esperada en ANDES

Flujo de muones

La principal característica de un laboratorio subterráneo es el espesor de su cobertura rocosa. Para determinar este espesor en el caso de ANDES se usó el trazado estimado del túnel [1] y un mapa de elevación del Shuttle Radar Topography Mission [2]. Se calculó así el espesor de roca vertical y el espesor mínimo omnidireccional, a lo largo del trazado del túnel, ubicando el laboratorio 100 m al sur del eje del túnel. Los resultados se pueden ver en la Figura 2.

El lugar de mayor profundidad, debajo de la frontera entre ambos países, provee un espesor de 1775 m vertical y 1675 m omnidireccional. Con esos valores, ANDES sería el tercer laboratorio más profundo en el mundo, después de Jin Ping en China y SNO en Canadá.

Usando esos valores, el flujo de muones en ANDES fue estimado en base en una simulación de un mes del flujo de rayos cósmicos primarios en una superficie de 1 m². Las cascadas de partículas correspondientes fueron simuladas usando el código CORSIKA [3] hasta el piso. Los secundarios resultantes fueron propagados en la roca usando el código GEANT4 [4]. 28 muones simulados llegaron a la profundidad del laboratorio, resultando en un

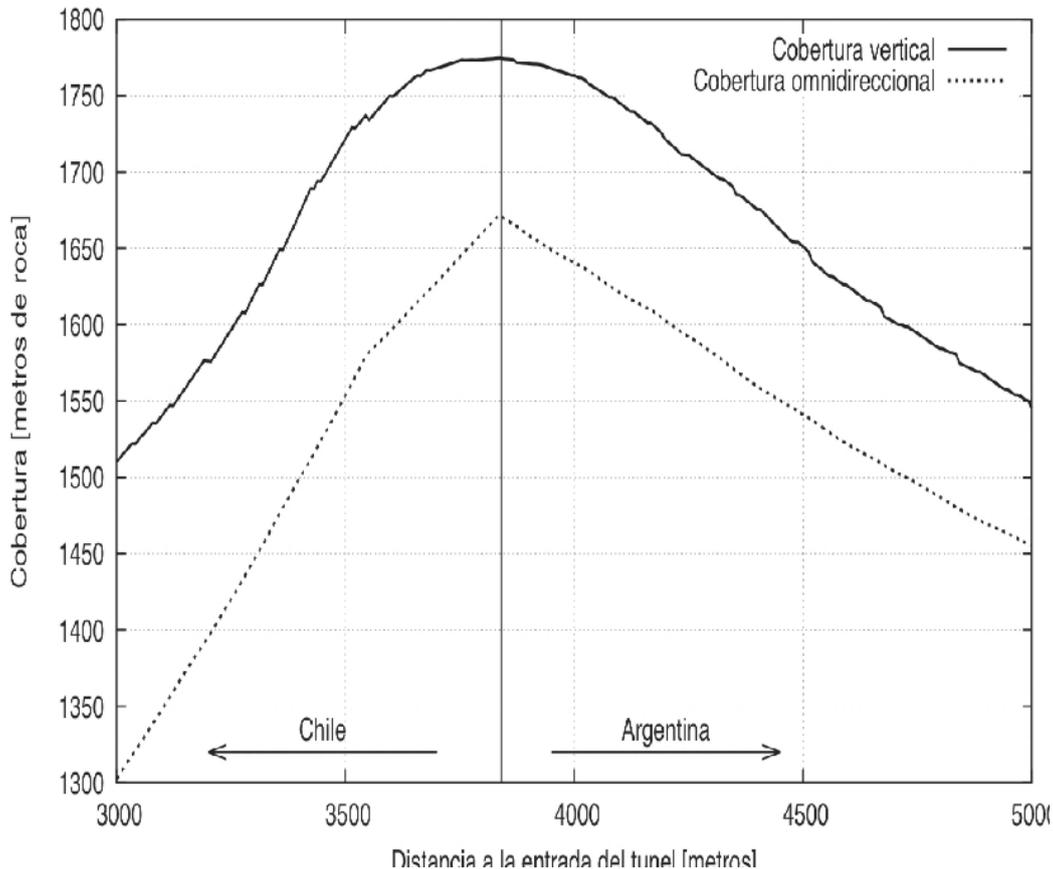


Fig. 2. Profundidad vertical y omnidireccional como función de la posición del laboratorio respecto a la entrada del túnel del lado chileno.

flujo de ~ 1 muon/día/m², resultado similar a mediciones efectuadas en otros laboratorios de profundidad similar [5].

Radiactividad natural

Una vez determinado el flujo de muones en el laboratorio, el segundo parámetro importante de determinar es la radiactividad natural de la roca.

Hasta que se haya perforado el túnel de ventilación del lado chileno, no se puede determinar con certeza la roca en la zona de interés de ANDES. Se puede inferir de los estudios efectuados para la planificación del túnel y de sondeos hasta 600 m de profundidad que la mayoría de la roca en la zona de interés será andesita, basalto y riolita. Se analizaron cuatro muestras, extraídas de los sondeos más profundos efectuados en la zona, en el Laboratorio de Activación Neutrónica del Centro Atómico Bariloche (dos de riolita, una de andesita y una de basalto), midiendo la radiactividad correspondiente a la proporción de uranio (U), torio (Th) y potasio (K). Los resultados de la medición, resumidos en la Tabla I, son muy comparables o mejores que otros laboratorios en el mundo, y no limitan el programa de física planteado para ANDES.

Activación neutrónica

El último parámetro relevante para un laboratorio subterráneo es el fenómeno de activación neutrónica. Como los experimentos ubicados en laboratorios subterráneos deben protegerse de toda forma de radiación, es muy importante que el detector mismo sea lo menos radiactivo posible. Se usa por lo tanto cobre, plomo arqueológico, y materiales sin isotopos de larga vida media. Uno de los posibles problemas es la activación del material del experimento, convirtiendo por ejemplo cobre en zinc (^{65}Zn , vida media de 243.8 días). La activación es principalmente proporcional al flujo de neutrones, el cual depende de la altitud y del corte geomagnético del lugar.

Este flujo se puede modelar de manera simple como el producto de un factor de la altitud por otro del corte geomagnético [6]. Se calcularon los cortes geomagnéticos en el globo terrestre con el código Magnetocosmics [7], y usando los datos de altitud de ETOPO2 [8], se estableció un mapa del flujo de neutrones relativos al flujo a nivel del mar promediado al ecuador. El resultado se puede apreciar en la Figura 3.

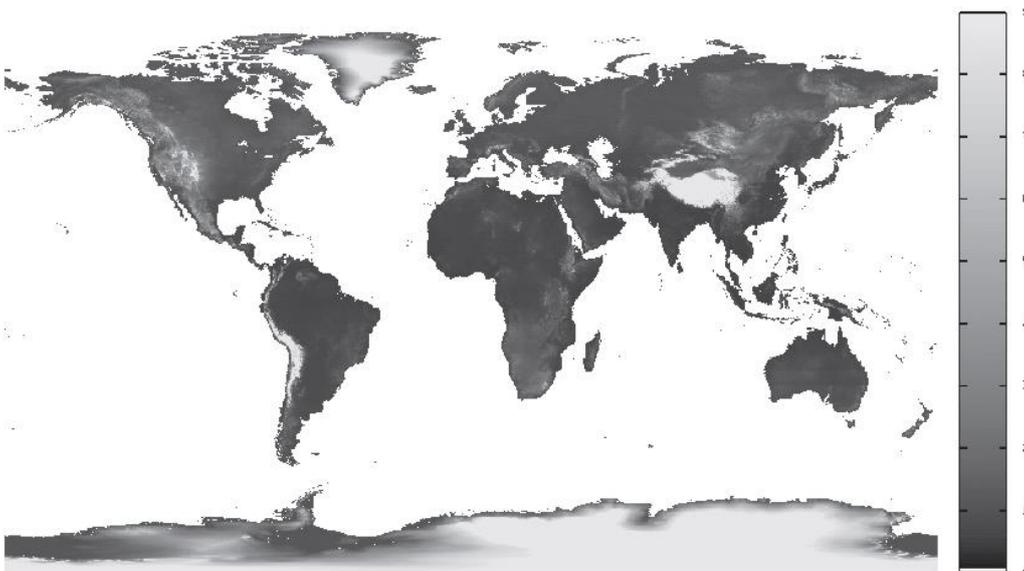


Fig. 3. Flujo de neutrones relativo al flujo a nivel del mar promediado al ecuador. El flujo está directamente relacionado a la altitud en el lugar con un efecto secundario relacionado a la latitud geomagnética.

El flujo relativo de neutrones esperado en los laboratorios de apoyo a ANDES, que se ubicarían en Vicuña en Chile y Rodeo en Argentina son respectivamente de 1.1 y 2.2, comparable a los valores en Modane (2.3) o SNO (1.4).

Características especiales de ANDES

La comunidad internacional está muy interesada en la construcción de un laboratorio subterráneo en el hemisferio Sur por varias razones. Una de las principales está relacionada a la modulación esperada de una eventual señal de materia oscura. El movimiento del sistema solar en el halo de materia oscura de nuestra galaxia debería producir una señal modulada según el movimiento de la Tierra alrededor del Sol. Esa modulación anual podría haber sido observada por el experimento DAMA/LIBRA en su búsqueda de materia oscura [9]. Si bien la modulación es extremadamente clara (más de 9 sigmas), su interpretación no es unánime en la comunidad. Últimamente la situación se ha vuelto aún más confusa con los resultados de CoGeNT [10] y CRESST [11], observando también una modulación en su señal, mientras Xenon100 la descarta por completo [12]. Para poder descartar que la modulación sea de origen atmosférica (se propusieron varios mecanismos que van desde cambios en los flujos de muones debidos a la temperatura en alta atmósfera a contaminación por agua derretida en alta montaña), una medición en el hemisferio Sur es primordial. La observación de una modulación corrida de 6 meses confirmaría un efecto atmosférico, mientras una compatible sería un fuerte indicio de un efecto genuino de materia oscura.

Tabla I. medición de radiactividad de rocas en ANDES. Por comparación, los rangos de valores observados en el laboratorio subterráneo de Canfranc están indicados. Todos los valores son en Bq/kg.

Muestra	Andesita	Basalto	Riolita 1	Riolita 2	Canfranc
238U	9.2±0.9	2.6±0.5	14.7±2.0	11.5±1.3	4.5-30
232Th	5.2±0.5	0.94±0.09	4.5±0.4	4.8±0.5	8.5-76
40K	47±3	50±3	57±3	52±3	37-880

Otro interés fuerte en la comunidad por tener un laboratorio en el hemisferio Sur tiene que ver con la detección de neutrinos de supernova. Medir el efecto MSW en neutrinos de supernova es de gran importancia [13] y para lograr tal medición es importante tener una variedad de detectores distribuidos sobre el globo terrestre.

Otra ventaja del sitio de ANDES sobre los otros laboratorios subterráneos existentes es la ausencia de reactores nucleares cercanos. Los reactores nucleares son fuentes de anti-neutrinos, y representan un fondo suplementario para medir, por ejemplo, los geoneutrinos, neutrinos producidos en la Tierra por decaimiento de uranio, torio y potasio. Se estima que la mitad del balance térmico de la Tierra viene de esos decaimientos. Para mejorar las mediciones actuales de KamLAND [14] y Borexino [15], el sitio de ANDES es ideal.

Finalmente, la zona geográfica de ANDES es una zona de subducción particular por la presencia de una parte plana en la placa de Nazca que se traduce por una ausencia de volcanismo [16]. El laboratorio ANDES podrá albergar un laboratorio de geofísica con

sismógrafos de bajo ruido, complementado por medidores de campo magnético y gravimétrico, permitiendo una visión única de la actividad sísmica de la región.

Conclusiones

La construcción del túnel Agua Negra es una oportunidad única para construir un laboratorio subterráneo de primer nivel mundial, el primero en el hemisferio Sur. El laboratorio ANDES contaría con más de 1750 m de cobertura rocosa, convirtiéndolo en el tercer laboratorio más profundo a nivel mundial. La geología del lugar parece indicar que la radiactividad natural será baja. La localización en un lugar de fuerte corte geomagnético compensa en parte la altura del sitio en cuanto a la activación producida por el flujo de neutrones cósmicos. El sitio hace de ANDES un lugar ideal para estudiar la modulación de la señal de materia oscura, medir neutrinos de supernova y geoneutrinos, y llevar a cabo experimentos de geofísica.

Agradecimientos

El autor quiere agradecer a la ANCEF N por su reconocimiento y por la oportunidad de publicar este trabajo, a Osvaldo Civitarese, Claudio Dib, Ronald Shellard y Juan Carlos d'Olivo por el apoyo en la iniciativa ANDES, a Hernán Asorey y Federico Sánchez por las simulaciones de cascadas y propagación de secundarios en la Tierra, a María Arribere y Mariano Gomez Berisso por las mediciones de radiactividad natural, a Jimmy Masías por los datos de corte geomagnético, a Joaquín Venturino por el dibujo conceptual del laboratorio y a la empresa Geoconsult SA por facilitar la información relevante al trazado del túnel y las muestras de los sondeos de roca.

Referencias

- [1] Proyecto de ingeniería básica y ejecución de galería de exploración del túnel de Agua Negra y sus accesos, IB-TAN-A-T00-TU-P001, BUREAU de Projetos e Consultoria LTDA.
- [2] T.G. Farr et al., *Rev. Geophys.* **45**, 183 (2007).
- [3] D. Heck et al., *Forschungszentrum Karlsruhe Report FZKA 6019* (1998).
- [4] S. Agostinelli et al., *Nucl. Inst. Meth. A* **506**, 250 (2003).
- [5] D.M. Mei & A. Hime, *Phys. Rev. D* **73**, 053004 (2006).
- [6] M.S. Gordon et al., *IEEE Trans Nucl Sci.* **51**, 3427 (2004).
- [7] L. Desorgher et al., <http://cosray.unibe.ch/~laurent/magnetocosmics/>
- [8] National Geophysical Data Center, National Oceanic and Atmospheric Administration, U.S. Dept. of Commerce, <http://www.ngdc.noaa.gov/mgg/global/etopo2.html>
- [9] R. Bernabei et al., *Eur. Phys. J. C* **67**, 39 (2010).
- [10] C. E. Aalseth et al., *Phys. Rev. Lett.* **106**, 131301 (2011).
- [11] G. Angloher et al., *arXiv:1109.0702*.
- [12] E. Aprile et al., *Phys. Rev. D* **84**, 052003 (2011).
- [13] A. Smirnov, *Phys. Scripta* **T121**, 57 (2005).
- [14] S. Abe et al., *Phys. Rev. Lett.* **100**, 221803 (2008).
- [15] G. Bellini et al., *Phys. Lett. B* **687**, 299 (2010).
- [16] M. Gutscher, *J. South Am Earth Sci.* **15**,3 (2002).

*Manuscrito recibido el 28 de marzo de 2012.
Aceptado el 20 de abril de 2012.*

IV

COMUNICACIONES DE ACADÉMICOS

PAPEL DE LAS ACADEMIAS DE CIENCIAS EN LA COOPERACIÓN GUBERNAMENTAL Y REGIONAL

Eduardo H. Charreau

Presidente de la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales

Para poder considerar mejor el papel que tienen las Academias en la colaboración gubernamental e internacional en Ciencia y Tecnología deberíamos reflexionar brevemente sobre los elementos constitutivos esenciales de las Academias.

Hay cuatro razones características de las Academias que permanecen invariables a través del tiempo y los países:

- a) la excelencia como vías de acceso
- b) el *affectio societatis* de los miembros como motivación
- c) la independencia como razón de ser
- d) la integración desinteresada como utilidad social

La esencia misma de la Academia se basa, sin duda, en la apertura cultural, la libertad de expresión y la posibilidad del disenso. Sobre estas bases paso a reseñar los fundamentos de cuatro funciones que justifican la existencia y definen el accionar de las mismas.

Esos cuatro papeles de la Academia pueden titularse:

- 1) el cuidado de la memoria
- 2) el discernimiento de honores
- 3) la integración del saber
- 4) la difusión del conocimiento

Reseñemos brevemente cada uno:

1) El cuidado de la memoria

La antigüedad de una institución más aún, de la Academia tiene un valor intrínseco que es su patrimonio histórico de tradición y conocimiento. Tal acervo actualizado de continuo, ofrece un anclaje en el pasado y un lazo hacia la realidad que refiere a las sucesivas generaciones una herencia común.

En términos actuales, la preservación y actualización de la memoria colectiva es un componente esencial de la identidad nacional

2) El discernimiento de honores

En las sociedades actuales, donde coexiste el enorme potencial de la diversidad, con una mezcla desordenada de valores, uno de los caminos de clarificación y jerarquización de los mismos es el otorgamiento de distinciones a quienes se destacan por sus conductas y logros en pos de ciertos objetivos.

La Academia, por prestigio, es una entidad específicamente apta para desempeñar esa función de aclaración y ponderación de valores por la vía del discernimiento de honores, que despiertan vocación e inspiran emulaciones fundadas en conductas y realizaciones como la búsqueda de la excelencia y/o los aportes al bien de la Nación o de la humanidad.

3) La integración del saber

El beneficio social de la integración del saber es obvio: contribuye más al bien común un saber integrado que conocimientos dispersos.

Pero en el ámbito de la Academia hay un valor agregado al rescate de conocimiento valioso, que es la articulación de los paradigmas vigentes con los nuevos desafíos y la señalización de orientaciones de investigación que busca una eficiencia intertemporal de la producción del saber superadora de la difusión del conocimiento.

Por otra parte, el costo de integrar conocimientos específicos parece ser menor si ese intercambio, se realiza en base a ciertos agrupamientos. La academia, por sus aptitudes, tiene

ventajas en la formación y operación de esos grupos y por su capacidad de convocatoria de expertos no académicos.

4) La difusión del conocimiento

La difusión de conocimientos por parte de la Academia tiene como ventaja, aparte del aval de su prestigio, y el tratamiento de temas de saber integrado, con horizontes extendidos, ser complementario de esfuerzos específicos de otras entidades (universidades, centros de investigación) con bases objetivas y orientadas al bien común.

Las academias deben enfrentar el presente y el futuro próximo ofreciendo respuestas científicas válidas para responder a los interrogantes que plantea el dinamismo social.

Un tema central respecto de los documentos de difusión de la Academia, es que estos deben enarbolar la independencia de opiniones políticas y el pluralismo de su membresía, en función de la propia esencia académica, lo cual los hará más valiosos y ecuanímenes, para quienes tengan la tarea de tomar decisiones de políticas, programas o proyectos de alcance nacional.

Cabe a la Academia un papel importante en la selección, ordenamiento procesamiento, producción y síntesis de la información disponible sobre los asuntos en estudio, orientando hacia el apoyo para la toma de decisiones políticas contrastando con la realidad, distintas visiones sobre la estructura que relaciona las variables, ayudando probablemente a descartar algunas lecturas de la realidad, contribuyendo así a reducir, y en todo caso a ilustrar, el disenso.

Los problemas globales requieren soluciones globales. Creo que no se ha aprovechado suficientemente el saber y las opiniones de los líderes científicos del mundo y de sus Instituciones, aún a sabiendas que las mismas son fuentes poderosas de intercomunicación mundial para obtener acercamientos racionales y acuerdos en problemas regionales o globales.

Las Academias de ciencia del mundo cuyos pronunciamientos se basan en el análisis de evidencias objetivas tiene el respeto de los gobiernos nacionales aun cuando no son controladas por el estado.

Así, por ejemplo científicos de cualquier parte del mundo puede generalmente estar de acuerdo aun cuando sus gobiernos mantengan diferentes agendas.

Muchos líderes políticos reconocen el valor de basar sus decisiones en el mejor consejo científico o tecnológico y se ha observado un aumento de solicitudes de colaboración Estado- Academia en los países de la región.

Si bien las academias pueden variar por su tamaño, presupuestos e influencias, comparten un sentimiento común que es el valor que tiene la ciencia para la sociedad y la importancia de la excelencia en todo emprendimiento científico que conduzca al bienestar de las Naciones.

Las asociaciones con los gobiernos le dan acceso sin duda a ciertos círculos del poder político y su status no gubernamental le da al mismo tiempo su independencia.

Las Academias publican informes que examinan situaciones críticas para la sociedad, presentados con una perspectiva científica, opciones, que los gobiernos podrían adoptar y de hecho existen academias bien establecidas que han logrado que sus opiniones sean ampliamente aceptadas a nivel gubernamental.

El IAC y el IAP con sus equipos de expertos científicos responsables de los reportes publican una serie de informes claves destinados a organizaciones internacionales y gobiernos como los informes de IAC referidos a “Inventig a better future”, “Realizing the promise and potencial of African Agriculture”, “Women for Science”, “Lighting the way” y “Climate change assessments”.

Uno de los principios guías del IAC es que todas las Academias de ciencias se beneficien intercambiando ideas y aprendiendo unas de otras.

En ese sentido cabe recordar que la Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales de Argentina ha participado en el año 2008 en la organización del Workshop “Toward a sustainable energy future” patrocinado por IANAS y IAC y con la participación del Ministerio de Ciencia y Tecnología, que dio lugar a la publicación de un informe detallado y crítico que se puso a disposición de los gobiernos de la región.

De la misma forma y con los mismos responsables institucionales y la Universidad de California organizó en 2010 la VII Reunión Internacional del Foro Rosenberg de políticas sobre el agua bajo el lema “Water for the Americas: challenges and opportunities”.

Por supuesto que hay otros caminos en que las academias de ciencias pueden influir sobre la sociedad y que no son menores. Me refiero a la promoción del mejoramiento de la enseñanza de las ciencias como parte de un esfuerzo mayor que es precisamente llegar a tener una ciudadanía científicamente más educada, una mayor apropiación social del conocimiento incorporando a los medios a una amplia gama de información relacionada con la ciencia que

tenga acceso público y llegar también a otras comunidades, (economistas, científicos sociales y humanidades), todo ello para forjar una coalición de ideas que puedan servir mejor a los intereses de la sociedad.

En este sentido nuestra academia contribuye con la educación de nuestro país en forma directa o ilustrando a la opinión pública y a funcionarios para aunar esfuerzos tendientes a mejorar el nivel educativo. Sus acciones están estrechamente relacionadas con los tres integrantes del sistema educativo: los padres, los educandos y los docentes.

El proyecto pretende instalar en la conciencia colectiva el valor del saber y del saber hacer. En los alumnos la certeza de que el logro de estos valores dependen más del esfuerzo personal que del talento individual o de la condición social y en los docentes reforzar la convicción de que la ciencia es algo que se hace, no algo que ya está hecho y escrito en los textos.

Además de sus actividades a nivel local colaborando con el Gobierno Nacional y Provinciales tales como los de Mendoza, Santa Fe, Tucumán, Buenos Aires y recientemente con el Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires capacitando “facilitadores” o profesores en la metodología IBSE para 600 escuelas de esta Capital, ha participado con IANAS y con la Academia de Ciencias del Instituto de Francia en estas actividades.

Precisamente en 2005/6/7 ANCEF N organizó tres cursos sobre “Química sustentable”, en 2008 el 2° “Taller Latinoamericano Sobre Enseñanza de la Ciencia Para Ilustrar al Ciudadano”; en 2009 el “Taller Latinoamericano Para Enseñanza de la Ciencia a Nivel Secundario” y el próximo noviembre 2011 el “Taller Latinoamericano Sobre Metodologías IBSE y sus Instrumentos de Evaluación”. Con la participación de la mayoría de de las Academias que conforman el Programa de Educación de las Ciencias de IANAS y profesores de educación secundaria.

En todos los casos los ministerios de Educación y Ciencia y Tecnología de la Argentina participaron activamente y ambos ministros estuvieron presentes.

ANCEFN participa también activamente como punto focal de todos los programas que IANAS tiene en ejecución y es actualmente coordinador del Programa de Educación de IANAS conjuntamente con la Academia de Ciencias de Guatemala.

Otro dato importante de la actividad de la ANCEF N en la vida científica nacional, fue su participación en la creación de la Asociación Argentina Para el Progreso de las Ciencias en 1933 y desde entonces la alberga en su casa.

Además, en el año 1956 la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, propuso a la presidencia de la Nación la creación de un Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Se confió a la Academia la redacción de un proyecto que debía contener los fundamentos y finalidades del mencionado consejo. Con muy pocas modificaciones la esencia del proyecto se conservó en el decreto ley 1291/58 de creación del CONICET.

De igual forma sus opiniones fueron consideradas por el Gobierno Nacional cuando se le elevaron informes o declaraciones sobre “Desarrollo, Educación, Ciencia y Tecnología (1973) “Consideraciones y Pautas para una Ley Marco de Ciencia y Técnica” (1995), “Hidrógeno como fuente futura de energía”(2004), propuesta en relación al “Documento para el Debate de una Ley de Educación Nacional” (2006), “Futuro energético sustentable”(2008), “Biocombustibles” (2009), “Cuestiones con el agua en la Argentina”(2011) y “Energía Nuclear en la Argentina”(2011). Desde 2008 ANCEF N es sede de la mayoría de las reuniones de cooperación científica y tecnológica que realiza el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva.

