

# ANALES

ISSN 0365-1185



**TOMO 71**

**BUENOS AIRES**

**2019**

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

---

**TOMO 71**

---

**BUENOS AIRES**  
**2019**

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, Dr. Carlos H. Muravchik, Dr. Jorge E. Solomin

Lugar y fecha de edición  
Buenos Aires, República Argentina, mayo 2020

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](mailto:acad@ancefn.org.ar)

E-mail Biblioteca: [biblio@ancefn.org.ar](mailto:biblio@ancefn.org.ar)

Sitio web: [www.ancefn.org.ar](http://www.ancefn.org.ar)

**SUMARIO**  
**TOMO 71**  
**Año 2019**

**I. HOMENAJES**

- A cien años del inicio de la producción de cemento portland en la Argentina, por *E.J. Baran* .....6
- 2019 - Año Internacional de la Tabla Periódica de los Elementos Químicos, por *E.J. Baran* ..... 11
- Eduardo H. Charreau (1940-2019), por *A.J. Parodi & E.J. Baran*.....15
- Los ciento cincuenta años de la Academia Nacional de Ciencias en Córdoba, por *R.J.J. Williams*.....,,17

**II. INCORPORACIONES DE ACADÉMICOS**

- Presentación de la Dra. Karen Hallberg como Académica Correspondiente en S.C. de Bariloche, por *M.D. Weissman*.....20
- Presentación de la Dra. Alicia Dickenstein como Académica Titular, por *V. Yohai*.....21
- Presentación del Dr. Alejandro J. Vila como Académico Correspondiente en Rosario, por *E.J. Baran*.....23

**III. ENTREGA DE LOS PREMIOS "ACADEMIA NACIONAL DE CIENCIAS EXACTAS, FÍSICAS Y NATURALES" - AÑO 2018**

- Apertura del acto de entrega de premios, por *R.J.J. Williams*.....26
- Premios ANCEF N-2019.....28
  
- Convertidores multinivel: su modulación y control en aplicaciones de generación de energías renovables Trabajo presentado por *María I. Valla* al recibir el *Premio Consagración de la ANCEF N-2019* en Ciencias de la Ingeniería.....31
- Grupos libres y el winding invariant. Trabajo presentado por *Jonathan A. Barmak* con motivo de recibir el *Premio Estímulo*

<i>de la ANCEF N-2019 en Matemática</i> .....	49
• Recubrimientos protectores y funcionales depositados sobre metales de uso en implantología: la importancia de sus propiedades mecánicas. Trabajo presentado por <i>J. Ballarre</i> con motivo de recibir el <i>Premio Estímulo de la ANCEF N-2019 en Ciencias de la Ingeniería</i> .....	56
• Cicloestratigrafía del intervalo tithoniano en la sección de Las Tapaderas, formación de Vaca Muerta, cuenca neuquina surmendocina, Argentina. Trabajo presentado por <i>D.A. Kietzmann</i> con motivo de recibir el <i>Premio Estímulo de la ANCEF N-2019 en Ciencias de la Tierra</i> .....	70
• ¿El ocaso del modelo disciado de acción glucorticoidea? Trabajo Presentado por <i>D.M. Presman</i> con motivo de recibir el <i>Premio Estímulo de la ANCEF N-2019 en Ciencias Biológicas</i> .....	88
• Sensores SERS basados en films de óxidos mesoporosos: ampliando sus aplicaciones. Trabajo presentado por <i>P.C. Angelomé</i> con motivo de recibir el <i>Premio Estímulo de la ANCEF N-2019 en Ciencias Químicas</i> .....	102

#### IV. COMUNICACIONES DE ACADÉMICOS

- Paladio: un metal noble de creciente impacto, por *E.J. Baran*.....114

#### V. ENSAYOS DE BECARIOS

- Becarios “*In Libris Carpe Rosam*” (2016-2017).....140

#### VI. INSTRUCCIONES PARA AUTORES

- Instrucciones para publicar en los ANALES de la ANCEF N.....142

**I**

**HOMENAJES**

## A CIEN AÑOS DEL INICIO DE LA PRODUCCIÓN DE CEMENTO PORTLAND EN LA ARGENTINA

*Enrique J. Baran*

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

Conmemoramos este año el centenario del inicio de la industria cementera en nuestro país, industria que histórica y regionalmente está fuertemente vinculada al partido bonaerense de Olavarria, partido en el que no sólo comenzó esta importante actividad sino que rápidamente se consolidó y expandió, transformando a la ciudad en “Capital Nacional del Cemento”, como muchas veces se la ha llamado [1].

Históricamente, una de las actividades económicas fundamentales del partido de Olavarria ha sido siempre la minera, concentrada en las localidades serranas de Sierras Bayas, Sierra Chica, Calera Avellaneda y Loma Negra (Villa Alfredo Fortabat) y sus áreas de influencia, con la extracción de piedra caliza, arcillas, dolomita, arena, lajas y granitos y la producción de cemento, cales y cerámicos. Y aún hoy el partido sigue siendo el mayor productor de cemento a nivel nacional, con lo cual justifica plenamente la denominación arriba mencionada [1].

En este artículo de homenaje recordaremos brevemente el origen y los inicios de esta actividad, los que están fuertemente ligados al nombre de una figura pionera: Alfonso Aust [2,3].

Gottfried Otto Alphons Aust, nació en Hamburgo, Alemania, el 18 de noviembre de 1867 y llegó a nuestro país a los 20 años, llamado por su hermano quien había llegado aquí unos años antes y ambos comenzaron a dedicarse a la explotación de canteras de calizas y a la fabricación de cal en la zona de Olavarria, y llegaron a tener en algún momento unos 20 hornos de cal en funcionamiento [2]. Una de estas explotaciones estaba radicada en el paraje de La Providencia bajo el nombre de “Cantera del Sud” y allí Alfonso Aust mostró un incansable espíritu organizativo y de gestión empresarial, estableciendo una fábrica de panificación mecánica, una farmacia, un almacén de ramos generales y 20 casas para el alojamiento de sus obreros. Y, finalmente, inició gestiones para la instalación de una escuela la que comenzó a funcionar en abril de 1909, como Escuela Rural N° 25 y con una matrícula de 39 alumnos [3].

Alfonso Aust también exploró continuamente el potencial de otras canteras de la zona, llegando a la conclusión de que los minerales presentes en algunas de ellas podrían ser adecuados para la fabricación de cemento Portland.

Ya en la segunda mitad del s. XIX hubo algunos intentos de producción de cemento en el país, emprendimientos que fueron de corta duración. Así, se menciona la existencia de una fábrica que habría funcionado un breve tiempo en Barracas, durante 1876. Luego, entre 1885 y 1890, los ingenieros Bialet Massé y Cassafousth

instalaron una planta cerca de Cosquín con el objeto de proveer el cemento necesario para la construcción del Dique San Roque, que fue desactivada una vez terminada esa obra. Otro ensayo de breve duración se realizó en Tandil durante 1899 y a partir de 1907 funcionó durante un tiempo una planta en Rodríguez del Busto, Córdoba, donde se utilizó un horno rotatorio de origen francés [4].

En 1913 la Provincia de Buenos Aires, autoriza al Ferrocarril del Sur a comenzar con la instalación de una vía férrea entre La Providencia y el paraje San Jacinto, con el objetivo central de facilitar el transporte de los productos mineros de la zona. La obra se comenzó de inmediato pero luego, y aparentemente a consecuencia de los efectos de la Guerra Mundial que se estaba desarrollando en Europa, sufrió varias demoras en su ejecución y finalmente quedó paralizada. Dentro de los trabajos destinados a la creación de esta línea, el Ferrocarril contrató a D. Luciano Fortabat para que se encargara de la construcción de una estación en el paraje San Jacinto donde convergerían los ramales La Providencia-San Jacinto-Loma Negra. La obra quedó terminada en 1915 pero, al caducar la concesión, Fortabat no recibió el pago por su construcción. Por tal motivo, decidió transformar los edificios construidos en escuela y alquilarlos a la Provincia [3].

A partir de 1916 la obra pública provincial quedó prácticamente paralizada y las actividades en las canteras y hornos de cal decayeron rápidamente. Debido a estas situaciones, y ante la baja de matrícula de la Escuela N° 25 instalada en La Providencia, se decidió su cierre y la reubicación de la misma en el nuevo edificio construido por Fortabat en el paraje San Jacinto (ver Fig. 1), donde comenzó a funcionar en el período lectivo de 1917. Es decir, esa escuela ya cumplió 100 años y fue una institución valiosa e importante en toda su zona de influencia durante casi cincuenta años a partir de su creación, llegando a tener una matrícula de 400 alumnos [3]. También el autor de este artículo realizó sus estudios primarios en esa Escuela, entre 1947 y 1953.



**Fig.1.** Escuela N° 25 en el paraje San Jacinto, más adelante denominada “Luciano Fortabat”, en homenaje a su constructor (tomada del diario *El Popular*, Olavarría, 9.11.2007).



El colapso de la actividad económica y algunos problemas financieros conexos obligaron a Alfonso Aust a irse desprendiendo de sus propiedades, entre ellas las canteras que venía explotando en la zona de Sierras Bayas y cuyos minerales aparecían como sumamente adecuados para la elaboración de cemento posibilidad que, aparentemente, el propio Aust venía planeando ya que había iniciado tramites ante el Ferrocarril del Sur para gestionar la llegada del ferrocarril a esa localidad donando, incluso, un predio para la construcción de la futura estación [3]. Finalmente, y ante la falta de los capitales necesarios para continuar con su idea, interesó a los banqueros americanos Charles Hayden y Galen Stone a ocuparse de concretar ese proyecto. Así, en 1916 se constituyó la Compañía Argentina de Cemento Portland, colocando la piedra fundamental de la que sería la fábrica de cemento “San Martín” [3,4]. Una vez concretado el proyecto comienzan a llegar rápidamente las primeras maquinarias y se genera una intensa actividad en la zona [1].

Por otro lado, al año siguiente, y por iniciativa de los ingenieros Marcelo Garlot y Pablo Verzini, se construyó otra fábrica en las cercanías de la ciudad de Córdoba (hoy Arturo Bas), que poseía tres hornos rotatorios, que funcionó hasta 1980 y desde 1932 se denominó Compañía Cementera Argentina. S.A. [4].

También la actividad en Sierras Bayas continuó aceleradamente y paulatinamente fue creciendo el número de operarios y trabajadores contratados. Rápidamente se perforaron dos pozos de agua, insumo fundamental para esa actividad industrial, se comenzaron a levantar viviendas para los trabajadores, casas para oficinas y numerosos galpones. En enero de 1919 visitan las instalaciones los Ministros de Obras Públicas de la Nación y de la Provincia de Buenos Aires, en compañía del Embajador de los Estados Unidos. Finalmente, el 11 de febrero de 1919 salió el primer despacho de cemento Portland San Martín [1]. Y esa es la fecha que estamos recordando y que de alguna manera marca el inicio de la industria cementera nacional.

El producto encontró, inicialmente, alguna resistencia por parte de sus usuarios, sobre todo por un detalle secundario relacionado a su envase. La Compañía Argentina de Cemento Portland implantó la utilización de la bolsa de yute, cuando el cemento importado, utilizado hasta entonces, llegaba envasado en barricas de madera, por razones de conservación durante las largas travesías marítimas [1].

Por otra parte, es interesante de mencionar que el Dr. Abel Sánchez Díaz, quien más adelante fuera miembro y Presidente de nuestra Academia, defendió la calidad de este producto nacional en una conferencia brindada durante junio de ese mismo año de 1919 en el Centro Nacional de Ingenieros [1]. Y dos años después, al realizarse el Primer Congreso Nacional de Química presentó un trabajo titulado “Industria del Cemento Portland en la Argentina”, en el cual señala los diferentes antecedentes de esta industria en nuestro país y luego centra su análisis en los productos elaborados en Sierras Bayas y Córdoba, que eran las dos plantas en funcionamiento, existentes en ese momento [5].

Recién seis años después del inicio de la producción de cemento, en octubre de 1925, Sierras Bayas quedó conectada por ferrocarril a la vecina localidad de Hinojo y desde allí a la capital. Este hecho dio un notable impulso a la industria cementera ya que facilitó una distribución más rápida del producto a todo el país y aumentó considerablemente la producción de la fábrica.

Una industria conexas que surgió también en Sierras Bayas, a comienzos de la década de 1920, fue la de la fabricación de explosivos. La misma se inició como una actividad familiar, liderada por un inmigrante alemán, D. Federico Dieterle [1] y tuvo un importante desarrollo. La utilización de explosivos es fundamental para el trabajo en las canteras de piedra caliza que generan la materia prima necesaria para la fabricación de cemento. Los explosivos producidos por Dieterle fueron utilizados profusamente, durante muchos años, en casi todas las canteras del partido de Olavarría.

Para finalizar este artículo de homenaje también resulta interesante de mencionar la existencia de un monumento donde se recuerdan esos inicios de la industria cementera nacional. En efecto, a principio de los años noventa cuando se comenzaron a desmantelar los antiguos hornos de la empresa (ya adquirida en ese entonces por Loma Negra S.A.) el dirigente rotario D. Eduardo Ricciardi, advierte que se estaban mandando a desguace numerosos elementos de esos hornos y solicita la entrega de un tramo del horno N° 1, del cual salió la primera bolsa de cemento del país, con la idea de recuperarlo y hacerlo visible en un espacio público a designar, como testimonio cultural y de homenaje [6].



**Fig.2.** Monumento de Homenaje al Trabajador del Cemento [6].

A partir de ese momento, los socios del Rotary, con el apoyo de varias instituciones, empresas y particulares comenzaron con el paciente trabajo de

recuperación y de implementación de un monumento basado en esa pieza histórica. El diseño de la obra fue encomendado al artista plástico Daniel Fite y después de casi seis años de trabajo el monumento fue instalado, el 11 de febrero de 2010, al cumplirse el 91° aniversario del inicio de la producción cementera, en uno de los accesos al pueblo de Sierras Bayas, con el nombre de Monumento de Homenaje al Trabajador del Cemento (ver Fig. 2) [6].

## Referencias

- [1] *El Popular*, Olavarria, 11.02.2014.
- [2] J. Arena, J.H. Cortés & A. Valverde, *Ensayo Histórico del Partido de Olavarría*, Municipalidad de Olavarria, 1967.
- [3] W.Minor, *Escuela N° 25 "Luciano Fortabat". Historia de su Fundacion*, Olavarria, 2017.
- [4] B. Farfaro Ruiz, Desarrollo y límites de la industria argentina del Cemento (1970-2009), *Actas XXII Jornadas de Historia Económica*, Rio Cuarto, 2010.
- [5] C. Salvador, *Industria & Química* **368**, 21 (2017).
- [6] monumentosdeolavarria.blogspot.com.ar

*Manuscrito recibido y aceptado en marzo de 2019.*

## **2019 - AÑO INTERNACIONAL DE LA TABLA PERIÓDICA DE LOS ELEMENTOS QUÍMICOS**

*Enrique J. Baran*

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

El 20 de diciembre de 2017, durante su 74<sup>a</sup> Reunión Plenaria, la Asamblea General de las Naciones Unidas, proclamó a 2019 como el Año Internacional de la Tabla Periódica de los Elementos Químicos (IYPT 2019).

Este Año Internacional coincide con el 150 aniversario del descubrimiento del Sistema Periódico de los Elementos por el científico ruso Dmitri Ivánovich Mendeleev (1834-1907), en 1869. Y, con esta proclamación, las Naciones Unidas desean enfatizar también la forma en que la Química ayuda a promover el desarrollo sustentable y a coadyuvar a proponer soluciones a desafíos globales en los campos de la energía, la educación, la agricultura y la salud.

Por otra parte, el desarrollo de la Tabla Periódica de los elementos constituye uno de los más significativos logros de la Ciencia, ayudando a la unificación conceptual de la misma, con amplias implicancias no solo para la Química, sino también para la Física, la Biología, las Ciencias de la Tierra, la Astronomía y otras Ciencias Naturales.

Como muy bien lo dijo hace años el famoso astrónomo americano Harlow Shapley “La Tabla Periódica es, probablemente, la más compacta y significativa compilación de conocimiento que el hombre haya ideado hasta el presente. La Tabla Periódica hizo por la materia lo que la tabla de tiempo geológico ha hecho por el tiempo cósmico. Su historia es la historia de la mayor conquista humana del microcosmos” [1,2].

Mendeleev se ocupó durante mucho tiempo del problema de cómo agrupar y ordenar a los elementos de manera coherente. Pero aún antes que él otros científicos también habían abordado este problema. Así, Johann Wolfgang Döbereiner (1780-1848), profesor de Química de la Universidad de Jena [3,4] notó que ciertos elementos, agrupados en tríadas (las llamadas “tríadas de Döbereiner” (1829)), mostraban interesantes peculiaridades; p.ej., el bromo muestra un peso atómico intermedio entre los del cloro y el yodo y los tres elementos muestran propiedades químicas similares, También el Li, Na y K constituyen una tríada de este tipo. Asimismo, otros químicos percibieron conexiones entre los pesos atómicos y las propiedades químicas de los elementos, las que empezaron a verse más claramente a partir de 1860, época en que se comenzó a disponer de pesos atómicos más confiables y correctamente determinados. Esto permitió que el químico británico John A.R. Newlands (1837-1898) encontrara que ordenando los elementos conocidos en orden creciente a sus pesos atómicos, se observara una recurrencia de propiedades cada ocho elementos (la llamada “Regla de las octavas” (1865)). Como este modelo fallaba claramente al cabo de algunas octavas, fue rápidamente criticado y desechado [3,5].

Finalmente, durante 1869 Mendeleev encontró que ciertos grupos de elementos con propiedades químicas similares, muestran un incremento regular de sus pesos atómicos, mientras que otros elementos con pesos atómicos próximos comparten algunas propiedades químicas, hechos que le sugirieron fuertemente que el peso atómico de los elementos era la clave para lograr su ordenamiento. En base a esta idea armó su primera Tabla Periódica, conteniendo los 63 elementos conocidos en ese momento y la presentó el 1 de marzo de 1869 a la Sociedad Química

de Rusia [3,5]. En su trabajo decía textualmente “Los elementos ordenados de acuerdo al valor de su peso atómico muestran claramente propiedades periódicas. Todas las comparaciones que he efectuado me llevan a concluir que el valor del peso atómico determina la naturaleza de cada elemento” [5].

Durante el mismo año de 1869 el químico y médico alemán Lothar Meyer (1830-1895) también llegó a la misma conclusión que Mendeleev, encontrando variaciones periódicas de propiedades químicas en función del peso atómico [3,5]. Como sus resultados y observaciones recién fueron publicadas al año siguiente, la prioridad de este descubrimiento siempre quedó asociada al nombre del científico ruso [3,5]. Por otra parte, Meyer todavía fue un poco más lejos y estableció interesantes relaciones entre el peso atómico y los volúmenes atómicos de los elementos y otras propiedades de los mismos tales como sus puntos de fusión, puntos de ebullición y propiedades electroquímicas, mostrando que todas ellas son propiedades periódicas [3].

<b>1</b>																		<b>18</b>																	
1 H																	2 He																		
3 Li	4 Be											5 B	6 C	7 N	8 O	9 F	10 Ne																		
11 Na	12 Mg	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13 Al	14 Si	15 P	16 S	17 Cl	18 Ar																		
19 K	20 Ca	21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn	31 Ga	32 Ge	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr																		
37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe																		
55 Cs	56 Ba	57-71 La	72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Tl	82 Pb	83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn																		
87 Fr	88 Ra	89-103 Ac	104 Rf	105 Db	106 Sg	107 Bh	108 Hs	109 Mt	110 Ds	111 Rg	112 Cn	113 Uut	114 Fl	115 Uup	116 Lv	117 Uus	118 Uuq																		

Lanthanides	57 La	58 Ce	59 Pr	60 Nd	61 Pm	62 Sm	63 Eu	64 Gd	65 Tb	66 Dy	67 Ho	68 Er	69 Tm	70 Yb	71 Lu
Actinides	89 Ac	90 Th	91 Pa	92 U	93 Np	94 Pu	95 Am	96 Cm	97 Bk	98 Cf	99 Es	100 Fm	101 Md	102 No	103 Lr

Fig. 1. Tabla Periódica de los Elementos, aprobada por IUPAC (2013).

En la Fig. 1 se muestra uno de los modelos actuales de Tabla Periódica, aprobada por la IUPAC en 2013.

Es interesante de mencionar que al presentar su ley de periodicidad, tanto Mendeleev como Meyer no hablaban de Tabla Periódica sino de Sistema Periódico, enfatizando la idea de haber encontrado un sistema para generar el ordenamiento de los elementos químicos. De hecho, esta terminología aún conserva su vigencia, ya que muchas veces se habla de Sistema Periódico o Sistema Periódico de los Elementos [6].

Al construir su primera Tabla, Mendeleev notó que quedaban algunos espacios en los que no podía ubicar ningún elemento, sugiriendo correctamente que esos elementos aún no habían

sido descubiertos. Esos elementos eran el galio, escandio y germanio que fueron descubiertos algunos años más tarde y que además mostraron los pesos atómicos, y propiedades químicas y físicas generales que Mendeleev había predicho correctamente para ellos [3,5].

Si bien estas predicciones, que resultaron ser correctas, no tenían ningún fundamento teórico claro, despertaron también la idea de que detrás de toda esta estructura periódica debería haber algo más. El mismo Mendeleev notó que “la diferencia interna en la materia que constituye los átomos” podría ser la responsable de la recurrencia periódica de propiedades [5]. Si bien en ese momento no se tenía idea de cómo era el ordenamiento interno de la estructura atómica, se hizo bien pronto evidente que las propiedades periódicas debían ser la consecuencia de algún tipo de ordenamiento interno de los átomos.

En 1907, año de la muerte de Mendeleev, los científicos sabían que el átomo estaba compuesto por electrones, que transportaban carga negativa, así como algún tipo de componente cargado positivamente, para lograr la neutralidad eléctrica de los átomos. Un avance esencial para el conocimiento de la estructura atómica se alcanzó en 1911, cuando Ernest Rutherford (1871-1937), trabajando en la Universidad de Manchester, descubrió el núcleo atómico [5]. Poco tiempo después, Henry G.J. Moseley (1887-1915), un físico que trabajaba en el grupo de Rutherford, demostró que es la cantidad de carga positiva presente en el núcleo (o sea el número de protones que el mismo contiene, o su “número atómico”) la que determina el orden correcto de los elementos en la Tabla Periódica [5]. De esta manera, finalmente queda claro que la Tabla encierra un profundo mapa matemático de la Naturaleza, y a través de la mecánica cuántica, refleja las reglas matemáticas que gobiernan la arquitectura atómica.

La forma de presentación de la Tabla Periódica tuvo diversas variantes y cambios con el correr de los tiempos. Una de las cuestiones que fue largamente discutida fue la forma de nombrar a los diferentes grupos de la Tabla. Durante mucho tiempo se utilizó una nomenclatura basada en números romanos y letras (p.ej. IA para el grupo de los alcalinos, IIA para los alcalinotérreos, VIIA para el grupo de los halógenos, IB para el grupo del cobre, VIB para el grupo del Cr, etc.). En algunos momentos esto creó confusiones porque textos europeos usaban la A donde los americanos usaban la B. Después de variadas discusiones y controversias, finalmente la IUPAC recomendó en su *Red Book* de 1990, la utilización de la forma corrida 1-18 (1 para los alcalinos, 18 para los gases nobles, como se muestra en la Fig. 1) [7,8], que es la que, a la larga, parece haberse impuesto definitivamente.

Los últimos elementos en ser descubiertos son los de números atómicos 113, 115, 117 y 118, cuyos nombres en español son respectivamente nihonio (Nh), moscovio (Mc), teneso (Ts) y oganesón (Og) [8,9]. Con este último se completa la serie de los elementos trans-actínidos. Si se llegara a descubrir un elemento nuevo más, con  $Z = 119$ , el mismo seguramente debería ser ubicado en el grupo 1, debajo del francio [8].

## Referencias

- [1] H. Shapley, *Of Stars and Men: The Human Response to an Expanding Universe*, Beacon Press, Boston, 1958.
- [2] G. Kauffman, *J. Chem. Ed.* **88**, 261 (2011).
- [3] M.E. Weeks, *J. Chem. Ed.* **9**, 1593 (1932).
- [4] W. Prandtl, *J. Chem. Ed.* **27**, 176 (1950).