Es importante destacar que el Inter Academy Council en su informe “A better future: A strategy for building worldwide capacities in Science and Technology”, identifica doce actores mayores para implementar acciones. Entre ellos figuran las Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina y dentro de sus roles y responsabilidades corresponde:

- 1) Participar en el esfuerzo de identificar las prioridades y metas Nacionales en Ciencia y Tecnología.
- 2) Ayudar a los Gobiernos a reconocer las fortalezas y debilidades para obtener las metas buscadas
- 3) Aconsejar en Ciencia y Tecnología a los Gobiernos.
- 4) Favorecer nuevos centros de excelencia para prioridades nacionales.
- 5) Promoción de Programas en marcha de la investigación prioritaria a nivel nacional.
- 6) Promover programas e instituciones dedicadas a la enseñanza de la ciencia.
- 7) Proveer y promover la distribución de la información de importancia científica a la sociedad en general.

Creo con este escueto resumen haber colaborado a aclarar el papel de las Academias Nacionales de Ciencia tanto en la cooperación regional como en la gubernamental.

*Presentación realizada el 19 de junio de 2011
en La Habana, en el marco de los festejos organizados
para conmemorar el 150° Aniversario de la creación de
la Academia de Ciencias de Cuba.*

METALOFÁRMACOS: UNA NUEVA PERSPECTIVA PARA LA FARMACOLOGÍA Y LA MEDICINA

Enrique J. Baran

Académico Titular de la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales

Resumen

La Química Bioinorgánica ha tenido un importante y continuado desarrollo durante las últimas décadas y, consecuentemente, un fuerte impacto en diversas áreas de la ciencia y la tecnología. El creciente desarrollo de la llamada Química Inorgánica Medicinal y, en particular, el de nuevos fármacos basados en la utilización de complejos metálicos, es una de las consecuencias más notables y valiosas de esta situación, ofreciendo nuevas e inesperadas posibilidades a la industria farmacéutica, que tradicionalmente ha sido dominada sólo por la Química Orgánica, para el descubrimiento de nuevas drogas con nuevos mecanismos de actividad. El desarrollo de este nuevo campo fue inicialmente estimulado por el éxito alcanzado por el *cis*-platino, una de las drogas anticancerígenas más efectivas disponibles actualmente. A él se han sumado luego otros complejos de platino, así como de varios otros elementos (Ru, Rh, Ti, Ga, Sn, etc.). A estas drogas antitumorales se han agregado también variados complejos metálicos con actividad antiartrítica, antiulcerosa o antiviral, así como otros capaces de simular la actividad de insulina o la de superóxido-dismutasa. Incluso, varios complejos del grupo de los lantánidos han demostrado ser extremadamente útiles en medicina (como por ejemplo los agentes de contraste para estudios de imágenes por resonancia magnética nuclear, basados en gadolinio) y aún diversos polioxometalatos han mostrado ya una interesante y variada actividad farmacológica.

Palabras clave: Química Bioinorgánica; Química Inorgánica Medicinal; metalofármacos; complejos metálicos.

Abstract

Metallopharmaceuticals: A New Perspective for Pharmacology and Medicine.

Bioinorganic Chemistry had an important and continuous development during the last decades and, consequently, a strong impact on different areas of science and technology. The increasing development of the so-called Inorganic Medicinal Chemistry and, in particular that of new drugs based on the use of metallic complexes, opens new and unexpected possibilities to the pharmaceutical industries which have traditionally been dominated by organic chemistry alone for the discovery of novel drugs with new mechanisms of action. The development of this new field was initially stimulated by the success of *cis*-platin, one of the most efficient antitumoral drugs so far available. Other platinum complexes were added to this one as well as complexes of some other elements (Ru, Rh, Ti, Ga, Sn, etc.). To them, an important number of complexes with antiarthritic, antiulcer or antiviral activity and others with capacity to mimic insulin or superoxide-dismutase activity were added. Besides, various complexes derived from lanthanide

elements demonstrated their utility in medicine (for example, as contrast agents in magnetic resonance imaging studies, based in gadolinium) and even polioxometalates have shown an interesting and widespread pharmacological activity.

Key words: Bioinorganic Chemistry; Inorganic Medicinal Chemistry; metallopharmaceuticals; metallic complexes.

Introducción

Como consecuencia directa de los rápidos y continuos avances en el campo de la Química Bioinorgánica [1-6] han comenzado a generarse nuevas e interesantes aplicaciones en diversos y muy variados campos, algunas de las cuales han producido ya un fuerte impacto. Algunos ejemplos importantes y bien conocidos se encuentran en el campo de la biolixiviación [4, 7], la catálisis [8, 9] y la Ciencia de Materiales [10-12], a los que pueden agregarse el monitoreo biológico y diversos procesos de descontaminación y remediación del medio ambiente [13-15], así como la Medicina y la Farmacología [16-20]. Entre todas estas nuevas áreas de investigación directamente derivadas o vinculadas con la Química Bioinorgánica, la Química Inorgánica Medicinal comienza a ocupar, ciertamente, un lugar prominente [4, 21-25].

Actualmente ya está perfectamente reconocido que numerosos elementos metálicos resultan esenciales para el normal funcionamiento de los organismos y para la correcta actividad de sus procesos metabólicos y fisiológicos y, por lo tanto, los organismos han ido encontrado durante sus procesos evolutivos las formas más adecuadas para manejarlos. Dado que algunos metales esenciales, cuando sus niveles no están regulados adecuadamente, y se encuentran en exceso, llegan a ser tóxicos y que algunos otros elementos (no-esenciales) pueden ser tóxicos, hay que encontrar formas adecuadas de lograr su redistribución o eliminación. Por otra parte, cuando existe deficiencia de un elemento esencial, hay que hallar rutas para encarar su adecuada suplementación. Además, numerosos metales, tanto esenciales, como no esenciales, usualmente en forma de complejos, han demostrado poseer una interesante y efectiva actividad biológica y farmacológica. Estos son los tres aspectos esenciales en los que la Química Inorgánica Medicinal centra actualmente su actividad:

- a) La remoción de elementos tóxicos (procesos comúnmente denominados quelatoterapias [4, 26, 27]);
- b) La suplementación de elementos-traza esenciales [4, 28];
- c) La utilización de variado tipo de compuestos metálicos como fármacos.

El presente trabajo está centrado en este último aspecto, es decir en la utilización de fármacos basados en metales, para el tratamiento de diversas enfermedades y desórdenes.

En este contexto, se ha aseverado que la mayoría de los elementos del Sistema Periódico, incluyendo hasta el bismuto ($Z = 83$), son potencialmente adecuados para el diseño de nuevas drogas o de agentes de diagnóstico [21] y, por otra parte, la utilización de compuestos inorgánicos en Medicina se remonta a la Antigüedad [4].

Así, se dice que los antiguos egipcios utilizaban cobre para esterilizar el agua, mientras que la antigua Medicina china menciona ya 2500 años a.C. la utilización de diversos compuestos de oro. Por otro lado, durante el s. XVI el famoso médico y alquimista Paracelso (1493?-1541) utilizó y ensayó repetidamente una variedad de compuestos metálicos para el

tratamiento de diversas afecciones y fue también el primero en llamar la atención acerca de la importancia de encontrar una dosis correcta para cada elemento (“la dosis correcta diferencia un veneno de un remedio”) [29, 30].

Pero la utilización de compuestos metálicos con bases científicas ciertas parece arrancar recién en 1890 cuando Robert Koch (1843-1910) demostró que el complejo $K[Au(CN)_2]$ era letal *in vitro* para el bacilo de la tuberculosis, iniciando así la moderna utilización de compuestos de oro en Medicina, y pocos años después se demostró que diversos compuestos de este metal eran notablemente efectivos en el tratamiento de artritis reumatoideas.

Otra figura central en el inicio de la utilización científica de compuestos metálicos como fármacos es la de Paul Ehrlich (1854-1915), considerado como el padre de las modernas quimioterapias. Con el compuesto arsenical arsfenamina (*Salvarsán*) proveyó unos de los primeros tratamientos efectivos para la sífilis y asimismo introdujo las primeras ideas sobre la relación estructura/actividad y el concepto de índice quimioterapéutico, que fue base fundamental para el futuro desarrollo de nuevos fármacos.

Pero sin duda el descubrimiento reciente más importante y que puso en marcha definitivamente, y en forma explosiva, a la Química Inorgánica Medicinal fue el hallazgo de la actividad antitumoral del complejo *cis*-diclorodiamino-platino(II) por Barnett Rosenberg (1926) en 1969.

1. Metalofármacos con actividad antitumoral

1.1. Complejos de platino

Como en muchos otros casos que registra la Historia de la Ciencia, el descubrimiento de la actividad antitumoral de ciertos amino-complejos del platino fue, en cierto modo, fortuita.

En una serie de experiencias, diseñadas para analizar el efecto de campos eléctricos oscilatorios sobre el crecimiento bacteriano, Rosenberg y colaboradores [31] suspendieron un cultivo de *Escherichia coli* en una solución de NH_4Cl entre dos electrodos de platino y comprobaron que este proceso inhibía la división celular pero que el crecimiento celular continuaba, generando largos filamentos [31-33].

Una larga serie de experiencias de control mostró que la corriente eléctrica no era la responsable de este crecimiento filamentososo y que el mismo estaba asociado a la presencia de bajísimas concentraciones de platino generadas por disolución del material de electrodo. La especie formada fue identificada como $(NH_4)_2[PtCl_6]$. Ensayos con soluciones de este compuesto, sintetizado en el laboratorio, mostraron poseer solamente acción bacteriostática. Sin embargo, se detectó que soluciones envejecidas durante algunos días producían nuevamente el crecimiento filamentososo de los cultivos bacterianos.

Se estableció que en las soluciones envejecidas tiene lugar una compleja serie de transformaciones de tipo fotoquímico que finalmente terminan generando la especie *cis*- $[PtCl_4(NH_3)_2]$, que se manifestó como un potente inhibidor de la división celular. Estudios realizados con ambos isómeros geométricos (*cis* y *trans*), sintetizados por rutas convencionales, demostraron que sólo el isómero *cis* poseía actividad biológica. El análisis de los complejos similares de Pt(II) (*cis* y *trans* $[PtCl_2(NH_3)_2]$) demostró que también en este caso, sólo el isómero *cis* presentaba actividad [32, 33]. La propiedad de estos isómeros *cis* de inhibir la división pero no el crecimiento celular, sugirió que estos complejos podrían tener propiedades antitumorales.

Las investigaciones siguientes mostraron rápidamente que el complejo de platino más potente y con el mayor espectro de actividad en experiencias con animales era el *cis*-diclorodiaminoplatino(II) (Fig. 1), lo que llevó a la publicación de una primera nota sobre la potente actividad antitumoral del mismo durante 1969 [34] la que, de alguna manera, marca el inicio de esta nueva etapa de la Química Inorgánica Medicinal.

El *cis*-diclorodiaminoplatino(II), corrientemente llamado *cis*-platino, demostró una particular eficacia en el tratamiento de cánceres de testículo y ovario y su utilización produjo un cambio sustancial en los porcentajes de supervivencia en los afectados por estos tipos de cáncer, llegándose actualmente a un 80-90% de enfermos que logran sobrevivir a estos tumores. Estos éxitos han transformado al *cis*-platino en una de las tres drogas antitumorales más utilizadas a nivel mundial [35]. Asimismo, ha demostrado su utilidad en el tratamiento de cánceres de cuello, vejiga, pulmón y cabeza [4, 33, 35].

No obstante estos éxitos, la droga presenta una serie de inconvenientes, generando una serie de efectos colaterales indeseables, incluyendo nefrotoxicidad, neurotoxicidad y desórdenes gástricos. Estos efectos tóxicos colaterales limitan fuertemente las dosis que pueden emplearse. Para minimizar los efectos nefrotóxicos se suele recurrir a técnicas de prehidratación o infusión, acompañadas por el uso de diuréticos.

Luego de los primeros éxitos prácticos logrados con la utilización del *cis*-platino, la búsqueda de nuevas drogas antitumorales basadas en platino se orientó rápidamente hacia los siguientes aspectos: a) minimización de los efectos tóxicos colaterales, b) mayor solubilidad en agua, de forma de permitir la administración oral, que no resulta posible con el *cis*-platino debido a su muy baja solubilidad, c) mayor actividad y ampliación del espectro de acción. Esto ha dado origen a la que suele denominarse “segunda generación” de complejos antitumorales basados en platino, de los cuales unas dos docenas han entrado ya en ensayos clínicos [35]. Sin embargo de todos ellos, sólo el 1,1-ciclobutanodicarboxilatodiamino platino(II) (“Carboplatino”) (Fig. 2) ha alcanzado aprobación a nivel mundial y está siendo utilizado rutinariamente en la práctica clínica. Es menos tóxico que el *cis*-platino, pero lamentablemente sólo muestra actividad frente a los mismos tumores que éste y también debe ser administrado en forma intravenosa.

En años recientes los otros dos complejos de platino que se muestran en la Fig. 3, han recibido aprobación limitada en algunos países. Se trata del (L-diaminociclohexano)oxalatoplatino(II) cánceres colorectales en Francia y otros países europeos, y el *cis*-diaminoglicolato-O,O'-platino(II) (“Nedaplatino”), aprobado en Japón [16, 35].

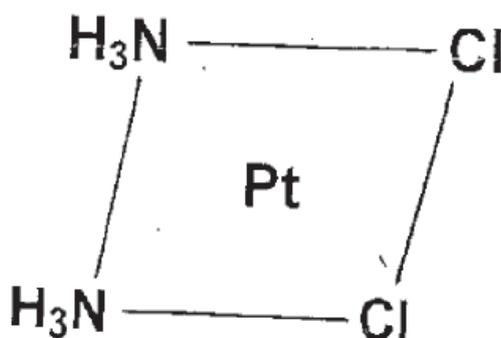


Fig. 1. Estructura del *cis*-diclorodiaminoplatino(II).

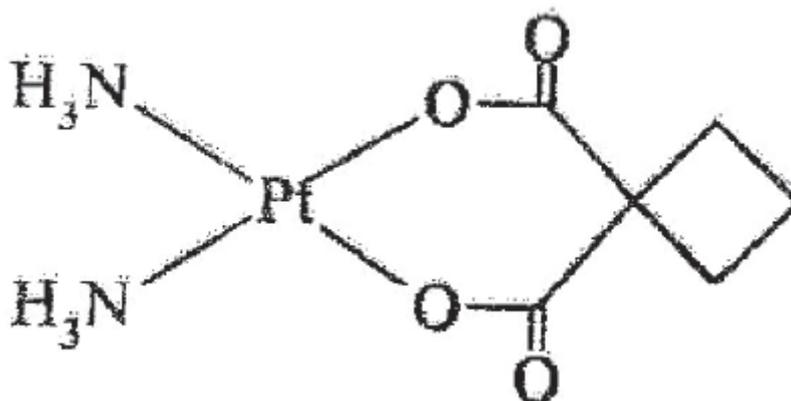


Fig. 2. Estructura del “Carboplatino”. (“Oxalilplatino”), aprobado para el tratamiento de

Más recientemente se ha generado un cierto interés en la posible utilización de complejos de Pt(IV), que al poseer un centro metálico más inerte podrían ayudar a minimizar aún mejor, los efectos tóxicos. Entre éstos, los dos más promisorios son los llamados “Tetraplatino” y JM-216, cuyas estructuras se muestran en la Fig. 4.

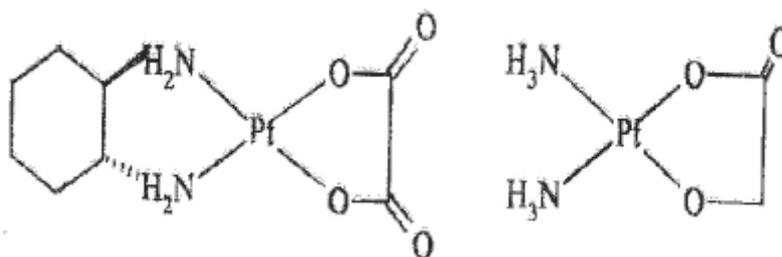
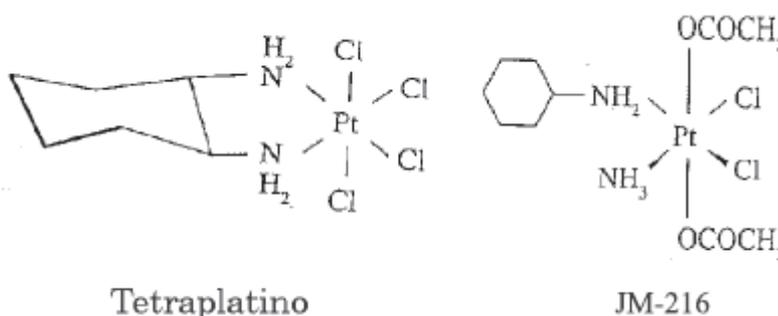


Fig. 3. Estructuras del “Oxalilplatino” (izq.) y “Nedaplatino” (der.)



Tetraplatino

JM-216

Fig. 4. Estructuras del “Tetraplatino” y del JM-216.

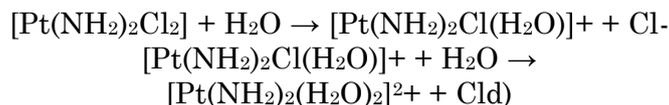
Mucho se ha discutido sobre los posibles mecanismos de acción de éstos fármacos (ver p. ej. [16, 33, 36]). En base a la información existente el mecanismo primario puede ser planteado de la siguiente manera:

a) El *cis*-[Pt(NH₂)₂Cl₂] puede ser transportado sin inconvenientes a través del plasma, ya que la elevada concentración de cloruro que existe en el mismo, reprimirá una eventual labilización de los dos cloro-ligandos del complejo.

b) En cambio, una vez dentro de la célula, donde la concentración de cloruro es mucho menor (del orden de 1/30 de la existente fuera de ella), estos dos ligandos pueden ser reemplazados

con facilidad por nucleófilos tales como el H₂O, el -NH₂ o el S₂⁻. Es decir la sustitución de los dos cloro-ligandos sólo ocurrirá a baja concentración de cloruro, en la zona donde la droga puede comenzar a actuar.

c) En esta sustitución puede darse un reemplazo directo de los cloruros por el o los ligandos que aportan las bases del ADN o bien, previamente, puede ocurrir una serie más compleja de reacciones del tipo:



d) Si se admite esta situación sería el acuo-complejo la especie activa que interactuaría con sitios del ADN, interacción que produce el desplazamiento del agua por otro ligando.

e) Para esta interacción existen varias posibilidades y varios sitios de coordinación posibles: los átomos de oxígeno de los grupos (poli) fosfato cargados negativamente, y/o los átomos de N y O de las bases nucleicas. En la Fig. 5 se muestran algunas posibilidades de interacción del cis-platino con la doble hélice del ADN.

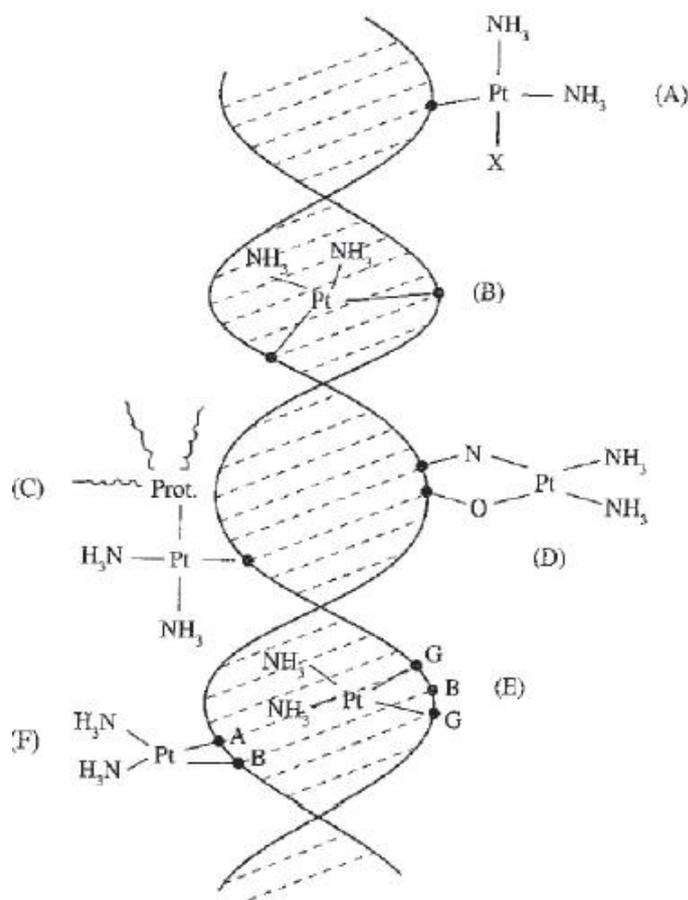


Fig. 5. Representación esquemática de la interacción del cis-platino con el ADN: unión monofuncional (A); unión entre cadenas (B); unión ADN/ proteína (C); unión a N7 y O6 de una guanina (D); unión a N7 de dos guaninas separadas por una tercera base (E); unión a dos bases diferentes (F) (adaptado de [4]).

1.2. Complejos de otros metales de transición

El descubrimiento de la fuerte actividad antitumoral del cis-platino y los éxitos obtenidos con la aplicación de este complejo generaron una explosiva actividad de investigación en la búsqueda de nuevos metalofármacos, y así en menos de diez años el Instituto Nacional del Cáncer de los EEUU de NA llegó a acumular datos sobre más de 11.000 compuestos derivados de 55 metales diferentes [37]. Treinta y cinco de estos elementos presentaron al menos un complejo con actividad antitumoral y en diez de ellos se encontró actividad en más del 10% de los compuestos ensayados [37]. Estos diez elementos se presentan en la Fig. 6.

				Al
				6/77
V				Ga
11/62				16/41
	Ru	Rh		Sn
	20/100	20/20		170/1484
Ta		Pt	Au	Pb
2/14		212/1100	15/95	54/278

Fig. 6. Los diez elementos que presentan mayor número de complejos con actividad antitumoral; X/Y = número de complejos activos/número de complejos ensayados (adaptado de [37]).

Entre los metales de transición más pesados, los más estudiados han sido los complejos de paladio, rutenio, rodio y oro. El paladio es el metal de la segunda serie de transición equivalente al platino y tiene, al igual que éste, la posibilidad de generar una amplia gama de complejos cuadrado planares de configuración electrónica d8. Así, muchos de los complejos bien caracterizados de Pt(II) tienen también sus análogos de Pd(II), aunque la mayoría de ellos presentan escasa o nula actividad biológica. Esto se debe, fundamentalmente, al hecho de que los complejos de Pd(II) son muchos más lábiles que los del Pt(II) [38].

Los estudios en torno a la actividad antitumoral de complejos de rodio tuvieron su origen en la observación de la fuerte actividad antibacteriana de un gran número de complejos de Rh(III) del tipo *trans*-[RhX₂L₄]Y (L = piridina o piridinas sustituidas o dos donores bidentados de N y X = Cl⁻). Con muchos de estos complejos fue posible observar crecimiento filamentosos a dosis subletales, lo que indica interferencia en el proceso de división celular. No obstante, estos complejos no mostraron actividad antitumoral. A partir de estos primeros ensayos se sintetizaron posteriormente diversos complejos octaédricos de Rh(III) con aminoligandos y grupos *cis*-lábiles, tales como *cis*-[Rh(en)₂Cl₂]NO₃, *trans*-[Rh(en)₂Cl₂]NO₃, *trans*-[Rh(NH₃)₃Cl₂(H₂O)]NO₃, *mer*-[Rh(NH₃)₃(NO₃)₃] y *mer*-[Rh(NH₃)₃Cl₃]. Este último (Fig. 7) ha mostrado interesante actividad frente a diversos tumores experimentales y ha sido uno de los complejos metálicos no-platinicos más investigados. Sin embargo, su actividad es inferior a la de la mayoría de los complejos conocidos de platino [38].

Los complejos de rutenio muestran varios aspectos peculiares y sumamente interesantes. En primer lugar, parecen ser más activos frente a las metástasis que frente a los propios tumores primarios [16]. Estos complejos han sido ensayados en forma continuada durante las últimas dos décadas y la gran cantidad de información obtenida ha permitido visualizar algunos aspectos esenciales ligados a los mismos. En primer lugar, esos complejos parecen actuar a través de un mecanismo que se ha denominado genéricamente “activación

por reducción”; es decir, los complejos de Ru(III) se mueven y son transportados libremente por el organismo y al llegar a las células cancerígenas son reducidos a Ru(II), generando una elevada concentración de la especie biológicamente activa en el sitio de acción. Por otra parte, hay crecientes evidencias de que el transporte hacia las células tumorales ocurre a través de la transferrina y, finalmente, el mecanismo de interacción de las especies de Ru(II) con el ADN es diferente al que ocurre con los complejos de Pt(II) [39].

Entre los complejos más interesantes hasta ahora estudiados debemos mencionar los complejos de imidazol que se muestran en la Fig. 8 y que han mostrado un amplio espectro de actividad frente a diversos tumores experimentales. El primero de ellos es particularmente eficiente en el tratamiento de cánceres colorectales [39, 40] y el segundo, conteniendo una molécula de dimetilsulfóxido (DMSO) coordinada por el átomo de azufre, se ha mostrado como particularmente efectivo en la minimización del crecimiento de micro-metástasis, a veces difíciles de detectar, luego de cirugías o radioterapias [40].

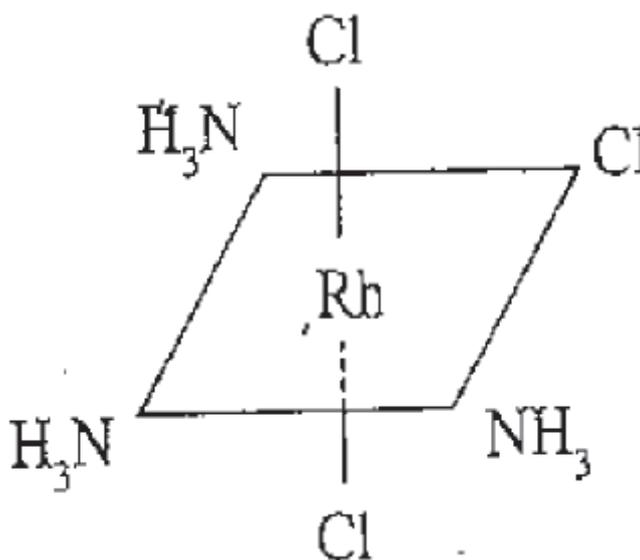


Fig. 7. Estructura del *mer*-[RhIII(NH₃)₃Cl₃].

La actividad antitumoral del dicloruro de titanoceno fue reconocida inicialmente en 1979 y posteriormente también se ha reportado la actividad de varios otros metalocenos [16, 41]. Entre ellos, las especies con Ti y V (Fig. 9) son neutras mientras que algunas otras, conteniendo Mo, Nb y Re son catiónicas [41].

Otro complejo muy interesante de Ti(IV) que ha llamado la atención en años recientes es el llamado budotitano (*cis*-dietoxibis(1-fenilbutano-1,3-dionato)titanio(IV)) [42, 43], cuya estructura se muestra en la Fig. 10, y que fue el primer complejo metálico no-platínico en ser ensayado clínicamente. Este complejo ha mostrado una interesante actividad antitumoral y en particular una notable actividad en el tratamiento de cánceres de colon [16, 42, 43].

Otros metales de transición de los que se han obtenido complejos con variable grado de actividad antitumoral son el cobre, el vanadio y el oro. A este último nos referiremos en la **Secc. 2.** de este artículo. En el caso del Cu(II), el complejo bis(3,5-diisopropilsalicilato)cobre(II) es uno de los que más interesante actividad biológica ha demostrado ya que aparte de

bloquear diverso tipo de cánceres también tiene una fuerte actividad anticonvulsiva y posee propiedades antiinflamatorias y antiulcerosas [44, 45]. También algunos complejos de Cu(II) con tiosemicarbazonas han mostrado actividad antitumoral [44, 46]. En el caso del vanadio, aparte del ya mencionado dicloruro de vanadoceno, se ha encontrado que diversos peroxocomplejos de este metal presentan una interesante actividad antitumoral [47, 48] y se ha sugerido que sería muy valioso profundizar los estudios en torno a estos sistemas, ante todo porque se supone que su mecanismo de acción es marcadamente diferente al de otros metalofármacos antitumorales, habiéndose sugerido que el mismo ocurre a través de la formación de radicales libres y la consecuente actividad de los mismos [48, 49].

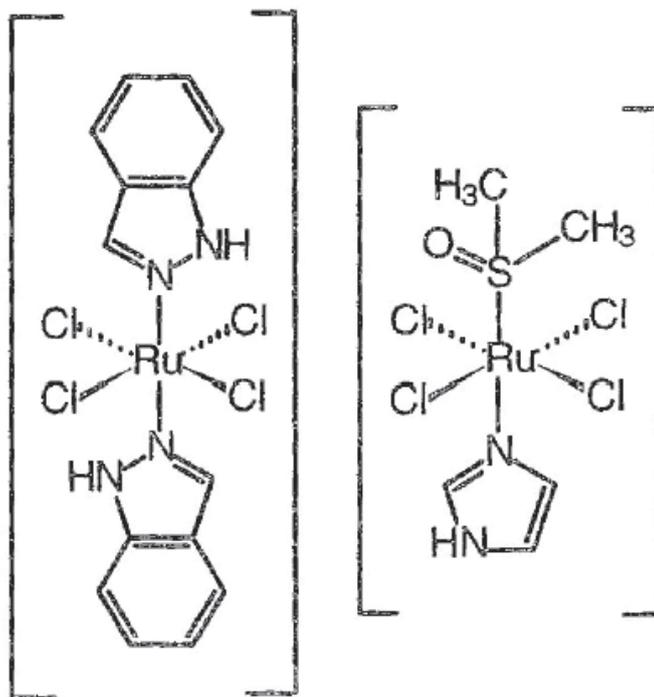


Fig. 8. Estructura del *trans*-[Ru(imidazol)2Cl4]- (izq.) y del *trans*-[Ru(DMSO)(imidazol)Cl4]- (der.).

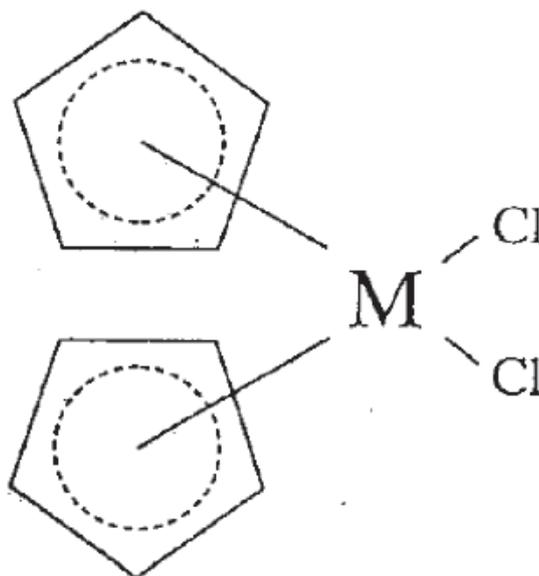


Fig. 9. Estructura de los dicloruros de metalloceno neutros (M = Ti, V).

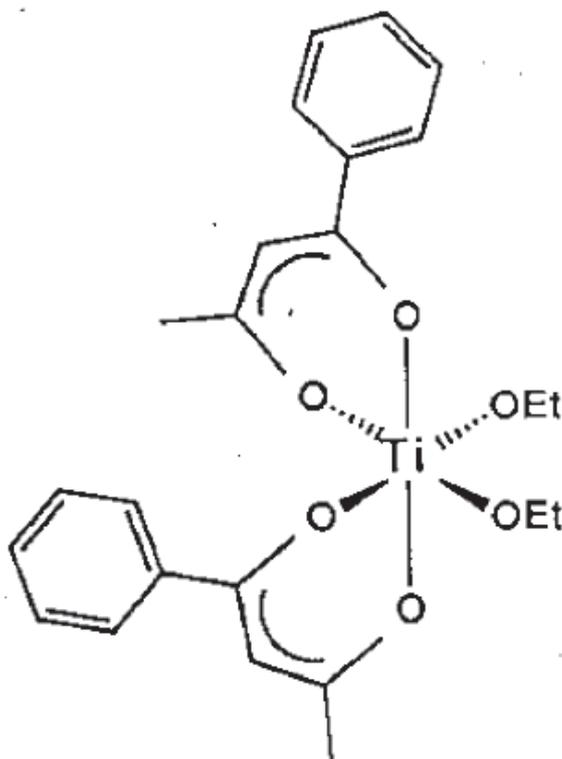


Fig. 10. Estructura del budotitano.

1.3. Complejos de elementos representativos

Entre los complejos derivados de elementos representativos del sistema periódico, los derivados del Ga(III) han resultado particularmente atractivos. Algunas sales simples de este elemento, como el nitrato o el cloruro se venían ensayando desde hace bastante tiempo, mostrando una moderada actividad frente a tumores localizados en tejidos blandos [40, 50, 51]. Actualmente el nitrato de galio ha quedado aprobado solamente para el tratamiento de hipercalcemias derivadas de cuadros tumorales [51, 52].

Desde el punto de vista químico el mayor impedimento para lograr una buena absorción intestinal del Ga(III) es su tendencia a la hidrólisis y por este motivo se inició la búsqueda de complejantes adecuados para estabilizar al catión y, simultáneamente facilitar la permeación de membranas. Esto llevó a la preparación y caracterización de diversos complejos de coordinación del galio. Dos de ellos, el *tris*(8-hidroxiquinolinato)galio(III), corrientemente denominado KP 46, y el *tris*(maltolato)galio(III), cuyas estructuras se muestran en la Fig. 11, ya han entrado en la etapa de evaluación clínica [50-53]. Ambos complejos mostraron una elevada biodisponibilidad en modelos animales, cuando se los administra oralmente y presentan *in vitro* una actividad antitumoral muy superior a la de las sales simples de Ga(III). En la fase I de estudios clínicos estos complejos mostraron muy baja toxicidad y el KP 46 muestra una cierta actividad en el caso de carcinomas renales. Este tipo de carcinomas generalmente son fuertemente quimio-resistentes, lo que hacen sumamente atractivo a este complejo para el eventual tratamiento de este tipo de cánceres [51, 52].

Como puede verse de la Fig. 6 ha habido también una gran actividad en torno a compuestos de estaño y plomo. Los estudios incluyeron desde sales simples a compuestos organometálicos de diverso grado de complejidad o aductos moleculares del tipo $[R_2SnX_2L]$ con R = metilo, etilo, n-propilo, etc., X = ion haluro o SCN⁻ y L = donador de O ó N, como por

ejemplo $[\text{Et}_2\text{SnCl}_2(\text{oPhen})]$ [38]. Sin embargo, y a pesar de la enorme cantidad de compuestos de estos dos elementos que han sido preparados y ensayados, su impacto ha sido relativamente escaso y gradualmente han ido perdiendo interés [54, 55].

Un comentario especial merecen aquí diversos estudios realizados con compuestos de germanio. Uno de estos compuestos en especial, el llamado spirogermanio, sigue manteniendo un cierto interés. Desde el punto de vista químico este compuesto (8,8-dietil-2-[3-(N-dimetilamino)-propil]-2-aza-8-germaspiro[4,5]decano), es una clase de azaspirano conteniendo un átomo de N unido a un grupo sustituyente propil-dimetilamino, como se muestra en la Fig. 12. Estudios preliminares de laboratorio, *in vitro* e *in vivo*, así como una serie de estudios toxicológicos sugirieron rápidamente que este compuesto podría ser muy útil como agente antitumoral y de esta manera el spirogermanio se transformó en el primer compuesto organo-germánico en entrar en la etapa de experimentación clínica [55, 56]. Los ensayos clínicos en la fase I mostraron, en general, una buena tolerancia a la droga, con baja o moderada toxicidad. En la fase II de ensayos clínicos se investigó una amplia variedad de tumores (carcinoma de ovario, carcinomas renales y colorectales, cánceres de mama y diferentes tipos de linfomas y melanomas) [55-57]. En general estos estudios mostraron una baja o modesta actividad antitumoral acompañada, a veces, con signos de toxicidad. Independientemente de estos resultados, el hecho de que la droga es bien tolerada y no presenta síntomas de mielotoxicidad y toxicidad renal sugieren que el spirogermanio debería seguir siendo investigado, bien como droga única o tal vez en combinación con otros agentes quimio-terapéuticos [55]. Otros estudios complementarios con esta droga han demostrado que también posee una cierta actividad antimalárica y anti-artrítica [56].

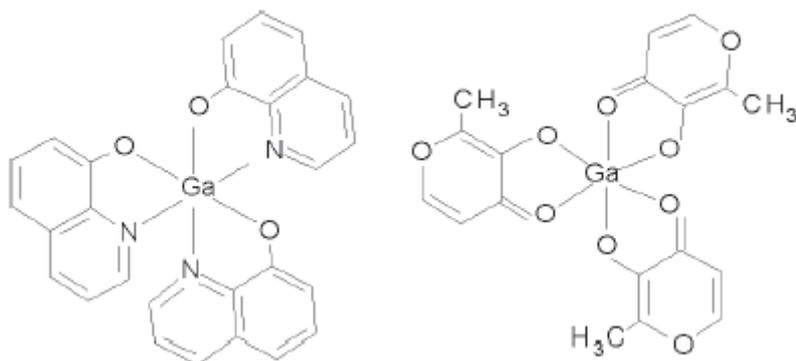


Fig. 11. Estructuras del *tris* (8-hidroxiquinolinato) galio(III) (izq.) y del *tris* (maltolato) galio(III) (der.). Fig. 12. Estructura del spirogermanio.

2. Metalofármacos con actividad antiartrítica

Como consecuencia de los trabajos de Koch con compuestos de oro para el tratamiento de la tuberculosis, estos complejos fueron ensayados también para el tratamiento de otras afecciones demostrándose muy rápidamente que algunas de ellos resultaban muy eficientes para el tratamiento de cuadros de artritis reumatoideas. Las farmacoterapias basadas en compuestos de oro reciben habitualmente el nombre de *crisoterapias* y alcanzaron una espectacular difusión a partir de la década 1925-35 [58].

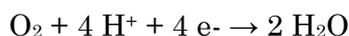
La mayoría de las drogas utilizadas inicialmente eran tio-complejos de Au(I), algunos de los cuales se muestran en la Fig. 13. Estos complejos tienen todos una relación Au(I) : ligando próxima a 1:1 y son poliméricos, generando estructuras en forma de cadenas o

anillos, puenteadas por uniones -S-Au-S- lineales [16]. A estos compuestos debemos agregar también el sulfuro de oro(I) coloidal, comercializado con el nombre de *Sulfuro de Aurol* y la sal sódica del complejo bis-tiosulfatoaurato(I), $\text{Na}_3[\text{Au}(\text{S}_2\text{O}_3)_2]$, conocida como *Sanacrisina* o *Aurotion* [58]. Estas drogas son muy efectivas para el tratamiento de cuadros de artritis, sobre todo para casos muy agudos pero tienen la gran desventaja de que tienen que ser aplicadas por vía intramuscular en forma de suspensiones oleosas lo que las hace dolorosas y además dificulta el control de posibles efectos tóxicos colaterales. Estos fueron los motivos que indujeron a la búsqueda de nuevos fármacos de este tipo que pudieran ser administrados oralmente. Los complejos de Au(I) derivados de fosfinas parecieron una opción razonable, ya que son compuestos muy estables, fáciles de sintetizar y habitualmente solubles en agua. Entre todos los compuestos de este tipo que se han sintetizado y ensayado surgió un complejo nuevo particularmente activo e interesante. Se trata del 2,3,4,6-tetraacetato de 1-tio- β -D-glucopiranosato de trietilfosfina oro(I), conocido comúnmente como *Auranofina* o *Ridaura* (Fig. 14) que pertenece a una clase de compuestos que son alquifosfinas de Au(I) derivadas de glucopiranosidos.

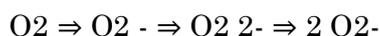
La *Auranofina* ha sido ya ensayada ampliamente y ha mostrado ser altamente efectiva por administración oral y la concentración de oro determinada en suero luego de su aplicación indica una muy buena y efectiva absorción de la droga [58-60]. Este complejo ha demostrado también poseer una elevada citotoxicidad frente a diversas células tumorales en cultivo [16, 61]. Por otra parte, muchas veces se ha tratado de aprovechar la analogía entre Pt(II) y Au(III), ambos de configuración electrónica d^8 , y con facilidad para generar especies cuadrado-planares, pero en el caso del oro hasta ahora no han sido reportados complejos con actividad antitumoral importante. Aparte de los complejos de oro, el otro metal cuyos complejos tienen una reconocida actividad antiinflamatoria y antiartítica es el cobre. Así, una gran cantidad de compuestos de este metal han sido preparados y evaluados en años recientes [44, 62]. Entre los más estudiados podemos mencionar el acetato, antranilato y salicilato de Cu(II), así como también los complejos de Cu(II) derivados de la aspirina, el ácido 3,5-diisopropilsalicílico y de diversos aminoácidos. Por otra parte, en la década 1940-50 se utilizaron con bastante éxito compuestos de cobre comercializados bajo los nombres de *Cupralene* (3-(N-alilcuprotiocarbamido)benzoato sódico), *Alcuprin* ((3-(N-alilcuprotiocarbamido) benzoato sódico) y *Dicuprene* (sal de dietilamonio de la bis(8-hidroxiquinolina-5,7 disulfonato) cuprato), así como el *Permalón*, una mezcla de cobre-salicilato de estructura desconocida. Pero el uso de estas drogas se ha ido dejando de lado en los últimos años [44].

3. Metalofármacos con actividad tipo SOD

Durante la utilización del O_2 por parte de los seres vivos, el oxígeno tiende a reducirse a agua, mediante un proceso redox que involucra la utilización de cuatro electrones:



Sin embargo, muchas veces esta reducción resulta incompleta, generándose entonces iones superóxido o agua oxigenada:



Dado que estas especies intermedias son sumamente reactivas y tóxicas, los organismos han diseñado sistemas enzimáticos capaces de eliminarlas [4]. La destrucción del agua oxigenada involucra habitualmente a las catalasas o peroxidasas, mientras que para la degradación del superóxido se utiliza habitualmente las superóxido-dismutasas (SOD).

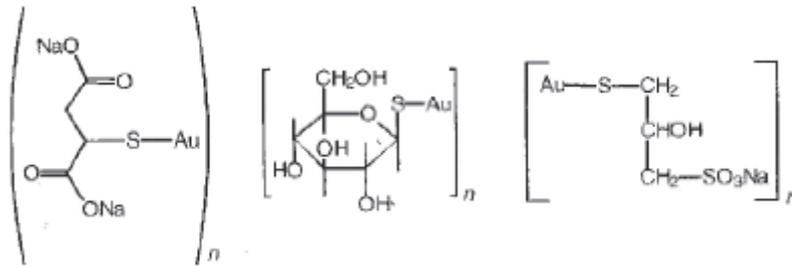


Fig. 13. Estructura de algunos de los complejos de Au(I) utilizados en las crisoterapias. De izquierda a derecha: aurotiomalato de sodio (*Miocrisina*), aurotioglucosa (*Solganol*), sal sódica del sulfonato de aurotiopropanol (*Alocrisina*).

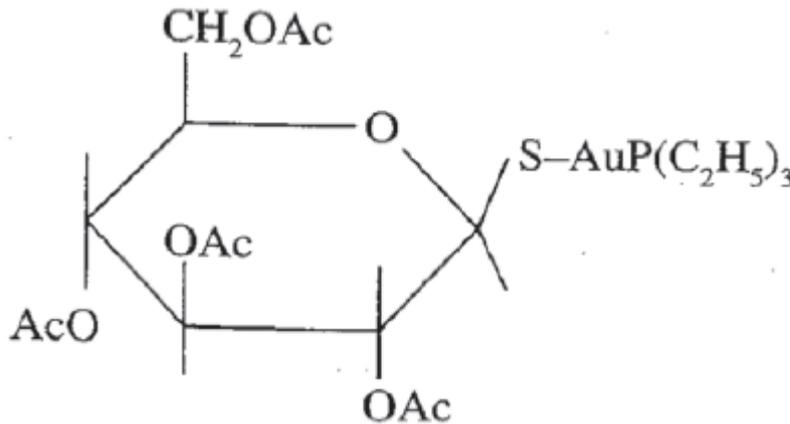


Fig. 14. Estructura de la *Auranofina*.

La SOD dependiente de Cu/Zn se encuentra en el citoplasma, mientras que una SOD dependiente de Mn se localiza habitualmente en las mitocondrias [4, 16, 63]. Sin embargo, la posibilidad utilizar directamente SOD con fines terapéuticos se ve muy limitada por su muy corta vida-media plasmática y su incapacidad para atravesar membranas [16]. Esta es la razón por la cual el diseño de complejos pequeños con actividad tipo SOD ha adquirido un importante interés farmacológico [16, 63, 64].

En años recientes se han sintetizado algunos complejos de manganeso y de hierro cuya actividad SOD aparece como muy promisorio. Entre ellos, varios complejos de Mn(II) o Mn(III) con ligandos porfirínicos o macrocíclicos [16, 63]. Entre todos ellos el complejo MnIIdicloro-(1,4,7,10,13-pentaazaciclopentadecano)([15] anaN5) (Fig. 15) aparece como particularmente atractivo habiendo demostrado un amplio potencial de posibilidades frente a la acumulación de superóxido, generado en diversas condiciones de estrés oxidativo, en sistemas experimentales basados en modelos animales relacionados a desórdenes que aparecen en seres humanos [16, 63].

4. Metalofármacos con actividad insulino-mimética

Es conocido el hecho de que la diabetes es una de las enfermedades más ampliamente difundidas en todo el mundo. La misma se caracteriza por una falta relativa o absoluta de insulina y/o algún tipo de resistencia a la misma. En estos casos se ve impedida la incorporación de glucosa a los tejidos periféricos, tales como músculo esquelético y tejido adiposo, ya que se trata de un proceso insulino-dependiente. También la tolerancia a la glucosa, definida en términos de la respuesta a una dosis de glucosa administrada oralmente [65], aparece usualmente deteriorada. Generalmente, la diabetes mellitus en humanos puede

ser categorizada como de tipo I o de tipo II. El tipo I es insulino-dependiente, mientras que el tipo II (que dispone de insulina pero los tejidos periféricos son resistentes a su acción) se clasifica como no dependiente de insulina [48]. De todas formas, ambos tipos requieren administración exógena de insulina.

Como ocurre con muchas otras proteínas, la insulina no queda intacta cuando se la absorbe oralmente, de manera que se debe administrar parenteralmente. De allí deriva, indudablemente, el interés que han despertado los compuestos insulino-miméticos de vanadio, que al poder ser administrados oralmente vendrían a generar un avance fundamental y significativo respecto a las terapias actualmente disponibles.

En este contexto, es interesante de mencionar que ya a fines del siglo XIX se descubrió que el vanadato de sodio mejoraba los cuadros diabéticos en humanos [66, 67], pero recién durante los últimos treinta años quedó claramente establecido que diferentes especies de vanadio(V) y vanadio(IV) o compuestos de coordinación de los mismos presentan actividad insulino-mimética o antidiabética, tanto *in vitro* como *in vivo* [67, 68].

En las primeras experiencias realizadas con ratas en las que se inducía diabetes por administración de estreptozotocina (STZ) así como con otras espontáneamente diabéticas, demostraron una buena respuesta a tratamientos orales con soluciones acuosas de sulfato de vanadilo (IV) o de vanadatos (V). Estos estudios mostraron también que si bien, en algunos casos, no se obtenía la remisión total del cuadro, se aumentaba marcadamente la tolerancia a la glucosa y se disminuían los niveles de colesterol y triglicéridos en plasma [48, 66-68].

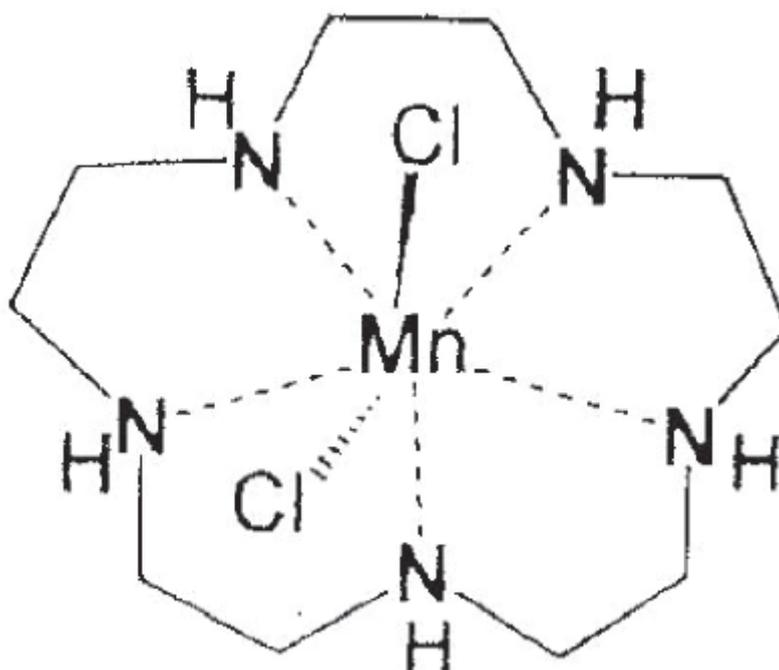


Fig. 15. Estructura del $Mn^{II}([15]anaN\ 5)Cl_2$.