- [5] T. Siegfried, *Sci. News* **195**, 14 (2019).
- [6] J. Reedijk & N. Tarasova, *Chem. Internat.* **41**, 2 (2019).
- [7] IUPAC Nomenclature of Inorganic Chemistry, Recommendations 1990, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1990.
- [8] G.J. Leigh, *Chem. Internat.* **41**, 6 (2019).
- [9] L. Öjström & J. Reedijk, *Pure Appl. Chem.* **88**, 1225 (2016).

*Manuscrito recibido y aceptado en abril de 2019.*

## **EDUARDO H. CHARREAU (1940-2019)**

*Armando J. Parodi & Enrique J. Baran*

Académicos Titulares de la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales

Nuestro querido colega, amigo, y ex-Presidente de esta ANCFN, Eduardo H. Charreau, falleció imprevistamente el 23 de marzo de este año generando un profundo y doloroso vacío, no sólo en esta comunidad académica sino en todo el ámbito académico-científico nacional. La trascendencia, calidad e impacto de su labor científica, docente y de gestión le deparan, desde ahora mismo, un sitio de honor entre los grandes hombres de la Ciencia argentina.



El Dr. Eduardo Hernán Charreau había nacido en San Fernando (Provincia de Buenos Aires) el 27 de mayo de 1940 y falleció el 23 de marzo de 2019 en la Capital Federal. Estudió la carrera de Doctorado en Química en la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires, institución en la que llegaría a ser Profesor Titular de Química Biológica. Se formó inicialmente con el Dr. Bernardo Houssay en el Instituto de Biología y Medicina Experimental (IByME) y luego en la Universidad de Harvard bajo la dirección del Dr. Claude A. Villée. Regresó posteriormente al IByME donde desarrolló la totalidad de su brillante tarea de investigación en ciencias. La disciplina de las contribuciones científicas del Dr. Charreau podría ser denominada como “Endocrinología Molecular”. El término molecular indica que el interés del Dr. Charreau no estaba dirigido a los aspectos clínicos de la endocrinología (rama de la biología que estudia la producción y acción de hormonas) sino que buscó la explicación íntima, a nivel molecular, de lo observado por los médicos en sus pacientes. Estudió así el mecanismo de acción de los andrógenos, el papel de la insulina en la regulación del metabolismo esteroideo, los receptores hormonales en cánceres humanos, la caracterización del receptor y el mecanismo de acción de la hormona luteinizante en la célula de Leydig, el papel de la prolactina en el metabolismo andrógeno, la etiología del síndrome de resistencia del ovario, la caracterización de



proteínas transportadores de esteroides, el papel de la hormona juvenil y sus análogos sobre la esteroidogénesis en los mamíferos, el papel del IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1) en la proliferación linfocitaria y en la diferenciación de la glándula mamaria, el estudio del factor IGF-1 en adenocarcinomas murinos con distinta capacidad metastatizante y finalmente debemos mencionar los muy relevantes estudios sobre los mecanismos de la progesterona en la carcinogénesis mamaria.

La labor científica del Dr. Charreau recibió amplio reconocimiento nacional e internacional. Fue Investigador Superior y luego Emérito de la Carrera del Investigador Científico del CONICET, miembro de la Academia Nacional de Medicina, de esta Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales (de la cual fue presidente por dos periodos, 2008-2012), de la Academia de Ciencias Médicas de Córdoba y de la Academia Nacional de Ciencias en Córdoba. Fue además miembro de la Academia Mundial de Ciencias (TWAS). Ha recibido numerosísimos premios como el *Diploma al Mérito Konex* en Ciencias Biomédicas Básicas, el de la Fundación Antorchas por su trayectoria científica, así como los Premios Rafael A. Labriola y Luis F. Leloir de la Asociación Química Argentina, entre otros. Asimismo recibió importantes distinciones de parte de los gobiernos de Francia y Brasil.

Otro aspecto que es necesario resaltar en el currículum del Dr. Charreau, además de sus actividades docentes y de investigación, es su extensa participación en organismos nacionales e internacionales administradores y/o propulsores de ciencias. Además del cargo de Director del IByME (1993-2010), el Dr. Charreau ha ocupado, entre otros, el cargo de Presidente de la Sociedad Argentina de Biología, de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica, y de la Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias, de Director del Centro Argentino-Brasileño de Biotecnología, de Jefe del Comité Argentino del Programa Internacional Fogarty del NIH (EE.UU.), de miembro del Comité de Selección de becas de la PEW Charitable Foundation y de Vicegobernador Argentino ante el Consejo de Directores del Centro Internacional para la Ingeniería Genética y la Biotecnología de las Naciones Unidas (Trieste-Italia). Dejamos para el final el mencionar el desempeño del Dr. Charreau como Presidente del CONICET en el periodo 2002-2008. Es por este desempeño que será recordado por futuras generaciones de científicos argentinos de todas las disciplinas. Tomó las riendas del organismo rector de la ciencia argentina en un momento crucial, cuando la misma existencia de dicho organismo había sido recientemente puesta en duda. Su gestión volvió a dar solidez y prestigio a la institución creada por Bernardo Houssay y consiguió que nuestra clase política y la población en general tomaran conciencia de que la actividad científica es un elemento esencial para el desarrollo material y cultural argentino.

*El presente texto forma parte de una publicación especial de la ANCEF, editada como resultado de una Jornada de Homenaje al Dr. Eduardo H. Charreau, desarrollada el 12 de agosto de 2019.*

## LOS CIENTO CINCUENTA AÑOS DE LA ACADEMIA NACIONAL DE CIENCIAS EN CÓRDOBA

*Roberto J.J. Williams*

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

En mi carácter de Presidente de la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales con sede en la ciudad de Buenos Aires soy portador de las felicitaciones de nuestra Academia a los colegas de la Academia Nacional de Ciencias con sede en la ciudad de Córdoba, con motivo del festejo de su sesquicentenario.

Esta ocasión es propicia para mencionar el rol de las Academias Nacionales en el desarrollo del conocimiento científico y su relación con la sociedad. El año pasado, las 22 Academias Nacionales mantuvieron su tradicional reunión anual para expresar las visiones particulares sobre sus roles y las posibilidades de mejorar su interacción con el medio social. Esto dio origen a la publicación del libro *Academias, Conocimiento y Sociedad* que describe estas visiones en las muy diversas áreas y disciplinas que abarcan. Independientemente de estas visiones particulares existe un denominador común en todas las Academias. Sus miembros son elegidos por la propia Academia, sin intervención externa, en mérito a sus destacados aportes en la disciplina y sus virtudes personales. Esto hace a las Academias, organizaciones reconocidas por su jerarquía científica y su independencia respecto del gobierno, partidos políticos o corporaciones de cualquier tipo. Este hecho las convierte en una fuente potencial de consulta cuyas respuestas estarán únicamente basadas en la evidencia científica disponible. Las Academias desempeñan roles importantes manifestándose públicamente en temas de interés general como la calidad de la educación, el cambio climático y la promoción de las metas para el desarrollo sustentable acordadas por la totalidad de los países que integran las Naciones Unidas.

La Academia que represento es sólo 5 años más joven que la de nuestra hermana de Córdoba, de modo que registramos un recorrido paralelo de 145 años contribuyendo al desarrollo, progreso y divulgación de las ciencias exactas, físicas y naturales en nuestro país. Es importante remarcar que en este largo camino muchas actividades fueron realizadas en forma conjunta por ambas Academias, demostrando que se pueden conseguir resultados significativos cuando la amistad y buena voluntad prevalecen sobre una innecesaria rivalidad. Ejemplos recientes de esta actividad conjunta son el diagnóstico detallado del estado y perspectivas de las ciencias exactas, físicas y naturales en la Argentina, publicado en agosto de 2015, y la organización en 2017 del Congreso Internacional de Enseñanza de las Ciencias Naturales, Tecnología, Ingeniería y Matemática, con realización de 16 talleres de formación en ciencias de los que participaron más de 400 docentes de nivel primario y medio. Y más recientemente hemos realizado propuestas al Ministerio de Educación para mejorar y estimular la formación en Matemática a nivel nacional.

Por otra parte, ambas Academias formamos parte de la Red Interamericana de Academias de Ciencias (IANAS), siendo la Argentina el único país integrante de la red que está representado por dos Academias de Ciencias que compartimos el voto en las decisiones que se toman en las Asambleas Generales. De modo que en el plano del continente americano funcionamos como una única Academia virtual con dos brazos ejecutores de las políticas, programas y proyectos de esta importante organización. Estos lazos se ven fortalecidos por la presencia de un conjunto de científicos que pertenecen a ambas Academias como miembros de número o correspondientes. Tal es el caso del actual Presidente de la Academia Nacional de Ciencias, el Dr. Juan Alfredo Tirao.

Es importante remarcar que la estrecha colaboración entre nuestras Academias tiene un largo recorrido histórico. En el acto de celebración del centenario de nuestra Academia realizado en 1974, nuestro entonces Presidente, el Dr. Venancio Deulofeu anunciaba: “El Dr. Telasco García Castellanos, Presidente de las más antigua de las Academias de Ciencias de la Argentina, creada por Sarmiento y que tiene su sede en Córdoba, cerrará el acto”. Cito algunos de los conceptos vertidos en esa oportunidad por el entonces Presidente de la Academia creada por Sarmiento: “La semejanza y relación de afectos entre ambas Academias es mayor si advertimos que sólo cinco años antes, nada en un centenario, nació aquella del interior que me honro en presidir, y que las dos tuvieron su origen bajo el amparo de las únicas universidades existentes en esos tiempos”. Y agregaba; “Entre ambas Academias existe un auténtico lazo de hermandad, sin egoísmos, sin pasiones arbitrarias y sin olvidar que el trabajo mancomunado es el que da los mejores frutos”. Cuarenta y cinco años después y con una total renovación de sus miembros, ambas Academias continuamos desarrollando acciones en forma conjunta, como lo he comentado con anterioridad.

Finalizo reiterando las felicitaciones a la Academia Nacional de Ciencias con sede en Córdoba por su sesquicentenario, con el compromiso de seguir colaborando con ella en los análisis, propuestas y proyectos que requieran el concurso de las ciencias exactas, físicas y naturales. Muchas gracias.

*Conferencia pronunciada el 11 de setiembre de 2019 durante la  
Jornada de Conmemoración del Sesquicentenario de la  
Academia Nacional de Ciencias en Córdoba.*

**II**  
**INCORPORACIONES DE**  
**ACADEMICOS**

## **PRESENTACIÓN DE LA DRA. KAREN HALLBERG COMO ACADÉMICA CORRESPONDINTE EN S.C. de BARILOCHE**

*Mariana D. Weissmann*

Académica Emérita de la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales

Tengo un enorme placer en darle la bienvenida a esta Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales a la Dra. Karen Hallberg. Si no me equivoco es la primera física mujer que se incorpora a esta Academia como miembro correspondiente.

La Dra. Hallberg estudió física y se doctoró en el Instituto Balseiro y sigue vinculada a esa institución hasta el presente. Actualmente es profesora, jefe del departamento de materia condensada y miembro de la Carrera del Investigador Científico de Conicet con la categoría de Investigador Principal. Ha dirigido 4 tesis doctorales y 5 de licenciatura.

Su tema de investigación es el estudio de las propiedades cuánticas de la materia condensada, en los casos con electrones fuertemente correlacionados, donde la aproximación del electrón en un campo promedio ya no es válida. Con simulaciones numéricas puede explicar por ejemplo la conductividad eléctrica de sistemas nanoscópicos. Tiene alrededor de 80 trabajos publicados en las mejores revistas internacionales, con más de 1600 citas. Ha publicado como única autora una puesta al día sobre los métodos numéricos para obtener el estado fundamental de un sistema cuántico de muchos cuerpos, que los entendidos llaman “Density Function Renormalization”, que es muy usada y por eso muy citada. Ha presentado sus trabajos en conferencias internacionales, varias veces como conferencista invitada.

Por otra parte, la Dra. Hallberg es Senior Associate del ICTP (International Center for Theoretical Physics) de Trieste, Italia, fue la representante argentina ante el CLAF (Centro Latinoamericano de Física) hasta 2014, recibió en 2005 la beca Guggenheim y también es miembro del grupo Pugwash, que se ocupa de la desnuclearización del planeta. Colabora con colegas de Francia, Alemania y Estados Unidos, por lo cual ha tenido varias estancias en el exterior, de diferente duración. Ha recibido muchos premios pero menciono solamente el último que es el L’Oreal-Unesco “For Women in Science” por Latinoamérica. Me puso muy contenta, después de 15 años vuelve a ganarlo otra argentina física que estudia la materia condensada con métodos numéricos.

Ahora le doy mi cordial bienvenida y cedo la palabra a la Dra. Hallberg con mis más sinceras felicitaciones.

*Presentación realizada el 26 de abril de 2019.*

## PRESENTACIÓN DE LA DRA. ALICIA DICKENSTEIN COMO ACADÉMICA TITULAR

*Victor Yohai*

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

La Dra. Alicia Dickenstein se doctoró en la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires en el año 1982. Actualmente es Profesora Titular en esa Facultad e Investigadora Superior del Conicet.

La Dra Dickenstein ha desarrollado una extraordinaria carrera matemática, habiendo realizado contribuciones fundamentales en temas tan diversos como geometría algebraica, variable compleja, espacios analíticos, álgebra conmutativa, geometría convexa y discreta y matemática biológica.

Sus trabajos sobre aplicación de la teoría de residuos al estudio de problemas de efectividad en topología algebraica la han convertido en una líder mundial indiscutida en esta área.

Otra de las áreas donde su trabajo ha tenido gran impacto es el de la geometría tropical. Su publicación en el año 2007 en el *Journal of the American Mathematical Society* sobre la aplicación de esta teoría al estudio de los discriminantes es considerado un trabajo seminal. Ha realizado trabajos en colaboración con importantes matemáticos de diversos países de Europa y de Estados Unidos.

Recientemente la Dra. Dickenstein se interesó en la aplicación de los métodos de Topología Algebraica al estudio de reacciones químicas, mostrando una vez más como las áreas más abstractas de la matemática pueden tener aplicación en las Ciencias Naturales. Sus resultados en esta línea de investigación tienen también aplicación en Bioquímica y Biología.

Ha sido Profesora Invitada de muchas prestigiosas universidades. No voy a nombrar a todas porque son muchas, pero entre ellas podemos destacar: Universidad de Paris, Diderot, Harvard University, Universidad de California, Berkeley, Texas A&M, Universidad de Estocolmo, Cornell University, Universidad de Paris, 6.

La importancia de su labor científica la hizo merecedora de muchos premios importantes. Entre ellos podemos mencionar el premio en Matemática otorgado por la Third World Academy of Sciences en el año 2015.

También recibió el Premio Consagración en Matemática de esta Academia en el año 2017.

La Dra. Dickenstein ha desarrollado una intensa labor en beneficio de la comunidad matemática, a nivel nacional e internacional. En reconocimiento de esa labor y de su brillante carrera científica fue designada Vicepresidenta de la Unión Matemática Internacional en el período 2015-2018. También fue nombrada Miembro del Council de la American Mathematical Society 2016-2019.

Finalmente debemos mencionar su destacada labor en la formación de recursos humanos. Ha sido directora de 16 tesis de licenciatura y 6 tesis doctorales.

Todo lo mencionado hace que debemos sentirnos muy orgullosos de que esta Academia cuente con la Dra. Dickenstein como miembro titular.

*Presentación realizada el 26 de abril de 2019.*

## **PRESENTACIÓN DEL DR. ALEJANDRO J. VILA COMO ACADÉMICO CORRESPONDIENTE EN ROSARIO**

*Enrique J. Baran*

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

Se incorpora hoy a nuestra Academia, como Académico Correspondiente en la ciudad de Rosario, el Dr. Alejandro Vila y agradezco a los colegas de la Sección de Ciencias Químicas de la Tierra y Biológicas y de la Mesa Directiva el haberme designado para hacer su presentación, situación que constituye para mí un placer personal muy especial dado que más allá de que la recepción de un nuevo miembro de la Academia siempre es un acto emotivo y trascendente, pues permite poner de relieve los logros y méritos personales y científicos de un nuevo colega, en este caso particular estamos recibiendo a alguien a quien conozco y aprecio desde hace mucho tiempo y con el que comparto intereses e inquietudes comunes, en el terreno científico que ambos cultivamos.

Alejandro Vila es Doctor en Química de la Universidad Nacional de Rosario (1990). Realizó su formación posdoctoral en la Universidad de Florencia (1991-93), bajo la supervisión del Profesor Ivano Bertini, trabajando en la aplicación de espectroscopia de resonancia magnética nuclear al estudio de macromoléculas biológicas.

Ha ocupado diversos cargos docentes desde 1986 en la Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas de la Universidad Nacional de Rosario y es, desde 2016, Profesor Titular, del Área Biofísica, Departamento de Química Biológica, de esa Facultad, siendo además, desde 2015, el director Académico del Área Biofísica. Ingresó a la Carrera del Investigador Científico del CONICET en 1995 y es, desde 2013, Investigador Superior de la misma. Asimismo, obtuvo por concursos sucesivos el cargo de Director del Instituto de Biología Molecular y Celular de Rosario (IBR – CONICET-UNR) (2011-2015 y 2015-2019).

A lo largo de su carrera ha recibido también una importante cantidad de Premios y distinciones, entre las cuales mencionaremos las siguientes:

- Premio “Ernesto E. Galloni” en Fisicoquímica Experimental, Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, 1995.
- Premio “Ranwell Caputto” en Ciencias Químicas, Academia Nacional de Ciencias, Córdoba, 2000.
- International Research Scholar, Howard Hughes Medical Institute, 2002-2006 y 2007-2011.
- Premio “Rafael Labriola”, Asociación Química Argentina, 2004.



- Profesor Invitado, Programa “*Studiosi Stranieri di Chiara Fama*”, Università degli Studi di Firenze, Italia, 2008.
- Premio “*María Cristina Giordano*” a la trayectoria, Asociación Argentina de Investigación Físicoquímica, 2009.
- Fellow, John Simon Guggenheim Memorial Foundation, 2009.
- Diploma al Mérito en Bioquímica y Biología Molecular, Fundación Konex, 2013.
- Ivano Bertini Award, for scientific achievements in copper research with emphasis on biological, biochemical and chemical mechanisms, International Copper Meeting, Sorrento (Italia), 2016.

Asimismo, es Académico Correspondiente de la Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica (2017) y de la Academia de Ciencias de América Latina (2017), siendo también Académico Fundador de la Academia Santafesina de Ciencias Médicas (2017).

También ha tenido participación activa en varios Comités Editoriales de publicaciones científicas importantes, a saber:

- Miembro del Editorial Advisory Board, *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 1998-2001.
- Miembro del Editorial Advisory Board, *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2000-2006.
- Miembro del Editorial Board, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2003-2010.
- Miembro del Editorial Board, *Accounts of Chemical Research*, 2006- 2015.

Ha recibido, en forma continuada, subsidios muy importantes tanto de instituciones nacionales como extranjeras para el desarrollo de sus trabajos.

Ha dirigido hasta el presente 16 trabajos de Tesis Doctoral ya finalizadas, teniendo otras seis en desarrollo. Asimismo, ha dirigido 17 Tesinas de Licenciatura y ha supervisado a un importante número de becarios y de Investigadores de Carrera.

Ha publicado más de 120 trabajos de investigación en revistas internacionales de excelente nivel, así como cinco capítulos de libros. También ha dictado más de 100 conferencias por invitación, en congresos y reuniones en el país y en el exterior.

Por último, no quisiera dejar de mencionar muy especialmente la muy importante, valiosa y eficiente colaboración de Alejandro con nuestra Academia, durante la organización y el desarrollo del S-20, realizado el año pasado en Rosario.

Por todo lo expuesto, estamos muy contentos y felices de poder incorporar a Alejandro a nuestra Academia y estamos seguros de que su presencia y participación será sumamente valiosa y enriquecedora.

*Presentación realizada el 25 de octubre de 2019.*

**III**  
**ENTREGA DE LOS PREMIOS**  
**“ACADEMIA NACIONAL DE CIENCIAS**  
**EXACTAS, FÍSICAS Y NATURALES”**

**- AÑO 2019 -**

## **APERTURA DEL ACTO DE ENTREGA DE PREMIOS DEL AÑO 2019**

*Roberto J.J. Williams*

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

Agradezco a las autoridades de la Academia Nacional de Medicina por facilitarnos el uso de su Auditorio para realizar el acto de entrega de la edición 2019 de nuestros premios anuales. Dado que a este acto concurren los premiados acompañados por familiares y amigos, resulta oportuno realizar una breve reseña sobre nuestra Academia.

La Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales (ANCEFN) es una organización no gubernamental cuyos orígenes se remontan al año 1874. Perteneció al conjunto de 22 Academias Nacionales siendo la tercera creada, en orden cronológico. La primera de las Academias Nacionales fue la de Medicina, creada por Rivadavia en 1822 y la segunda fue la Academia Nacional de Ciencias con sede en Córdoba, creada por Sarmiento en 1869, que acaba de celebrar su sesquicentenario.

Hasta la creación de los distintos organismos científico-tecnológicos nacionales (CONICET, CNEA, INTI, INTA, etc.), las academias dedicadas a las ciencias cumplieron un rol central en el desarrollo científico del país en asociación con las pocas Universidades Nacionales existentes. En décadas recientes, las academias de ciencias cubren nichos de actuación derivados de su carácter no gubernamental. En particular, nuestra Academia realiza un conjunto de actividades en los planos nacional e internacional.

En el plano internacional la ANCEFN forma parte y desarrolla actividades en tres organizaciones que integran un conjunto de academias de ciencias: S20, IAP y IANAS. S20 es un grupo de afinidad integrado por las Academias de Ciencias de los países del G20 y nuestra Academia representa a la Argentina en ese grupo. En tal carácter participó en la elaboración de documentos sobre amenazas y desafíos en salud pública (Alemania, 2017), uso sustentable del recurso suelo (Argentina, 2018) y preservación del ecosistema marino (Japón, 2019). Estos documentos fueron recibidos por los jefes de estado de los países del G20 durante sus reuniones cumbre. Nuestra academia participa también en la red mundial de academias de ciencias (IAP, Inter Academy Partnership) y en la red interamericana de academias de ciencias (IANAS). En el marco de estas redes participa activamente en programas de educación en ciencias, aguas, energías renovables, mujeres en ciencias y seguridad alimentaria y nutricional. Estas acciones han originado un conjunto de libros, documentos y propuestas específicas a distintos niveles de gobierno. Los libros generados son de libre acceso a través de nuestro sitio web.

Por otra parte, nuestra Academia desarrolla un conjunto de actividades en el plano nacional relacionadas con la promoción y divulgación de las ciencias exactas, físicas y naturales. Entre estas se destacan: a) otorgamiento de becas a estudiantes destacados de las carreras de Biología y Matemática de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires, por una generosa donación de la Ing. Mastronardi, b) otorgamiento de la beca Brenner para realizar un doctorado en el área de Biología en el INIBIOLP (La Plata), por una generosa donación del Académico Brenner (fallecido), c) realización de un ciclo de cafés científicos en el emblemático Café Tortoni que lleva 6 años en forma ininterrumpida, d) realización de actividades de divulgación científica en los establecimientos de estudios secundarios de la Universidad Nacional de La Plata (iniciado este año), e) edición de un conjunto de libros de divulgación en

distintas áreas de la ciencia y tecnología con acceso libre a través de nuestro sitio web, f) ciclo de conferencias en nuestra sede.

Además, la Academia es socia del CONICET en el prestigioso instituto de botánica *Darwinion*. Por otra parte, se relaciona con los tres poderes del estado, respondiendo consultas o realizando declaraciones sobre temas de interés público.

Una de las actividades más importantes, que he dejado para el final, es la que hoy nos convoca: el otorgamiento de nuestros premios anuales. Desde el año 2006 otorgamos Premios Estímulo a investigadores destacados en distintas disciplinas, con edades de hasta 40 años. Es reconfortante observar la calidad de quienes son postulados a estos premios por distintas instituciones, lo que a veces ocasiona una dificultad importante para discernir al premiado. Los Premios Consagración, con distintas denominaciones, son otorgados a figuras ampliamente destacadas en las disciplinas que se premian. El más de un siglo de historia de estos premios les otorga un indudable prestigio. Por último, desde el año pasado otorgamos el Premio a la Innovación Tecnológica a un investigador o a un equipo de trabajo que haya llevado a la práctica una innovación de alto impacto económico y/o social.