Estos primeros éxitos llevaron a la búsqueda y al diseño de nuevos compuestos que tuvieran otro tipo de ventajas y que, eventualmente pudieran utilizarse en el tratamiento de cuadros diabéticos humanos. Se apuntó, ante todo, a sistemas que mostraran buena lipofilicidad y/o absorción lenta por difusión pasiva. Inicialmente se estudiaron diversos peroxovanadatos, los que fueron rápidamente reemplazados por diferentes quelantes orgánicos como derivados de la picolina, la cisteína, polialcoholes, semicarbazonas, etc. [48, 66-69]. Entre

todos ellos surgió bien pronto el *bis*(maltolato)oxovanadio(IV) (Fig. 16) como un sistema particularmente atractivo y efectivo. Este complejo resultó ser unas tres veces más efectivo que el que el sulfato de vanadilo (IV), normalizando rápidamente los niveles de glucosa en todos los modelos animales de diabetes ensayados y también el metabolismo lipídico y presenta bajos niveles de toxicidad pudiendo ser administrado oralmente con el agua. [67, 68].

Un análogo de este complejo, el *bis* (etilmaltolato) oxovanadio(IV), ya ha superado exitosamente los primeros ensayos clínicos en humanos (Fase I y Fase IIa), mostrando resultados sumamente promisorios [67, 68, 70] y abriendo interesantes perspectivas para la futura utilización de este tipo de complejos en la práctica médica.

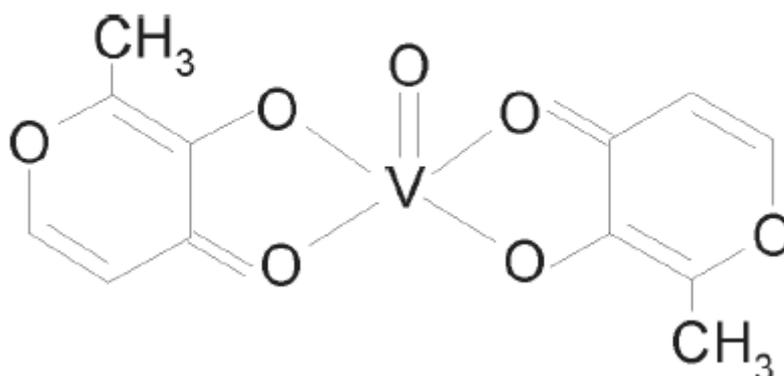


Fig. 16. Estructura del *bis* (maltolato) oxovanadio (IV).

En otro orden de cosas, resulta interesante de mencionar que en 1980 se reportó que el Zn(II) también presenta algún tipo de actividad insulino-mimética [71]. Esto llevó, posteriormente, a una intensa investigación de complejos de este metal, fundamentalmente en Japón, y varios de ellos mostraron poseer una buena biodisponibilidad, baja toxicidad y una buena actividad en la normalización de niveles de glucosa en animales experimentales [66, 72], lo que también abre algunas perspectivas de interés para los complejos de este elemento.

En el contexto que estamos discutiendo en esta sección también debemos mencionar que reiteradamente se ha planteado la hipótesis de que también el cromo podría participar en la potenciación de la acción de la insulina y en la normalización de los niveles de glucosa, en forma de uno o más complejos de Cr(III) denominados genéricamente “factor de tolerancia a la glucosa” [4, 73, 74]. Diversos han sido los complejos de Cr(III) ensayados para simular la actividad y acción de este factor, entre otros complejos con ácido nicotínico y los amino ácidos glicina, cisteína y ácido glutámico (los constituyentes del importante tripéptido glutatión) [28, 74]. Sin embargo, el complejo *tris*(2-carboxipiridina)cromo(III), usualmente llamado picolinato de cromo (Fig. 17) se ha constituido en la actualidad en el agente terapéutico conteniendo cromo más ampliamente comercializado y utilizado a nivel mundial. Se lo está utilizando como suplemento dietario en tratamientos de obesidad, para el mejoramiento de la calidad muscular y en los tratamientos de diabetes mellitus de tipo II [75]. Aunque en años recientes se ha comenzado a llamar la atención en torno a algunos efectos adversos, aparentemente relacionados a la utilización de dosis elevadas del mismo [28], este compuesto sigue siendo uno de los metalofármacos más difundidos y comercializados.

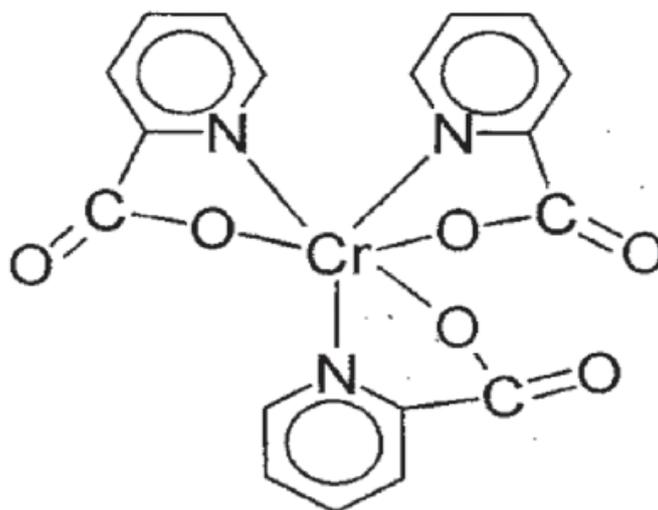


Fig. 17. Estructura del *tris* (picolinato) cromo (III).

5. Metalofármacos antibacterianos, antivirales y antiparasitarios

Sin lugar a dudas, uno de los logros más valiosos e importantes de la quimioterapia es la de haber logrado la eliminación prácticamente total, de enfermedades bacterianas fatales, tales como las neumonías, la tuberculosis y las infecciones originadas en procesos post-operatorios.

Esto se ha logrado, fundamentalmente, luego del descubrimiento y aplicación de las sulfonamidas, las penicilinas y las tetraciclinas. Pero no debe olvidarse, también en este contexto, los fármacos puramente inorgánicos. Históricamente, el uso de estas drogas se inicia con los intentos de emplear sales de mercurio como antibacterianos (Koch, 1881) y la ya mencionada aplicación de complejos de Au(I), para el tratamiento de la tuberculosis (Koch, 1890), así como con la introducción del Salvarsan (Ehrlich, 1912) para el tratamiento de la sífilis. De todas formas, debe recordarse que en realidad la utilización de compuestos sencillos de mercurio se inicia mucho antes y los mismos aparecen mencionadas, por ejemplo, ya en escritos árabes del siglo X y también fueron utilizados en forma continuada durante toda la Edad Media, sin olvidar su utilización para el tratamiento de la sífilis, cuando esta enfermedad alcanzó proporciones epidémicas en la Europa del siglo XVI [4, 19].

Los mercuriales utilizados en la antigüedad incluyeron el cloruro, yoduro, sulfuro, cianuro óxido y sulfuro; a partir de 1919 se introdujo también el mercurocromo. Esta droga, junto con otro derivado similar, el mertiolate, constituyen dos buenos ejemplos de compuestos de mercurio con propiedades antisépticas suaves y que han alcanzado amplia y continuada difusión en el tratamiento de heridas e infecciones de la piel [4,19].

También algunos compuestos de plata han encontrado interesantes aplicaciones farmacológicas, comenzando por la introducción del nitrato de plata en 1884, para el tratamiento de las cegueras infantiles (*ophtalmia neonatorum*) que significó en su momento un gran avance médico a un problema extremadamente serio.

Dentro de la moderna farmacología inorgánica, el complejo de plata con la sulfadiazina (Fig. 18) ocupa un lugar prominente y muy particular. Se trata de un complejo polimérico, en el cual cada ion Ag(I) tiene un entorno aproximadamente tetraédrico, AgN_3O , originado en la interacción con tres moléculas de ligando y generando también enlaces Ag---Ag muy cortos y fuertes. Estas peculiaridades estructurales hacen que el complejo sea muy

insoluble, ocasionando una liberación extremadamente lenta de la Ag(I), lo que favorece su acción. El complejo se utiliza en forma de cremas para el tratamiento de heridas en el caso de quemaduras graves, en las cuales la infección por *Pseudomonas putida* puede ser fatal [4, 19].

En lo que hace a sistemas antivirales, existen aún muy pocos estudios sistemáticos en torno a la acción específica de complejos metálicos, aunque hay una buena cantidad de estudios con complejos metálicos derivados de la 1,10- fenantrolina, o de amino complejos de paladio y platino. Por otra parte, una cierta cantidad de agentes quelantes ha demostrado claramente poseer este tipo de actividad. Uno de los más interesantes parece ser la sal sódica del ácido fosfonoacético, y que aparece como un agente capaz de interferir exitosamente en la replicación del DNA viral [19].

Sin embargo, uno de los aspectos más novedosos e interesantes dentro de este campo ha sido el reconocimiento de la actividad antiviral de diversos polioxometalatos, tema al que nos referiremos más detenidamente en la próxima sección.

En años recientes ha surgido también un cierto interés en la posible aplicación de metalofármacos al tratamiento de algunas enfermedades tropicales graves como las tripanosomiasis, la malaria o la leishmaniasis que afectan a millones de personas, sobre todo en países subdesarrollados o en vías de desarrollo [19, 76, 77, 78]. Básicamente, la posible utilización de metalofármacos en este campo está basada en las siguientes estrategias [78, 79]:

- Inclusión de un centro metálico en una droga antiparasitaria de actividad reconocida para aumentar su actividad o mejorar sus mecanismos de acción.
- Utilización de compuestos antiparasitarios como agentes complejantes de metales, para superar mecanismos de resistencia.
- Formación de complejos metálicos con ligandos que poseen propiedades intercalantes en el ADN.
- Estudio de complejos metálicos con ligandos no-bioactivos para ensayarlos como posibles inhibidores o bloqueantes de enzimas específicas del parásito.

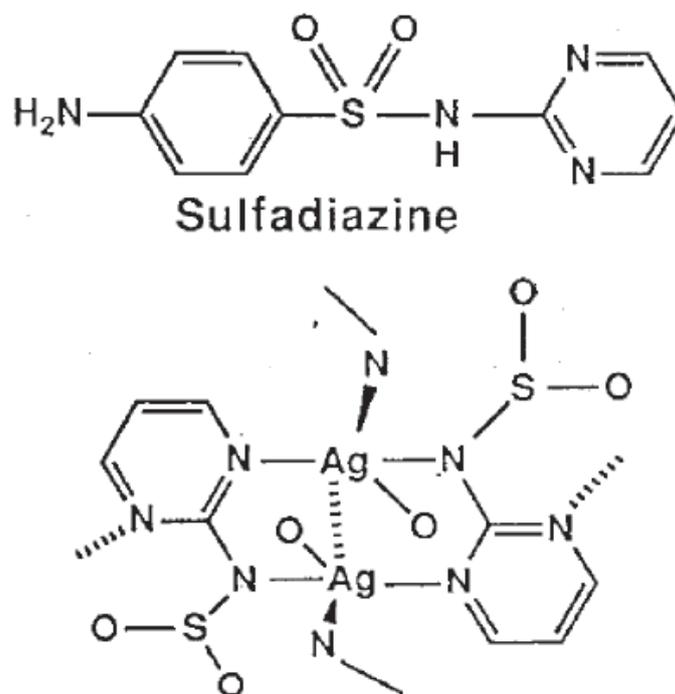


Fig. 18. Estructura de la sulfadiazina y de su complejo de Ag(I).

Debido al reconocimiento de algunas similitudes bioquímicas entre los tripanosomas y las células tumorales, en términos metabólicos y de ausencia de enzimas protectoras tales como catalasas y peroxidasas, los primeros estudios estuvieron centrados en la utilización de agentes antitumorales como tripanicidas, pasándose posteriormente a la utilización de complejos metálicos de algunos inhibidores de la biosíntesis de esteroides como el ketokonazol o el clotrimetazol. En particular, los complejos de rutenio de estos sistemas han dado algunos resultados sumamente interesantes y promisorios [76, 77].

En el caso de la malaria, la utilización quinina, cloroquina y otras drogas similares ha resultado ser exitosa en el control de esa enfermedad. No obstante, estas drogas han ido perdiendo efectividad debido a la resistencia desarrollada por los parásitos, la que es particularmente severa en Sudamérica y en algunas regiones del Sudeste asiático [76]. De esta manera la potenciación de algunas de estas drogas a través de la formación de complejos metálicos es otra área de gran interés actual. Y, en este contexto algunos complejos de rutenio, rodio y oro de la cloroquina ya han demostrado una muy buena actividad en diversos estudios *in vitro* [76, 77].

En el tratamiento de las leishmaniasis, habitualmente se vienen utilizando algunos compuestos antimoniales (que de por sí constituyen ejemplos clásicos de metalofármacos) pero que, de todas maneras, no son totalmente eficaces y seguros [76, 77, 80]. Dado que frente a algunas de estas drogas varias especies de *Leishmania* han comenzado a desarrollar resistencia, urge también en este campo encontrar nuevas drogas para generar terapias alternativas, habiéndose obtenido primeros resultados de interés con diversos complejos de platino, iridio, rodio y cobre [76-78] y asimismo se han hecho algunas propuestas muy atractivas con diversos complejos de vanadio [78].

6. Polioxometalatos

Los polioxometalatos son cúmulos metal-oxígeno aniónicos que habitualmente involucran a los primeros metales de las tres serie de transición. Más específicamente, son agregados oligoméricos de cationes metálicos (usualmente especies de configuración electrónica d^0 , como V(V), Nb(V), Ta(V), Mo(VI) y W(VI)) puenteados por aniones óxido que se generan por procesos de auto-ensamblado [81, 82].

Básicamente existen dos familias de polioxometalatos, los isopolianiones o isopolioxometalatos, que contienen como constituyentes sólo los cationes metálicos d^0 y los aniones óxido, y los heteropolianiones o heteropolioxometalatos que contienen uno o más “heteroátomos” de los grupos de elementos p, d, o f adicionales a los otros iones. Estos “heteroátomos” pueden ubicarse en el interior del cúmulo o en su superficie siendo, respectivamente, inaccesibles o accesibles a solventes. Más de la mitad de los elementos del sistema periódico pueden funcionar como “heteroátomos” en estos sistemas, lo que los hace extremadamente variados y complejos.

Una de las estructuras más comunes para este tipo de polioxoaniones es la llamada “estructura de Keggin”, esquematizada en la Fig. 19. En ella existen unidades de tres octaedros MO_6 que comparten aristas y cuatro de esas unidades se agrupan compartiendo vértices entre ellos, para generar la estructura $[M_{12}O_{40}]^{n-}$. Como se ve en la Fig. 19, existe una cavidad en el centro de la estructura la que tiene dimensiones adecuadas como para alojar en su interior átomos relativamente pequeños tales como P(V), Si(IV), Ti(IV), As(V), etc., los que adquieren en esos sitios coordinación tetraédrica de oxígenos. La incorporación de estos “heteroátomos” (X) genera una estequiometría de tipo $[XM_{12}O_{40}]^{m-}$.

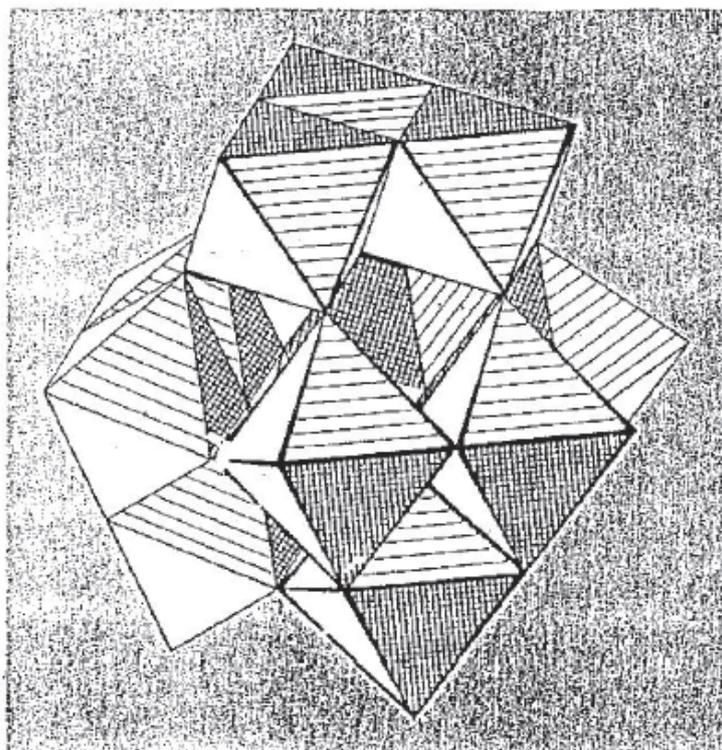


Fig. 19. Esquema de la estructura tipo Keggin.

Se conocen muchos otros sistemas diferentes, constituidos por otro tipo de agrupamientos de octaedros y reemplazo de heteroátomo. Entre los más importantes debemos mencionar a los sistemas que adoptan la llamada “estructura de Anderson” de tipo $[XM_6O_{24}]^{n-}$, en la que seis octaedros MO_6 forman un anillo planar compartiendo aristas, quedando el heteroátomo X, coordinado también octaédricamente, en el centro del anillo, o los de fórmula $[X_2M_{18}O_{62}]^{n-}$ (“estructura de Dawson”) con un ordenamiento mucho más complicado [81].

Desde el punto de vista médico y farmacológico este tipo de compuestos han comenzado a despertar un cierto interés en años recientes ya que varios de ellos han demostrado poseer actividad antiviral y antitumoral, lo que ha incrementado notablemente los estudios en torno a ellos en estos nuevos contextos [83, 84].

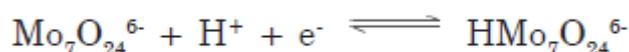
Una primera experiencia biológica interesante, sobre la actividad citostática de este tipo de sistemas fue realizada ya en 1975 por Schönfeld y Glemser [85, 86]. Basándose en la idea de que las células cancerosas suelen tener un pH más ácido que las normales sugirieron que en esos medio ácidos podría llegar a generarse una polimerización localizada de MoO_4^{2-} o WO_4^{2-} que llevara finalmente a la formación de fósforoheteropolioxometalatos. De esta forma tal vez podría interferirse localmente en el metabolismo del fósforo en las células cancerosas y así inhibir el crecimiento de las mismas. Algunos ensayos realizados en torno a esta idea demostraron que el efecto citostático depende claramente del valor de pH. A pH constante, el efecto depende de la concentración de molibdato o tungstato, mientras que a concentración aniónica constante, el efecto se magnifica al disminuir el pH.

En la misma época en que se realizaron los ensayos arriba comentados, investigadores franceses demostraron la actividad antiviral *in vitro* de diversos 12-silicotungstatos, $[SiW_{12}O_{40}]^{4-}$, aunque no pudieron detectar ese tipo de actividad *in vivo*. En el marco de estos estudios, se encontró un polioxometalato con importante actividad biológica, el

[NaSb₉W₂₁O₈₆]¹⁸⁻, corrientemente llamado HPA-23 y habitualmente utilizado en la forma de una sal sódica amónica de composición (NH₄)₁₇Na[NaSb₉W₂₁O₈₆]·nH₂O [83]. Se trata de un sistema relativamente complejo, constituido por fragmentos de la estructura tipo Keggin y que generan un compuesto de tipo “criptato” con el ion Na⁺ en el interior de la cripta [87]. Debido a la excelente actividad *in vitro* que este compuesto mostró frente a una gran variedad de sistemas virales, se sugirió que podría ser un agente efectivo contra el virus de inmunodeficiencia humana, el agente generador del SIDA. Sin embargo los resultados de los ensayos clínicos no fueron demasiado promisorios, lo que unido a una marcada toxicidad renal y hepática del HPA-23, desaconsejaron rápidamente su utilización y llevaron a diversos grupos de investigación a la búsqueda de nuevos polioxometalatos menos tóxicos y con propiedades que los hicieran efectivos como agentes antivirales frente al HIV [83].

No obstante, y a pesar de haberse preparado y ensayado centenares de compuestos de este tipo [83, 88], hasta el presente parece no haberse logrado resultados que permitan presentar a alguno de ellos como agente realmente promisorio en la lucha contra el SIDA. De todas formas, estos estudios han permitido ir avanzando en el mejor conocimiento de la selectividad, toxicidad y eficiencia antiviral de muchos de estos interesantes compuestos [88].

Otro aspecto de la actividad biológica de los polioxometalatos que ha sido reiteradamente explorada es su posible actividad antitumoral [84,86]. Yamase y colaboradores fueron los primeros en demostrar una potente actividad antitumoral en polioxomolibdatos con estructura tipo Anderson y de algunos heptamolibdatos. [84]. En particular, el anión Mo₇O₂₄⁶⁻ en forma de su sal de isopropilamonio, (NH₃Pri)₆[Mo₇O₂₄]·3H₂O mostró una notable actividad antitumoral frente a diferentes tumores experimentales humanos. Se ha sugerido que la actividad de este polioxometalato se debería a un proceso redox cíclico del tipo:



que tendría lugar en la célula una vez fijado el polianión. Esto implicaría que la interacción molecular entre el Mo₇O₂₄⁶⁻ y las células tumorales produce, por activación térmica, una transferencia de carga ligando-metal, O → Mo, similar a la que ocurre en la conocida fotorreducción del heptamolibdato y parece ser que la actividad se origina en la especie reducida HMo₇O₂₄⁶⁻ generada continuamente a través del ciclo redox mencionado [86].

En años recientes se ha ensayado también la actividad antitumoral *in vitro* de diversos polioxotungstatos, habiendo logrado establecerse algunas correlaciones de interés entre su actividad biológica y algunas de sus propiedades fisicoquímicas fundamentales, tales como el potencial redox [84].

Teniendo en cuenta el hecho de que diversos compuestos de vanadio han demostrado poseer una excelente actividad insulino-mimética discutida en la Secc. 4 de este artículo, las similitudes entre vanadatos, molibdatos y tungstatos sugirieron que tal vez también oxo- y polioxoaniones derivados de molibdeno y wolframio podrían presentar una actividad similar [84, 89]. Primeros ensayos realizados en este contexto mostraron que tanto el molibdato como el tungstato producían efectos similares al vanadato en el metabolismo de la glucosa hepática [89] y estudios posteriores mostraron algunos efectos interesantes especialmente por parte del tungstato [84]. Respecto a estos estudios se ha mencionado que prácticamente no existe información acerca de la potencial toxicidad celular del WO₄²⁻ y que este aspecto debería ser investigado en detalle y cuidadosamente antes de seguir avanzando en la utilización de este y otros oxoaniones del tungsteno con fines terapéuticos [90].

Para terminar, resulta interesante mencionar que en años recientes se ha sugerido también la utilización de fullerenos funcionalizados; es decir, fullerenos exoédricos en los cuales quedan ubicados diversos sustituyentes químicos (por ejemplo grupos alcohol) que ayudan a generar especies solubles [91, 92], como posibles agentes antivirales y antibacterianos, incluso con posible actividad anti-HIV [92, 93].

7. Complejos de Bi(III) con actividad antiulcerosa

Diversas sales y compuestos simples de bismuto (III) se han venido utilizando en medicina y farmacología durante más de doscientos años para el tratamiento de variadas afecciones y desórdenes [16, 21, 94, 95]. El interés en torno a algunos de estos compuestos ha renacido notablemente en años recientes, fundamentalmente en relación a sus muy positivos efectos en el tratamiento de ciertos desórdenes gástricos.

Las gastritis y las úlceras pépticas constituyen en la actualidad uno de los mayores problemas de salud humana a nivel mundial. En el pasado se pensaba que estos cuadros se generaban por la acidez estomacal, situaciones de estrés o comidas muy picantes, entre otros factores y debían ser tratados con drogas capaces de bloquear la producción de acidez. Sin embargo, estos tratamientos tradicionales proveen sólo soluciones breves y temporarias. Un cambio importante en la situación se generó a partir del reconocimiento de que las gastritis y las úlceras se originan por acción de una bacteria, denominada actualmente *Helicobacter pylori*. De tal manera, cuando los desórdenes gástricos son causados por esta bacteria, pueden erradicarse permanentemente utilizando terapias antibacterianas, contexto en el cual varios fármacos a base de Bi(III) han demostrado una notable actividad. Por el descubrimiento que relaciona a las úlceras gástricas y a las gastritis con la actividad del *H. pylori*, dos médicos australianos, R. Warren y B. Marshall, recibieron en 2005 el Premio Nobel de Medicina [96].

El fármaco a base de Bi(III) más difundido en la actualidad es el llamado subcitrato de bismuto coloidal (comúnmente denominado *CBS = colloidal bismuth subcitrate*) que se comercializa en varios países bajo diversas marcas registradas. Este compuesto posee un efecto antibacteriano directo sobre el *H. pylori* y las propiedades químicas generales del *CBS* parecen contribuir adicionalmente a su acción antiulcerosa: la solución coloidal es precipitada en el medio ácido que predomina en el estómago en forma de una mezcla de cloruro de bismuto y citrato de bismuto, estimándose que un 90% de esta precipitación ocurre en los cráteres ulcerosos del paciente mientras que el tejido sano normal prácticamente no es afectado [94]. La capa protectora así generada ayuda a prevenir la difusión de acidez hacia la zona afectada y promueve su reepitelización.

Desde el punto de vista químico, los preparados comerciales de *CBS* son mezclas relativamente complejas de compuestos de bismuto y potasio y/o amonio, cuya composición es fuertemente dependiente del pH [94]. De todas maneras, en la mayor parte de todos estos compuestos parece estar involucrada una unidad estructural dinuclear del tipo (cit)BiBi(cit), mostrada en la Fig. 20 [16,94], que aparece como la “subunidad” más estable en la química de estos subcitratos, permitiendo suponer que el *CBS*, que está constituido por una mezcla de productos amorfos, podría generarse a partir de agregados de estas “subunidades” a través de enlaces por puentes de hidrógeno y de citrato [16, 94, 97].

8. Metalofármacos a base de lantánidos

En años recientes han aparecido en el mercado algunos nuevos metalofármacos conteniendo

cationes lantánidos. Este hecho ha vuelto a generar creciente interés en torno a las posibles aplicaciones farmacológicas de compuestos de estos elementos.

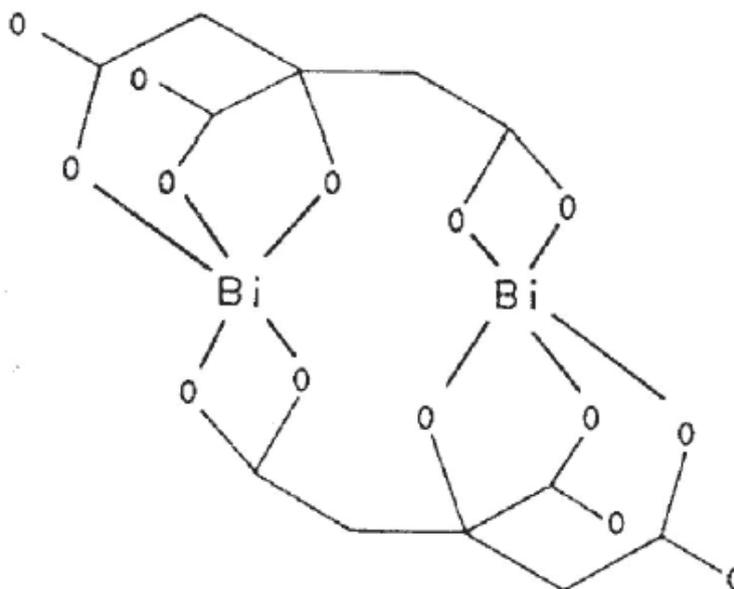


Fig. 20. Representación esquemática de la subunidad (cit)BiBi(cit) presente en los complejos de Bi(III) con ácido cítrico.

Basadas esencialmente en su similitud con las del calcio, las propiedades biológicas de los lantánidos fueron motivo de estudios desde comienzos del siglo pasado y constituyeron la base de las investigaciones en búsqueda de potenciales aplicaciones terapéuticas de los mismos [98-100].

Inicialmente varias sales simples de algunos lantánidos encontraron fugaz aplicación como antieméticos, antimicrobianos y antibacterianos y, más recientemente fueron también ensayados en búsqueda de actividad antitumoral, con escaso éxito. De todas maneras, un aspecto reciente, particularmente interesante, fue el hallazgo de que el Tb(III) es capaz de exaltar la citotoxicidad del *cis*-[Pt(NH₃)₂C₁₂], posiblemente facilitando la acumulación de la droga en células resistentes a su acción [100, 101].

Uno de los fármacos más novedosos e interesantes, derivado de un catión lantánido es, sin duda el carbonato de lantano tetrahidratado. La₂(CO₃)₃·4H₂O, comercializado bajo el nombre de *Fosrenol*® y ya aprobado para su uso en los EEUU de NA y en varios países europeos. Se trata de una droga sumamente promisoriosa para el tratamiento de hiperfosfatemias [99, 100, 102], apareciendo como una alternativa valiosa en reemplazo de los habitualmente empleados compuestos de calcio como el carbonato o el acetato. Este compuesto tiene además la ventaja de que mantiene la actividad fijadora de fosfato en el intervalo de pH entre 1 y 7, lo que le permite actuar tanto en presencia del bajo pH estomacal como a valores mayores de pH, como los encontrados en el intestino delgado, el duodeno y el yeyuno.

Sin embargo, el campo en el que la utilización de compuestos de lantánidos ha tenido su mayor impacto es, sin duda, el de las técnicas de resonancia magnética nuclear (RMN). La técnica de imágenes de RMN se ha transformado en una de las metodologías más poderosas y sensibles en el campo de la diagnosis clínica [16]. Las enfermedades y desórdenes pueden ser detectadas por diferencias entre las resonancia RMN de ¹H (esencialmente de H₂O) entre tejido normal y anómalo por administración externa de agentes paramagnéticos de

contraste. La mayoría de los agentes de contraste utilizados contienen Gd(III), Fe(III) o Mn(II), cationes que tienen un importante número de electrones desapareados (7, 5 y 5, respectivamente, en las conformaciones de alto espín) y largos tiempos de relajación de espín electrónico.

Debido al continuado aumento en la utilización médica de las técnicas de RMN, ha crecido proporcionalmente la demanda por agentes de contraste cada vez más eficientes. Para su diseño deben considerarse varios factores importantes, incluyendo la estabilidad, la carga y la lipofilidad del complejo. Las características del mismo, usualmente son dictadas por el tipo de órgano a explorar. Por ejemplo, se sabe que los compuestos aniónicos tienden a ser eliminados por el riñón, que muchos complejos catiónicos son retenidos en el corazón y que para cruzar la barrera sangre-cerebro conviene utilizar complejos neutros. Por otra parte, complejos lipofílicos van a tener mayor retención en el hígado o en tejidos grasos [100].

Diversos complejos de Gd(III) se han mostrado como particularmente útiles y eficientes en este campo [16, 100, 103] y para demostrar en forma sencilla la amplia difusión que han alcanzado en el mercado farmacéutico los complejos de este elemento resulta revelador el mencionar que en diez años, y a partir de 1988 en que fuera autorizada la utilización de estos sistemas, se han llegado a procesar más de treinta toneladas de gadolinio, para administrarlas a millones de pacientes alrededor del Mundo [100, 103].

En la Fig. 21 se esquematizan las estructuras de los cuatro complejos de Gd(III) más difundidos y utilizados en la actualidad. Todos estos complejos son extracelulares, difunden rápidamente hacia los espacios intersticiales y su baja osmolalidad disminuye los dolores de inyección. Todos ellos tienen número de coordinación nueve, estando ocho posiciones de coordinación ocupadas por átomos donores del ligando y la novena, en todos los casos, por una molécula de H₂O. Además, poseen una elevada estabilidad, permitiendo su transporte, acumulación y posterior eliminación sin sufrir degradación, evitando de esta forma la liberación de Gd(III) que es altamente tóxico [100]. La utilización de estos y otros complejos de Gd(III) en el estudio de diversos trastornos y enfermedades y su acumulación específica en varios órganos, ha sido excelentemente analizada y discutida en un artículo de revisión reciente [104].

En este contexto también resulta interesante de mencionar que recientemente se han comenzado a realizar estudios sobre la posibilidad de utilizar diverso tipo de calixarenos como complejantes para el Gd(III), para su eventual aplicación en este campo, estudios que comienzan a abrir nuevas e interesantes perspectivas para el mismo [105].

En la sección siguiente volveremos a mencionar otros ejemplos de metalofármacos basados en lantánidos.

9. Complejos metálicos como sensibilizadores de radiaciones

Una modalidad muy importante en los tratamientos de cáncer la constituyen las radioterapias basadas en la utilización de radiaciones ionizantes, ya sea sola o combinada con quimioterapias [19]. Es bien conocido el hecho de que estas terapias son menos eficientes si las células a irradiar tienen déficit de oxígeno (células hipóxicas o anóxicas). Es razonable suponer que los tumores tengan un marcado déficit de O₂, dado que el mismo es consumido rápidamente cuando debe penetrar distancias mayores a los 100 micrones a partir de los capilares sanguíneos que lo conducen [19, 33, 106], tal como se muestra en la Fig. 22.

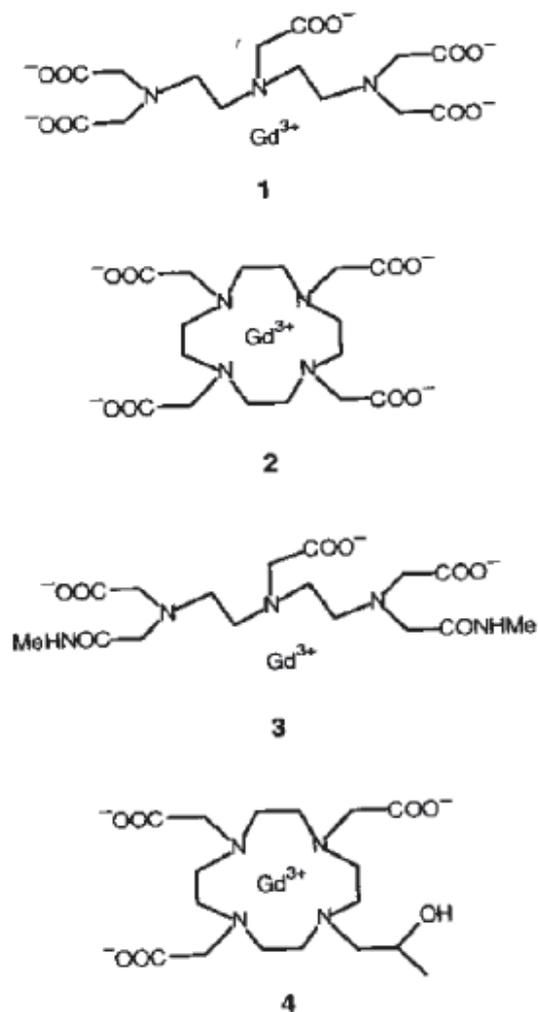


Fig. 21. Complejos de Gd(III) utilizados como agentes de contraste en estudios de RMN: 1: Gd/DTPA; 2: Gd/DOA; 3: Gd/BMA-DTPA; 4: Gd/ HP-DOA.

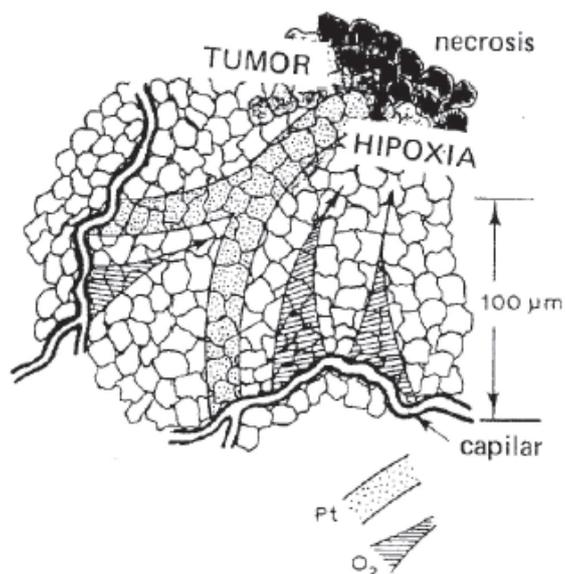


Fig. 22. Esquema que muestra la formación de células hipóxicas por consumo gradual de oxígeno durante su difusión y la posible y más fácil llegada de complejos de platino a la zona tumoral [33].

Un aspecto importante de la investigación radiobiológica está centrado en la búsqueda de vías capaces de superar esta radioresistencia de ciertas células tumorales, que sería la responsable del fracaso de este tipo de tratamientos frente a diversos carcinomas. Una posible solución se basa en la utilización de agentes químicos oxidantes que puedan actuar de radiosensibilizadores de células hipóxicas, involucrando radicales libres, generados durante la irradiación. Un efecto terapéutico razonable sería encontrar un camino que permita sensibilizar las células hipóxicas en el tejido tumoral sin exaltar la sensibilidad de las células oxigenadas, suponiendo que en el tejido sano hay una tensión suficiente de O_2 [33].

Ya en 1976 Richmond y Powers encontraron que el *cis*-[Pt(NH₃)₂C₁₂] era un eficiente agente radiosensibilizante aun a muy bajas concentraciones [107], descubrimiento que inició una amplia serie de estudios de éste y otros complejos de platino como agentes potenciadores de los efectos de radiaciones. Tal como se puede ver también de la Fig. 22, se espera que estos complejos puedan penetrar en la región tumoral con más facilidad que el O_2 y de esta manera facilitar la interacción con la radiación que llega a ellas.

Una gran variedad de complejo metálicos, inicialmente de platino, fueron profusamente investigados en este contexto. Entre otros, *cis* y *trans*-diclorodipridinplatino(II), y complejos análogos conteniendo tiazol, N-metil imidazol o quinolina, en lugar de piridina [108]. Asimismo, diversos complejos de Rh(II) y Ru(II) mostraron interesante actividad como radiosensibilizantes, y en particular el [RuCl₄(imidazol)₂]²⁻, presenta una actividad relativamente potente [108].

Más recientemente se han preparado e investigado también una variedad de complejos de cobre, níquel, hierro y cobalto. En el caso particular del cobalto la reducción de quelatos de Co(III) a Co(II) genera especies con marcada sensibilidad a las radiaciones [108].

Por otra parte, las llamadas terapias fotodinámicas implican el tratamiento de tejidos enfermos con luz visible en presencia de un fotosensibilizador [16, 108]. La acción fotodinámica de estos sensibilizadores se inicia por la absorción de un fotón seguida por varias reacciones competitivas, radiativas y no radiativas que finalmente resultan en la oxidación y degradación de biomoléculas. El oxígeno molecular juega un papel fundamental en estos procesos, propagando el daño molecular inicial, que finalmente lleva a la destrucción de tejido y muerte celular.

El proceso fotofísico iniciado por la excitación del fotosensibilizador, llevando a la formación de radicales libres y especies activadas del O_2 involucra varias etapas. En la primera, la absorción de luz lleva al fotosensibilizador a un estado electrónico excitado, usualmente en estado de singlete ($S_0 + h\nu \rightarrow S_1$). La vida de estos estados S_1 es usualmente de algunos nanosegundos, y por lo tanto muy corta para permitir una interacción significativa con las moléculas circundantes. El estado S_1 puede estabilizarse por vía radiativa (fluorescencia: $S_1 \rightarrow S_0 + h\nu$) o por un entrecruzamiento no radiativo al estado de triplete ($S_1 \rightarrow T_1 + \text{calor}$). La energía de este estado T_1 puede disiparse por fosforescencia ($T_1 \rightarrow S_0 + h\nu$) o bien por transferencia de energía y/o electrones al oxígeno molecular o a un sustrato orgánico, iniciando la cadena de reacciones.

Entre los fotosensibilizadores más utilizados y estudiados hasta el presente deben mencionarse, en primer lugar, a los complejos derivados de porfirinas y otros tetrapirroles relacionados a ellas, como por ejemplo las ftalocianinas. Una gran variedad de complejos π

metálicos con este tipo de ligandos han sido preparados y ensayados. Varios de ellos conteniendo paladio, platino, rutenio y estaño han mostrado ya interesantes resultados [108].

En años recientes han despertado notable interés los complejos de las llamadas "texafirinas". Se trata de una nueva clase de porfirinas expandidas, totalmente aromáticas y fuertemente coloreadas, presentando un sistema de 22 electrones p en lugar de los habituales 18 electrones de las porfirinas [100,109]. Consecuentemente, son de color verde oscuro y su energía de transición más baja cae alrededor de los 700 nm. Estos ligandos forman complejos muy estables y poco disociables y los mismos presentan potenciales redox que los hacen particularmente activos en entornos biológicos.

Dos complejos de este tipo, conteniendo Gd(III) y Lu(III) (ver Fig. 23), han sido evaluados ya como excelentes fotosensibilizadores. El complejo de lutecio está actualmente en etapa de experimentación clínica para el tratamiento de cáncer. Presenta una ancha e intensa banda de absorción en 732 nm y después de la absorción de luz resulta activado a un estado de triplete de vida media elevada que reacciona fácilmente con el O₂, generando el oxígeno singlete que es fuertemente citotóxico [16].

En cuanto al complejo de gadolinio, el mismo ya ha alcanzado la fase III de experimentación clínica, demostrando su utilidad en el tratamiento de metástasis tumorales en el cerebro.

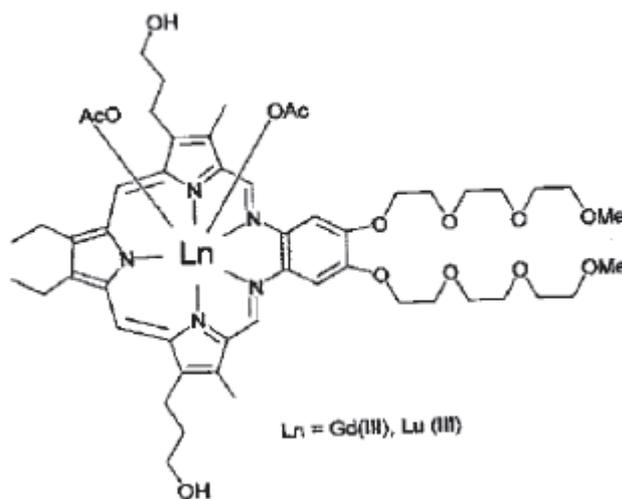


Fig. 23. Estructura de los complejos de Gd(III) y Lu(III) ligados a una texafirina, y que poseen interesante actividad fotosensibilizadora.

10. Otros metalofármacos de interés

En esta Sección mencionaremos, en forma muy sucinta, algunos otros metalofármacos de interés que se vienen utilizando desde hace tiempo en medicina. Uno de ellos es el complejo pentacianonitrosilferrato(II), $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]^{2-}$, habitualmente llamado nitroprusiato y que suele ser administrado en forma de su sal sódica, $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Se lo emplea habitualmente para el control de cuadros de hipertensión. Sus efectos hipotensivos se observan ya pocos segundos después de la infusión y la tensión arterial logra normalizarse al cabo de uno o dos minutos. La droga ha mostrado también su utilidad en el caso de emergencias hipertensivas, ataques cardíacos y cirugías [16, 19] Los efectos terapéuticos del nitroprusiato dependen, aparentemente, de la liberación del óxido nitroso que actuaría como relajante del músculo liso vascular.

El uso de sales de litio para el tratamiento de los llamados cuadros de manía bipolar también está muy bien establecido desde hace muchas décadas [4, 21, 110, 111] y su utilización ha tenido un creciente incremento en años recientes. Se ha reportado que en varios países europeos uno de cada 2.000 habitantes está recibiendo actualmente tratamiento profiláctico con sales de litio [37, 110]. El litio habitualmente se administra en forma de su carbonato, Li_2CO_3 , aunque también se comercializan en la actualidad algunas otras formas (p.ej., citrato, acetato, sulfato o gluconato). Uno de los problemas que todavía no han logrado resolverse totalmente es el de encontrar formas adecuadas para lograr una liberación lenta del litio, ya que este elemento se absorbe y excreta muy rápidamente, lo que dificulta mantener un nivel adecuado y constante del mismo en los tejidos.

Otros metalofármacos sumamente importantes en diagnóstico y terapia son los llamados radiofármacos. Este tipo de compuestos constituyen por sí mismos un capítulo central en la Medicina moderna [4, 16, 112, 113]. En la Medicina Nuclear Diagnóstica se utilizan habitualmente emisores de radiación γ de alta energía (p. ej., $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{205}Tl , ^{67}Ga , ^{111}In , ^{51}Cr , ^{169}Yb). Diseñando complejos de estos metales que puedan acumularse selectivamente en un órgano particular se logra estudiar los procesos bioquímicos que ocurren a nivel celular y sub-celular en esos órganos, analizando las imágenes producidas por la radiación.

Por otra parte, la Medicina Nuclear Terapéutica utiliza el poder citotóxico de radiación de bajo alcance (radiación α , β , o electrones Auger) para destruir selectivamente un tejido enfermo. Es decir, la radiación interacciona con el medio biológico generando especies sumamente reactivas que producen cambios físicos y químicos en las biomoléculas, llevando finalmente a la muerte celular. Entre los núclidos más utilizados en estas terapias podemos mencionar los siguientes: ^{90}Y , ^{67}Cu , $^{186/188}\text{Re}$, ^{131}I , ^{153}Sm , ^{167}Tm y ^{199}Au .

En años recientes el desarrollo y las posibles aplicaciones de nanomateriales han producido fuerte y revolucionario impacto en prácticamente todas las ramas de la Ciencia y la Tecnología. La Medicina tampoco ha quedado al margen de ese impacto y diverso tipo de nanomateriales han comenzado ya a utilizarse con fines terapéuticos y de diagnóstico. Así, por ejemplo, se han comenzado a utilizar nanopartículas de oro, funcionalizadas de diversas maneras, con esos fines [114]. Así, dado que muchas células cancerosas tienen en su superficie una proteína llamada **EGFR** (**E**pidermal **G**rowth **F**actor **R**eceptor), uniendo la nanopartícula a un anticuerpo para estas EGFR (anti-EGFR) se logra llevar el oro a una célula cancerosa. Estos sistemas tienen hasta un 600% más de afinidad por células cancerosas que por células normales. Una vez fijada sobre la célula cancerosa la nanopartícula puede ser irradiada con un haz de energía adecuada (por ejemplo un pulso de láser o, a veces simplemente, un generador de radio frecuencia) con lo que se logra el “calentamiento” intenso de la célula tumoral, comenzando su destrucción.

Los anticuerpos no son los únicos sistemas que pueden utilizarse para lograr la interacción de nanopartículas de oro con el material biológico. Así, se han utilizado también monocapas de moléculas orgánicas pequeñas, biopolímeros como el colágeno, hidratos de carbono o pequeños péptidos [114, 115]. En casi todos los casos la nanopartícula constituye el núcleo del nano-biomaterial así generado y su tamaño y forma habitualmente puede variarse teniendo en cuenta la aplicación a realizar. Ya son múltiples las aplicaciones propuestas y ensayadas con estos novedosos sistemas, que van desde su uso para la detección de tejido tumoral o de patógenos, la liberación controlada de drogas, el análisis de actividad enzimática o de estructura del ADN, y varias otras [114, 115].

Conclusiones y Perspectivas

Dado que muchos metales participan en procesos fisiológicos fundamentales es evidente que un mejor y más profundo conocimiento de sus roles en esas funciones ayudará al diseño y desarrollo de nuevos fármacos basados en ellos. Por otra parte, un creciente aprovechamiento de las propiedades de muchos otros metales (no-esenciales) conducirá, sin duda, a nuevas generaciones de fármacos con muy variadas posibilidades y efectos. El diseño de nuevas drogas de este tipo depende fuertemente de un conocimiento cada vez más preciso y pormenorizado de la química de coordinación de esos metales en condiciones biológicamente relevantes. Este conocimiento implica no sólo el de factores termodinámicos (constantes de equilibrio, estructuras de productos y de intermediarios) sino también el de parámetros cinéticos (mecanismos y caminos de reacción, dinámica de reacciones, intercambio de ligandos) así como de un conocimiento detallado de los procesos redox y de las reacciones colaterales en las que estos complejos puedan participar.

También es importante comprender claramente la naturaleza de la interacción del complejo con las membranas celulares, con proteínas y enzimas y con el ADN. Asimismo, es relevante tener una imagen clara de los posibles efectos tóxicos de los propios complejos, de sus ligandos y de sus eventuales productos de degradación.

Los avances recientes en torno a la forma en que ciertos metales son captados y transportados y la forma en que pueden participar en la regulación y transmisión de información genética seguramente van a tener también inmediato impacto en el diseño de nuevos metalofármacos. Lo mismo es esperable a partir de nuevos desarrollos en los campos de los fullerenos, los polioxometalatos y los nanomateriales.

Agradecimientos

Este trabajo fue preparado en el marco de las actividades del proyecto CyTED denominado *Red Iberoamericana de Investigación y Desarrollo de Fármacos Basados en Compuestos Metálicos - RIIDFCM* (Red Temática 209RT0380), dirigido por la Prof. Dra. Dinorah Gambino (Universidad de la República, Montevideo, Uruguay). El autor es miembro de la Carrera del Investigador Científico del CONICET (Argentina) y Profesor Emérito de la UNLP, instituciones a las que agradece el permanente apoyo a su labor.