Previo a la entrega de los Premios, procederemos también a entregar el diploma de Académico Emérito a quienes recibieron esta distinción durante el corriente año.

*Presentacion realizada el 15 de noviembre de 2019.*

## **PREMIOS**

**“Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales”  
- Año 2019 -**

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

**Sección de Ciencias de la Ingeniería y Tecnología (en *Ciencias de la Ingeniería*):**

*Dra. María I. Valla*

**LEICI (CONICET-UNLP). Instituto de Investigaciones en Electrónica, Control y  
Procesamiento de Señales. Departamento de Electrotecnia, Facultad de Ingeniería,  
Universidad Nacional de La Plata.**

**Sección de Ciencias Químicas, de la Tierra y Biológicas (en *Ciencias de la Tierra*):**

*Dra. María Beatriz Aguirre-Urreta*

**Instituto de Estudios Andinos “Don Pablo Groeber”, Departamento de Cs. Geológicas,  
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires.**

**Sección de Matemática, Física y Astronomía (en *Astronomía*):**

*Dr. Leandro Althaus*

**Facultad de Ciencias Astronómicas y Geofísicas, Universidad Nacional de La Plata.**

**PREMIO EN INNOVACIÓN TECNOLÓGICA”Academia Nacional de Ciencias  
Exactas, Físicas y Naturales”**

*Dra. Carolina Carrillo y equipo*

**Instituto de Ciencias y Tecnología (ICT) Dr. César Milstein. CONICET y Fundación  
Cassará.**

**PREMIOS ESTÍMULO "Academia Nacional de Ciencias  
Exactas, Físicas y Naturales"**

**Sección de Ciencias de la Ingeniería y Tecnología:**

***Premio en Ciencias de la Ingeniería:***

***Dra. Josefina Ballarre***

**Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de Mar del Plata.  
[Investigador Independiente del CONICET; Profesor Adjunto, U.N. de Mar del Plata].**

**Sección de Ciencias Químicas, de la Tierra y Biológicas:**

***Premio Estímulo en Ciencias Biológicas:***

***Dr. Diego Presman***

**Instituto de Fisiología, Biología Molecular y Neurociencias (IFIByNE/CONICET-  
UBA).  
[Investigador Adjunto del CONICET].**

***Premio Estímulo en Ciencias de la Tierra:***

***Dr. Diego A. Kietzmann***

**Departamento de Ciencias Geológicas, Facultad de Cs. Exactas y Naturales, UBA.  
[Investigador Adjunto del CONICET; Jefe de TP, UBA].**

***Premio Estímulo en Ciencias Químicas:***

***Dra. Paula C. Angelomé***

**Centro Atómico Constituyentes -CNEA  
[Investigadora Independiente del CONICET; Profesora Contratada, U.N. San Martín]**

**Sección de Matemática, Física y Astronomía:**

***Premio Estímulo en Matemática:***

***Dr. Jonathan A. Barmak***

**Departamento de Matemática, Facultad de Cs. Exactas y Naturales, UBA.**

**[Investigador Adjunto del CONICET; Profesor Adjunto (DE), UBA].**

***Premio Estímulo en Física:***

***Dr. Leonardo Ermann***

**Laboratorio TANDAR – CNEA**

**[Investigador Adjunto del CONICET; Profesor Adjunto U.N. de San Martín].**

**Premio Estímulo en Astronomía:**

***Dra. Mariana D. Orellana***

**Universidad Nacional de Río Negro, Sede Andina (San C. de Bariloche).**

**[Investigador Independiente del CONICET; Jefe de T.P, U.N. Rio Negro].**

# CONVERTIDORES MULTINIVEL: SU MODULACIÓN Y CONTROL EN APLICACIONES DE GENERACIÓN DE ENERGÍAS RENOVABLES

*María Inés Valla, Santiago A. Verne y Sergio A. González*

Instituto de Investigaciones en Electrónica, Control y Procesamiento de Señales (LEICI)  
Depto. Electrotecnia, Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de La Plata, Consejo Nacional de  
Investigaciones Científicas y Técnicas  
48 y 116, 1900 La Plata, Argentina  
(E-mail: mvalla@ing.unlp.edu.ar)

## Resumen

En las últimas décadas los convertidores multinivel se han desarrollado enormemente, fundamentalmente impulsados por los nuevos paradigmas en la generación, transmisión y distribución de energía eléctrica. Hoy se presentan como una solución en múltiples aplicaciones tales como energías renovables, mejora de la calidad de energía, accionamientos eléctricos y otras aplicaciones industriales. En este trabajo hacemos una revisión de las principales topologías y sus métodos de modulación y control, principalmente enfocados a la interfaz de fuentes de energía alternativa con el sistema eléctrico.

*Palabras claves:* Electrónica de potencia, convertidores electrónicos, energías renovables.

## Abstract

**Multilevel converters: its modulation and control in applications in generation of renewable energies.** The multilevel converters have been evolving along the last decades in different high-power applications. They have been greatly impulse by the new paradigms for electric power generation and distribution. Now they appear as a mature solution in various applications such as renewable energies, power quality improvements, motor drives and other industrial applications. In this paper we make a review of main topologies and their modulation and control techniques, focused on the interphase of renewable energy sources and the electrical system.

*Keywords:* Power electronics, power converters, renewable energies.

## 1. Introducción

La Energía y el medio-ambiente son dos temas que están recibiendo mucha atención en estos días. Entre fines del siglo XX e inicios del XXI se han incorporado nuevas fuentes de energías alternativas, como el viento, el sol y el mar. Se han agregado nuevos elementos de almacenamiento masivo de energía eléctrica. Se ha avanzado mucho en el desarrollo de autos eléctricos. Hoy existe una preocupación en la mejora de la eficiencia



energética de todo el sistema eléctrico desde la generación al consumo; como las líneas de transmisión en continua, los sistemas de mejora de la calidad de energía entregada, o fuentes de energía ininterrumpida en cargas críticas. En todas estas aplicaciones, el rol de los convertidores electrónicos de potencia es fundamental. Ellos son un componente básico en las nuevas “redes inteligentes” y en la generación distribuida. Son los encargados de vincular dispositivos con distintos niveles de tensión, corriente y potencia [1,2].

El componente básico en la conversión de corriente continua a corriente alterna, indispensable para vincular fuentes alternativas o elementos de almacenamiento a las redes eléctricas, es el convertidor con fuente de tensión (VSC, *Voltage source converter*). La tecnología de conversión VSC toma cada vez mayor impulso con el desarrollo de nuevos dispositivos de potencia más rápidos y capaces de manejar mayor potencia [3]. El valor de la potencia nominal que pueden manejar los convertidores electrónicos depende de los rangos de tensión y corriente de los dispositivos electrónicos disponibles. Estos rangos están en continua evolución, pero aun así, se necesitan conexiones serie y/o paralelo de convertidores para manejar toda la potencia requerida. En los últimos 50 años los ingenieros especialistas en Electrónica de Potencia se han enfocado en desarrollar nuevas topologías tendientes a superar los límites de los convertidores aun trabajando con los mismos dispositivos. Esto se logra conectando inteligentemente un número mayor de dispositivos activos y pasivos, dando lugar a los llamados convertidores multinivel [4-6]. Estos convertidores permiten reducir el filtro de salida necesario, mejorar las formas de onda y mejorar su capacidad de tolerar fallas. Como contrapartida requieren de un control más complejo que involucra además de las variables externas deseadas, el balance de tensión en los distintos dispositivos que los constituyen. En los últimos años se han desarrollado diferentes topologías de convertidores multinivel. Cada una de ellas puede ser la óptima según el tipo de aplicación que se utilice. Entre las topologías más utilizadas podemos mencionar:

- Convertidor multinivel con enclavamiento por diodos (DCMC *Diode Clamped Multilevel Converter*), fue introducido a inicios de los 80s en su versión de tres niveles (NPC *Neutral Point Clamped*) [7]. Este es probablemente el primer convertidor multinivel comercializado mundialmente y empleado en un gran número de aplicaciones.
- Convertidor con capacitores flotantes (FCMC *Flying Capacitor Multilevel Converter*) es utilizado en sistemas de tracción eléctrica [8].
- Convertidor con puentes H en cascada (CMC *Cascaded Multilevel Converter*) [10]. Es un candidato ideal para el acondicionamiento de redes eléctricas con filtros activos o compensadores estáticos (STATCOM)
- El convertidor en cascada asimétrico (CAMC *Cascaded Asymmetric Multilevel Converter*) es una combinación en cascada de una estructura de semi puente con una celda FCMC [9],
- Convertidor modular (MMC *Modular Multilevel Converter*) Es muy usado en las líneas de transmisión de continua que conectan granjas eólicas Off-shore, o contribuyen a crear la gran línea de interconexión europea [11-13].

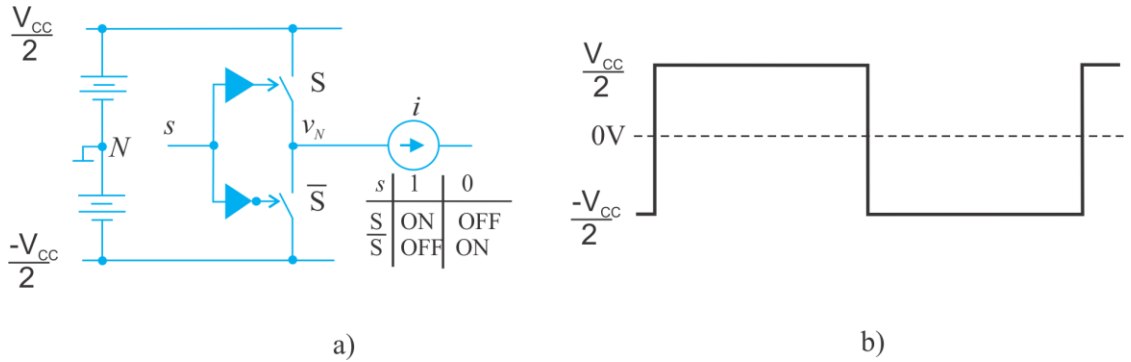


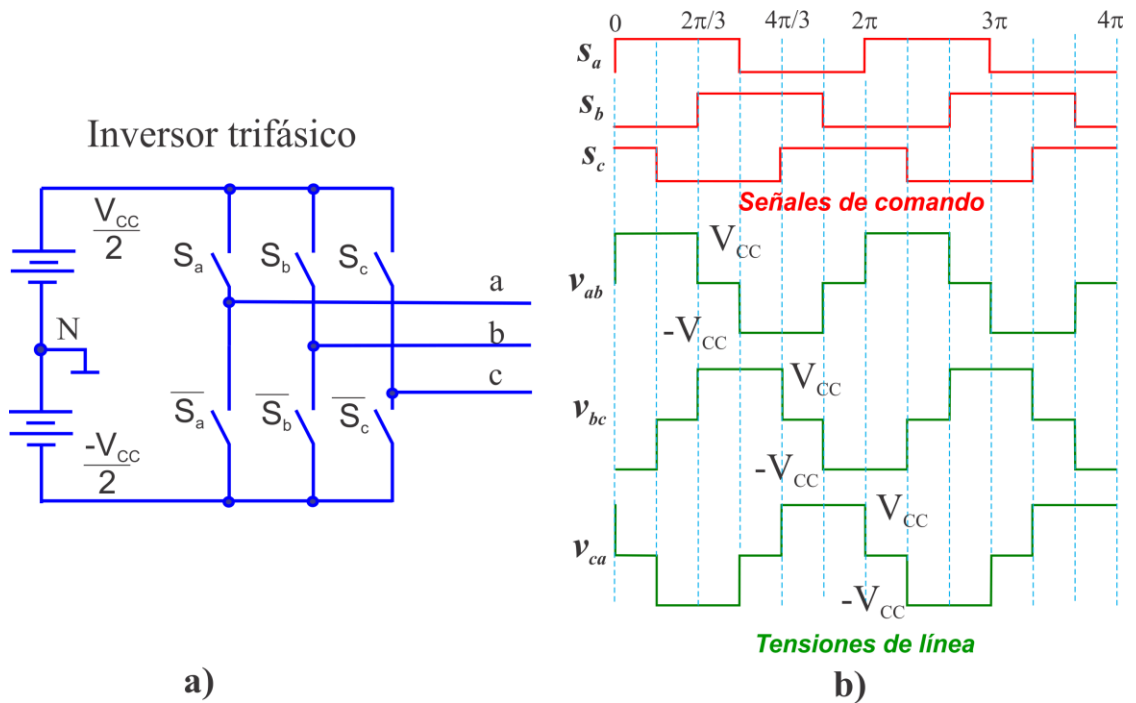
Fig.1. a) Unidad de conversión o inversora, b) Tensión alternada de salida

Todas estas topologías son más complejas que el convertidor básico de dos niveles, en lo que respecta a cantidad de elementos activos y pasivos como a potenciales desbalances de tensiones interiores del convertidor. Cada una de estas topologías requiere el desarrollo de estrategias de modulación y control particulares que se analizarán en las próximas secciones. Finalmente se muestran aplicaciones de algunos de estos convertidores.

## 2. Topologías Inversores de tensión continua a alterna

Los convertidores con fuente de tensión continua (VSC) son capaces de sintetizar una tensión alterna a partir de una tensión continua. La combinación adecuada de cierres y aperturas de llaves semiconductoras da origen a diferentes calidades de la forma de onda. La Fig.1 muestra el inversor básico que permite convertir la tensión continua provista por las baterías a una forma de tensión alternada obtenida entre el punto de salida ( $v_N$ ) y el punto de referencia  $N$ . El inversor está formado por dos llaves semiconductoras operando de forma complementaria, cuando una está cerrada o encendida la otra está abierta o apagada. Siguiendo una secuencia de conmutación binaria en la señal de comando ' $s$ ' indicada en la Fig.1 a), se obtiene una tensión que cambia en el tiempo, alternando su amplitud entre  $V_{CC}/2$  y  $-V_{CC}/2$ . En ningún momento ambas llaves pueden estar cerradas simultáneamente, evitando así un corto circuito sobre las baterías.

Se puede obtener un inversor trifásico empleando tres columnas idénticas comandadas por una terna trifásica. La Fig.2 muestra la topología de un VSC trifásico y las tensiones de líneas resultantes. Cada columna genera una tensión alterna en función de las señales de comando  $s_a$ ,  $s_b$  y  $s_c$ . La combinación de dichas señales desfasadas  $120^\circ$  una respecto de la otra, generan un conjunto de tres tensiones balanceadas y equilibradas entre los centros de columna, correspondiendo a las tensiones de línea del inversor. El contenido armónico de estas ondas es alto, apartándolas de una senoide ideal.

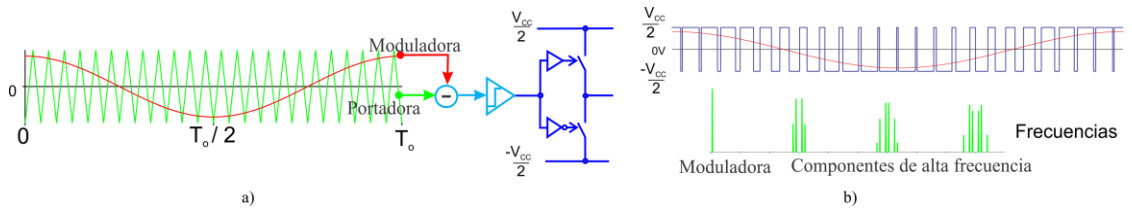


**Fig.2.** a) Inversor trifásico; b) Señales de comando y tensiones de línea

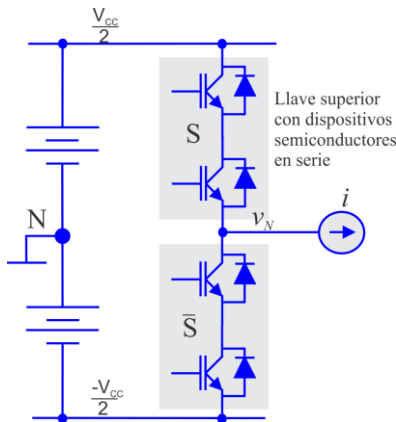
Existen diversas técnicas para conmutar las llaves que mejoran la calidad de la tensión alterna de salida. Las técnicas más utilizadas son las de modulación por ancho de pulso (PWM *pulse width modulation*), que emplean una frecuencia de conmutación alta [14-15]. La modulación PWM tiene como objetivo generar una tensión con el menor contenido armónico en los múltiplos de una forma de onda de referencia o moduladora; a expensas de introducir armónicos de alta frecuencia. Estos armónicos son filtrados con simples filtros pasivos que mejoran sustancialmente la calidad de la tensión generada. La Fig.3 a) muestra la acción de comando sobre la columna, que resulta de la comparación entre una portadora de alta frecuencia con una moduladora sinusoidal de menor frecuencia. El resultado sobre la tensión alterna es un tren de pulsos entre  $V_{CC}/2$  y  $-V_{CC}/2$  cuyo ancho queda modulado por la amplitud de la moduladora. Su contenido armónico está fuertemente dominado por las altas frecuencias resultantes en torno a la portadora y sus múltiplos como se ve en la Fig.3 b).

### Topologías multinivel

En la descripción previa del VSC los niveles de tensión resultante sobre la tensión alternada de salida ( $V_{CC}/2$  y  $-V_{CC}/2$ ) hacen necesario el empleo de llaves capaces de soportar la tensión de la barra de alimentación ( $V_{CC}$ ). La máxima amplitud de tensión alcanzada por el VSC está limitada por los rangos de tensión que pueden manejar los dispositivos semiconductores, por lo tanto la tensión  $V_{CC}$  queda limitada por la tensión de bloqueo de las llaves del convertidor.



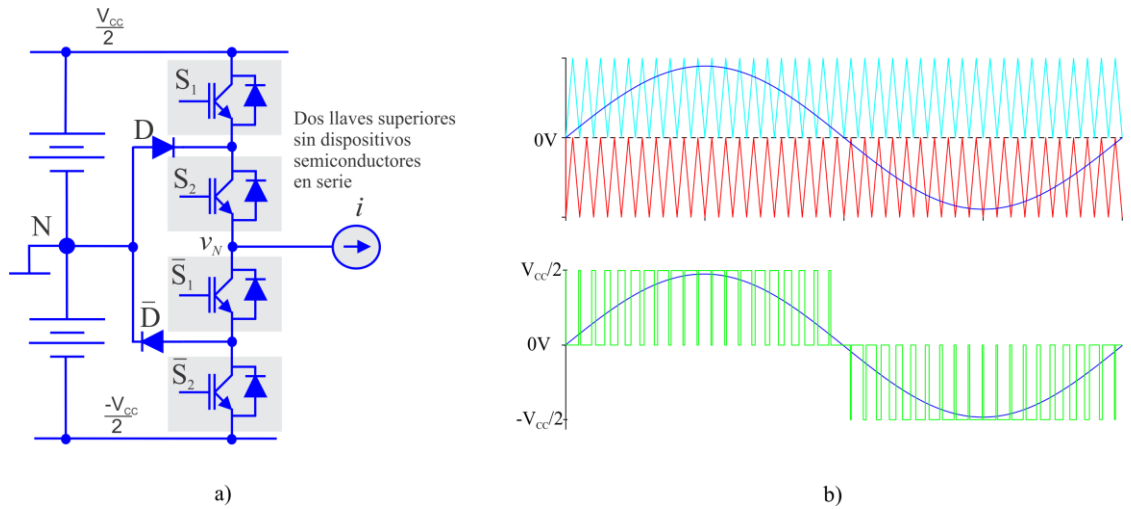
**Fig. 3.** a) Moduladora y portadora comparadas actuando en la columna, b) Tensión alterna de salida con pulsos  $V_{CC}/2$  y  $-V_{CC}/2$  de anchos modulados y su contenido armónico



**Fig.4.** Inversor de dos niveles con semi-conductores conectados en serie

En muchas de las aplicaciones relacionadas a energías alternativas y redes inteligentes, los valores de tensión exceden los límites físicos actuales de los semiconductores de potencia. Por tal motivo es necesario implementar las llaves, conectando en serie dos o más dispositivos de potencia. La Fig.4 muestra una columna de un VSC que implementa cada llave con dos transistores en serie. Cada transistor debe ser capaz de tolerar la mitad de la tensión de la barra de alimentación ( $V_{CC}/2$ ). La conexión en serie de más dispositivos semiconductores permite aumentar la tensión de salida del VSC. La necesidad de ecualizar la tensión de bloqueo sobre los transistores

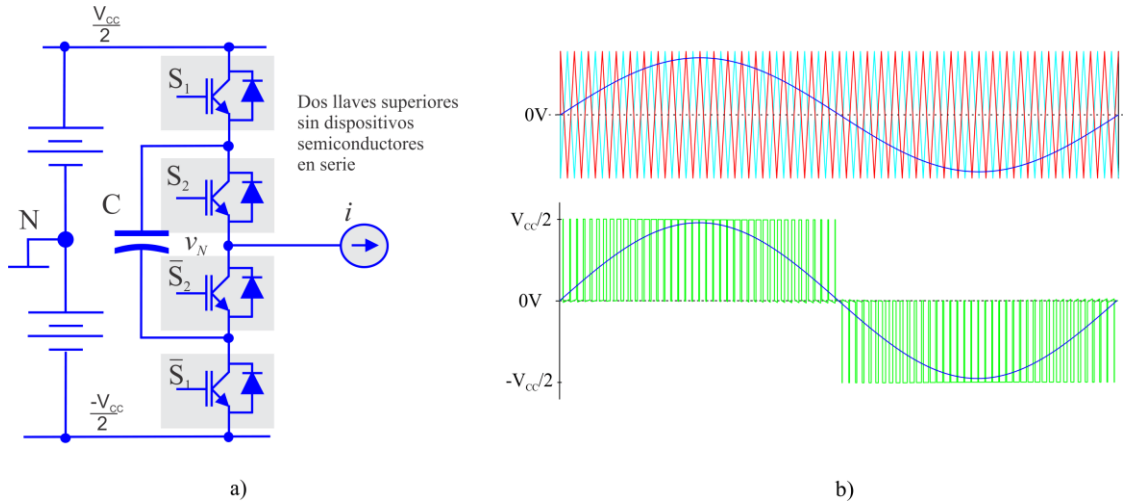
conectados en serie dio origen a diversas topologías que convergen a los denominados convertidores multinivel con fuente de tensión (VSMC *Voltage Source Multilevel Converters*) [5,6]. La primera topología propuesta ha sido el convertidor con diodos de enclavamiento al punto medio del enlace de continua (NPC) [7]. En la Fig. 5 a) se muestra una columna del NPC en la cual se indican cuatro llaves independientes conectadas al punto medio del divisor capacitivo por medio de los diodos  $D$  y  $\bar{D}$ . Cada llave ( $S_{1,2}$  y  $\bar{S}_{1,2}$ ) esta implementada por un único transistor que trabaja con una tensión de bloqueo igual a  $V_{CC}/2$  fijada o enclavada por los dispositivos  $D$  y  $\bar{D}$ . De modo similar al VSC de dos niveles, el NPC posee llaves complementarias. En este caso, las llaves superiores  $S_1$  y  $S_2$  operan de forma complementaria con las inferiores  $\bar{S}_1$  y  $\bar{S}_2$ , respectivamente. La columna queda conformada con dos pares de llaves complementarias, por lo tanto son necesarias dos señales de comando, una para cada par. El modo simple y efectivo para generar una tensión alternada sobre la salida del convertidor es mediante la modulación PWM empleando una moduladora y dos portadoras de alta frecuencia en fase, pero desplazadas en nivel (LSPWM *Level shift-PWM*). La Fig. 5 b) muestra la combinación de ambas señales y la acción resultante sobre las llaves de la columna. La comparación de cada una de estas portadoras con la moduladora produce una tensión alternada de tres niveles  $V_{CC}/2$ ,  $0V$  y  $-V_{CC}/2$ , sobre la salida del convertidor.