Referencias

- [1] J.J.R. Fraústo da Silva & R.J.P. Williams, *The Biological Chemistry of the Elements*, Clarendon Press, Oxford, 1991.
- [2] W. Kaim & B. Schwederski, *Bioanorganische Chemie*, B.G. Teubner, Stuttgart, 1991.
- [3] S.J. Lippard & J.M. Berg, *Principles of Bioinorganic Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, CA, 1994.
- [4] E.J. Baran, *Química Bioinorgánica*, McGraw- Hill Interamericana de España S.A., Madrid, 1995.
- [5] R.M. Roat-Malone, *Bioinorganic Chemistry. A Short Course*, J. Wiley, Hoboken, NJ, 2002.
- [6] J.S. Casas, V. Moreno, A. Sánchez, J.L. Sánchez & J. Sordo, *Química Bioinorgánica*, Editorial Síntesis, Madrid, 2002.
- [7] D.K. Ewart & M.N. Hughes, *Adv. Inorg. Chem.* **36**, 103 (1991).
- [8] J. Reedijk (Editor), *Bioinorganic Catalysis*, Marcel Dekker, New York, 1993.
- [9] F. Zocher, H. Trautwein, T.H. Riermeier & U. Dingerdissen, *Chem. unserer Zeit* **35**, 238

- (2001).
- [10] S. Mann, *Endeavour* **15**, 120 (1991).
- [11] S. Mann (Editor), *Biomimetic Materials Chemistry*, VCH-Publishers, New York, 1996.
- [12] C.R. Safinya & L. Addadi, *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.* **1**, 387 (1996).
- [13] H. Sigel (Editor), *Metal Ions in Biological Systems*, Vol. 18: *Circulation of Metals in the Environment*, Marcel Dekker, New York, 1984.
- [14] H. Sigel & A. Sigel (Editores), *Metal Ions in Biological Systems*, Vol. 28: *Degradation of Environmental Pollutants by Microorganisms and Their Metalloenzymes*, Marcel Dekker, New York, 1992.
- [15] S.E. Manahan, *Environmental Chemistry*, 7th. Edit., Lewis Publishers, Boca Raton, 2000.
- [16] Z. Guo & P.J. Sadler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **38**, 1512 (1999).
- [17] H. Sigel (Editor), *Metal Ions in Biological Systems*, Vol. 14: *Inorganic Drugs in Deficiency And Disease*, Marcel Dekker, New York, 1982.
- [18] M.F. Gielen (Editor), *Metal-Based Anti-Tumor Drugs*, Freund Publishing House Ltd., London, 1988.
- [19] N. Farrell, *Transition Metal Complexes as Drugs and Chemotherapeutic Agents*, Kluwer, Dordrecht, 1989.
- [20] N. Farrel (Editor), *Uses of Inorganic Chemistry in Medicine*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1999.
- [21] P.J. Sadler, *Adv. Inorg. Chem.* **36**, 1 (1991).
- [22] S.P. Fricker (Editor), *Metal Compounds in Cancer Therapy*, Chapman & Hall, London, 1994.
- [23] C. Orvig & M.J. Abrams (Editores), Medicinal Inorganic Chemistry, *Chem. Rev.* (número especial) **99**, 2201 (1999).
- [24] M.J. Clarke & P.J. Sadler (Editores), *Metallopharmaceuticals I*, Springer, Berlin, 1999.
- [25] M.J. Clarke & P.J. Sadler (Editores), *Metallopharmaceuticals II*, Springer, Berlin, 1999.
- [26] L.E. Scott & C. Orvig, *Chem. Rev.* **109**, 4885 (2009).
- [27] E.J. Baran, *Curr. Med. Chem.* **17**, 3658 (2010).
- [28] E.J. Baran, *Mini Rev. Med. Chem.* **4**, 1 (2004).
- [29] K.H. Thompson & C. Orvig, *Science* **300**, 936 (2003).
- [30] H. Beraldo, *Quím. Nova na Escola* **6**, 4 (2005).
- [31] B. Rosenberg, L. van Camp & Th. Krigas, *Nature* **205**, 698 (1965).
- [32] B. Rosenberg, en *Cisplatin. Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*, B. Lippert (Editor), pp. 3-27, Wiley-VCH, Weinheim, 1999.
- [33] E.J. Baran, *Acta Farm. Bonaerense* **5**, 97 (1986).
- [34] B. Rosenberg, L. van Camp, J.E. Trosko & V.H. Mansour, *Nature* **222**, 385 (1969).
- [35] E. Wong & C.M. Giandomenico, *Chem. Rev.* **99**, 2451 (1999).
- [36] B. Lippert (Editor), *Cisplatin. Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*, Wiley-VCH, Weinheim, 1999.
- [37] P.J. Sadler, *Chem. Brit.* **18**, 182 (1982).
- [38] E.J. Baran, *Acta Farm. Bonaerense* **5**, 175 (1986).
- [39] A. Bergamo & G. Sava, *Dalton Transact.* **40**, 7817 (2011).
- [40] M.J. Clarke, F. Zhu & D.R. Frasca, *Chem. Rev.* **99**, 2511 (1999).
- [41] P. Köpf-Maier & H. Köpf, en *Metal Compounds in Cancer Therapy*, S.P. Fricker (Editor), pp. 109-146, Chapman & Hall, London, 1994.
- [42] B.K. Keppler, C. Friesen, H. Vongerichten & E. Vogel, en *Metal Complexes in Cancer Chemotherapy*, B.K. Keppler (Editor), pp.297-323, Verlag Chemie, Weinheim, 1993.
- [43] F. Caruso & M. Rossi, *Mini Rev. Med. Chem.* **4**, 49 (2004).
- [44] E.J. Baran, *Acta Farm. Bonaerense* **4**, 125 (1985).
- [45] S.L. Kasemeier, H. Salari & J.R.J. Sorenson, en *Biology of Copper Complexes*, S.R.J. Sorensen (Editor), pp. 361-370, Humana Press, Clifton-NJ, 1987.

- [46] D.H. Petering, en *Metal Ions in Biological Systems*, H. Sigel (Editor), Vol. 11, pp. 197-229, Marcel Dekker, New York, 1980.
- [47] C. Djordjevic & G.L. Wampler, *J. Inorg. Biochem.* **25**, 51 (1985).
- [48] E.J. Baran, *Acta Farm. Bonaerense* **16**, 43 (1997).
- [49] A.M. Evangelou, *Crit. Rev. Oncol./Hematol.* **42**, 249 (2002).
- [50] M. Jakupec & B.K. Keppler, en *Metal Ions in Biological Systems*, A. Sigel & A. Sigel (Editores), Vol. 42, pp. 425-462, Marcel Dekker, New York, 2004.
- [51] E.J. Baran, *Lat. Am. J. Pharm.* **27**, 776 (2008).
- [52] M. Jakupec, M. Galanski, V.B. Anion, C.C. Hartinger & B.K. Keppler, *Dalton Transact.* **2008**, 183.
- [53] M.A. Jakupec & B.K. Keppler, *Curr. Top. Med. Chem.* **4**, 1575 (2004).
- [54] A.J. Crowe, en *Metal Compounds in Cancer Therapy*, S.P. Fricker (Editor), pp. 147-179, Chapman & Hall, London, 1994.
- [55] S.G. Ward & R.C. Taylor, en *Metal-Based Anti-Tumor Drugs*, M.F. Gielen (Editor), Vol. 1, pp. 1-54, Freund Publishing House Ltd., London, 1988.
- [56] E. Lukevics & L. Ignatovich, en *Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents. The Use of Metals in Medicine*, M. Gielen & E.R.T. Tiekink (Editores), pp. 279-295, J. Wiley, Chichester, 2005.
- [57] T. Pieper, K. Borsky & B.K. Keppler, en *Metallopharmaceuticals I*, M.J. Clarke & P.J. Sadler (Editores), pp. 171-199, Springer, Berlin, 1999.
- [58] E.J. Baran, *Acta Farm. Bonaerense* **5**, 21 (1986).
- [59] K.C. Dash & H. Schmidbaur, en *Metal Ions in Biological Systems*, H. Sigel (Editor), Vol. 14, pp. 179-205, Marcel Dekker, New York, 1982.
- [60] B.M. Sutton & R.G. Franz (Editores), *Bioinorganic Chemistry of Gold Coordination Compounds*, Smith Kline & French Laboratoris, Philadelphia, 1983.
- [61] C.F. Shaw III, in *Uses of Inorganic Chemistry in Medicine*, N.P. Farrell (Editor), pp. 26-57, Royal Society of Chemistry, Cambridge 1999.
- [62] J.R.J. Sorenson (Editor), *Inflammatory Diseases and Copper*, Humana Press, Clifton-NJ, 1982.
- [63] D.P. Riley, *Chem. Rev.* **99**, 2573 (1999).
- [64] M.M. Hardy, A.G. Flickinger, D.P. Riley, R.H. Weiss & U.S. Ryan, *J. Biol. Chem.* **269**, 18535 (1994).
- [65] A.L. Lehninger, *Principios de Bioquímica*, Omega, Barcelona, 1984.
- [66] H. Sakurai, Y. Kojima, Y. Yoshikawa, K. Kawabe & H. Yasui, *Coord. Chem. Rev.* **226**, 187 (2002).
- [67] D.A. Barrio & S.B. Etcheverry, *Curr. Med. Chem* **17**, 3632 (2010).
- [68] K.H. Thompson & C. Orvig, *J. Inorg. Biochem.* **100**, 1925 (2006).
- [69] D. Rehder, *Bioinorganic Vanadium Chemistry*, Wiley, Chichester, 2008.
- [70] K.H. Thompson, J. Lichter, C. LeBel, M.C. Saife, J.H. McNeill & C. Orvig, *J. Inorg. Biochem.* **103**, 554 (2009).
- [71] L. Coulston & P. Dandona, *Diabetes* **29**, 665 (1980).
- [72] Y. Adachi, J. Yoshida, Y. Kodera, A. Kato, Y. Yoshikawa, Y. Kojima & H. Sakurai, *J. Biol. Inorg. Chem.* **9**, 885 (2004).
- [73] J. Barret, P.O. O'Brien & J. Pedrosa de Jesús, *Polyhedron* **4**, 1 (1985).
- [74] E.J. Baran, *Acta Farm. Bonaerense* **8**, 43 (1989).
- [75] R.A. Anderson, *J. Amer. Coll. Nutr.* **17**, 548 (1998).
- [76] R.A. Sánchez-Delgado & A. Anzellotti, *Mini Rev. Med. Chem.* **4**, 23 (2004).
- [77] R.A. Sánchez-Delgado, A. Anzellotti & L. Suárez, en *Metal Ions in Biological Systems*, A. Sigel & A. Sigel (Editores), Vol. 41, pp. 379-419, Marcel Dekker, New York, 2004.
- [78] D. Gambino, *Coord. Chem. Rev.* **255**, 2193 (2011).
- [79] M. Navarro, C. Gabbiani, L. Messori & D. Gambino, *Drug Discov. Today* **15**, 1070 (2010).
- [80] C. Demicheli & F. Frézard, *Quim. Nova na Escola* **6**, 24 (2005).

- [81] M.T. Pope, *Heteropoly and Isopoly Oxometalates*, Springer, Berlin, 1983.
- [82] M.T. Pope & A. Müller, *Angew. Chem. Internat. Edit.* **30**, 34 (1991).
- [83] J.T. Rhule, C.L. Hill, D.A. Judd & R.F. Schinazi, *Chem. Rev.* **98**, 327 (1998).
- [84] B. Hasenknopf, *Front. Bioscience* **10**, 275 (2005).
- [85] B. Schönfeld & O. Glemser, *Z. Naturforsch.* **30b**, 827 (1975).
- [86] E.J. Baran, *Acta Farm. Bonaerense* **11**, 155 (1992).
- [87] J. Fischer, L. Ricard & R. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 3050 (1976).
- [88] C.L. Hill, M. Hartnup, M. Faraj, M. Weeks, C.M Prosser-McCartha, R.B. Brown, M. Kadkhodayan, J.-P. Sommadossi & R.F. Schinazi, *en Advances in Chemotherapy of AIDS*, R.B. Diasio & J.-P. Sommadossi (Editores), pp. 33-41, Pergamon Press, New York, 1990.
- [89] C. Fillat, J.E. Rodríguez-Gil & J.J. Guinovart, *Biochem. J.* **282**, 659 (1992).
- [90] J.L. Domingo, *Biol. Trace Elem. Res.* **82**, 97 (2002).
- [91] E. Nakamura & H. Isobe, *Acc. Chem. Res.* **36**, 807 (2003).
- [92] T. Da Ros & M. Prato, *Chem. Comm.* **1999**, 663.
- [93] E.J. Baran, *Química de los Fullerenos*, Ed. Exacta, La Plata, 1996.
- [94] E.J. Baran & G.E. Tobón-Zapata, *Acta Farm. Bonaerense* **14**, 133 (1995).
- [95] G.G. Briand & N. Burford, *Chem. Rev.* **99**, 2601 (1999).
- [96] P.K. Gupta, *Curr. Sci.* **89**, 1651 (2005).
- [97] E. Asato, K. Katsura, M. Mikuriya, T. Fujii & J. Reedijk, *Inorg. Chem.* **32**, 5322 (1993).
- [98] C.H. Evans, "*Biochemistry of the Lanthanides*", Plenum Press, New York, 1990.
- [99] S.P. Fricker, *Chem. Soc. Rev.* **35**, 524 (2006).
- [100] E.J. Baran, *Lat. Am. J. Pharm.* **26**, 626 (2007).
- [101] K. Wang, Y. Cheng, X. Yang & B. Li, *en Metal Ions in Biological Systems*, A. Sigel y H. Sigel (Editores), Vol. 40, pp. 707-751, Marcel Dekker, New York, 2003.
- [102] E.J. Baran, *Lat. Am. J. Pharm.* **30**, 126 (2011).
- [103] P. Caravan, J.J. Ellison, T.J. McMurry & R.B. Laufer, *Chem. Rev.* **99**, 2293 (1999).
- [104] M.J. Allen & T.J. Meade, *en Metal Ions in Biological Systems*, A. Sigel y H. Sigel (Editores), Vol. 42, pp. 1-38, Marcel Dekker, New York, 2004.
- [105] D.T. Schühle, J.A. Peters & J. Schatz, *Coord. Chem. Rev.* **255**, 2727 (2011).
- [106] D. Gambino, *Curr. Med. Chem.* **17**, 3616 (2010).
- [107] R.C. Richmond & E.L. Powers, *Radiation Res.* **68**, 20 (1976).
- [108] H. Ali & J.E. van Lier, *Chem. Rev.* **99**, 2379 (1999).
- [109] J.L. Sessler, G. Hemmi, T.D. Mody, T. Murai, A. Burrell & S.W. Young, *Acc. Chem. Res.* **27**, 43 (1994).
- [110] E.J. Baran, *Acta Farm. Bonaerense* **7**, 187 (1988).
- [111] N.J. Birch, *en Metal Ions in Biological Systems*, A. Sigel y H. Sigel (Editores) Vol. 41, pp. 305-332, Marcel Dekker, New York, 2004.
- [112] W.A. Volkert & T.H. Hoffman, *Chem. Rev.* **99**, 2269 (1999).
- [113] A.M. Rey, *Curr. Med. Chem.* **17**, 3673 (2010).
- [114] Z. Wang & L. Ma, *Coord. Chem. Rev.* **253**, 1607 (2009).
- [115] O.V. Salata, *J. Nanobiotechnol.* **2**: 3 (2004).

*Manuscrito recibido el 15 de diciembre de 2011.
Aceptado el 24 de febrero de 2012.*

EL FENOMENO DE EYECCIÓN DE GOTAS: CASO DE UN FLUIDO MACROMOLECULAR

Marta Rosen y Bruno E. Basso*

* Académica Titular de la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales
Laboratorio de Medios Porosos, Facultad de Ingeniería, UBA,
Paseo Colon 850, (1063) Buenos Aires, Argentina.
E-mail: mrosen@fi.uba.ar

Resumen

El tema de la formación de “spray” es de interés tanto industrial como desde el punto de vista de la física no lineal. Requiere un detallado conocimiento de las condiciones en que se forman las gotas del “spray” debido a la necesidad de controlar el tamaño de las mismas y las condiciones de eyección. El objeto de este trabajo experimental, es la caracterización del fenómeno de eyección de gotas de un fluido macromolecular. El polímero seleccionado POE, tiene la particular propiedad de reducción de la tensión superficial cuando se aumenta su concentración. Se analizó el proceso a partir de una capa líquida depositada en una celda vibrante. La aceleración a la cual se produce la eyección de gotas (umbral de eyección) se determinó para soluciones con diferentes concentraciones de POE y en un rango relativamente bajo de frecuencias. En particular, se analizó el comportamiento de las soluciones de Polioxietileno (POE) poniendo en evidencia la influencia de las propiedades reológicas del fluido en la etapa estudiada. Un aspecto de interés, es el control del tamaño de gota. Se puso en evidencia cuáles eran los factores físicos (viscosidad y/o tensión superficial) que pesan más en la respuesta de las soluciones estudiadas. Al mismo tiempo, se analizaron críticamente los modelos de eyección y tamaño de gota, de manera de poder identificar los factores que condicionan el comportamiento del polímero eyectado desde una celda vibrante.

Palabras clave: spray; celdas vibrantes; polímeros viscoelásticos; formación de gotas.

Abstract

Drop Ejection Phenomenon: the case of a macromolecular fluid. Spray formation is not only of industrial interest, it is also important from non linear physics perspective. It requires detailed knowledge of the droplets creation in order to control their size, as well as the ejection conditions. This experimental work addressed the macromolecular characterization of some fluids ejection phenomena. The fluids selected were Polyethylene (POE) liquid solutions, which exhibit decreasing surface tension with increasing concentration. Droplets production was investigated from a liquid layer laid on a vibrating cell; control parameters were acceleration and frequency. The acceleration which induces ejection was measured for solutions of different POE concentrations. Ejection threshold occurred at a relative low frequency range. Evidence was found out of the influence of the rheological properties on the ejection behavior and the resulting droplets size. The relative importance of physical properties, such as viscosity or surface tension, on liquid response was established.

Key words: spray; vibrating cells; viscoelastic polymers; droplet formation.

Introducción

La formación de “spray” obtenido a partir de una película líquida depositada en una celda vibrante, es un sistema empleado tanto en atomizadores ultrasónicos como en aplicaciones que van desde humidificadores hasta la manufactura de polvos metálicos.

Este tema, de interés industrial, requiere un detallado conocimiento de las condiciones en que se forman las gotas del “spray” debido a la necesidad de controlar el tamaño de las mismas y las condiciones de eyección.

Cuando se trata de producir gotas con fluidos complejos (como por ejemplo el caso de soluciones poliméricas), la influencia de sus propiedades reológicas en la formación de las mismas, es un tema importante y aun abierto debido al comportamiento diferente de cada uno de estos líquidos dependiendo de su peso molecular, concentración y solvente seleccionado, así como temperatura y presión. Por lo tanto, entre los factores a considerar debe incluirse el conocimiento de su microestructura para comprender la manera en que estos fluidos responden en el momento de producirse la eyección.

Los polímeros solubles en agua, son utilizados como agentes de control, de procesos de filtración, como estabilizantes, etc. También se emplean para modificar los umbrales de ruptura cuando son usados en “jet printing”, pintura de automóviles (como dispersante de pigmentos), agente para pulverización en agricultura, floculante, etc. [1] o como agente de reducción del arrastre en mezclas [2].

El polímero seleccionado para este trabajo, POE (PEO en inglés, Polyethyleneoxide) tiene baja inflamabilidad y baja presión de vapor, es biodegradable, bio-compatible y no tóxico. Para este polímero, por lo tanto, el agua resulta un buen solvente a bajas concentraciones, pero a altas concentraciones no tiene tan buena respuesta debido a los cambios en las interacciones de las uniones hidrogeno del agua con las moléculas de POE.

La particular propiedad de reducción de la tensión superficial cuando se aumenta la concentración del polímero, así como la poca dependencia de esta propiedad física con el peso molecular le dan a este fluido complejo una característica muy interesante que se debe considerar cuando se quieren estudiar y controlar los mecanismos de eyección de gotas [3,4].

Las propiedades de la respuesta de una capa de fluido colocada en una celda vibrante ha despertado desde hace años el interés de físicos e ingenieros. Así, desde los pioneros trabajos de Faraday [5] en 1831 hasta los importantes aportes del análisis no lineal [6, 7] permitieron comprender los fenómenos que se presentan a medida que los parámetros de control del sistema (frecuencia y aceleración) se van modificando.

En este sistema, antes de la formación y eyección de la gota, a una frecuencia (f) y aceleración (a) definidas (a medida que estos parámetros se van aumentando), aparecen ondas estacionarias sobre la superficie del líquido. A medida que se sigue aumentando la frecuencia de excitación, la superficie se desordena hasta llegar a un umbral a partir del cual se inicia la eyección de gotas [8,9].

En la Figura 1, se muestran los esquemas realizados por Plateau, quien en 1849 estudio detalladamente el proceso de formación de gotas en el caso del rompimiento de una columna de aceite suspendida en una mezcla de alcohol y agua [10].

Más adelante, Rayleigh [11], siguió analizando este proceso y agregó, a la descripción de la dinámica del mismo, la consideración del papel que cumple la tensión superficial que debe competir con las fuerzas de inercia para permitir la formación de gotas.

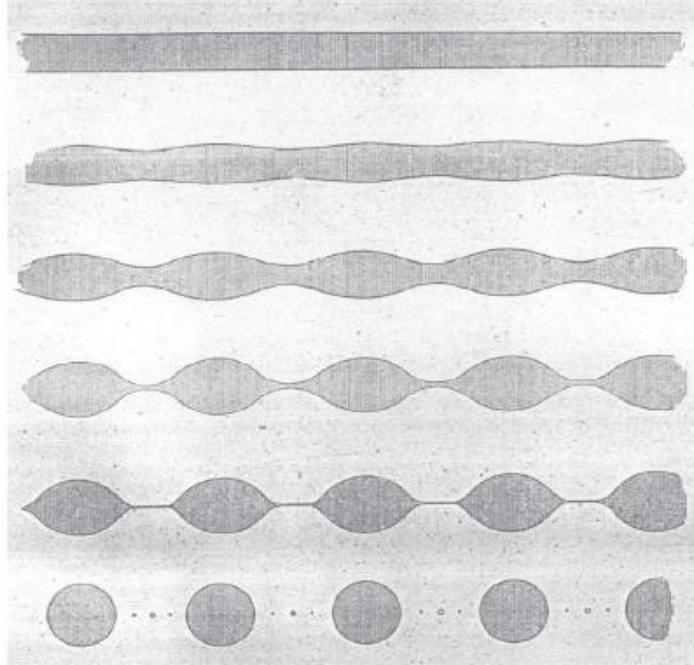


Fig. 1. Ruptura de una columna de aceite suspendida en una mezcla de alcohol y agua. De arriba hacia abajo, se muestra la evolución de una pequeña perturbación hasta la ruptura final donde se observan tres pequeñas gotas satélite.

Sistema experimental

El sistema experimental empleado en este trabajo, fue descrito en detalle en publicaciones previas [9]. En la Figura 2, se presentan los diferentes componentes del mismo: la señal producida en el generador digital, es amplificada hasta excitar un transductor electromecánico que está rígidamente conectado mediante una barra de aluminio a la celda que contiene la muestra y que, a su vez, se monitorea desde un osciloscopio. El sistema de iluminación se fue ajustando de acuerdo a las necesidades de obtención de la imagen. La cámara empleada permite obtener hasta 7000 fps (cámara LUMERA-LU125) con tecnología CCD, con una resolución de 72 x 8 píxel. Para la adquisición de imágenes, se empleó una lente NIKON de 50 mm. Sobre las imágenes obtenidas se aplicó un tratamiento adaptado a cada experimento. El equipo permite trabajar entre 0 y 600 Hz sin distorsión de la señal.

Propiedades del fluido empleado

Se emplearon soluciones de POE de M_w 8.106, variando las concentraciones en el solvente acuoso entre 100 y 1500 ppm. En todos los casos se determinó la viscosidad en función de la velocidad de corte empleando un reómetro Physica MCR300. También se midió la tensión superficial para cada una de las soluciones empleadas. Se pudo observar que esta disminuye al aumentar la concentración de POE.

En las Figuras 3 y 4 se presentan las propiedades medidas. En particular, las mediciones reológicas, permitieron evidenciar el comportamiento “shear thinning” (pseudoplástico) de estas soluciones. En la Figura 4, se ha superpuesto una línea superior que

corresponde a los datos obtenidos por Mahn Won Kim [12] para POE con Mw 8500, mientras que la inferior corresponde a nuestros datos experimentales. Podemos así observar, que el peso molecular no es muy importante en la tensión superficial.

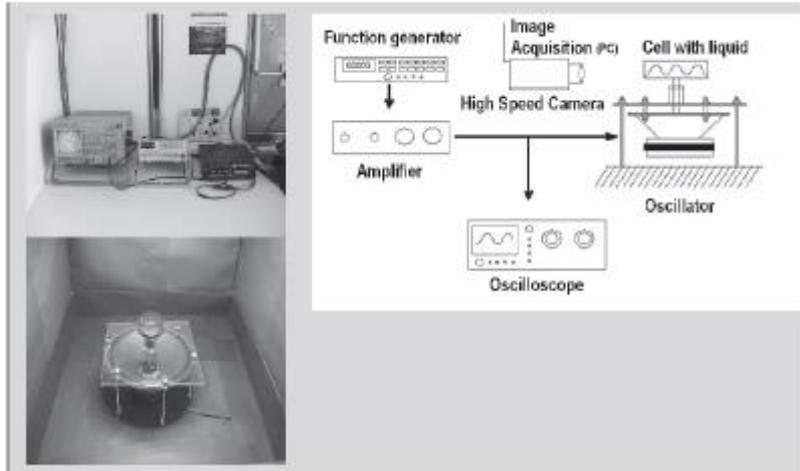


Fig. 2. Esquema del sistema experimental y fotografía del mismo. Todas las experiencias se realizaron a temperatura constante, 23C.