**Fig.5.** a) Convertidor NPCMC (3 niveles), b) LSPWM,

Otro convertidor multinivel que logra reducir la tensión de bloqueo de las llaves de la columna, respecto de la tensión de la barra de alimentación, es la topología con capacitores flotantes (FCMC) [8]. En la Fig.6 a) corresponde a la columna de un convertidor FCMC de tres niveles. Al igual que el NPC, cada transistor constituye una llave por sí misma, conformando dos pares de llaves complementarias ( $S_{1,2}$  y  $\bar{S}_{1,2}$ ). Si la tensión sobre el capacitor flotante ( $C$ ) es igual a  $V_{CC}/2$ , se consigue repartir la tensión de la barra sobre las llaves del convertidor en forma equitativa. Para conseguir una tensión alterna de salida con alta calidad y simultáneamente mantener constante la tensión sobre  $C$ , es preciso emplear modulación PWM con portadoras de igual amplitud y frecuencia, pero desplazadas en fase, denominada PSPWM (*Phase shift PWM*). En el caso de un convertidor FCMC de tres niveles se requieren comandar dos pares de llaves complementarias y por lo tanto es necesario solo dos portadoras, desfasadas  $180^\circ$ , que se comparen con una misma moduladora. La Fig. 6 b) muestra las dos portadoras y la modulante, así como la forma de la tensión resultante a la salida del convertidor.

Comparando la Fig.4 con las Figs.5 y 6 queda claro que con la topología clásica se consigue dos niveles entre los nodos  $v_N$  y  $N$  ( $V_{CC}/2$  y  $-V_{CC}/2$ ), mientras que en las topologías NPC y FCMC, la tensión entre ambos nodos resulta:  $V_{CC}/2$ ,  $0$  y  $-V_{CC}/2$ . La aparición de un nivel intermedio permite reducir la amplitud y/o desplazar los armónicos de las portadoras hacia frecuencias más altas, permitiendo implementar filtros más reducidos y poder mejorar el contenido armónico de la tensión alterna. En consecuencia la importancia de estas topologías multinivel, no sólo se centra en la posibilidad de mantener la tensión de bloqueo en forma ecuánime sobre todos los dispositivos, sino que también posibilita mejorar la calidad de la tensión sintetizada. Es posible incrementar la cantidad de niveles de las topologías NPC y FCMC a más de tres niveles; cuatro, cinco y más niveles [5], pero la complejidad circuital y la cantidad de elementos activos y pasivos necesarios crece más que proporcionalmente con el número de niveles. Entonces existe una relación de compromiso entre las mejoras obtenibles y la complejidad requerida.

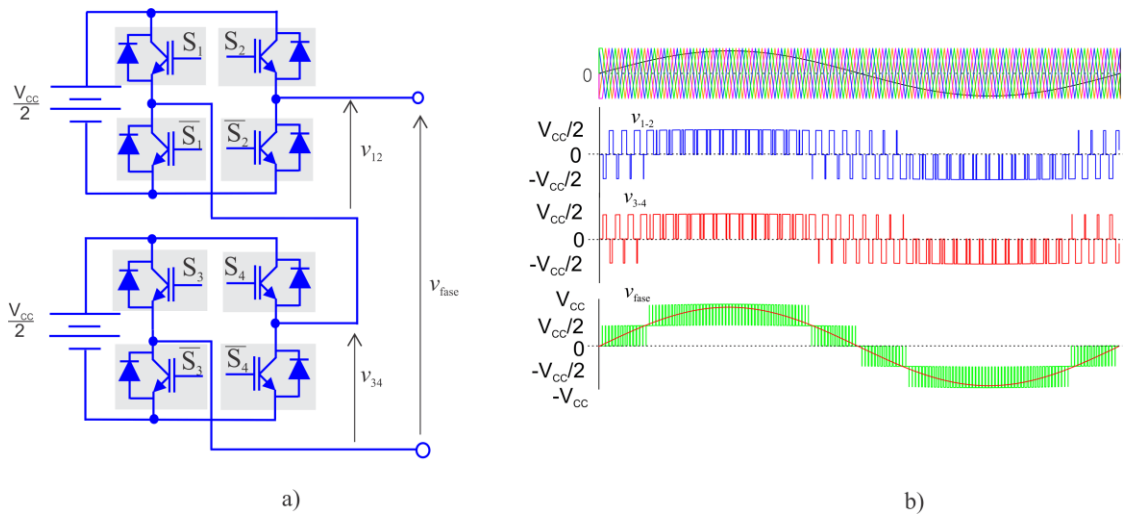


**Fig.6.** a) convertidor FCMC de 3 niveles, b) PSPWM

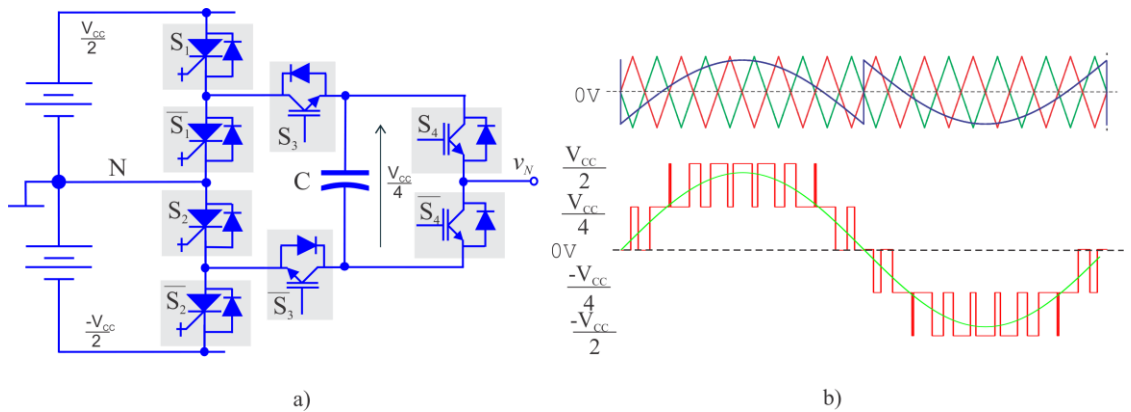
La Fig.7 a) muestra otro convertidor multinivel que es de interés en muchas aplicaciones, el denominado *Cascada de puentes 'H'* (CCMC) [10]. La versión más simple de 5 niveles, posee dos puentes H conectados en cascada de modo que la salida de uno está conectada en serie con la salida del segundo puente. Cada puente es un inversor monofásico alimentado con una fuente de tensión continua independiente. Si la tensión alternada entre los puntos medios de cada puente H contiene tres niveles de tensión, la suma de ambas tensiones tiene cinco niveles. La modulación más adecuada para este convertidor es la PSPWM, aplicando cuatro portadoras, dos por puente, con  $90^\circ$  de desfase entre cada portadora, como se observa en la Fig.7 b).

Las topologías DCMC y FCMC poseen una barra de alimentación común; es decir que todas las columnas de un inversor trifásico como el presentado en la Fig.2 son implementadas con columnas NPC o FCMC conectadas a la misma fuente de tensión continua. Sin embargo la topología CCMC no dispone de una barra común sino de múltiples barras, como una barra distribuida. Por otro lado y a diferencia del inversor de la Fig.2, en los convertidores CCMC la salida de la cascada es directamente la tensión de fase del sistema trifásico.

la amplitud de cada una de las fuentes de continua se elige en función de la amplitud de bloqueo de las llaves del puente H. Sin embargo, tomando diferentes valores de tensión para alimentar a cada puente, se consigue aumentar el número de niveles de la tensión de salida con igual cantidad de llaves. Para poder llevar a cabo este objetivo es necesario aplicar una modulación híbrida, dando origen a los convertidores multinivel híbridos (HMC, *Hybrid Multilevel Converter*) [16]. La mayor desventaja de estas topologías es la necesidad de fuentes independientes en cada etapa imposibilitando aplicaciones con conexión espalda contra espalda (*back to back*).



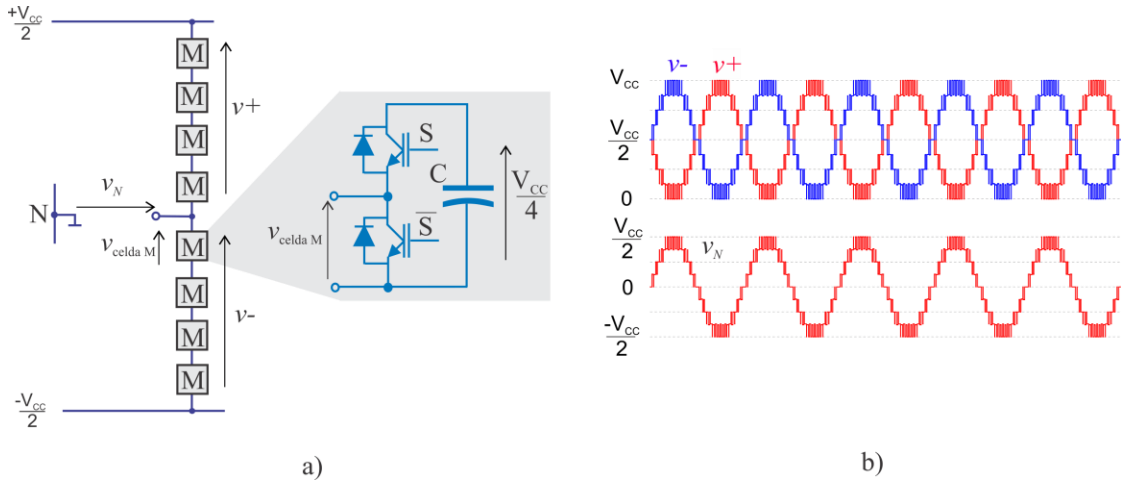
**Fig.7.** a) Convertidor CC (para 5 niveles), b) PSPWM con cuatro portadoras y tensiones resultantes en cada puente y la suma de ambas



**Fig.8.** a) Columna CAMC, b) Modulación PWM híbrda

La necesidad de disponer de convertidores con las propiedades de los HMC pero con una única barra de alimentación dio origen a nuevas topologías asimétricas como, por ejemplo, el Convertidor Multinivel en Cascada Asimétrica de 5 niveles (CAMC) [9]. En la Fig.8 a) se muestra una columna con topología CAMC. Su estructura topológica es una cascada asimétrica porque posee una etapa de alta tensión conformada por las llaves complementarias  $S_{1,2}$  y  $\bar{S}_{1,2}$  que conmutan a frecuencia de red. Entre los puntos centrales de cada par de llaves se conecta la etapa de baja tensión conformada por una celda FCMC y que conmuta a alta frecuencia utilizando modulación PSPWM. Este esquema de modulación híbrda permite sintetizar una forma de onda de 5 niveles de tensión alterna a la salida de la columna (Fig.8 b)).

En la última década, una topología multinivel fue promovida por presentar ciertas virtudes como: modularidad, robustez de funcionamiento, tolerancia a fallas, entre otras; denominado, convertidor modular (MMC) [11]. Conceptualmente el MMC difiere de un



**Fig.9.** Columna MMC de 8 módulos por columna, b) Tensiones generadas sobre la mitad superior  $v+$ , la mitad inferior  $v-$  y la tensión entre el centro de columna y el punto medio de la barra de continua

convertidor VSC. Mientras un inversor consta de columnas con llaves que conmutan para conformar una forma alternada de tensión, el MMC concibe a cada columna como generadores sinusoidales en contrafase. Cada generador, se conforma de múltiples unidades elementales de conversión de tensión continua a tensión alterna como se indicó en la Fig.1 a). Conectando en serie un número muy alto de estas unidades elementales y ejecutando un complejo comando de sus llaves, es posible sintetizar un generador de tensión alterna multinivel. En la Fig.9 a) se presenta un ejemplo de una columna de MMC, conformada por cuatro módulos M por cada grupo ' $v+$ ' y ' $v-$ '. Cada módulo es un semi puente alimentado por un capacitor de alto valor, que requiere de un control de su estado de carga conservando un valor medio constante. Para el caso de la figura este valor debe ser igual a  $V_{cc}/4$ . Conmutando los módulos adecuadamente se pueden sintetizar las tensiones de cada grupo indicado en la Fig.9 b) obteniendo una tensión alterna cuyo valor máximo es  $V_{cc}/2$ . La meta de este tipo de convertidor es sumar muchos módulos de modo de aumentar el número de niveles y aumentar la calidad de la forma de onda alterna.

### Control de convertidores multinivel

El control de los convertidores multinivel requiere el cumplimiento de varios objetivos complementarios que dependen tanto de las aplicaciones como de la topología del convertidor. En la mayoría de los casos el control deseado se implementa en varias etapas como ser: lazo externo de control de las variables que dependen de la aplicación, lazos internos para definir las corrientes del convertidor, lazos complementarios para mantener el balance de las tensiones internas, moduladores para obtener las señales de comando de los dispositivos de potencia. El balance de las tensiones internas supone una dificultad creciente a medida que la cantidad de niveles aumenta. Las estrategias de control predictivo, capaces de manejar todos los objetivos de control simultáneamente [17], son una alternativa efectiva. Su implementación es posible mediante las modernas plataformas de cómputo disponibles en el mercado a precios razonables.



## Control predictivo

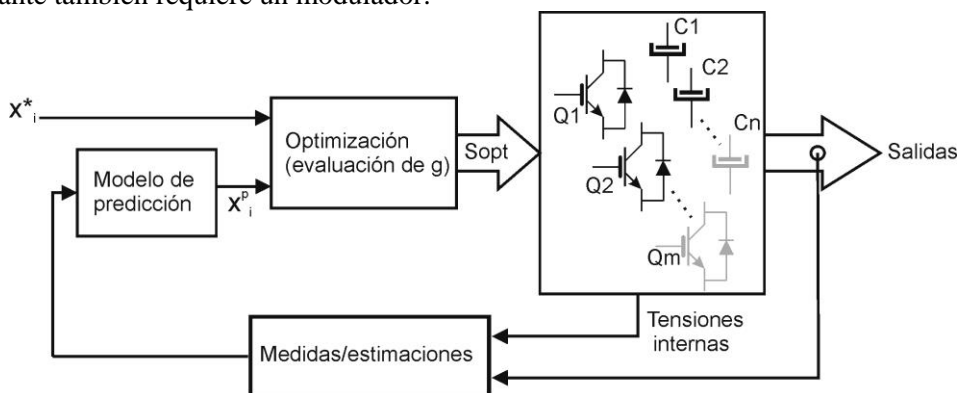
Todas las variantes de control predictivo se encuadran dentro de las estrategias de control óptimo. Esto significa que el objetivo de control se representa mediante una función de costo que explicita el criterio de optimización deseado y que generalmente adopta la forma:

$$g = \sum_i \lambda_i |x_i^* - x_i^p|$$

donde cada variable objetivo  $x_i^p$  (su valor estimado o precalculado) es comparada con su valor de consigna  $x_i^*$  y pesada a través de un factor de relevancia  $\lambda_i$ , dentro del conjunto de variables considerado. En general, todas las estrategias de control predictivo se componen de:

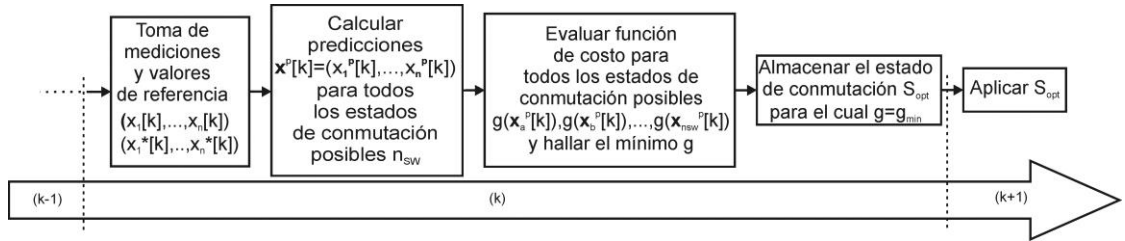
- 1) Modelo dinámico. Permite la estimación de las variables que se desean controlar.
- 2) Función de optimización. Representa el índice objetivo que se desea minimizar. Dicho error se define entre los valores de referencia y los valores que resultan de la estimación.
- 3) Horizonte de predicción. Es el rango temporal dentro del cual se realiza la optimización.

El esquema general, que se muestra en la Fig.10, se ha adoptado para el control de inversores de potencia en variantes específicas para mejorar distintos aspectos de implementación, siendo uno de los principales la elevada carga computacional requerida. Una variante, el Control Predictivo Generalizado (GPC), formula la resolución suponiendo que el sistema es lineal y sin restricciones, permitiendo obtener una única acción de control explícita que puede calcularse offline [18]. De este modo se evita la optimización online y se reduce sustancialmente la potencia de cálculo necesaria. Como contrapartida, al requerir linealidad de todo el sistema, incluido el convertidor, la naturaleza conmutada del mismo no puede ser tenida en cuenta y el convertidor debe controlarse a través de un modulador [19]. Otra implementación capaz de incorporar restricciones en las variables controladas es el Control Predictivo Explícito (EMPC) donde si las restricciones se suponen lineales es posible definir un conjunto de soluciones explícitas que pueden mapearse a través de una tabla de búsqueda dependiendo del estado dinámico del sistema. Al igual que en GPC, se evita la optimización online y con eso gran parte del trabajo de cómputo. Esta estrategia también ha sido exitosamente aplicada en una variedad de convertidores [20]. Al igual que el GPC, esta variante también requiere un modulador.



**Fig.10.** Controlador predictivo genérico: en las variantes GPC y EMPC el optimizador incluye un modulador, en el FCS-MPC éste selecciona directamente los estados de las llaves de potencia

Ninguna de las estrategias anteriores tiene en cuenta la naturaleza discreta de los convertidores conmutados. Sin embargo, si esto se considera, sólo un número discreto de estados de conmutación son susceptibles de ser evaluados por la función de costo y si dicha optimización se realiza sobre un futuro de corto alcance (una o dos muestras) es posible realizar la optimización online. Esta variante ha sido muy popularizada para el control de convertidores de potencia, especialmente en topologías multinivel y se denomina Control Predictivo con Conjunto Finito de Estados, (FCS-MPC: *Finite Control Set Model Predictive Control*) [21]. Dicha técnica se caracteriza por permitir la síntesis o control de las tensiones o corrientes de salida del inversor, conjuntamente con las tensiones internas, en forma simultánea en un algoritmo compacto y sencillo, aún en topologías multinivel complejas.



**Fig.11.** Secuencia de cálculos para el esquema FCS-MPC con horizonte de una muestra.

La Fig.11 muestra la secuencia del controlador en forma esquemática. Cada variable de interés debe ser medida u observada en cada periodo de muestreo. Mientras se aplica el estado de conmutación anterior, se miden dichas variables se toman sus valores de referencia y se evalúa una función de costo para cada estado de conmutación posible. Nótese que la cantidad de estados es igual a la cantidad de combinaciones posibles de llaveado y en consecuencia proporcional a la cantidad de llaves que posee el convertidor. La función de costo varía dependiendo de las variables de interés. Si se desea controlar la corriente de salida de un NPC como el mostrado en la Fig.5 a), dicha función tendrá como términos las corrientes de salida y la tensión del punto medio del bus de continua:

$$g = \left| i_{\alpha}^* - i_{\alpha}^p \right| + \left| i_{\beta}^* - i_{\beta}^p \right| + \lambda_{DC} \left| V_{CC} / 2 - v_N \right|$$

Para el mismo convertidor, si se desea controlar el par (T) y flujo ( $\Phi$ ) de un motor de inducción y también la tensión en el punto medio minimizando la cantidad de conmutaciones de las llaves de potencia, la función sería:

$$g = \left| T^* - T^p \right| + \lambda_{\phi} \left| \phi^* - \phi^p \right| + \lambda_{DC} \left| V_{CC} / 2 - v_N \right| + \lambda_n n_{SW}$$

En cada una de las expresiones para g, las variables de consigna (variables estrella) son proporcionadas por un lazo de control externo cuyo objetivo depende de la aplicación, limitándose el controlador predictivo a asegurar que las variables de salida sigan a sus pares de referencia y a la estabilidad interna del convertidor.

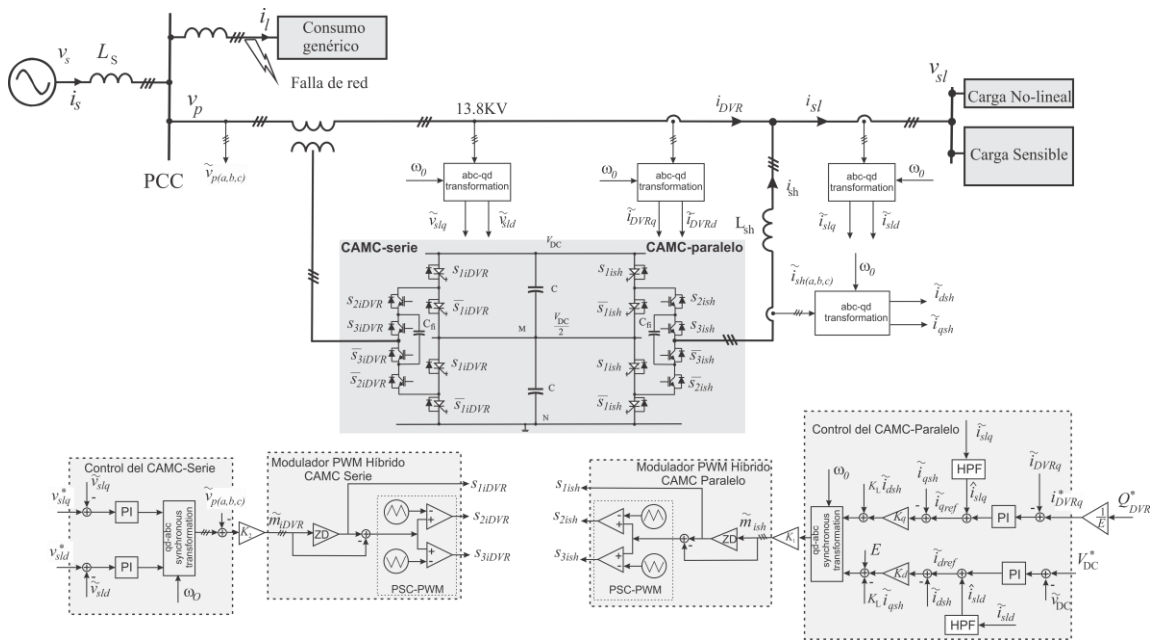
### 3. Aplicaciones

Los avances en los convertidores mostrados en las secciones anteriores han permitido la expansión de sus aplicaciones en muy diversas áreas. Entre ellas podemos mencionar: control de motores eléctricos necesarios tanto en tracción eléctrica como en la interfaz de generadores eólicos y la red; mejoramiento de la calidad de energía entregada,

donde se encuentran los distintos equipos de los sistemas flexibles de transmisión alterna (FACTS); sistemas de transmisión en corriente continua (HVDC). A continuación nos concentraremos en la descripción de dos aplicaciones en las que hemos trabajado recientemente.

### Mejora de la calidad de energía con un compensador universal

El nuevo panorama en las redes eléctricas, con varias fuentes de energías alternativas y generación distribuida, impone nuevos requisitos referidos a la calidad de energía entregada, así como variación de amplitud y frecuencia, cantidad de armónicas admisibles y otros [22]. Así han surgido una cantidad de equipos agrupados en los llamados sistemas de transmisión flexibles (FACTS) que no son otra cosa que convertidores dedicados a la compensación de redes eléctricas. Podemos encontrar compensadores en paralelo (STATCOM) que básicamente compensan reactivo y armónicas originados en las cargas. Compensador serie (DVR) que protegen a cargas sensibles de las variaciones en la red eléctrica y los compensadores universales (UPQC) que realizan una compensación combinada serie-paralelo. A modo de ejemplo describimos a continuación el uso de 2 convertidores CAMC en conexión back to back utilizados en la implementación de un UPQC [23].

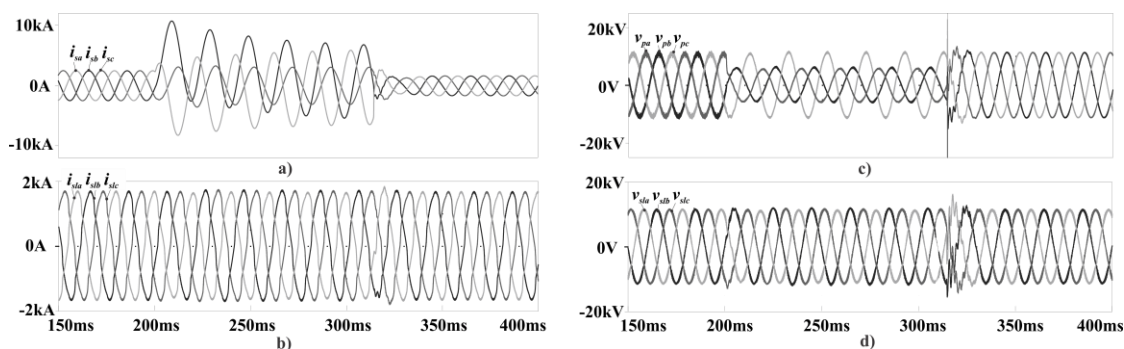


**Fig.12:** Compensador universal implementado con dos convertidores CAMC.

El sistema en estudio, mostrado en la parte superior de la Fig.12, consta de dos cargas conectadas a la red a través de un UPQC. Una carga sensible a la que se debe proveer tensión sinusoidal de amplitud constante y otra carga no lineal que consume corrientes armónicas. Los objetivos de control son: a) que el CAMC-paralelo provea toda la corriente reactiva y armónica que demanda la carga sensible y no lineal, de modo tal que la corriente en

la línea sea sinusoidal y en fase con la tensión; b) el CAMC-Serie debe proveer a la carga sensible una tensión de amplitud uniforme y de calidad sinusoidal frente a fuertes variaciones del lado del suministro en el punto común de conexión (PCC); c) se debe controlar la amplitud del enlace de tensión continua entre ambos CAMCs, con el mínimo flujo de potencia activa. Estos objetivos se logran con los controladores en cascada mostrados en la parte inferior de la Fig.12. Los lazos externos del convertidor paralelo, generan las referencias de corrientes que inyectará para controlar la potencia reactiva y armónica demandada por la carga, mediante controladores PI. También controla la amplitud de tensión en el enlace de continua. Por su parte el control del CAMC serie mide la tensión sobre la carga para compensar la diferencia respecto de la provista por la red en el PCC. En ambos convertidores las referencias de acción ingresan a los respectivos moduladores PWM híbridos que generar las señales de comando de los dispositivos de potencia.

La Fig.13 presenta los resultados obtenidos cuando se produce un cortocircuito asimétrico (entre dos fases) cerca del PCC. Mientras se sostiene la falla se establece una corriente de cortocircuito severo, y con ello, una caída de tensión con desbalances de importante magnitud en el PCC. En la Fig.13 se observa la situación antes de la falla ( $t < 200\text{ms}$ ), durante ( $200\text{ms} < t < 350\text{ms}$ ) y después que la falla es aislada de la red ( $t > 350\text{ms}$ ). La Fig.13 a) muestra las corrientes de línea demanda al suministro durante el intervalo de aparición de la falla y posterior desconexión. Al comienzo y durante la falla, las corrientes de



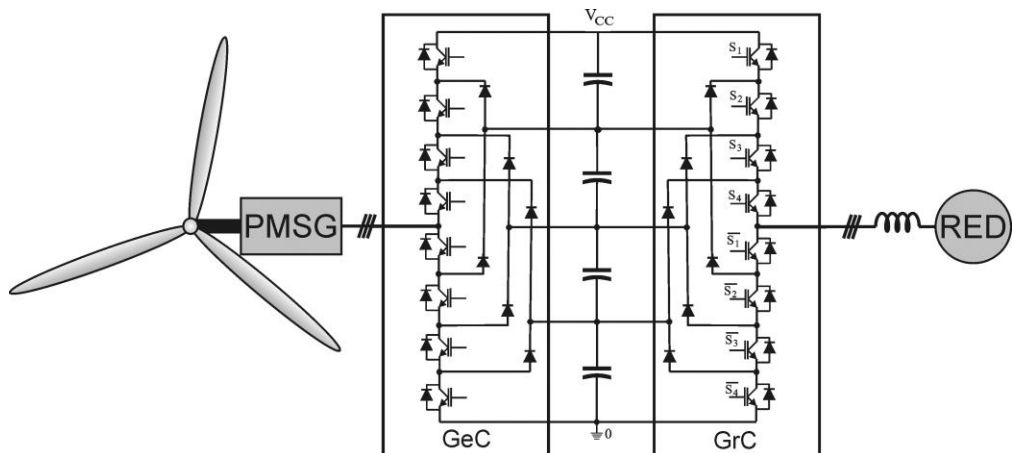
**Fig.13.** Tensiones y corrientes en condiciones de falla

las líneas a y c alcanzan una amplitud cercana a los 10 kA; en el instante de desconexión de la falla del sistema, éstas se establecen a los valores correspondientes a la carga sin falla. Claramente se ve que al desconectar la falla sólo queda la corriente del UPQC. A pesar de la gravedad de la falla, la carga sensible no ve modificaciones en su corriente, como puede observarse en la Fig.13 b). En la Fig.13 c) se aprecia las severas variaciones y desbalances de las tensiones de línea sufridas en el PCC, por efecto de la falla. Mientras que, en la Fig.13 d) se muestra claramente como la tensión aplicada sobre la carga sensible permanece imperturbable debido a la acción compensadora de la etapa CAMC-serie.

## Interfaz de potencia flexible para turbina eólica

La operación a velocidad variable de las turbinas eólicas aumenta la energía recolectada y su factor de utilización. Pero, dado que la red eléctrica opera a frecuencia constante, se precisa una interfaz que permita el desacople de frecuencias entre el generador y la red. Por otra parte, las turbinas actuales generan grandes potencias y empujan el aumento de la tensión de operación a fin de reducir el calibre de los conductores, motivación que hace a los convertidores multinivel una alternativa interesante [24].

La Fig.14 muestra una interfaz de potencia que vincula la máquina generadora con una red de media tensión. Dicha interfaz consiste en dos convertidores con diodos de enclavamiento (*DCMC*) trifásicos de 5 niveles conectados a un bus de tensión continua  $V_{CC}$  compartido. El DCMC es una extensión topológica del convertidor NPC presentado en la Sec.2 y una de sus tres columnas se muestra en detalle en la misma figura. El control del sistema se realiza en dos niveles: 1) Un control local e independiente de cada convertidor y 2) un control global que genera las señales de referencia para los controladores locales [25].

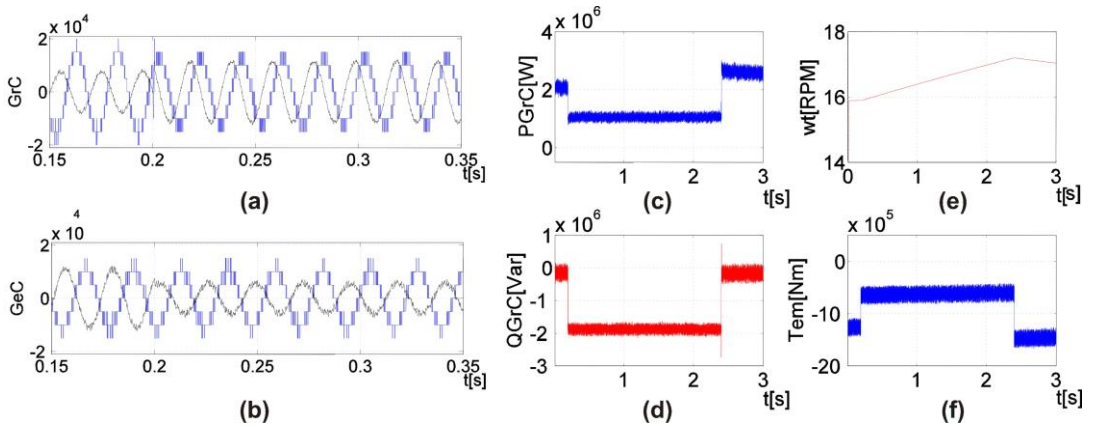


**Fig.14.** Esquema de interfaz generador-red implementado con dos inversores DCMC

El control del convertidor conectado a la turbina eólica (GeC) se encarga de controlar las corrientes del generador de imanes permanentes (*PMSG: Permanent Magnet Synchronous Generator*); mientras que el conectado a la red (GrC) controla el flujo de potencia activa y reactiva hacia la red eléctrica. Ambos aportan al balance de los capacitores del enlace de continua que deben mantenerse cargados a un cuarto de la tensión total del mismo. El objetivo global del conjunto consiste en extraer la máxima potencia posible del viento, inyectándola a la red y estabilizando la tensión total del bus DC. En caso de falla por baja tensión de la red eléctrica, debe proveer potencia reactiva de acuerdo con lo que exige el operador de la red como servicio auxiliar.

Las estrategias locales de control son del tipo predictivo FCS-MPC. Para el convertidor GeC se evalúa una función de costo  $g_{GeC}$  cuyos términos cuantifican las corrientes

en fase y en cuadratura de la máquina generadora y las tensiones de los cuatro capacitores del bus DC:



**Fig.15:** Tensiones, corrientes y potencias en la interfaz turbina-red eléctrica. a) Tensión multinivel y corriente de línea del convertidor lado red (GrC), b) Idem anterior para el convertidor lado generador (GeC), c) Potencia activa entregada por el GrC, d) Potencia reactiva entregada por el GrC, e) Velocidad angular de las palas, f) Par de frenado sobre las palas.

$$g_{GeC} = \frac{|i_d^* - i_d^p|}{i_{nominal}} + \frac{|i_q^* - i_q^p|}{i_{nominal}} + \sum_{i=1}^4 \frac{|V_{CC}/4 - V_{Ci}^p|}{V_{CC}/4}$$

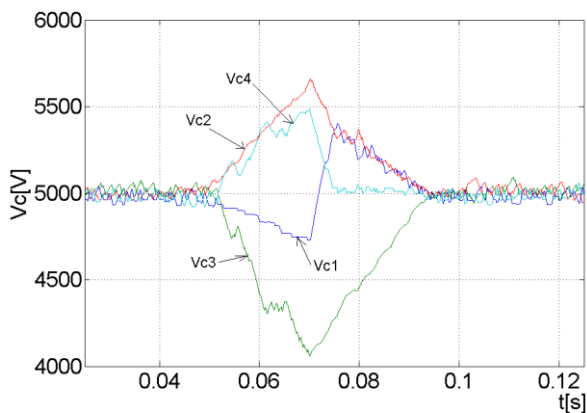
Para el convertidor GrC, las variables a controlar son la potencia activa y la reactiva y también las tensiones en los capacitores del bus DC:

$$g_{GrC} = \frac{|P^* - P^p|}{S_{nominal}} + \frac{|Q^* - Q^p|}{S_{nominal}} + \sum_{i=1}^4 \frac{|V_{CC}/4 - V_{Ci}^p|}{V_{CC}/4}$$

En cada periodo de muestreo, ambas funciones de costo son evaluadas para cada uno de los estados posibles del convertidor DCMC trifásico dando como resultado el estado de conmutación que minimiza g.

El controlador global, cuyos detalles pueden consultarse en [25], proporciona al controlador GeC el par de frenado (proporcional a  $i_q^*$ ) que extrae la máxima potencia de la turbina para la velocidad de viento medida. La componente  $i_d^*$  se iguala a cero para no alterar la magnetización del generador. Por otro lado, la potencia mecánica, calculada a partir del par óptimo y la velocidad en el eje, se envía como señal de referencia  $P^*$  al controlador GrC, mientras  $Q^*$ , en condiciones normales de la red, se establece en cero kVar a fin de operar con factor de potencia unitario. Habitualmente ocurren fallas que originan caídas de tensión en la red y que es preciso mitigar o disminuir. En estos casos, los operadores de la red exigen a las plantas generadoras que inyecten corriente reactiva en cierta proporción con la caída en cuestión, de tal modo que la referencia  $Q^*$  deja de ser cero para ocupar una fracción de la potencia total del convertidor el cual, durante tales eventualidades dejará de operar a factor de potencia unitario. En las Fig.15 a) y b) se muestran la tensión y corriente de una línea del GrC y del GeC, respectivamente. Antes de  $t=0,2s$ , ambas corrientes poseen una fase relativa a la tensión de 210 grados, es decir tanto el generador como la red operan a factor de potencia unitario transfiriendo energía desde el generador hacia la red. La Fig.15 c) muestra que la potencia entregada en este lapso de tiempo es 2MW, mientras la potencia reactiva es cercana a

cero. El hueco de tensión en la red ocurre en  $t=0,2s$ , a partir de lo cual, parte de la capacidad operativa del GrC se asigna a potencia reactiva (2MVAr, Fig.15 d)), para no exceder la potencia total del convertidor, la potencia transferida a la red debe caer a 1MW (Fig.15 c)). También se observa en la Fig.15 a), el rápido cambio de fase de la corriente. Las Fig.15 f) y e) muestran la reducción del par de frenado y la aceleración de la turbina, la cual debe ser compensada con el control de pitch de las palas, que no es considerado en este estudio. Por último, la Fig.16 muestra las tensiones de los cuatro capacitores que conforman el enlace de continua y el efecto de anular el factor de peso relativo al balance en ambos convertidores. Cuando los controladores no tienen en cuenta las tensiones en los capacitores, éstas comienzan a apartarse de su valor de referencia ( $t=0,05s$ ) y al restablecerse el factor de peso ( $t=0,07s$ ) recobran la tendencia hacia el balance.



**Fig.16:** Tensiones sobre los capacitores del bus DC

## Conclusiones y panorama futuro

El desarrollo de los convertidores multinivel ha venido de la mano de la evolución de los dispositivos electrónicos de potencia (con mayores valores de tensiones y corrientes nominales); el avance de los sistemas de micro cómputo, que permiten implementar algoritmos de control más complejos y de la reducción de los costos de producción. Los esfuerzos de la academia y la industria han permitido superar las limitaciones impuestas por la complejidad circuital y su controlabilidad; haciendo que hoy los convertidores multinivel sean muy competitivos.

Los avances tecnológicos en el campo de las energías renovables, sumado a la madurez de los conceptos de redes inteligentes y generación distribuida, han constituido un terreno fértil para el uso de nuevas topologías de convertidores electrónicos. En el campo de las altas potencias, las líneas de transmisión en continua hoy se desarrollan fundamentalmente empleando convertidores modulares (MMC). En lo que respecta a energías alternativas, los convertidores multinivel están siendo considerados como una solución competitiva tanto en generación eólica como en generación fotovoltaica. En cuanto a los autos eléctricos, también están considerando a los convertidores multinivel, no tanto por los niveles de potencia y tensión sino por su la calidad de sus formas de onda a la salida que reduce la emisión electromagnética y permite reducir los filtros necesarios.

Otro aspecto, aún no investigado mayormente, es la incorporación de los nuevos dispositivos de carburo de silicio o nitruro de galio, en los convertidores multinivel. Su mayor capacidad de soportar alta tensión y conmutar a alta frecuencia permitirán aumentar aún más los rangos de potencia y disminuir el peso y volumen de los convertidores.

Por otra parte, se espera que en el futuro cercano el uso generalizado de energías alternativas y redes inteligentes, generarán nuevos requisitos en cuanto a códigos de red, calidad de energía y otros que impondrán nuevos retos al desarrollo de topologías de convertidores de potencia capaces de cumplimentar los nuevos desafíos.

## Referencias

- [1] B.K. Bose, *Power Electronics in Renewable Energy Systems and Smart Grid: Technology and Applications*, Wiley-IEEE Press, 2019.
- [2] I. Colak, E. Kabaki, G.Fulli & S. Lazarou, "A survey on the contributions of power electronics to smart grid systems", *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, vol. 47 pp. 562-579, 2015.
- [3] J. Rabkowski, D. Pefitsis & H. P. Nee, "Recent advances in power semiconductor technology," in *Power Electronics for Renewable Energy Systems, Transportation and Industrial Applications*, H. Abu-Rub, M. Malinowski, and K. Al-Haddad, Eds. Hoboken, NJ, USA: Wiley, 2014, pp. 69–106.
- [4] J. Rodriguez *et al.*, "Multilevel converters: An enabling technology for high-power applications," *Proc. IEEE*, vol. 97, no. 11, pp. 1786–1817, 2009.
- [5] Franquelo, L.G.; Rodriguez, J.; Leon, J.I.; Kouro, S.; Portillo, R. & Prats, M.A.M., "The age of multilevel converters arrives," *IEEE Industrial Electronics Magazine*, vol.2, no.2, pp.28-39, June 2008.
- [6] S. A. González, S. A. Verne & M. I. Valla, *Multilevel Converters for Industrial Applications*, (ISBN 978-1-4398-9559-7), CRC Press, Taylor & Francis Group, EEUU, 2013.
- [7] A. Nabae, I. Takahashi & H. Akagi, "A new neutral-point-clamped PWM inverter," *IEEE Trans. Ind. Appl.*, vol. IA-17, no. 5, pp. 518–523, 1981.
- [8] T. A. Meynard & H. Foch, "Multi-level conversion: High voltage choppers and voltage-source inverters," *23rd Annual IEEE Power Electron. Specialists Conf. (PESC'92)*, Toledo, Spain, vol.1, pp.397-403, 29 Jun-3 Jul 1992.
- [9] S.González, M.I.Valla & C.Christiansen, "Analysis of a 5-level cascade asymmetric multilevel converter", *IET Power Electronics*, vol. 3 n° 1, pp 120-128, 2010.
- [10] M. Malinowski, K. Gopakumar, J. Rodríguez & M. A. Pérez, "A survey on cascaded multilevel inverters," *IEEE Trans. Ind. Electron.*, vol. 57, no. 7, pp. 2197–2206, 2010.
- [11] M. A. Perez, S. Bernet, J. Rodriguez, S. Kouro & R. Lizana, "Circuit topologies, modeling, control schemes, and applications of modular multilevel converters," *IEEE Trans. Power Electron.*, vol. 30, no. 1, pp. 4–17, 2015.
- [12] Siemens, "HVDC PLUS—the decisive step ahead", [www.siemens.com/energy/hvdcplus](http://www.siemens.com/energy/hvdcplus) 2016.
- [13] C.Facchin & H. Fassler, "60 years of HVDC" *ABB Reviews Special Reports*, 2014 ISSN 1013-3119. [www.abb.com/abbreview](http://www.abb.com/abbreview)



- [14] J. I. Leon, S. Kouro, L. G. Franquelo, J. Rodriguez & B. Wu, "The essential role and the continuous evolution of modulation techniques for voltage-source inverters in the past, present, and future power electronics," *IEEE Trans. Ind. Electron.*, vol. 63, no. 5, pp. 2688–2701, 2016.
- [15] D. G. Holmes & T. A. Lipo, "*Pulse Width Modulation for Power Converters. Principles and Practice*", John Willey & Sons, Inc., US, 2003.
- [16] C. Rech & J.R. Pinheiro, "Hybrid Multilevel Converters: Unified Analysis and Design Considerations", *IEEE Trans. on Ind. Electr.*, vol. 54, No. 2, pp. 2031-2036, April 2007.
- [17] S. Vazquez, J. Rodriguez, M. Rivera, L. G. Franquelo & M. Norambuena, "Model Predictive Control for Power Converters and Drives: Advances and Trends," *IEEE Transactions on Industrial Electronics*, vol. 64, no. 2, pp. 935-947, 2017.
- [18] C. Bordons & E. Camacho, "A generalized predictive controller for a wide class of industrial processes," *IEEE Trans on Control Systems Tech.*, vol. 6, no. 3, pp. 372–387, 1998.
- [19] M. Judewicz, S. González, N. Echeverría, J. Fischer & D. Carrica, "Generalized predictive current control (GPCC) for grid-tie three-phase inverters", *IEEE Transactions on Industrial Electronics*, vol. 63, n° 7, pp.4475-4484, 2016.
- [20] S. Mariethoz & M. Morari, "Explicit model-predictive control of a PWM inverter with an LCL filter," *IEEE Transactions on Industrial Electronics*, vol. 56, n° 2, pp. 389-399, 2009.
- [21] J. Rodriguez & P. Cortés, *Predictive Control of Power Converters and Electrical Drives*, UK, Wiley, 2012.
- [22] T. Ackermann, et al., "Scaling up variable renewable power: The role of grid codes," *World Future Energy*, (ISBN :978-92-95111-85-1), 2016.
- [23] S.González & M.I.Valla, "UPQC implemented with cascade asymmetric multilevel converters", *Electric Power Systems research*, vol 124, pp. 144-151, 2015.
- [24] V. Yaramasu, B. Wu, P. C. Sen, S. Kouro & M. Narimani, "High-power wind energy conversion systems: State-of-the-art and emerging technologies," *Proc. IEEE*, vol. 103, n° 5, pp. 740–788, 2015.
- [25] S.A. Verne & M. I. Valla "Direct connection of WECS system to the MV grid with multilevel converters", *Renewable Energy*, vol 41, pp.336-344, 2012.

Manuscrito recibido el 13 de abril de 2020.

Aceptado el 28 de abril de 2020.

## GRUPOS LIBRES Y EL WINDING INVARIANT

Jonathan A. Barmak

Departamento de Matemática, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires –  
Instituto de Investigaciones Matemáticas Luis A. Santaló, CONICET. Pabellón I, Ciudad Universitaria,  
1428 Buenos Aires, Argentina. (email: jbarmak@dm.uba.ar)

### Resumen

En esta nota estudiamos el grupo libre  $F_2$  generado por  $x, y$  utilizando el winding invariant. Damos una demostración de un resultado de Lyndon y Newman que afirma que  $xyx^{-1}y^{-1}$  no es un producto de dos cuadrados. Nuestro enfoque es elemental y dirigido a un público amplio.

*Palabras clave:* Grupos libres, conmutador, winding number.

### Abstract

**Free groups and the winding invariant.** In this note we study the free group  $F_2$  generated by  $x, y$  using the winding invariant. We give a proof of a result by Lyndon and Newman which claims that the commutator  $xyx^{-1}y^{-1}$  is not a product of two squares. Our approach is elementary and aimed at a general reader.

*Key words:* Free groups, commutator, winding number.

El objetivo de este trabajo es presentar algunos de los resultados obtenidos en nuestros artículos [1, 2, 3]. La exposición está especialmente dirigida a investigadores de otras áreas y demás interesados fuera del ámbito científico. Al lector con una formación matemática más profunda le aconsejamos consultar la fuente. Intentaremos transmitir las ideas principales a partir de las definiciones de los conceptos más básicos. Las demostraciones serán sencillas y detalladas para que todos puedan seguir los argumentos.

Los grupos son unas de las estructuras algebraicas más elementales, con aplicaciones en todas las ramas de Matemática, en Física, Química y Computación. Un grupo es un conjunto con una operación que cumple determinadas propiedades. Los números enteros, denotados con la letra  $\mathbf{Z}$ , forman un grupo con la operación  $+$ : uno puede sumar dos números enteros y obtiene un nuevo entero. La operación  $+$  de los enteros cumple la propiedad asociativa:  $(\mathbf{a} + \mathbf{b}) + \mathbf{c} = \mathbf{a} + (\mathbf{b} + \mathbf{c})$ . Los paréntesis indican el orden en el que se deben efectuar las operaciones. Otra propiedad que satisfacen los enteros es la existencia de un elemento neutro: el número  $\mathbf{0}$  cumple que  $\mathbf{a} + \mathbf{0} = \mathbf{a}$  y  $\mathbf{0} + \mathbf{a} = \mathbf{a}$  para cualquier entero  $\mathbf{a}$ . Además, todo entero tiene un inverso respecto de la operación. Es decir que si  $\mathbf{a}$  es un entero, existe otro número entero que sumado a  $\mathbf{a}$  da  $\mathbf{0}$ . Por supuesto, es el número que denotamos  $-\mathbf{a}$ . Esas tres propiedades conforman de hecho la definición de grupo. Un grupo es un conjunto  $\mathbf{G}$  junto con una operación  $\circ$  (para cualesquiera dos elementos  $\mathbf{a}, \mathbf{b}$  de  $\mathbf{G}$ , resulta que  $\mathbf{a} \circ \mathbf{b}$  es un elemento de  $\mathbf{G}$ ) que cumplen

asociatividad, existencia de elemento neutro y existencia de inversos para todo elemento de  $G$ . Un grupo distinto de los enteros es por ejemplo el grupo  $Z_2$  que consta sólo de dos elementos:  $0$  y  $1$ , con la operación denotada  $+$  definida de esta forma:  $0+0=0, 0+1=1, 1+0=1, 1+1=0$ . Es fácil chequear que  $0$  es el elemento neutro, que el inverso de cada elemento es sí mismo y que la operación es asociativa. Los dos ejemplos que vimos cumplen una propiedad extra que no es requerida por la definición de grupo: la propiedad conmutativa. Tanto en  $Z$  como en  $Z_2$  vale que  $a+b=b+a$ . Un grupo se dice *abeliano* si cumple esto, que la operación  $\circ$  es conmutativa, es decir si  $a \circ b = b \circ a$  para cualesquiera elementos  $a, b$ . Cuando el grupo no es abeliano (o cuando no sabemos si lo es, o si lo deseamos), los inversos de los elementos no se escriben con un signo  $-$  adelante sino con un exponente igual a  $-1$ . Así, el inverso de  $a \in G$  es  $a^{-1}$ . La relación de conmutatividad  $a \circ b = b \circ a$  se puede reescribir de otra forma, si multiplicamos la igualdad a derecha por  $a^{-1}$  obtenemos  $a \circ b \circ a^{-1} = b \circ a \circ a^{-1} = b$ . La segunda igualdad se sigue de que  $a \circ a^{-1}$  es el neutro del grupo y entonces podemos omitirlo. Multiplicando nuevamente a derecha por  $b^{-1}$  obtenemos  $a \circ b \circ a^{-1} \circ b^{-1} = b \circ b^{-1} = 0$ . Acá notamos con  $0$  al elemento neutro aunque no es la notación estándar. Cuando uno trabaja con un grupo, para ahorrar tiempo y espacio, suele omitir el símbolo que denota a la operación. Así, para escribir  $a \circ b$  simplemente escribe  $ab$ . Luego, un grupo es abeliano si cumple la relación  $aba^{-1}b^{-1} = 0$  para todos sus elementos. En lugar de  $a \circ a$  escribiremos  $a^2$  y en lugar de  $a^{-1} \circ a^{-1} \circ a^{-1}$ , escribiremos  $a^{-3}$ , por ejemplo.