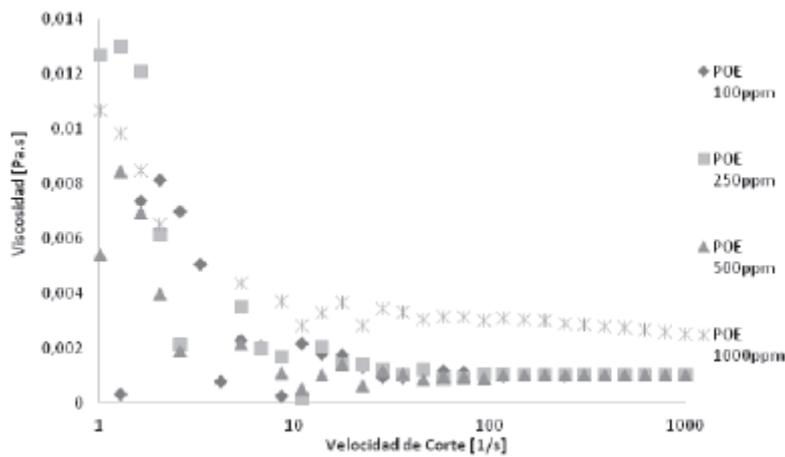


Fig. 3. Mediciones reológicas de las distintas concentraciones de las soluciones de POE.

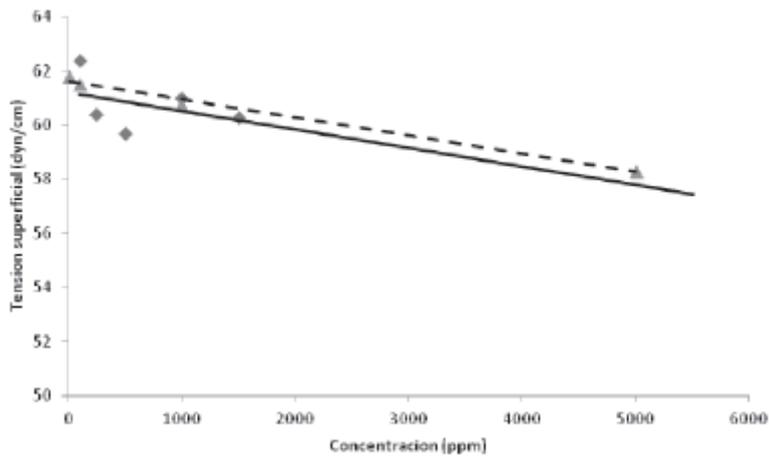


Fig. 4. Resultados de la medición de tensión superficial para las diferentes concentraciones de POE.

Por otra parte, para poner en evidencia las propiedades dinámicas del fluido, se midieron los módulos de almacenamiento o modulo elástico (G') y el módulo de pérdida (G'') o componente viscosa para cada concentración. En la Figura 5 se presentan los datos obtenidos para una concentración de 1500 ppm. A partir de 20 Hz, se observa el predominio de las propiedades elásticas, y ese rango (por encima de 20 Hz) es nuestro rango de trabajo. Este resultado es concordante con lo observado por Ebagninin [13] en su trabajo sobre la reología de las soluciones de POE de diferentes pesos moleculares. Por lo tanto, en el comportamiento de este polímero, las propiedades elásticas no pueden ser despreciadas.

Aceleración crítica

La aceleración a la cual se produce la eyección de gotas (umbral de eyección) se determinó para soluciones con diferentes concentraciones de POE y en un rango de frecuencias de 0 a 200Hz. Para identificar el umbral, a una frecuencia fija, se aumentó gradualmente la aceleración hasta el momento de la eyección de una o dos gotas en un intervalo de tiempo de 10s. En la Figura 6 se puede observar el momento en que se produce el umbral de eyección y en la Figura 7 los resultados obtenidos para cuatro concentraciones de POE.

La aceleración crítica necesaria para que se produzca la eyección tiende a disminuir a medida que aumenta la concentración. Esto se debe a la influencia de la concentración de POE en la tensión superficial que (Figura 4) disminuye a medida que aumenta la concentración.

En el trabajo de Goodridge [14] para fluidos Newtonianos, se establece un criterio que permite escalar las aceleraciones críticas, correlacionando el umbral de eyección con las variables intrínsecas al fluido, lo que permite identificar cuál de ellas tiene mayor peso (viscosidad η o tensión superficial σ) en el fenómeno de eyección.

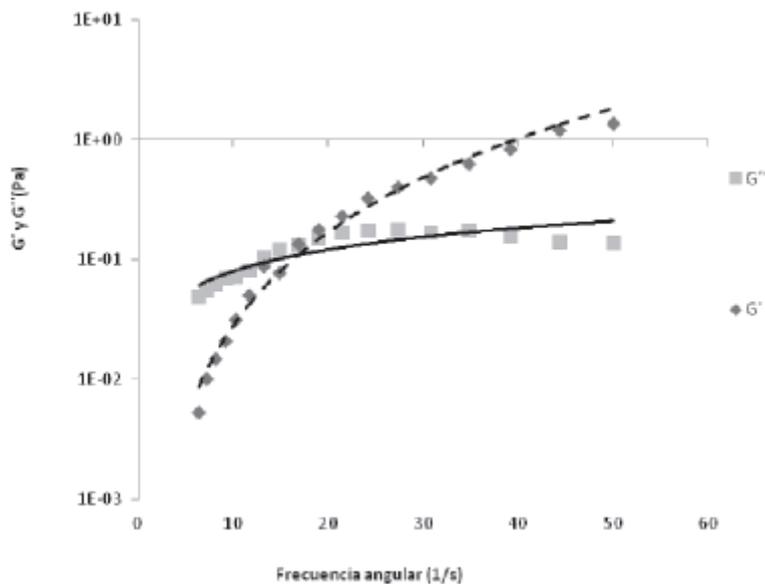


Fig. 5. Propiedades dinámicas de una solución de POE de 1500 ppm.



Fig. 6. Umbral de eyección de POE 250ppm, $f=80\text{Hz}$ y $a=4,2g$.

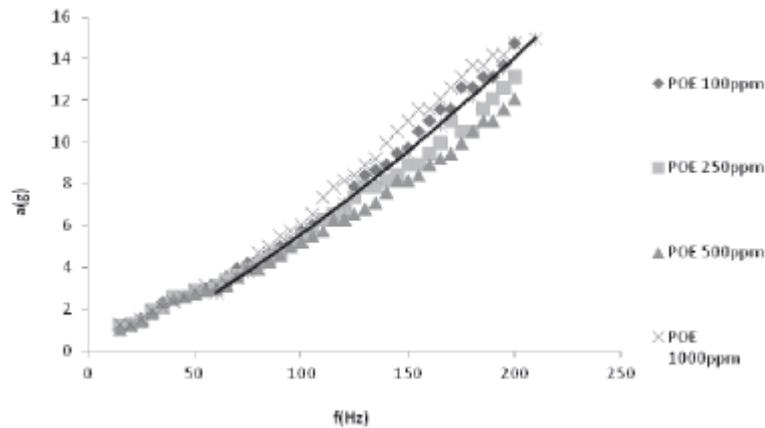


Fig. 7. Umbrales de eyección para distintas concentraciones de POE. La aceleración está medida en unidades de g (aceleración de la gravedad) en función de la frecuencia aplicada.

A partir de la relación de dispersión (ec. 1) relativa a la formación de ondas de pequeña amplitud en la superficie de un líquido, estando presentes tanto los efectos gravitatorios como los capilares,

$$\omega = \kappa g + \frac{\sigma}{\rho} \kappa^3 \quad \text{ec. 1}$$

donde k es el número de onda y g la aceleración de la gravedad, Godridge obtiene una relación para la frecuencia crítica:

$$\omega_c = g^{3/4} \left(\frac{\rho}{\sigma} \right)^{1/4} \quad \text{ec. 2}$$

Donde ρ la densidad del fluido. Entonces, es posible obtener una expresión de la aceleración crítica cuando la tensión superficial es el efecto dominante:

$$\alpha_c \approx \omega^{4/3} \left(\frac{\sigma}{\rho} \right)^{1/3} \quad \text{ec. 3}$$

Esta relación esta superpuesta en línea punteada sobre los resultados experimentales en la Figura 7.

En cambio, cuando predominan los efectos viscosos, se obtiene:

$$\alpha_c \approx \nu^{3/2} \omega^{3/2} \quad \text{ec. 4}$$

Realizando un cambio de variables es posible obtener aceleraciones y frecuencias adimensionales,

$$\alpha^* = \frac{\alpha \nu^4}{\left(\frac{\sigma}{\rho} \right)^3} \quad \text{y} \quad \omega^* = \frac{\omega \nu^3}{\left(\frac{\sigma}{\rho} \right)^2} \quad \text{ec. 5 y 6}$$

Así, dependiendo de los valores de w^* se identifica la influencia dominante en el proceso de eyección: si $w^* \geq 10^{-5}$ la viscosidad es dominante, si $w^* \leq 10^{-5}$, la tensión superficial domina el proceso.

En la Figura 8 se presentan los resultados correspondientes a la aceleración en función de la frecuencia adimensionalizadas, teniendo como parámetro la concentración.

Como se puede observar para concentraciones menores a 1000ppm las frecuencias adimensionalizadas son menores al límite en el cual los efectos de la viscosidad se tornan importantes. En el caso de 1000ppm estamos cerca de ese valor límite (10^{-5}) pero ya se puede afirmar que el peso de la viscosidad resulta ser el factor predominante.

Para el caso de 1000ppm la aceleración crítica presenta valores superiores a los del resto de las soluciones.

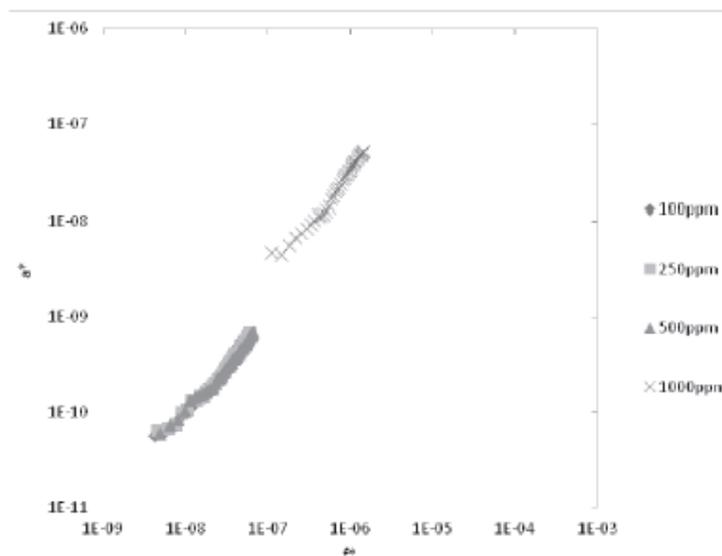


Fig. 8. Aceleración en función de la frecuencia

Modos de eyección

Cuando la energía aplicada es suficiente para vencer la tensión superficial, en general se crea un pico que se eleva sobre la superficie del líquido, y sobre este se desarrolla un cuello [15, 16]. Este evoluciona sometido a la influencia de la propagación de oscilaciones a lo largo del pico, hasta dar lugar a la formación de una gota que tiene la suficiente energía cinética como para elevarse por encima del pico Yule [17].

En la Figura 9 se muestra un modo ideal de eyección de gotas desde una superficie líquida (eyección y retroceso). A partir de este modelo idealizado, se desarrollaron los modelos físicos iniciales que permitieron explicar el fenómeno [18]. Este es el modo que pudo observarse con mayor frecuencia en nuestras experiencias. En el caso de fluidos con propiedades viscoelásticas, en general no se rompe el “cuello” y la gota formada queda transitoriamente vinculada al pico, presentando una “cola” sobre la que se van formando gotas satélites con una distancia entre si correspondiente a longitudes de onda definidas. Tirtaatmadja [19] interpreta la aparición de estas gotas satélites, como el pasaje desde un balance inicial de fuerzas *inercio-capilares* donde las moléculas mantienen su estructura hasta que la aceleración del pico lleva a la consiguiente aparición de fuerzas inerciales con el pasaje a un régimen *elasto-capilar en el* que cerca del “cuello” las moléculas comienzan a sufrir un estiramiento formando los característicos hilos elásticos. En estos casos, también pueden aparecer mecanismos que dan lugar a “cuellos” múltiples y simultáneos formados sobre el mismo pico Figuras 12, 13 y 14. Este comportamiento es debido a las propiedades elásticas del polímero.

En las experiencias realizadas con las soluciones de POE, hemos observado también, un modo denominado “volcán”, en el cual, las gotas son expulsadas directamente desde la superficie del fluido sin la previa formación de un pico. Sobre la superficie se genera una depresión o cráter, del que gradualmente se expulsa la gota. Generalmente estas no alcanzan una altura elevada y su aparición está vinculada a las interacciones con los otros modos cercanos que perturban toda la superficie.

El esquema mostrado corresponde al mismo trabajo de Yule [17], Figura 10.

En las Figuras 11, 12, 13, 14 y 15 se presentan las imágenes correspondientes a algunas secuencias de eyección.

Tamaños de gota

Como se indicó en la primera sección, el tamaño de las gotas que se eyectan de los picos generados en la superficie, depende tanto de las propiedades del fluido que es excitado como de las características de la excitación que se le aplica.

Lang [18], suponiendo que por cada pico se eyecta una sola gota sin sufrir una depresión en el momento de eyección, relacionó la longitud de onda entre capilares sobre la superficie del líquido, con las propiedades del sistema y la frecuencia aplicada, y propuso una relación en la que el diámetro de las gotas que conforman el “spray” resultan ser una fracción de la longitud de onda Figura 16.

Así, obtiene la relación

Así, obtiene la relación

$$d = 0.34 \lambda_{Lang} \quad \text{ec. 7}$$

donde

$$\lambda_{Lang} = \left(\frac{8\pi\sigma}{\rho f^2} \right)^{1/3}$$

como se ve, en esta relación la viscosidad no está considerada.

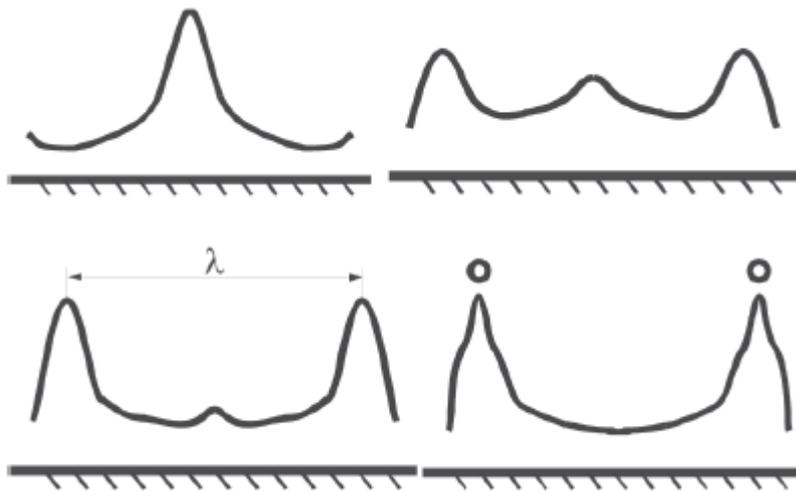


Fig. 9. Esquema de un posible mecanismo de eyección.

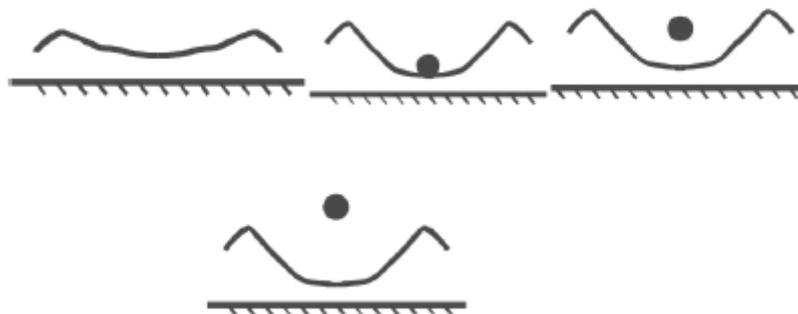


Fig. 10. Esquema de una eyección tipo "volcán" [17].



Fig. 11. Eyección de gota desde el pico para POE 250ppm, tiempo entre imágenes 0,025s, $f=40\text{Hz}$, $a=2.6g$.

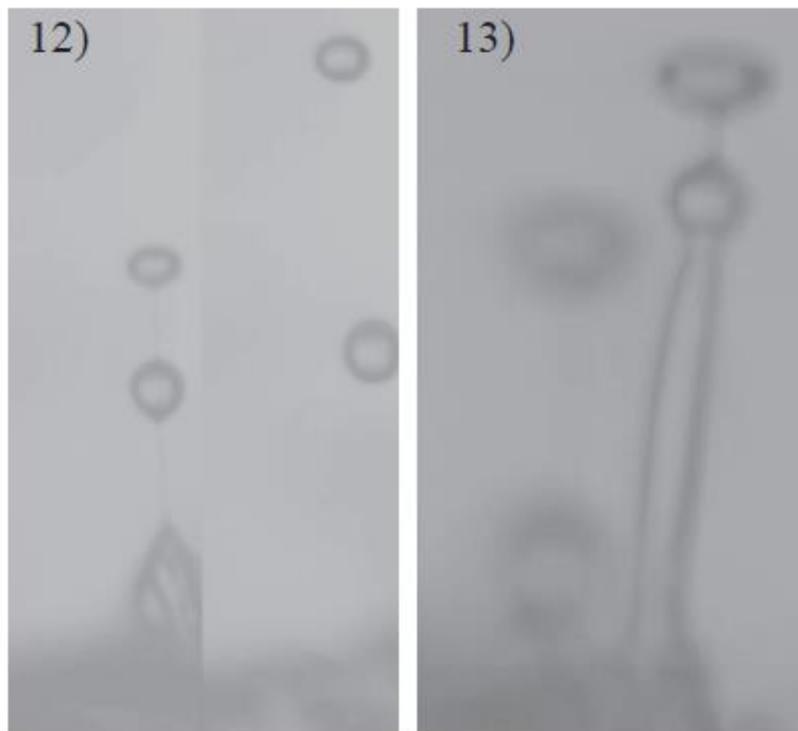


Fig. 12. Eyección de gota desde un pico con satélites, POE 250ppm, tiempo entre imágenes 0,014s. $f=110\text{Hz}$, $a=6,3g$. Fig. 13. Eyección de gota con satélite desde el pico de POE 500ppm, tiempo entre imágenes 0,014s. $f= 90\text{Hz}$, $a=4,6g$.



Fig. 14. Eyección producida a través de cuellos múltiples para una solución de 500ppm, $f=110\text{H}$, $a=5,8g$.



Fig. 15. Eyección de gota en el modo "volcán" POE 500ppm, $f=70\text{Hz}$, $a=3,5g$, tiempo entre imágenes 0,014s.

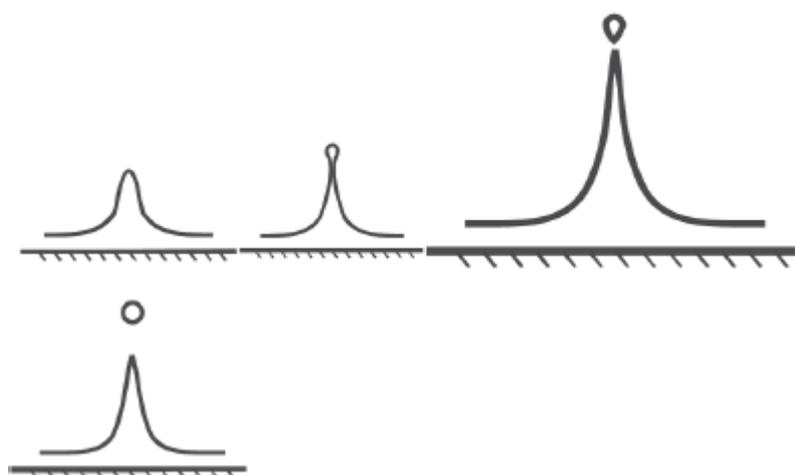


Fig. 16. Esquema propuesto por Lang [18] para la estimación del tamaño de gota.

En nuestro trabajo, se midieron los diámetros medios (d_{10}) de gotas producidas, en un rango de frecuencia entre 0 y 300Hz y para soluciones con diferentes concentraciones de POE. En la Figura 17 se presentan los resultados experimentales de los diámetros medidos en función de la frecuencia aplicada. La línea superior corresponde a la relación propuesta por Lang.

Los resultados, evidencian la limitación principal del modelo de Lang al no haber considerado la viscosidad. Cuando se superponen nuestros resultados con los teóricos que se obtendrían aplicando el modelo de Lang para la concentración de 500ppm, se puede observar que estos quedan por encima de los valores experimentales. En línea llena se grafica el diámetro teórico de Lang con una constante de 0,22 en lugar de 0,34 en la ecuación 7. En este caso los diámetros medidos y los teóricos tienen un mejor ajuste.

En trabajos posteriores [19], se formula una nueva relación que incluye la viscosidad del fluido. La expresión propuesta para los diámetros de las gotas es:

$$D_{s,3.2} = Cte \frac{\sigma^3}{\rho \mu^2 f^4}$$

Donde se ha empleado la definición de Diámetro medio de Sauter ($D_{s,3.2}$), que corresponde al diámetro de una partícula hipotética que tiene igual cociente volumen/área superficial que la partícula del interés ($D_{3.2}$). En esta expresión se tiene en cuenta tanto la tensión superficial como la viscosidad.

Normalmente, para estos sistemas, se emplea un número adimensional denominado de Ohnesorge (Oh). Este número está definido como la relación entre el número de Weber (We) y el número de Reynolds (Re).

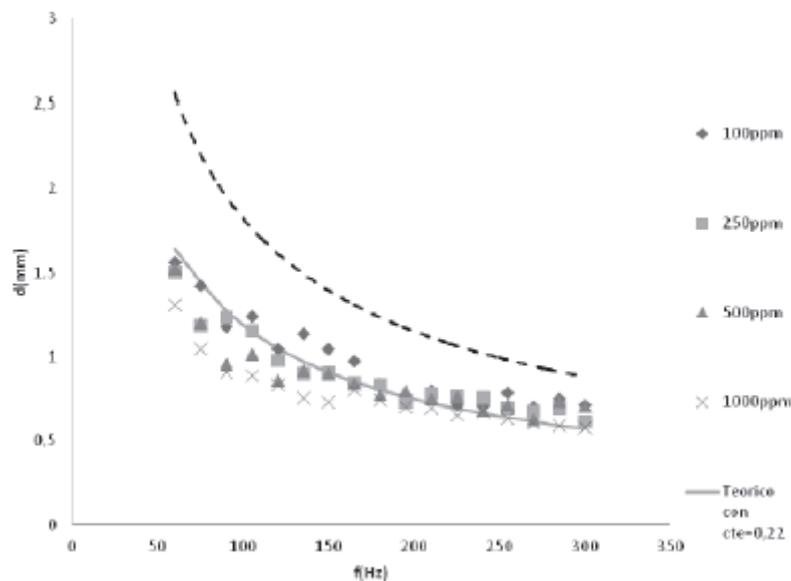


Fig. 17. Diámetros de gotas para distintas concentraciones de POE en función de la frecuencia aplicada.

Teniendo en cuenta sus definiciones:

$$We = \frac{\rho D v^2}{\sigma} \quad y \quad Re = \frac{\rho D v^2}{\mu}$$

El numero Oh es definido como

$$Oh = \frac{\sqrt{We}}{Re} = \frac{\mu}{\sqrt{\rho D \sigma}}$$

En el caso de utilizarse el $D_{3,2}$ se obtendría el $Oh_{3,2}$. Pero, si se adimensionaliza su definición [16], con la frecuencia de excitación de la forma

$$f^* = \frac{f \mu^3}{\sigma^2 \rho}$$

Se obtiene la expresión final

$$Oh = cte (f^*)^{\frac{2}{5}}$$

representada en la Figura 18 donde se ha superpuesto la recta correspondientes al ajuste igual a 3 para la constante.

En todos los casos la potencia $2/5$ resulta corresponder al mejor ajuste. Este valor deriva de haber realizado un balance entre la energía aplicada y la superficial.

En cuanto a la influencia de la concentración en la distribución de diámetros, la solución de mayor contenido de POE (1000ppm) presenta menor dispersión de tamaños, siendo además menores que a concentraciones más bajas.

Esto indica que el agregado de POE ayuda a la homogenización de los tamaños de las gotas que se eyectan desde los picos.

Conclusiones

En este trabajo se analizan las características físicas que presenta el fenómeno de eyección de gotas desde una celda vibrante. Se han expuesto las propiedades particulares vinculadas al sistema de eyección, y otras más generales, que tienen que ver con la formación de gotas que es un complejo fenómeno no-lineal.