El grupo  $Z_2$  cumple la relación de conmutatividad y también cumple la relación  $a^2 = 0$  para cualquier  $a$ , pues tanto  $0+0$  como  $1+1$  son el neutro. Hay grupos que en algún sentido no cumplen ninguna relación, los denominados *grupos libres*. Estos son un poco más difíciles de describir que los ejemplos anteriores. El grupo libre de rango 2 se denota  $F_2$  y sus elementos son las palabras en las letras  $x, y$  y sus inversos. Así, algunos elementos de  $F_2$  son  $xyxyx, x^3, yx^{-5}y^{-1}x^2$ , por ejemplo. La operación de  $F_2$  es fácil de definir: es simplemente la concatenación. Así  $xyxyx \circ yx^{-5}y^{-1}x^2 = xyxyxyx^{-5}y^{-1}x^2$  y también  $xyxyx \circ x^3 = xyxyx^4$ . Al concatenar dos palabras, puede haber cancelación. Por ejemplo  $xyx \circ x^{-1}y^2x = xy^3x$  y también  $y^2xy^{-3} \circ y^3x^{-1}y^{-1} = y$ . Uno puede verificar que la operación es asociativa. El elemento neutro es la palabra vacía, que no tiene ninguna letra, y el inverso de una palabra es la misma palabra leída en sentido inverso y con los exponentes cambiados por sus opuestos. Así, el inverso de  $y^2xy^{-3}x^{-4}$  es  $x^4y^3x^{-1}y^{-2}$ .

El grupo  $F_2$  no es abeliano, puesto que ni siquiera  $x$  e  $y$  conmutan, ya que  $xyx^{-1}y^{-1}$  es una palabra no trivial (es decir, no es equivalente a la palabra vacía por medio de cancelaciones).

Si bien los grupos libres se definen fácilmente y son los más simples que existen en el sentido de no cumplir relaciones, hay todavía muchos problemas abiertos que los conciernen y se estudian en la actualidad [4]. Varios de estos problemas se investigan no sólo con herramientas algebraicas y combinatorias sino por medio de ideas geométricas y topológicas.

A modo de ejemplo, en [5] Lyndon y Newman consideran la siguiente pregunta: es la palabra  $c = xyx^{-1}y^{-1}$  un producto de dos cuadrados en  $F_2$ ? Es decir, existen palabras  $u, v \in F_2$  tales que  $c = u^2v^2$ ? Es interesante observar que  $c$  sí es un producto de tres cuadrados. A saber, si tomamos

$$u = x, v = x^{-1}y, w = y^{-1}, \text{ entonces}$$

$$u^2 v^2 w^2 = x^2(x^{-1}y)^2y^{-2} = x^2x^{-1}yx^{-1}yy^{-2} = xyx^{-1}y^{-1}.$$

Para entender la dificultad de un problema es recomendable pensarlo por cuenta propia antes de leer una solución. Justamente al encontrarse con las dificultades es que uno aprende. Aún si no halla una respuesta, la lectura posterior de una solución le será mucho más provechosa, porque su cabeza ya sabrá en dónde estaban los obstáculos y así capitalizará las ideas nuevas.

Lyndon y Newman proponen en [5] tres demostraciones distintas de que la respuesta a su pregunta es negativa:  $c$  no es un producto de dos cuadrados.

Cabe señalar que, aunque en ese entonces no se sabía, existe hoy un método general que permite decidir cuándo una palabra dada es un producto de 2 cuadrados utilizando la noción de Wicks word [6].

A continuación definiremos el *winding invariant*, un invariante que presentamos en [2] para estudiar diferentes cuestiones relacionadas con grupos libres y los llamados grupos *metabelian*. Veremos a modo de ejemplo que el winding invariant puede ser usado para obtener una demostración alternativa y más conceptual del resultado de Lyndon y Newman. Esta demostración es más simple que la original y que otras demostraciones posteriores.

El exponente total de la letra  $x$  en una palabra  $w \in F_2$  es la suma de todos los exponentes con los que aparece la letra  $x$  en  $w$ . Por ejemplo el exponente total de  $x$  en  $w = x^{-4}xyx^6$  es  $exp(x, w) = -3$  y en  $c$  es  $exp(x, c) = 0$ . De manera análoga se define el exponente total de  $y$ . Denotamos  $F_2'$  al subconjunto de  $F_2$  formado por las palabras cuyos exponentes totales de  $x$  y de  $y$  son ambos cero. Notar que si dos palabras están en  $F_2'$  también lo está su producto y el inverso de cada una.

Dada una palabra  $w \in F_2$ , vamos a definir una curva en el plano asociada. En realidad esta curva  $\gamma_w$  es una poligonal contenida en la grilla  $\mathbb{R} \times \mathbb{Z} \cup \mathbb{Z} \times \mathbb{R}$ , que es un subconjunto del plano. Para construir esta poligonal que comienza en el origen  $(0,0)$ , hacemos lo siguiente. Leeremos la palabra  $w$  y cada vez que encontremos una  $x$  nos moveremos una unidad hacia la derecha, mientras que si encontramos una  $x^{-1}$  nos desplazaremos hacia la izquierda. Una  $y$  nos indicará que debemos ir hacia arriba y una  $y^{-1}$ , hacia abajo. Por ejemplo la curva  $\gamma_c$  asociada a  $c = xyx^{-1}y^{-1}$  recorre cuatro segmentos de longitud 1: el primero va hacia la derecha, el segundo hacia arriba, el tercero hacia la izquierda y el último hacia abajo. La curva asociada a  $u = x^3y^{-2}x^{-1}y^4$  recorre diez segmentos de longitud 1 y en cierto punto se cruza a sí misma, como se ve en Fig. 1.

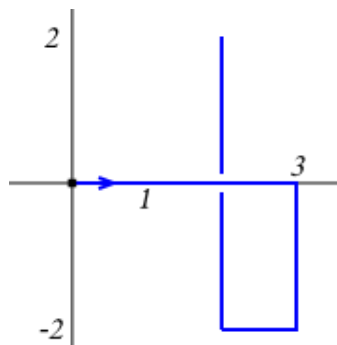


Fig. 1: La curva  $\gamma_u$  en azul termina en el punto  $(2,2)$ .

Es fácil notar que el punto final de la curva  $\gamma_w$  es  $(\exp(x, w), \exp(y, w))$ . Por lo tanto, si  $w \in F_2'$ , la curva es cerrada.

**Definición 1.** Dada  $w \in F_2'$ , para cada par de números enteros  $(i, j)$  vamos a definir el número  $a_{i,j}$  como la cantidad de vueltas que  $\gamma_w$  da alrededor del punto  $(i + \frac{1}{2}, j + \frac{1}{2})$  en sentido antihorario. Esto es lo que se conoce como el *winding number* de la curva alrededor de dicho punto.

Hay distintas formas de entender el winding number de  $\gamma_w$  alrededor del punto  $p = (i + \frac{1}{2}, j + \frac{1}{2})$ . Podemos imaginar un observador parado en  $p$  y a otra persona  $A$  que camina recorriendo la curva. El observador, sin moverse de  $p$ , gira sobre sí mismo mirando todo el tiempo a  $A$ . El winding number es la cantidad de vueltas que el observador da sobre su eje desde el principio hasta el final del recorrido de  $A$ . Una segunda interpretación equivalente del winding number es la siguiente. Podemos trazar una semirrecta horizontal que empieza en  $p$  y se extiende indefinidamente hacia la derecha. El winding number de  $\gamma_w$  alrededor de  $p$  es la cantidad de veces que la curva atraviesa la semirrecta de abajo hacia arriba menos la cantidad de veces que la atraviesa de arriba hacia abajo.

**Ejemplo 2.** Sea  $w = x^2yx^{-4}yxy^{-2}x$ . La curva  $\gamma_w$  aparece en Fig. 2,

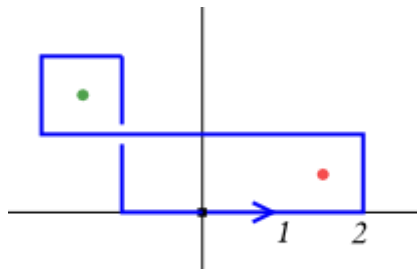


Fig. 2. La curva  $\gamma_w$  en azul, el punto  $(1 + \frac{1}{2}, \frac{1}{2})$  en rojo y  $(-2 + \frac{1}{2}, 1 + \frac{1}{2})$  en verde.

Como  $\gamma_w$  da una vuelta alrededor del punto  $(1 + \frac{1}{2}, \frac{1}{2})$ , el coeficiente  $a_{1,0}$  es igual a  $1$ . Del mismo modo  $a_{0,0} = a_{-1,0} = 1$ . Alrededor de  $(-2 + \frac{1}{2}, 1 + \frac{1}{2})$  la curva también da una vuelta, pero en sentido horario. Por lo tanto  $a_{-2,1} = -1$ .

**Ejemplo 3.** Tomemos ahora  $w = c^2 = (xyx^{-1}y^{-1})^2$ . En este caso la curva da dos vueltas alrededor de  $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2})$ , como se ve en Fig. 3.

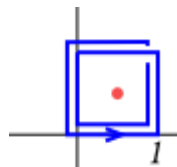


Fig. 3. La curva  $\gamma_w$  de Ejemplo 3.

Luego  $a_{0,0} = 2$ .

Un polinomio con coeficientes enteros en una variable es una suma formal  $a_0 + a_1X + a_2X^2 + \dots + a_nX^n = \sum a_iX^i$  donde los coeficientes  $a_i$  son números enteros. Un polinomio en dos variables es una suma del tipo  $\sum a_{i,j}X^iY^j$  de enteros multiplicados por potencias no negativas de  $X$  y de  $Y$ . Un polinomio de Laurent en dos variables con coeficientes enteros es una suma como la anterior en donde se admiten también potencias negativas. El número  $a_{i,j}$  es el coeficiente de (el monomio)  $X^iY^j$ .

Los polinomios de Laurent se pueden sumar y multiplicar, del mismo modo que uno hace con los polinomios usuales. Además, dado un polinomio de Laurent  $P$  en dos variables con coeficientes enteros, se puede evaluar en cualquier par de números enteros no nulos  $(n, m)$  simplemente reemplazando  $X$  por  $n$  e  $Y$  por  $m$ . El número  $P(n, m)$  resultante es obviamente entero.

**Definición 4.** Dada  $w \in F_2'$ , definimos el *winding invariant* de  $w$  como el polinomio de Laurent en dos variables  $P_w = \sum a_{i,j}X^iY^j$ , donde los coeficientes  $a_{i,j}$  son los definidos en Definición 1.

En Ejemplo 2 hay sólo cuatro coeficientes  $a_{i,j}$  no nulos y el winding invariant de  $w$  es  $P_w = 1 + X + X^{-1} - X^{-2}Y$ . En Ejemplo 3 hay un único coeficiente no nulo y  $P_w = 2$ . El winding invariant de  $c$  es simplemente  $P_c = 1$ .

Una propiedad simple pero importante que cumple el winding invariant es la siguiente.

**Observación 5.** Si  $u$  y  $v$  son dos palabras en  $F_2'$ , entonces  $P_{uv} = P_u + P_v$ . Esto se desprende directamente del hecho de que la curva  $\gamma_w$  es la concatenación de  $\gamma_u$  y  $\gamma_v$ . Luego, el coeficiente  $a_{i,j}$  de  $X^iY^j$  en  $P_{uv}$  es la suma del coeficiente de  $X^iY^j$  en  $P_u$  y el coeficiente de  $X^iY^j$  en  $P_v$ .

Otra propiedad elemental que necesitaremos es la siguiente.

**Proposición 6.** Sea  $w \in F_2'$  y sea  $u \in F_2$ . Sean  $n = \exp(x, u)$  y  $m = \exp(y, u)$ . Entonces el winding invariant de  $uwu^{-1}$  es  $P_{uwu^{-1}} = X^nY^mP_w$ .

*Demostración.* La curva  $\gamma_{uwu^{-1}}$  es una concatenación de tres curvas. La primera de esas curvas es  $\gamma_u$ . La segunda es la curva  $\gamma_w$  pero recorrida no desde el origen, sino comenzando en el final de la curva  $\gamma_u$  (ver Fig. 4). Es decir que es la curva  $\gamma_w$  trasladada según el vector  $(n, m)$ . Como  $w \in F_2'$ , esta segunda curva termina en el mismo punto  $(n, m)$ . Finalmente, la tercera curva en la concatenación es  $\gamma_u$  recorrida en dirección opuesta.

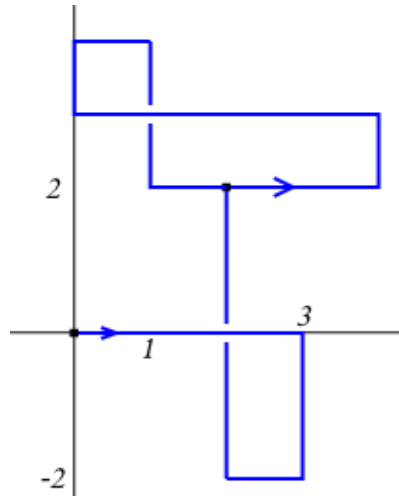


Fig. 4. La curva  $\gamma_{uvw}^{-1}$  donde  $u = x^3y^{-2}x^{-1}y^4$  es la palabra considerada en Fig. 1 y  $w = x^2yx^{-4}yxy^{-2}x$  es la palabra de Ejemplo 2. El winding invariant de  $uvw^{-1}$  es  $P_{uvw}^{-1} = X^2Y^2(1 + X + X^{-1} - X^{-2}Y) = X^2Y^2 + X^3Y^2 + XY^2 - Y^3$ .

Luego los winding numbers que calculemos para la curva  $\gamma_{uvw}^{-1}$  van a ser los mismos que para la curva  $\gamma_w$ , sólo que van a estar desplazados  $(n, m)$ . Concretamente, si  $a_{i,j}$  es el coeficiente del monomio  $X^iY^j$  en  $P_w$ , entonces  $a_{i,j}$  aparecerá en  $P_{uvw}^{-1}$  pero como coeficiente de  $X^{i+n}Y^{j+m}$ . Esto demuestra el resultado.

Con estas herramientas elementales ya estamos listos para dar una demostración del resultado de Lyndon y Newman.

**Proposición 7.** (Lyndon-Newman). La palabra  $c = xyx^{-1}y^{-1} \in F_2$  no es un producto de dos cuadrados.

*Demostración.* Supongamos que existen  $u, v \in F_2$  tales que  $c = u^2v^2$ . Notemos que  $u^2v^2 = (uv)v^{-1}(uv)v$ . Como la palabras  $v^{-1}$  y  $v$  tienen las mismas letras pero con los exponentes opuestos,  $exp(x, c) = exp(x, u^2v^2) = 2exp(x, uv)$ . Pero el exponente de  $x$  en  $c$  es 0. Entonces  $exp(x, uv) = 0$ . Del mismo modo  $exp(y, uv) = 0$ , lo que prueba que  $uv \in F_2'$ . Por Observación 5, vale  $P_c = P_{uv} + P_{v^{-1}(uv)v}$ , y por Proposición 6,  $P_{v^{-1}(uv)v} = X^nY^mP_{uv}$  para ciertos enteros  $n, m$ . Tenemos entonces  $P_c = (1 + X^nY^m)P_{uv}$ . Por otro lado, recordemos que  $P_c = 1$ . En la igualdad  $1 = (1 + X^nY^m)P_{uv}$  podemos evaluar en el punto  $(1, 1)$  para obtener  $1 = 2P_{uv}(1, 1)$ . Pero esto es absurdo pues 1 no es un número par.

En [2, 3] investigamos generalizaciones de la pregunta de Lyndon y Newman. Es fácil ver que una palabra  $w$  es producto de cuadrados si y sólo si los exponentes de  $x$  e  $y$  son ambos pares. Pero en ese caso, cuál es la mínima cantidad de cuadrados cuyo producto es  $w$ ? Qué ocurre si reemplazamos cuadrados por cubos, o potencias cuartas? Este problema está directamente relacionado con los grupos de Burnside, que son aquellos que cumplen la relación  $w^n$  para toda

palabra  $w$  y un exponente  $n$  fijo. Otras aplicaciones del winding invariant exploradas en [1] están relacionadas con la conjetura de Andrews-Curtis, que estudia deformaciones combinatorias de presentaciones de grupos. Estas aplicaciones exceden los objetivos de la presente nota y el lector interesado queda invitado a consultar las referencias.

## Referencias

- [1] J.A. Barmak. *A counterexample to a strong version of the Andrews-Curtis conjecture*. ArXiv:1806.11493.
- [2] J.A. Barmak. *The winding invariant*. ArXiv:1904.10072.
- [3] J.A. Barmak. *Invariants for metabelian groups of prime power exponent, colorings and stairs*. ArXiv:2003.04392.
- [4] E.I. Khukhro, V.D. Mazurov (Eds). *Unsolved Problems in Group Theory, The Kourovka Notebook, No. 19*. Institute of Mathematics SO RAN, Novosibirsk (2018); <http://math.nsc.ru/~alglog/19tk.pdf>
- [5] R.C. Lyndon, M.F. Newman, *Proc. Amer. Math. Soc.* **39**, 267 (1973).
- [6] M.J. Wicks. The equation  $x^2y^2 = g$  over free products. In *Proc. of the Second Congress of the Singapore National Academy of Science* **1973**, 238-248.

*Manuscrito recibido el 19 de marzo de 2020.  
Aceptado el 27 de marzo de 2020.*



## **RECUBRIMIENTOS PROTECTORES Y FUNCIONALES DEPOSITADOS SOBRE METALES DE USO EN IMPLANTOLOGÍA: LA IMPORTANCIA DE SUS PROPIEDADES MECÁNICAS**

Josefina Ballarre

Instituto de Investigación en Ciencia y Tecnología de Materiales (INTEMA), Departamento de Ingeniería en Materiales, Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de Mar del Plata (UNMdP), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).  
Av. Colón 10850, (7600) Mar del Plata (INTEMA), Juan B. Justo 4302 (7600) Mar del Plata, Argentina (UNMdP).  
(email: jballarre@fi.mdp.edu.ar)

### **Resumen**

El aumento de la calidad de vida ha logrado el aumento de la longevidad de la población. Es por ello que muchas prestaciones médicas como los implantes intracorpóreos deben ajustarse a las necesidades: mejorar su performance, acortar los tiempos de tratamiento, evitar la degradación (en caso de implantes permanentes) y, por sobre todo, mejorar la oseointegración temprana. Para tanto implantes permanentes (prótesis de cadera, rodilla, codo) como temporarios (clavos y placas de fijación, tutores), se requiere que la interfase entre el implante y el hueso preexistente se genere rápidamente y sea estable. La modificación superficial de prótesis metálicas mediante recubrimientos de diferente tipo ayuda a mitigar problemas de corrosión y puede aumentar la bioactividad de la superficie, así como tener efectos antibacteriales por ejemplo. Pero la resistencia mecánica, al rayado y sobre todo la adherencia de dichos recubrimientos es clave para el éxito del implante, y es un factor que muchas veces no es tomado en cuenta. En este trabajo se presentan diferentes tipos de recubrimientos híbridos organico-inorgánicos y biopoliméricos, depositados por diferentes técnicas, así como los diferentes métodos de caracterización mecánica de películas delgadas, que ayudan a describir el comportamiento elasto-plástico y adhesivo de estas películas. Con el cuadro global de comportamiento *in vitro*, celular y de propiedades mecánicas de los implantes recubiertos, se podría asegurar el éxito *in vivo* de los dispositivos.

*Palabras clave:* implantes metálicos, recubrimientos, adhesión, propiedades mecánicas.

### **Abstract**

**Protective and functional coatings on surgical grade metals: the importance of their mechanical properties.** The increase in the life quality has led to an increase in the longevity of the population. This is why many medical devices such as intracorporeal implants must adjust to new needs: improve their performance, shorten treatment times, avoid degradation (in the case of permanent implants) and, above all, improve early osseointegration. For both, permanent implants (hip, knee, elbow prostheses) and temporary implants (nails and fixation plates, tutors), the fast and stable generation of an interface between the implant and the pre-existing bone is required. Surface modification of metallic prostheses by means of different types of coatings helps to mitigate corrosion problems and can increase the bioactivity of the surface, as well as having antibacterial effects, for example. But the mechanical

resistance, scratch resistance and, above all, the adherence of these coatings is a key issue for the success of the implant, and this factor is often not taken into account. In this work different types of hybrid organic-inorganic and biopolymer coatings, deposited by different techniques, as well as different methods of mechanical characterization of thin films, which help to describe the elasto-plastic and adhesive behaviour of these films are presented. With the overall picture of *in vitro*, cellular and mechanical properties of the coated implants, the *in vivo* success of the devices could be ensured.

*Key words:* metallic implants, coatings, adhesion, mechanical properties.

## 1. Introducción

Los materiales bio-inertes, biocompatibles o incluso algunos bioactivos, se usan comúnmente como implantes; sin embargo no todos los materiales se pueden utilizar con fines ortopédicos [1]. Las prestaciones traumatológicas requieren que el material soporte condiciones de carga complejas y elevadas. Debido a esto muchos metales son utilizados para este fin debido a sus elevadas propiedades mecánicas como módulo elástico, dureza, tenacidad a la fractura, resistencia a la fatiga e impacto, etc [2]. Sin embargo, no son capaces de crear una unión natural con el hueso existente. Además estos materiales podrían también liberar partículas metálicas a los medios circundantes, causando diferentes patologías que finalmente podrían conducir al rechazo o incluso, eliminación de la implante.

Los metales utilizados en aplicaciones ortopédicas o traumatológicas se pueden separar en materiales para implantes permanentes, los cuales deben coexistir con el paciente gran parte de su vida y substituir una función de sostén o mecánica; y los implantes temporarios, los cuales cumplen una función de sujeción o fijación por un tiempo dado, hasta que se reestablezca la función perdida o dañada [3]. Dentro de los metales para prótesis permanentes se encuentran aleaciones de aceros inoxidable de alto cromo y molibdeno y, a su vez, bajos contenidos de carbono e impurezas, aleaciones de cobalto-cromo-molibdeno, titanio y sus aleaciones, y metales preciosos como el platino, paladio y el tantalio.

Los implantes metálicos temporarios actualmente se reducen a aceros inoxidable y otras aleaciones especiales se encuentran en vías de desarrollo. Estas son aleaciones de magnesio como la AZ91 (con aluminio y zinc) y WE34 (con tierras raras), y aleaciones de hierro-manganeso. En la Tabla I se muestran densidades y propiedades mecánicas características de los metales y sus aleaciones previamente mencionados [4].

Tabla I - Propiedades de algunos materiales utilizados en implantología y su comparación con el hueso cortical.

	Densidad (g/cm <sup>3</sup> )	Modulo elástico (GPa)	Dureza (GPa)
AISI 316L	7,8 - 8	190 -195	1,5
Co-Cr-Mo	8,4	210 - 250	3,1
Ti gr 2	4,5	102	1,1
Ti6Al4V	4,4	120	1,8
AZ91	1,8	45	0,7
Fe-30Mn (17% porosidad)[5]	6,1	55	0.8
Hueso cortical	1,6 - 2	18,1 - 20,6	0,4 – 0,8

Los implantes permanentes de acero inoxidable no son los mejores en cuanto a su peso y a su resistencia a la corrosión en medio fisiológico [6] comparados con las aleaciones de titanio o las de CoCrMo, así como en su capacidad de unirse con el tejido biológico, pero son los más económicos. En países en vías de desarrollo como el nuestro, las aleaciones de aceros inoxidables siguen siendo una opción utilizada para un reemplazo total de cadera o rodilla, por ejemplo.

Hoy en día, las aleaciones de magnesio están en el centro de atención para su utilización como prótesis temporarias, ya que tienen la característica atractiva de ser biodegradables [7]. Este hecho elimina la necesidad de una cirugía de extracción de implantes, lo que significa una reducción en los costos sanitarios y el sufrimiento postoperatorio del paciente. Sin embargo, estas aleaciones tienen el inconveniente de la evolución del hidrógeno durante su degradación, lo que podría generar inflamación y dolor en los tejidos aledaños.

Una forma de mejorar el rendimiento del implante metálico es mediante la aplicación de películas protectoras [8–10]. Algunos de estos recubrimientos son principalmente compuestos de precursores de alcóxidos de silicio, que crean recubrimientos vítreos homogéneos, densos y uniformes. Estas películas se pueden funcionalizar introduciendo partículas en el sistema, como vidrios, vitrocerámicos o cerámicos bioactivos relacionados con la apatita, o pueden ser bioactivos ellos mismos. Una desventaja de los recubrimientos vítreos es su fragilidad. Las películas híbridas orgánico-inorgánicas con alto contenido de sílice son una alternativa para mejorar las propiedades mecánicas de los recubrimientos vítreos, ya que mantienen la propiedad de red densa y protectora del óxido de silicio, pero con el aumento de plasticidad de algún grupo orgánico.

Otra técnica de deposición posible a gran escala y bajo costo, es la electrodeposición [11]. La deposición electroforética (EPD) es un proceso de producción de una capa a partir de una solución coloidal, en el cual las partículas suspendidas en el medio líquido migran bajo la influencia de un campo eléctrico (electroforesis) y consecuentemente se depositan en el electrodo hacia el cual están atraídas. Esta técnica se caracteriza por tener múltiples ventajas, entre ellas: bajo tiempo de deposición, aplicabilidad a cualquier sólido en forma de polvo fino o suspensión coloidal, simplicidad del equipo y poca restricción en la forma de los sustratos. Estas características permiten que el EPD sea una técnica simple, versátil y con una relación costo-beneficio adecuada para la generación de recubrimientos en aplicación biomédica.

Los principales beneficios de los recubrimientos delgados (menos de 10 micrones) son la protección o aislación del implante metálico, la funcionalización de la superficie, ya sea antibacterial o para aumentar la oseointegración. Además estas películas delgadas proporcionan al material la capacidad de ser un conector bio-inerte entre la prótesis metálica y el tejido óseo, logrando una unión duradera con el tejido preexistente. Las características superficiales como la rugosidad o el coeficiente de fricción, y la adhesión del recubrimiento al sustrato son de gran importancia para una correcta performance del sistema final. Generalmente, los médicos ortopédicos no prestan especial atención en el tipo de material o si está recubierto al momento de la colocación del implante insertado en el cuerpo. El procedimiento de implantación es realizado por aplicando alta tensión y cargas sobre el metal, por lo que los recubrimientos sobre los implantes deben ser robustos y resistentes.

Debido a esto, es importante conocer las propiedades mecánicas, adhesivas y de desgaste y comportamiento de la superficie del implante para evitar fallas futuras de la prótesis [12,13]. Una de las técnicas más recientes utilizadas para estudiar las propiedades mecánicas y elasto-plásticas de películas delgadas es la nanoindentación instrumentada [14,15]. Esta es una técnica superficial para medir cuasistáticamente el desplazamiento de un penetrador con cargas crecientes aplicadas a un material. También se puede utilizar la técnica con un módulo de fuerza lateral y una carga aplicada en forma gradual y el penetrador moviéndose sobre la superficie del material, en una ruta de desplazamiento (scratch), llamada nano-scratch o nano-rayado [16].

En este trabajo se presenta la necesidad de conocer y entender las propiedades mecánicas superficiales de materiales metálicos y recubrimientos que forman el sistema implante-hueso, para el óptimo diseño de implantes ortopédicos.

## 2. Recubrimientos sobre implantes permanentes

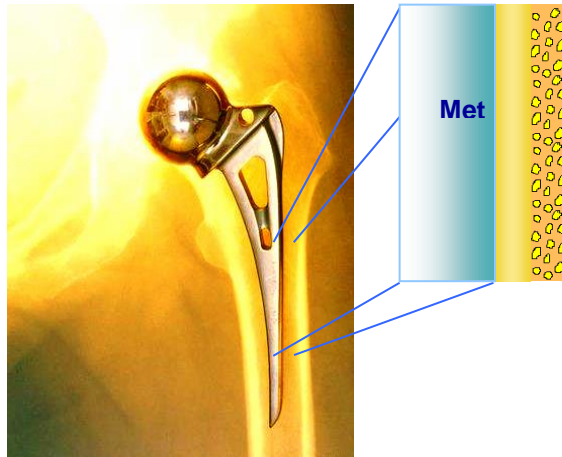
Las prótesis o implantes metálicos permanentes, ya sean para aplicaciones traumatológicas o dentales, necesitan garantizar el correcto funcionamiento del dispositivo por el tiempo de vida útil planteado para el mismo. A veces acompaña gran parte de la vida del paciente. O sea que se requiere que el dispositivo cumpla con las prestaciones mecánicas y de resistencia adecuadas, así como también tenga una correcta fijación al tejido óseo preexistente, la cual se genere a tiempos cortos y se prolongue en el tiempo.

Existen diferentes estrategias para mejorar la superficie de metales en permanente contacto con tejido óseo, en términos de protección y/o oseointegración: modificación superficial mediante texturados o granallados, micro rugosidades, tratamientos de anodizado, recubrimientos por plasma spray de hidroxiapatita, etc.

Los vidrios bioactivos, provenientes del sistema  $\text{SiO}_2\text{-CaO-P}_2\text{O}_5$ , pueden generarse tanto por fusión (con el agregado de óxidos fundentes como el  $\text{Na}_2\text{O}$ ) o por el llamado proceso sol-gel. Este proceso químico se basa en la hidrólisis y poli-condensación de grupos funcionales con motivo de dar una red con orden a corto alcance. Vidrios bioactivos como el 45S5 [17] o con mayor contenido de silicio pueden depositarse sobre superficies de revolución por la técnica de inmersión-extracción o sobre superficies más complejas por spray. La desventaja del vidrio bioactivo como recubrimiento es que éste se degrada con el tiempo, dando lugar al proceso de oseointegración, pero dejando al descubierto el metal, sin protegerlo.

Otra técnica de protección para los implantes permanentes es mediante recubrimientos de base silicio que, además de ser biocompatibles y protectores, pueden ser funcionalizados para promover la oseointegración [18] (Figura 1). Los recubrimientos híbridos orgánico inorgánicos de base silicio han sido estudiados ampliamente y utilizados para diferentes aplicaciones, pero para la industria de materiales biomédicos, todavía nos son muy conocidos y utilizados. Los recubrimientos en base tetraetoxisilano y algún alcoxisilano con mayores características orgánicas y con la funcionalización de estas capas por el agregado de alguna segunda fase nano o micrométrica, han sido estudiados en términos de técnicas de deposición, propiedades superficiales, propiedades a la corrosión o degradación y propiedades de bioactividad *in vitro* e *in vivo* [12,19]. Estos recubrimientos se generan por sol-gel y se

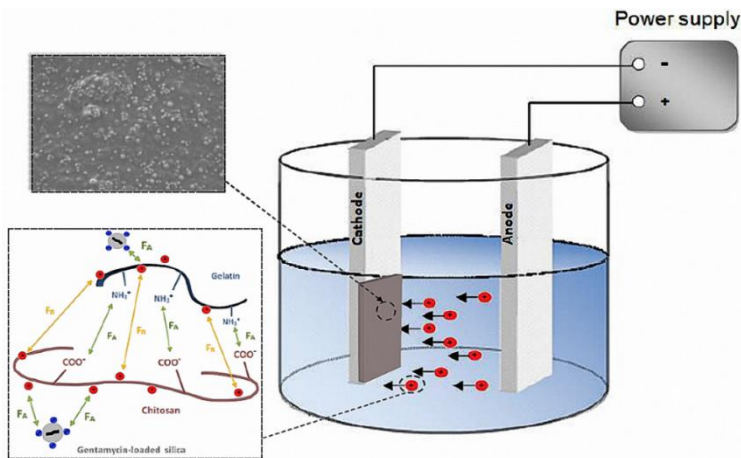
depositan por diferentes técnicas como inmersión extracción, *spin coating* y spray a temperatura ambiente.



**Fig. 1.** Esquema de recubrimiento bicapa (primera capa protectora y segunda funcionalizada) sobre vástago de prótesis de cadera.

En el amplio campo de los recubrimientos sobre metales, otra técnica con mucho potencial para el desarrollo de recubrimientos funcionales para implantes es la deposición electroforética [20], donde el esquema de deposición se muestra en la Figura 2. Mediante esta técnica pueden obtenerse recubrimientos continuos y de espesores considerables, a temperaturas bajas y con equipamiento relativamente sencillo. La solución o suspensión a partir de la cual se generará el recubrimiento debe ser conductora y puede ser funcionalizada con un sinnúmero de partículas o moléculas para otorgarle a la película capacidades especiales.

La solución que puede utilizarse en el proceso de deposición electroforética (EPD, por sus siglas en inglés) puede ser un biopolímero o polímero de origen natural como quitosano, gelatina o proteínas de soja, por nombrar algunos [21]. Esto puede generar recubrimientos biológicamente más estables aunque menos protectores a la corrosión.



**Fig. 2.** Esquema del proceso de deposición electroforética, para generar un recubrimiento con biopolímeros y partículas a partir de la suspensión.

### 3. Recubrimientos sobre implantes temporarios

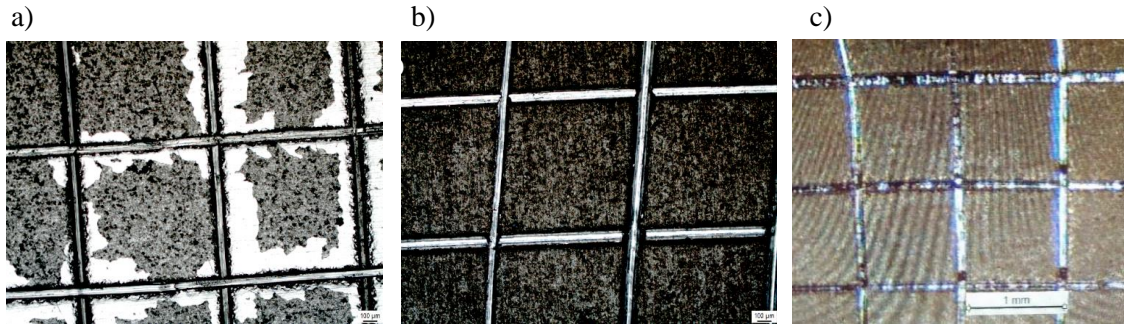
Hoy en día, existe un creciente interés en la producción de nuevos materiales biodegradables para dispositivos de fijación de fracturas, principalmente para evitar la necesidad de un segundo procedimiento quirúrgico para la extracción del implante, lo que implica mayores riesgos para la salud y costos económicos. Entre los potenciales metales biodegradables, hay un creciente interés hacia el magnesio (Mg) y sus aleaciones, debido a sus propiedades mecánicas similares a las de los huesos (ver Tabla I), por lo que el llamado “stress shielding” o desfasaje de propiedades en la interface ímplate-hueso, sería evitado. Además los iones Mg liberados a los tejidos biológicos como consecuencia de la degradación o disolución del material, no son tóxicos y aun más, se presentan como un elemento esencial para el metabolismo humano (ref). Sin embargo, la corrosión acelerada de Mg en medios acuosos genera desprendimiento de gas hidrógeno [22], lo que podría causar dolor e hinchazón en la zona implantada. Una estrategia para enfrentar esta desventaja principal del Mg y sus aleaciones es proteger el metal con un recubrimiento degradable durante la primera etapa de implantación [23]. Este recubrimiento debe ser adherente para evitar el estallido inicial de la evolución del hidrógeno, pero luego desaparecer lentamente, descubriendo el magnesio a una velocidad controlada, segura para los tejidos circundantes. Además de la función protectora de los recubrimientos, se pueden diseñar otras propiedades para esa superficie para mejorar el rendimiento del implante, como ser biocompatible, bioactivo, antiinflamatorio, antibacteriano, hemocompatible, etc.

Por ejemplo, los vidrios bioactivos ya mencionados anteriormente, han sido investigados para su aplicación en el campo de la reparación ósea debido a su capacidad de formar un enlace con el hueso vivo, una propiedad conocida como bioactividad. Los vidrios bioactivos se han incorporado con éxito a los recubrimientos para aleaciones de Mg, utilizando diferentes técnicas como el recubrimiento por inmersión o por EPD, lo que aumentó la resistencia a la corrosión y bioactividad, en comparación con el material desnudo. También es posible retardar la degradación de aleaciones de Mg por deposición de soluciones base sílice cargadas fuertemente con vidrios bioactivos, por medio de spray a baja temperatura. Esto permite también dopar las capas con diferentes partículas con potencialidad antibacteriana o antiinflamatoria, por ejemplo.

### 4. Adhesión, dureza y propiedades elásticas

La protección y funcionalización de los materiales metálicos utilizados como implantes ortopédicos extracorpóreos, permanentes o temporarios, también debe analizarse en términos mecánicos. La adhesión del recubrimiento al metal es un elemento esencial para el correcto desempeño del recubrimiento en el implante, así como su resistencia al rayado o impacto en los estadios tempranos de su implantación.

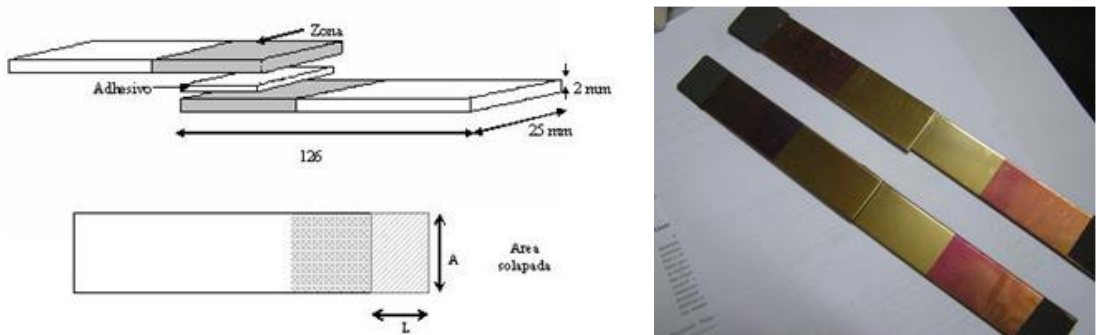
Hay diferentes maneras de evaluar la adhesión de un recubrimiento a un sustrato. La más sencilla y que está regida por la norma ASTM D3359 de utilización industrial, es la del llamado tape-test (ensayo de cinta, en inglés), donde al sustrato recubierto se le genera una cuadrícula por rayado con algún tipo de cuchilla, se le adhiere una cinta de pegar y luego se extrae con un cierto ángulo y velocidad. A partir de las zonas del recubrimiento que se levantaron o no dentro de la cuadrícula, se evalúa de forma cualitativa la adhesión del mismo al sustrato.



**Fig. 3.** Tres ensayos de adhesión según norma ASTM D3359, a) recubrimiento por EPD de quitosano/gelatina/nanoparticulas sobre AISI 316L, b) recubrimiento por EPD de quitosano/gelatina/nanoparticulas sobre titanio, c) recubrimiento por spray de TEOS-MTES y biovidrio sobre AZ91.

En la Figura 3 se muestran dos ensayos de adhesión por tape-test para muestras de acero inoxidable 316L y de titanio recubiertas por EPD con quitosano y gelatina, con nanoparticulas antibacteriales. Se puede ver como la adherencia de las capas sobre titanio es mejor a las de acero inoxidable. Esto se debe a que la rugosidad de las muestras de titanio fue logrado con un pulido con lija 600 con el fin de lograr mayor activación mecánica y rugosidad de la superficie. Las muestras de AISI 316L se utilizaron con acabado superficial pulido proveniente de fábrica.

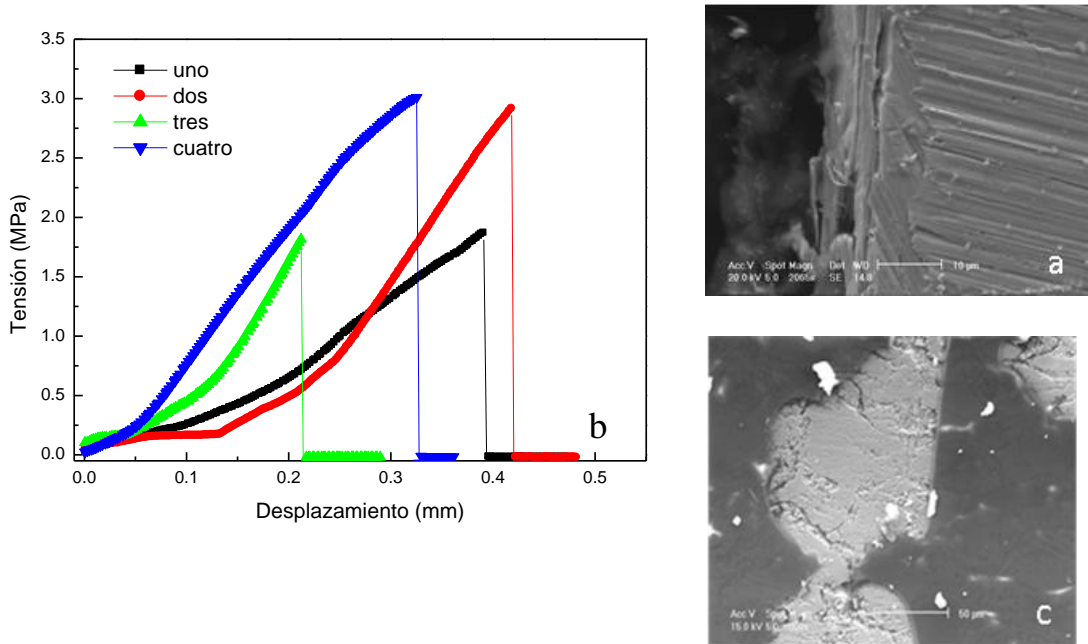
Otra manera de evaluar la adhesión de un recubrimiento es con métodos de pull-out o pull-off, con ensayos mecánicos de tracción o compresión. En estos ensayos, dos placas recubiertas de adhieren entre sí solapando parte de sus áreas, con un adhesivo acrílico o epoxi de alta resistencia para asegurar que la ruptura será entre el sustrato metálico y el recubrimiento. Una posible configuración es mostrada en la Figura 4.



**Fig. 4.** Esquema de las probetas para ensayos de resistencia en tracción e imágenes de las probetas a ensayar.

Este tipo de ensayos permite el cálculo o estimación de propiedades adhesivas en escala macroscópica, ya que se basa en conceptos estadísticos y en un gran número de muestras para tener resultados representativos. Un ejemplo se puede ver en la Figura 5 para medir la adhesión de recubrimientos de tetraetoxisilano y metiltrietoxisilano (TEOS y MTES) realizados por sol-gel y depositados por inmersión extracción sobre muestras de acero inoxidable 316L. Puede verse en las curvas de ensayos de tracción (Figura 5 b) cuándo sucede la ruptura de las

interfaces recubrimiento-sustrato, y la variabilidad de los resultados obtenidos. Mediante observación al microscopio puede determinarse que la ruptura ocurre en la interface recubrimiento/sustrato y no en la recubrimiento/adhesivo (Figura c).



**Fig. 5.** Recubrimiento de TEOS-MTES sobre acero inoxidable 316L: a) corte transversal del recubrimiento/sustrato, b) ensayo de tracción de muestras solapadas pegadas con adhesivo especial, y c) superficie de rotura luego del ensayo.

La técnica de nanoindentación instrumentada actualmente es ampliamente utilizada para el análisis y caracterización de películas superficiales ya que, mediante el procesamiento de los datos y pequeños desplazamientos del indentador en la capa, pueden medirse propiedades mecánicas punto a punto del sistema recubrimiento-sustrato.

Las propiedades mecánicas elasto-plásticas de las películas a base de óxido se estudiaron utilizando la técnica de nanoindentación en diferentes trabajos, con el objetivo de conocer sus propiedades y extrapolar su comportamiento como recubrimiento de implante intracorpóreo. Se pueden determinar tanto el módulo de Young (E) como la dureza (H), y se pueden analizar otros datos relevantes de las películas a partir de las curvas de carga vs. desplazamiento generadas cuando un indentador de geometría conocida penetra en un material con carga y velocidad controlada (Figura 6). Este tipo de análisis fue primeramente planteado por Oliver y Pharr en 1992 [24], y luego se anexaron modificaciones y correcciones al procesamiento de los datos, como los propuestos por Sneddon y Nix. Para poder medir punto a punto el desplazamiento del indentador en la superficie se utiliza un equipo nanoindenter con un módulo de rigidez continua (CSM), que permite la medición continua de la rigidez de contacto (S) y la carga (P) en función de la profundidad de penetración (h).