En particular, se analizó el comportamiento de soluciones de Polyoxietileno (POE) poniendo en evidencia la influencia de las propiedades reológicas del fluido en la etapa estudiada.

Se presentó la determinación del umbral crítico (aceleración y frecuencia) para el cual se produce la eyección de gotas, verificando, que a medida que aumenta la frecuencia de la excitación aplicada, la aceleración para que se produzca la eyección de gotas también debe aumentar.

Un aspecto de interés industrial, es el control del tamaño de gota. Entonces es necesario conocer que factores físicos (viscosidad y o tensión superficial) pesan mas en la respuesta de las soluciones estudiadas. En este caso, para las concentraciones entre 100ppm y 500ppm el efecto que domina la eyección es la tensión superficial.

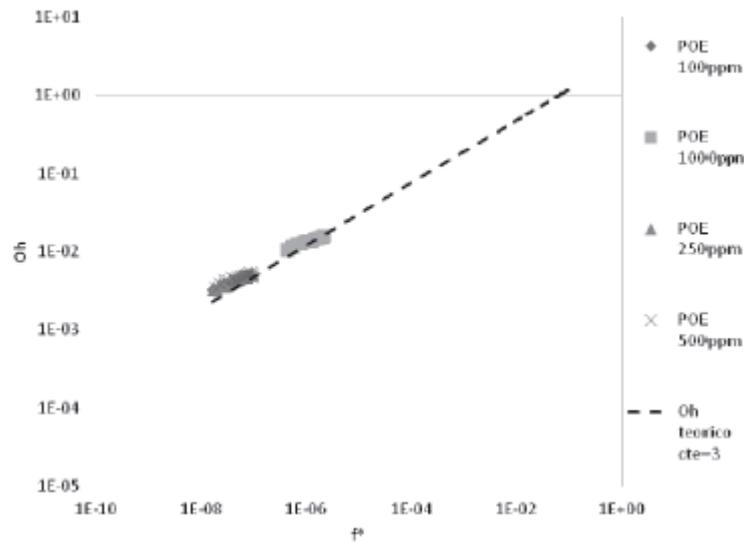


Fig. 18. Oh en función de f^* para todas las concentraciones estudiadas y ajuste del modelo con una constante igual a 3.

Se verificó la tendencia a obtener tamaños de gotas más pequeños a medida que se aumenta la frecuencia de la excitación aplicada.

Se analizaron críticamente los modelos de eyección y tamaño de gota, de manera de poder identificar los factores físicos que condicionan el comportamiento de un líquido macromolecular eyectado desde una celda vibrante.

Referencias

- [1] Z. Ergungor, J-M. Smolinski, C.W. Manke & E. Gulari. *J.Non Newtonian Fluid Mech.* **138** 1 (2006).
- [2] N.S. Berman, R.B. Berger & J.R. Leis, *J. Rheol.* **24**, 571 (1980).
- [3] M. Boukra, A. Cartellier, É. Ducasse, P. Gajan, M. Lalo, T. Noel, & A. Strzelecki, *C. R. Mecanique* **337**, 492 (2009).
- [4] A.J. James, M.K. Smith & A. Glezer, *J. Fluid Mech.* **476**, 29 (2002).
- [5] M. Faraday, *Philos. Trans. R. Soc. London*, **121**, 319 (1831).
- [6] T.B. Benjamin & F. Ursell, *Proc. R. Soc. Lond. A*, **225**, 505 (1954).
- [7] E. Cerda & E. Tirapegui, *Phys. Rev.* **78**, 5 (1997).
- [8] N.B. Tuffillaro, *Phys. Rev. Lett.* **62**, 422 (1988).
- [9] C. Cabeza, M. Rosen, G. Ferreyra & G. Bongiovanni, *Physica A* **371**, 54 (2006).
- [10] J. Plateau, *Acad. Sci. Bruxelles Mem.* **XXIII**, 5 (1849).
- [11] Lord Rayleigh, *Proc. London Math. Soc.* **10**, 4 (1879).

- [12] M.W. Kim, *Colloids Surfaces A* **128**, 145 (1996).
- [13] K.W. Ebaginin, A. Benchabane & K. Bekkour, *J. Colloid Interf. Sci.* **336**, 360 (2009).
- [14] L.C. Goodridge, W. Tao Shi & D.P. Lathrop, *Phys. Rev. Lett.* **76**, 1824 (1996).
- [15] B. Vukasinovic, M.K. Smith & A. Glezer, *Physics of Fluids* **19**, 012104 (2007).
- [16] S. Lustig & M. Rosen. *J. Phys.: Conference Series (JPCS)* **296**, 012019 (2011).
- [17] A.J. Yule & Y. Al-Suleimani, *Proc. R. Soc. London A* **456**, 1069 (2000).
- [18] R. Lang, *J. Acoust. Soc. Amer.* **34**, 6 (1962).
- [19] V. Tirtaatmadja, G.H. McKinley & J.J. Cooper-White, Dept. of Mech. Engineering, MIT, HML Report Number **06-P-03** (2006).

Manuscrito recibido el 30 de marzo de 2012.

Aceptado el 20 de abril de 2012.

V

ENSAYOS DE BECARIOS

ENSAYOS DE BECARIOS

1. Becas “*In Libris Carpe Rosam*”

Por donación de Marcelo G. y Paulo D. Barroso Mastronardi desde 1999 esta Academia ofrece las becas “*In Libris Carpe Rosam*” en Matemática y Ciencias Biológicas, respectivamente. Estas becas están destinadas a estudiantes de la Universidad de Buenos Aires, menores de 22 años de edad, y con dedicación exclusiva a las dos áreas mencionadas.

Los beneficiarios de estas becas deben informar a la Academia acerca del avance de sus estudios y al finalizar la misma deben presentar un breve ensayo que refleje sus ideas y opiniones acerca de un acontecimiento nacional o internacional ocurrido en el lapso de la beca, que implique el cercenamiento de derechos humanos, discriminación de cualquier tipo, o que ponga trabas al progreso del conocimiento.

Estos ensayos pueden leerse en la página web de la Academia (www.ancefn.org.ar), entrando en el apartado de Becas y luego en la sección Becas “*In Libris Carpe Rosam*”.

A continuación se detallan los ensayos que han sido presentados entre 2008 y 2009, y que se encuentran disponibles en la página mencionada:

2008

Magali P. Giaroli: “*Injusticia educativa*”

Eugenia Grotz: “*Sobre libertad de expresión y desalojo de espacios culturales*”

Tomás Ibarlucía: “*Vicisitudes de la secularización en un país desigual*”

Maria Sol Ruiz: “*La importancia del recurso agua*”

2009

Luciano G. Morosi: “*Problemas de vivienda, pobreza y exclusión en la Argentina del siglo XXI*”

Pablo Blanc: “*El lugar de la soja en nuestro país*”

2. Becas “*Eduardo Gros*”

Por donación de la familia del Dr. Eduardo G. Gros, ex-Presidente de esta Academia, la ANCEFN ofrece las becas “*Eduardo G. Gros*” destinadas a estudiantes que cursen la Licenciatura en Química en cualquier Universidad Nacional, menores de 22 años al iniciar la misma.

Los beneficiarios de estas becas deben informar semestralmente a la Academia acerca del avance de sus estudios y también ellos al finalizar la misma deben presentar un breve ensayo que refleje sus ideas y opiniones acerca de un acontecimiento nacional o internacional ocurrido en el lapso de la beca, que implique el cercenamiento de derechos humanos, discriminación de cualquier tipo, o que ponga trabas al progreso del conocimiento.

Estos ensayos pueden leerse en la página web de la Academia (www.ancefn.org.ar), entrando en el apartado de Becas y luego en la sección Becas “*Eduardo Gros*”.

A continuación se detallan los ensayos que han sido presentados entre 2008 y 2009, y que se encuentran disponibles en la página mencionada:

2008

Víctor M. Ferreira: “Sangre y violencia: el sello de las guerras y el terrorismo. El diálogo: medio para resolverlos”

Nicolás S. González-Foutel: “¿Pensar en la seguridad o la seguridad de pensar?”

2009

- *Magali Pasqualone: “Integración para un mañana mejor”*



ACADEMIA NACIONAL DE CIENCIAS EXACTAS, FÍSICAS Y NATURALES

Autoridades

Académicos Titulares

Académicos Honorarios

Académicos Eméritos

Académicos Correspondientes en el Exterior

Académicos Correspondientes Nacionales

Secciones

Comisiones

Administración

AUTORIDADES
Ejercicio 2010 – 2012

Presidente

Dr. EDUARDO H. CHARREAU

Vicepresidente

Dr. ROBERTO L. O. CIGNOLI

Secretario General

Dr. ENRIQUE J. BARAN

Secretario de Actas

Dr. ALBERTO PIGNOTTI

Tesorero

Dr. VÍCTOR J. YOHAI

Protesorero

Ing. LUIS A. DE VEDIA

Suplentes

Dr. JORGE V. CRISCI
Ing. HORACIO REGGINI

ACADÉMICOS TITULARES

	<i>Fecha de Nombramiento</i>
1. Ingeniero ARTURO J. BIGNOLI	19-06-1965
2. Doctor HORACIO H. CAMACHO	19-05-1973
3. Doctor MARIO A. J. MARISCOTTI	25-04-1986
4. Ingeniero HORACIO C. REGGINI	28-08-1987
5. Doctor ALBERTO PIGNOTTI	27-05-1988
6. Doctor RODOLFO R. BRENNER	24-06-1988
7. Doctor HUNER FANCHIOTTI	28-06-1991
8. Doctor NORBERTO A. FAVA	29-11-1991
9. Doctor Ingeniero RAÚL A. LOPARDO	24-11-1995
10. Doctora MARIANA D. WEISSMANN	31-05-1996
11. Doctor ENRIQUE J. BARAN	31-05-1996
12. Doctor EDUARDO H. CHARREAU	31-05-1996
13. Doctor Ingeniero EDUARDO N. DVORKIN	31-05-1996
14. Doctor ROBERTO L. O. CIGNOLI	24-04-1998
15. Ingeniero EDUARDO NUÑEZ	28-08-1998
16. Doctor VÍCTOR J. YOHAI	29-10-1999
17. Doctor JOSÉ R. GALVELE*)	29-06-2001
18. Doctor JORGE V. CRISCI	27-07-2001
19. Doctor ROBERTO P. J. PERAZZO	25-04-2003
20. Doctor ARMANDO J. PARODI	25-07-2003
21. Doctora NORMA E. SBARBATI de NUDELMAN	25-06-2004
22. Ingeniero BRUNO V. FERRARI BONO**)	29-10-2004
23. Doctor JORGE E. SOLOMIN	24-06-2005
24. Doctor GUSTAVO CORACH	29-07-2005
25. Doctor Alfredo CALVELO	01-06-2007
26. Ingeniero Humberto CIANCAGLINI	01-06-2007
27. Doctor Carlos Washington RAPELA	01-06-2007
28. Doctor Ricardo Guillermo DURAN	31-08-2007
29. Doctor Héctor Vucetich	26-10-2007
30. Doctora Marta Rosen	25-04-2008
31. Doctor Roberto J. Fernández Prini	27-06-2008
32. Doctor Francisco DE LA CRUZ	24-10-2008
33. Doctor Roberto J.J. Williams	27-03-2009
34. Ingeniero Luis De Vedia	29-05-2009

*) Falleció el 31 de julio de 2011.

**) Falleció el 23 de setiembre de 2011.

ACADÉMICOS HONORARIOS

Doctor Daniel R. Bes (La Lucila, Buenos Aires), Doctor James W. Cronin (Chicago, Illinois, Estados Unidos), Doctor Richard Ernst (Winterthur, Suiza), Doctor Leon M. Lederman (Batavia, Estados Unidos), Doctor Pierre Louis Lions (París, Francia),

Doctor Chintamani N.R. Rao (Bangalore, India), Doctor Frederick Sanger (Cambridge, Inglaterra),

ACADÉMICOS EMÉRITOS

Doctor Alejandro J. Arvía (La Plata, Buenos Aires), Doctor Rosendo Pascual (La Plata, Buenos Aires), Ingeniero Luis F. Rocha (Ciudad Autónoma de Buenos Aires).

ACADÉMICOS CORRESPONDIENTES EN EL EXTERIOR

Doctor **Miguel Angel Alario y Franco** (Madrid, España) Doctor **Petar Alaupovic** (Oklahoma City, Oklahoma, Estados Unidos), Doctor **Jorge E. Allende** (Santiago, Chile), Doctor **Daniel Amati** (Trieste, Italia), Doctor **Eduardo J. Ansaldo** (Saskatoon, Saskatchewan, Canadá), Doctor **Agustín Arévalo Medina** (La Laguna, España), Doctor **Francisco E. Baralle** (Trieste, Italia), Doctor **Allen J. Bard** (Austin, Texas, Estados Unidos), Doctor **Klaus-Jürgen Bathe** (Cambridge, Massachusetts, Estados Unidos), Doctor **José Bernabéu Alberola** (Burjassot, Valencia, España), Ingeniero **Vitelmo V. Bertero** (Berkeley, California, Estados Unidos), Doctor **David I. Blockley** (Bristol, Inglaterra), Profesor **Vinicio Boffi** (Roma, Italia), Doctor **Kåre Bremer** (Estocolmo, Suecia), Doctor **Luis A. Caffarelli** (Princeton, New Jersey, Estados Unidos), Doctor **César A. Carranza Saravia** (Lima, Perú), Doctor **Eduardo E. Castellano** (San Carlos, San Pablo, Brasil), Doctor **Michael Clegg** (Irvine, California, Estados Unidos), Doctor **Juan Alberto Costamagna** (Santiago, Chile), Doctor **John C. Crowell** (Santa Barbara, California, Estados Unidos), Doctor **Héctor R. Croxatto** (Santiago, Chile), Doctor **Britton Chance** (Philadelphia, Pennsylvania, Estados Unidos), Doctor **John W. Daly** (Bethesda, Maryland, Estados Unidos), Doctor **Ubiratán D'Ambrosio** (Campinas, Brasil), Doctora **Angela F. Danil de Namor** (Guildford, Surrey, Inglaterra), Doctor **Walter F. Davidson** (Ottawa, Ontario, Canadá), Ingeniero **Don U. Deere** (Gainesville, Florida, Estados Unidos), Profesor **Patrick J. Dowling** (Guildford, Surrey, Inglaterra), Doctor **Horacio A. Farach** (Columbia, South Carolina, Estados Unidos), Doctor **Rodolfo Gambini** (Montevideo, Uruguay), Doctor **Francisco Giral** (México, México), Doctor **Eduardo D. Glandt** (Philadelphia, Pennsylvania, Estados Unidos), Doctor-Ingeniero **Rafael A. Guarga Ferro** (Montevideo, Uruguay), Doctor **Cristián E. Gutiérrez** (Philadelphia, Estados Unidos), Doctor **Bernard L. Horecker** (Fort Myers, Florida, Estados Unidos), Doctor **Derek Horton** (Washington D.C., Estados Unidos), Doctor-Ingeniero **Gerhard H. Jirka** (Karlsruhe, Alemania), Doctor **Shyam L. Kalla** (Maracaibo, Venezuela), Doctora **Eugenia Kalnay** (College Park, Maryland, Estados Unidos), Doctor **Marcus Karel** (Cambridge, Massachusetts, Estados Unidos), Doctor **Ephraim Katzir** (Tel-Aviv, Israel), Profesor-Doctor **Dieter M. Kolb** (Ulm, Alemania), Doctor **Bernt Krebs** (Münster, Alemania), Doctor **Michio Kuriyagawa**, (Kyoto, Japón), Doctor **José Leite Lopes** (Río de Janeiro, Brasil), Profesor **Pierre Léna** (París, Francia), Doctor **Enrique P. Lessa** (Montevideo, Uruguay), Doctor **Jorge Lewowicz** (Montevideo, Uruguay), Doctor **Eduardo A. Lissi Gervaso**

(Santiago, Chile), Ingeniero **Giovanni Lombardi** (Locarno, Suiza), Doctor **Emilio Luis Riera** (México, México), Ingeniero **Mauricio Matos Peixoto** (Río de Janeiro, Brasil), Doctor **James R. Mattoon** (Colorado Springs, Colorado, Estados Unidos), Ingeniero **Victor F.B. de Mello** (San Pablo, Brasil), Profesor **Marvin Minsky** (Cambridge, Massachusetts, Estados Unidos), Profesor **Marcos Moshinsky** (México, México), Profesor-Doctor **Achim Müller** (Bielefeld, Alemania), Doctor **Daniele Mundici** (Firenze, Italia), Doctor **Eduardo L. Ortiz** (London, Inglaterra), Doctor **Norberto J. Palleroni** (Norths Caldwell, New Jersey, Estados Unidos), Doctor **Rafael Radi** (Montevideo, Uruguay), Doctor **Peter H. Raven** (St. Louis, Missouri, Estados Unidos), Doctor **Lázaro Recht** (Caracas, Venezuela), Doctor-Ingeniero **Jorge Riera** (Porto Alegre, Brasil), Doctor **Sixto Ríos García** (Madrid, España), Doctor **Juan G. Roederer** (Fairbanks, Alaska, Estados Unidos), Profesor-Doctor **Herbert W. Roesky** (Göttingen, Alemania), Doctor **Edmundo Rofman** (París, Francia), Doctor **Igor Saavedra** (Santiago, Chile), Doctor Ingeniero Agrónomo **Oswaldo E. Sala** (Providence, Estados Unidos) Doctor-Ingeniero **Juan Carlos Santamarina** (Atlanta, Georgia, Estados Unidos), Doctor **Alberto Sirlin** (New York, Estados Unidos), Doctor **Edward C. Slater** (Southampton, Inglaterra), Doctor **Peter Thieberger** (Upton, New York, Estados Unidos), Doctor **Antonio F. R. de Toledo Piza** (San Pablo, Brasil), Doctor **José Luis Torrea Hernández** (Madrid, España), Doctor **Sergio Trasatti** (Milán, Italia), Ingeniero **Milton Vargas** (San Pablo, Brasil), Doctor **Luis Vargas Fernández** (Santiago, Chile), Doctor **Miguel Ángel Virasoro** (Roma, Italia), Doctor **Gerd E.G. Westermann** (Hamilton, Canadá), Profesor **Robin C. Whatley** (Aberystwyth, Gales), Profesor-Ingeniero **Walter Wittke** (Aachen, Alemania).

ACADÉMICOS CORRESPONDIENTES NACIONALES

Profesor **Enrique Balech** (Necochea), Doctor **Néstor O. Bianchi** (La Plata), Doctor **Antonio Blanco** (Córdoba), Doctor **Mario H. Burgos** (Mendoza), Doctor **Mario A. G. Castagnino** (Rosario), Doctor **Enrique Castellano*** (La Plata), Dr. **Hernán Cendra** (Bahía Blanca), Ingeniero **Roberto O. Cudmani** (S.M. de Tucumán), Doctor-Ingeniero **Rodolfo F. Danesi** (S.M. de Tucumán), Doctor **Diego de Mendoza** (Rosario, Santa Fe), Ingeniero **Luis D. Decanini** (Córdoba), Doctor **Pedro Depetris**, (Córdoba), Doctor **Ricardo N. Farías** (S.M. de Tucumán), Ingeniero **Alberto S.C. Fava** (La Plata), Ingeniero **Pedro Carlos O. Fernández** (Mendoza), Doctor **Félix E. Herrera** (Ciudad Autónoma de Buenos Aires), Ingeniero **Luis J. Lima** (La Plata), Doctor **Arturo López Dávalos** (S.C. de Bariloche), Ingeniero **César J. Luisoni** (La Plata), Doctor **Hugo J.F. Maccioni** (Córdoba), Doctor **Roberto A. Macías** (Santa Fe), Doctor **Ezio Marchi** (San Luis), Doctor **Igor F. Mirabel** (Ciudad Autónoma de Bs. Aires), Doctor **Rafael Panzone** (Bahía Blanca), Doctor **Rubén D. Piacentini** (Rosario), Ingeniero **Carlos A. Prato** (Córdoba), Ingeniero **Juan Carlos Reimundín** (S.M. de Tucumán), Ingeniero **Jean Riubrugent** (La Plata), Doctor **Edmundo A. Rúveda** (Rosario), Doctor **Juan A. Tirao** (Córdoba), Ingeniero **Jorge R. Tosticarelli** (Rosario), Ingeniero **Silvano J.**

Trevisán (La Plata), Doctor **Walter E. Triaca** (La Plata), Doctor **Rubén H. Vallejos** (Rosario), Doctora Noemí **Walsöe de Reca** (Ciudad de Buenos Aires), Doctor **Eduardo H. Zarantonello** (Mendoza).

**) Falleció el 19 de junio de 2011.*

SECCIONES

SECCIÓN DE MATEMÁTICA, FÍSICA Y ASTRONOMÍA

Presidente: Dr. Ricardo Durán

Secretario: Dr. Gustavo Corach

Vocales: Dr. Roberto L.O. Cignoli, Dr. Francisco de la Cruz, , Dr. Huner Fanchiotti, Dr. Norberto Fava, Dr. Mario A.J. Mariscotti, Dr. Roberto P.J. Perazzo, Dr. Alberto Pignotti, Dr. Jorge E. Solomin, Dr. Héctor Vucetich, Dra. Mariana D. Weissmann, Dr. Víctor J. Yohai.

SECCIÓN DE INGENIERÍA

Presidente: Dra. Marta Rosen

Secretario: Dr. Ing. Eduardo N. Dvorkin

Vocales: Ing. Arturo J. Bignoli, Dr. Alfredo Calvelo, Ing. Humberto Ciancaglini, Ing. Bruno V. Ferrari Bono, Dr. Ing. Raúl A. Lopardo, Ing. Eduardo Nuñez , Ing. Horacio C. Regini, Ing. Luis De Vedia, Dr. Roberto J.J. Williams.

SECCIÓN DE CIENCIAS QUÍMICAS, DE LA TIERRA Y BIOLÓGICAS

Presidente: Dr. Enrique J. Baran.

Secretario: Dr. Rodolfo R. Brenner.

Vocales: Dr. Horacio H. Camacho, Dr. Eduardo H. Charreau, Dr. Jorge V. Crisci, Dr. Roberto J. Fernández Prini, Dr. José R. Galvele, Dr. Armando J. Parodi, Dr. Carlos Washington Rapela, Dra. Norma E. Sbarbati de Nudelman.

COMISIONES

COMISIÓN DE BECAS Y PREMIOS

Miembros: Presidente: Dra. Mariana Weissmann
Doctores Alfredo Calvelo, Eduardo H. Charreau, Huner Fanchiotti

COMISIÓN DE BIBLIOTECA Y PUBLICACIONES

Miembros: Presidente: Dr. Enrique J. Baran
Ing. Horacio Reggini y Dr. Víctor Yohai

COMISIÓN DE INTERPRETACIÓN Y REGLAMENTO

Miembros: Presidente: Dr. Roberto Fernández-Prini
Ing. Eduardo Nuñez, Dr. Roberto Cignoli

COMISIÓN DE SUPERVISIÓN DEL INSTITUTO DE BOTÁNICA DARWINION

Miembros: Presidente: Dr. Eduardo Charreau
Doctor Armando J. Parodi

COMISIÓN ESPECIAL PARA EL MEJORAMIENTO DE LA ENSEÑANZA DE LAS CIENCIAS

Miembros: Presidente: Dra. Norma S. de Nudelman
Doctores Norberto Fava, Dr. Ing. Raúl Lopardo, doctora N. Walsøe de Reca y
asesor ad hoc Dr. Anibal Di Salvo.

COMISIÓN ESPECIAL DE ÉTICA EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

Presidente: Dr. Daniel R. Bes (Académico Honorario)
Miembros: Doctores Mario A.J. Mariscotti y Armando J. Parodi

COMISIÓN PROYECTOS TECNOLÓGICOS Y ENERGÍA

Presidente: Dr. Ing. Eduardo Dvorkin

- **Energía y nuevas tecnologías:** Dr. Eduardo Dvorkin
- **Ciencias del Agua:** Dr. Ing. Raúl A. Lopardo
- **Cosmología:** Dr. Héctor Vucetich
- **Tecnología de Alimentos:** Dr. Alfredo Calvelo
- **Ingeniería en Materiales:** Dr. Roberto J. Williams

COMISIÓN DE RELACIONES INTER- INSTITUCIONALES

Miembros: Presidente: Dra. Marta Rosen
Doctores Eduardo Charreau, Mario A. J. Mariscotti y Armando Parodi

COMISIÓN DE PRENSA

Miembros: Presidente: Dr. Roberto Cignoli
Doctor Jorge Crisci

COMISIÓN DE PORTAL Y PAGINA WEB

Miembros: Presidente: Dr. Enrique Baran
Dra. Mariana Weissmann, Ing. Horacio Reggini

COMISIÓN DE INFRAESTRUCTURA Y MANTENIMIENTO EDILICIO

Miembros: Presidente: Dr. Eduardo Charreau