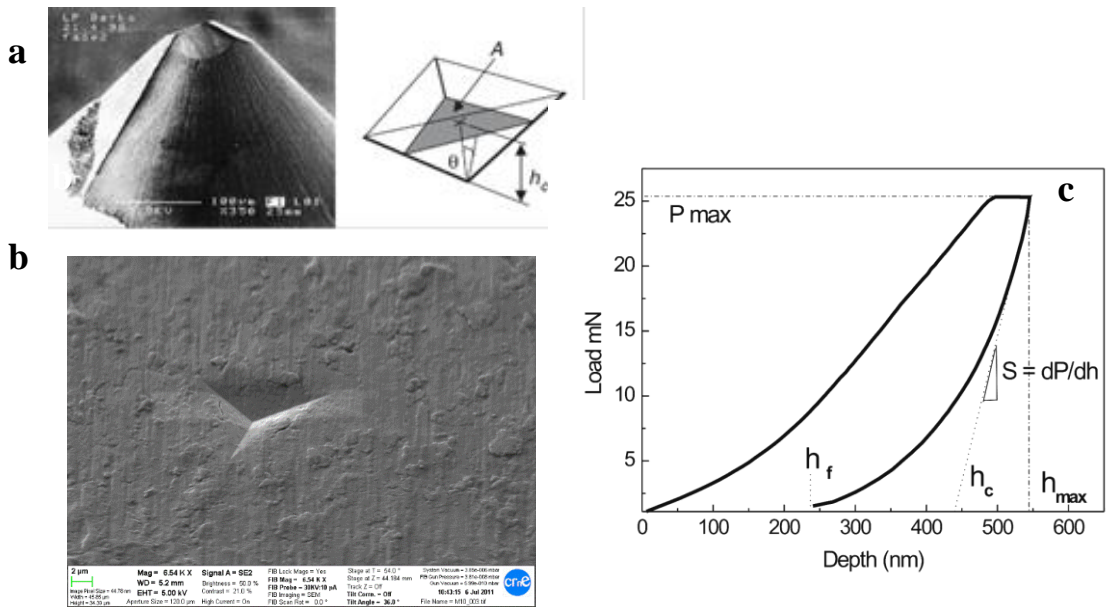
Los resultados se analizan de acuerdo con:

$$S = 2aE_r = \frac{2\beta}{\sqrt{\pi}} E_r \sqrt{A}, \quad (1)$$

donde  $a$  es el radio de contacto y  $A$  es el área proyectada. La rigidez  $S$  se calcula como la pendiente de la primera sección de la curva de descarga  $S=dP/dh$ , como se muestra en la Figura 6. En esta Figura, se muestra un gráfico esquemático de los datos de carga versus desplazamiento de penetración para una indentación:  $h_{max}$  es el desplazamiento máximo a la carga máxima aplicada  $P_{max}$  y  $h_f$  es la profundidad final de la impronta de contacto después de la descarga.  $E_r$  es el módulo reducido definido a través de la ecuación:

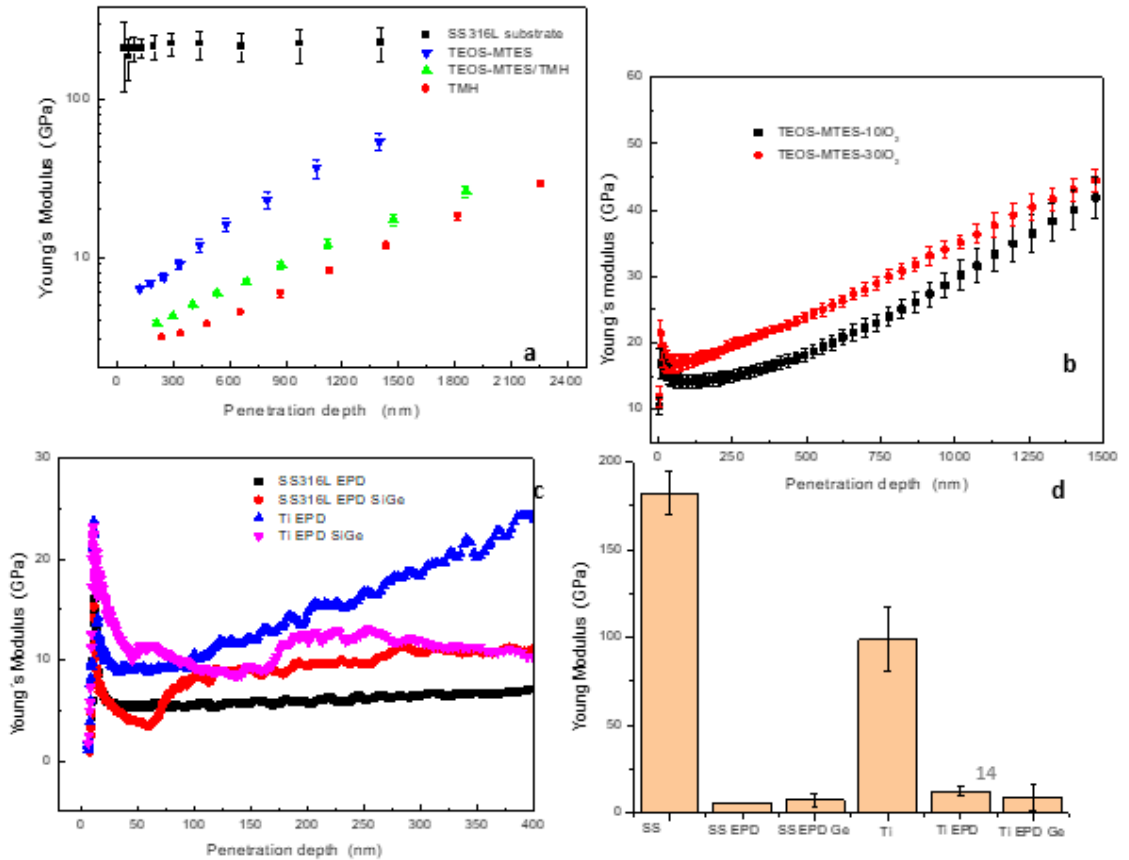
$$\frac{1}{E_r} = \frac{(1-\nu^2)}{E} + \frac{(1-\nu_i^2)}{E_i}, \quad (2)$$

donde  $E$  y  $\nu$  son el módulo de Young y la relación de Poisson de la muestra, respectivamente, y  $E_i$  y  $\nu_i$  tienen el mismo significado para el penetrador en sí ( $E_i = 1140$  GPa y  $\nu_i = 0.07$  para un penetrador de diamante tipo Berkovich). También para un indentador tipo Berkovich, el valor de  $\beta$  es 1.034. La dureza  $H$  se calcula simplemente como la carga máxima aplicada  $P_{max}$  dividida por el área proyectada para esa carga  $A_c$ .



**Fig. 6.** a) Imagen y diagrama de un indentador tipo Berkovich con sus dimensiones características, b) impronta generada en un recubrimiento de TEOS-MTES por el indentador luego de la descarga, y c) curva típica de carga vs. Desplazamiento mostrando los parámetros que se obtienen de cada ensayo.

Durante la nanoindentación de películas delgadas, es posible que las propiedades mecánicas medidas estén influenciadas por el sustrato, especialmente el módulo de Young, donde generalmente se supone que la respuesta será una combinación del recubrimiento y el sustrato [25]. Para profundidades de penetración por debajo de un décimo del espesor del recubrimiento se considera que se están midiendo las propiedades de la película.

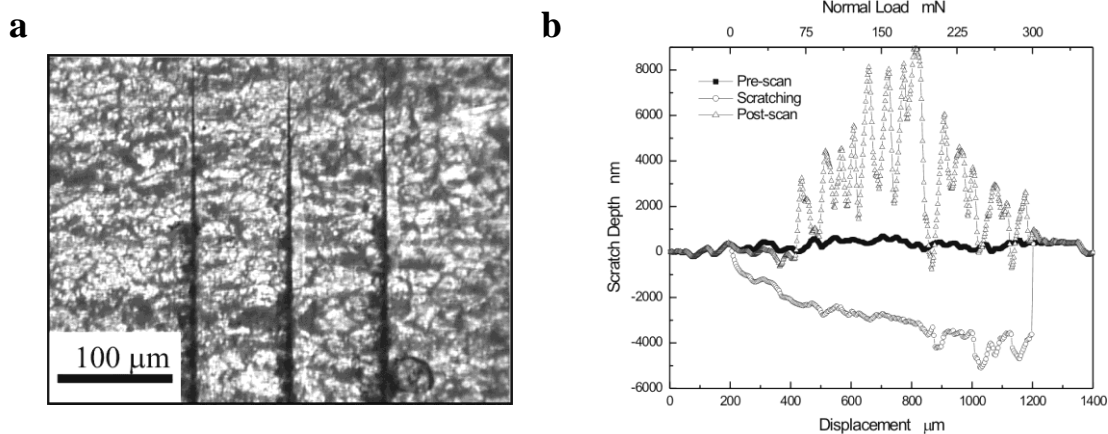


**Fig. 7.** Ejemplo de curvas de Modulo de Young vs penetración en las capas para diferentes sistemas en sustratos de AISI 316L y titanio. a) Recubrimientos de TEOS-MTES, TMH (con más contenido orgánico) y capas mixtas, sobre acero inoxidable [26], b) recubrimientos de TEOS-MTES conteniendo 10 y 30% en peso de nanoparticulas de SiO<sub>2</sub> [27], c) recubrimientos por EPD de quitosano y gelatina con y sin nanoparticulas de sílice dopadas con gentamicina, sobre acero inoxidable y titanio. d) Valores obtenidos de los recubrimientos estudiados en c) en el 10% del espesor del recubrimiento.

Para extraer los valores del recubrimiento, generalmente se realiza un modelado de la respuesta combinada, ya sea para el módulo elástico o para la dureza. Estos modelos generalmente asumen un comportamiento lineal isotrópico de los materiales. En la Figura 7 se muestran diferentes casos de recubrimientos realizados sobre metales de uso en implantología (acero inoxidable y titanio), a modo de ejemplo, en función de la penetración en el espesor de la película (Figura 7 a, b y c). Se muestra como se ve la influencia de un sustrato duro en los recubrimientos blandos, y cómo también se ven los efectos de diferente proporción de nanoparticulas de refuerzo (Fig. 7 b) en el módulo elástico del recubrimiento. Cabe destacarse que lo que se busca lograr es la disminución en las propiedades mecánicas del recubrimiento,

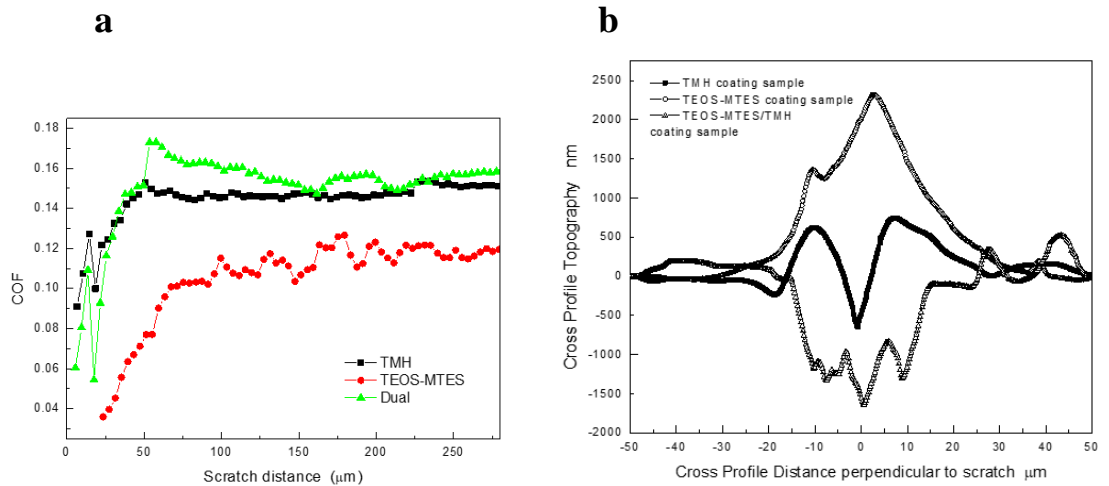
como el Módulo elástico, para evitar el desfase de propiedades elásticas de la interfase, el stress yielding. Como puede verse comparando con los valores del módulo de Young del hueso cortical, que se denotan en la Tabla I, se generaría un gradiente de Modulo desde el hueso hasta el implante.

Los ensayos de rayado son ampliamente conocidos para obtener las propiedades de dureza superficial o fricción inherentes a la superficie de un cierto material. Pero para el caso de recubrimientos o películas superficiales también puede ser muy útil, además de para conocer propiedades de fricción, para conocer las cargas máximas paralelas que puede soportar un material antes de deformar o desprender el recubrimiento. Esto también nos lleva a poder analizar los eventos físicos que están asociados a estas deformaciones.



**Fig. 8.** Ensayos de nanorrayado realizados sobre bicapa de TEOS-MTES y TMH sobre AISI 316L. a) Micrografía de los surcos generados mostrando carga de ruptura, b) ensayos de nanorrayado instrumentado con curvas de prerayado, scan y post rayado [28].

Los equipos de nanoindentación más completos también permiten realizar tests de nano-scratch, con un complemento que permite la medición de fuerzas laterales. En estos ensayos generalmente se realizan tres pasadas sobre un mismo surco de rayado: la primera es con cargas muy bajas, para evaluar la rugosidad y superficie de la muestra, la segunda es con carga creciente a una dada velocidad de barrido lateral, y la tercera es como la primera, con baja carga aplicada, para determinar los daños causados en la superficie. Un ejemplo de tales medidas se muestra en la Figura 8. Las fuerzas laterales o de fricción son calculadas a partir del sensor de esfuerzos transversales que tiene el equipo, y a su vez a partir de eso puede calcularse el coeficiente de fricción de las superficies dividiendo esta fuerza lateral por la fuerza normal aplicada [29].



**Fig. 9.** a) Coeficiente de fricción para implantes de SS recubiertos con TEOS-MTES y una capa híbrida más orgánica (TMH) separadamente, y las dos en conjunto, b) perfil de corte del surco de rayado de los tres sistemas estudiados.

En la Figura 9 puede verse cómo cambia el coeficiente de fricción (COF) en una superficie de implante de acero inoxidable recubierta con diferentes tipos de capas, más inorgánicas (TEOS-MTES) o más orgánicas (TMH), o la combinación de las dos. Se muestra también que el COF aumenta y se mantiene constante cuando el contacto es con superficies más “blandas”. También debe ser evaluado el residuo o deformación que se genera en el rayado, el cual se ve en la Figura 9 b. Los recubrimientos más duros generan, a partir de la carga de rotura o desprendimiento, residuos que van al surco de rayado. Por otro lado, los recubrimientos más plásticos, como el TMH, sufren deformación plástica y no producen tantas partículas de desgaste.

## Conclusiones

La utilización de implantes metálicos intracorpóreos tiene muchas virtudes cuando se habla de altas propiedades de resistencia mecánica. Pero algunos de ellos sufren degradación, o requieren que se modifique su superficie para aumentar su bioactividad. Es donde los recubrimientos funcionales son utilizados. Pero estos recubrimientos deben cumplir con requisitos elementales que les permitan, además de ser funcionales, no deteriorarse en el corto plazo, poseer buena adherencia, y adecuadas propiedades elasto-plásticas. Una completa, integral y profunda caracterización de la adhesión del recubrimiento al sustrato, de los coeficientes de fricción y desgaste, y el módulo elástico y dureza de la interfase que estará en contacto con el tejido óseo, permiten aseverar que el implante recubierto tendrá una correcta prestación en servicio, tanto en la colocación como en su vida útil.

## Agradecimientos

Este trabajo está dedicado a la dulce memoria de la Dra. Ana Lia Cavalieri, una de mis directoras de tesis doctoral. También para la Prof. Alicia Durán, a quién le debía este

trabajo. Quiero agradecer al CONICET, a la UNMdP por mis lugares de trabajo, a la Fundación Alexander von Humboldt por los subsidios recibidos, y muy especialmente a la Prof. Silvia Ceré, por ser la cabeza y el corazón de este hermoso equipo del que formo parte.

## Referencias

- [1] N.C. Tejwani, & I. Immerman, *Clin. Orthop. Relat. Res.* **466**, 2861 (2008).
- [2] Q. Chen, & G.A. Thouas, *Mater. Sci. Eng. R Reports.* **87**, 1 (2015).
- [3] J.A. Helsen, & H. Jurgen Breme, *John Wiley Sons , Engl.* (1998).
- [4] T. Kraus, S.F. Fischerauer, A.C. Hänzli, P.J. Uggowitzzer, J.F. Löffler, & A.M. Weinberg, *Acta Biomater.* **8**, 1230 (2012).
- [5] A. Dehghan-Manshadi, D.H. StJohn, & M.S. Dargusch, *Mater. (Basel, Switzerland).* **12**, (2019).
- [6] R.F. V Villamil, H. Aranha, M.L. Chaves de Andrade Alfonso, M. Tomanik Mercadante, & S.M. Leite Agostinho, *Rev. Bras. Ortop.* **37**, 471 (2002).
- [7] M.P. Staiger, A.M. Pietak, J. Huadmai, & G. Dias, *Biomaterials.* **27**, 1728 (2006).
- [8] C. Berbecaru, H. V Alexandru, A. Ianculescu, A. Popescu, G. Socol, F. Sima, & I. Mihailescu, *Appl. Surf. Sci.* **255**, 5476 (2009).  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/B6THY-4T84JWN-B/2/175282f539fce2a0d901b30cb2cd93d3>.
- [9] L. Le Guéhennec, A. Soueidan, P. Layrolle, & Y. Amouriq, *Dent. Mater.* **23**, 844 (2007).  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/B6VP3-4KMYFY5-1/2/04a9543aa9f72802c4be5628e4796d41>.
- [10] F. Pishbin, V. Mouriño, S. Flor, S. Kreppel, V. Salih, M.P. Ryan, & A.R. Boccaccini, *ACS Appl. Mater. Interfaces.* **6**, 8796 (2014).
- [11] F. Pishbin, A. Simchi, M.P. Ryan, & A.R. Boccaccini, *Surf. Coatings Technol.* **205**, 5260 (2011).
- [12] J. Ballarre, S.A. Pellice, W.H. Schreiner, & S. Ceré, *Key Eng. Mater.* **396–398**, 311 (2009).
- [13] Y. Shibata, & Y. Tanimoto, *J. Prosthodont. Res.* **59** 20 (2015).
- [14] C.M. Lepienski, & C.E. Foerster, *Hari Singh Nalwa, Ed., Am. Sci. Publ. Stevenson Ranch USA.* (2004).
- [15] W.C. Oliver, & G.M. Pharr, *J. Mater. Res.* **19**, 3 (2004).
- [16] X. Zhang, L. Hu, & D. Sun, *Acta Mater.* **54**, 5469 (2006).
- [17] O. Peitl, E.D. Zanotto, & L.L. Hench, *J Non-Cryst Solids.* **292**, 115 (2001).
- [18] A. Durán, A. Conde, A. Gomez Coedo, T. Dorado, C. García, & S.M. Ceré, *J. Mater. Chem.* **14**, 2282 (2004).
- [19] J. Ballarre, Y. Liu, E. Mendoza, H. Schell, F. Díaz, J.C. Orellano, P. Fratzl, C. García, & S.M. Ceré, *Int. J. Nano Biomater.* **4**, 33 (2012).  
<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84864559474&partnerID=40&md5=1197f57c34b174705d918fde93114cc1>.
- [20] E. Avcu, F.E. Baştan, H.Z. Abdullah, M.A.U. Rehman, Y.Y. Avcu, & A.R. Boccaccini, *Prog. Mater. Sci.* **103**, 69 (2019).
- [21] J. Ballarre, T. Aydemir, L. Liverani, J.A. Roether, W.H. Goldmann, & A.R. Boccaccini, *Surf. Coatings Technol.* **381**, (2020).

- [22] G. Song, & A. Atrens, *Adv. Eng. Mater.* **5**, 837 (2003).  
<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-1342283923&partnerID=40&md5=d723bc7a1c516c8df7eb602b375734bb>.
- [23] M.P. Staiger, A.M. Pietak, J. Huadmai, & G. Dias, *Biomaterials.* **27**, 1728 (2006).
- [24] W.C. Oliver, & G.M. Pharr, *J. Mater. Res.* **7**, 1564 (1992).
- [25] S. Bec, A. Tonck, & J.L. Loubet, *Philos. Mag.* **86**, 5347 (2006).
- [26] J. Ballarre, D.A. López, & A.L. Cavalieri, *Thin Solid Films.* **516**, 1082 (2008).
- [27] J. Ballarre, E. Jimenez-Pique, M. Anglada, S. Pellice, & A.L. Cavalieri, *Surf Coat Technol.* **203**, 3325 (2009).
- [28] J. Ballarre, D.A. López, & A.L. Cavalieri, *Wear.* **266**, 1165 (2009).  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/B6V5B-4W04KF0-C/2/3afde20052197a6d2be57bdd66599836>.
- [29] T.W. Scharf, & J.A. Barnard, *Thin Solid Films.* **308–309**, 340 (1997).

[Este trabajo está basado principalmente en los resultados publicados en las referencias [26], [27] y [28]].

*Manuscrito recibido el 30 de marzo de 2020.*

*Aceptado el 20 de abril de 2020.*

## CICLOESTRATIGRAFÍA DEL INTERVALO TITHONIANO EN LA SECCIÓN DE LAS TAPADERAS, FORMACIÓN VACA MUERTA, CUENCA NEUQUINA SURMENDOCINA, ARGENTINA

Diego A. Kietzmann<sup>1,2\*</sup>, Juan Pablo Palacio<sup>3</sup> y María Paula Iglesia Llanos<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Buenos Aires.

<sup>2</sup>IGeBA, Departamento de Ciencias Geológicas, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Intendente Guiraldes 2160, Pabellón 2, Ciudad Universitaria, 1428 Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

<sup>3</sup>YPF S.A., Bv. Macacha Güemes 515, 1106 Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina  
(\*e-mail: diegokietzmann@gl.fcen.uba.ar)

### Resumen

La Formación Vaca Muerta en la sección de Las Tapaderas está caracterizada por una sucesión rítmica de margas y calizas. La sección se extiende desde la Zona de *Virgatosphinctes andesensis* hasta la Zona de *Substeueroceras koeneni* (Tithoniano inferior- Berriasiano inferior) donde es cubierta por los depósitos volcanoclásticos de la Formación Loma Seca (Pleistoceno superior). El análisis de facies permitió reconocer seis litofacies, que fueron agrupadas en dos facies correspondientes a los subambientes de cuenca y rampa externa distal, dentro del contexto de una rampa carbonática. El análisis secuencial, basado en el reconocimiento de superficies de inundación, permitió identificar tres secuencias depositacionales compuestas de carácter regional. La primera secuencia depositacional tiene un espesor de 20 m y abarca las biozonas de *Virgatosphinctes andesensis* hasta el tercio inferior de *Windhausenicerias internispinosum* (Tithoniano medio alto a superior bajo). La segunda secuencia depositacional tiene un espesor de 27 m y se extiende desde el tercio inferior de *Windhausenicerias internispinosum* hasta alcanza la base de la Zona de *Substeueroceras koeneni* (Tithoniano superior). La tercera secuencia depositacional presenta 30 m de espesor y abarca la Zona de *Substeueroceras koeneni* (Tithoniano superior – Berriasiano inferior). El análisis cicloestratigráfico se basó en el reconocimiento de ciclos elementales marga/caliza o marga/marga. Una serie temporal construida a partir de los espesores de los ciclos elementales fue analizada mediante series de Fourier. Se identificaron 220 ciclos elementales que se asignan al ciclo de precesión (~21 ka), 53 ciclos de excentricidad de baja frecuencia (79 y 132 ka) y 11 ciclos de excentricidad de alta frecuencia (410 ka). El análisis espectral permitió también reconocer la presencia del ciclo de oblicuidad (46 ka), el cual ha sido registrado erráticamente en la Formación Vaca Muerta. Estos datos permitieron la construcción de una escala orbital para esta sección, que es consistente con los resultados publicados previamente por los autores y la precisa ubicación del límite Jurásico-Cretácico en esta sección.

Asimismo se calculó una tasa de sedimentación de 10-19 m/Ma para esta sección.

*Palabras clave:* Milankovitch, escala orbital, Jurásico Superior, cronoestratigrafía.

### Abstract

**Cyclostratigraphy of the Tithonian Interval at Las Tapaderas section, Vaca Muerta Formation, Southern Mendoza Neuquén Basin, Argentina.** The Vaca Muerta Formation at Las Tapaderas section is characterized by a rhythmic succession of marlstone and limestone. The section spans the *Virgatosphinctes andesensis* Zone to the *Substeueroceras koeneni* Zone (Lower Tithonian - Lower Berriasian) where it is covered by volcanoclastic deposits of the Loma Seca Formation (Upper Pleistocene). Facies analysis allowed the recognition of six lithofacies, which were grouped into two facies corresponding to the basin and distal outer ramp sub-environments, within a carbonate ramp system. Sequence stratigraphic analysis, based on the recognition of flooding surfaces, allowed the identification of three composite depositional sequences of a regional nature. The first depositional sequence is 20 m thick and spans the *Virgatosphinctes andesensis* to the lower third of *Windhausenicerias internispinosum* Zones (Lower Tithonian to lowermost Upper Tithonian). The second depositional sequence is 27 m thick and extends from the lower third of *Windhausenicerias internispinosum* to the base of the *Substeueroceras koeneni* Zones (Upper Tithonian). The third depositional sequence is 30 m thick and covers the *Substeueroceras koeneni* Zone (Upper Tithonian - Lower Berriasian). The cyclostratigraphic analysis was based on the recognition of marlstone/limestone and marlstone/marlstone elementary cycles. A time series built from thickness of elementary cycles was analyzed using Fourier series: 220 elementary cycles were identified which are assigned to the precession cycle (~21 ky), 53 low frequency eccentricity cycles (79 and 132 ky) and 11 high frequency eccentricity cycles (~ 410 ky). The spectral analysis also allowed to recognize the presence of the obliquity cycle (46 ky), which has been erratically recorded in the Vaca Muerta Formation. These data allowed the construction of an orbital scale for this section, which is consistent with the results previously published by the authors and the precise location of the Jurassic-Cretaceous boundary in this locality. Likewise, a sedimentation rate of 10-19 m/Ma was calculated for this section.

*Key words:* Milankovitch, orbital scale, Upper Jurassic, chronostratigraphy.



## 1. Introducción

La cicloestratigrafía es una subdisciplina que se dedica a la caracterización, correlación e interpretación de variaciones cíclicas periódicas o (cuasi-periódicas) en el registro sedimentario relacionadas con cambios en la insolación inducidos por variaciones cíclicas de la órbita terrestre (ciclos Milanković) [1-2]. En el registro sedimentario la señal orbital puede estar ausente, o distorsionada por interrupciones en la sedimentación o por variaciones autocíclicas propias de los ambientes sedimentarios [3]. Es por ello que la cicloestratigrafía representa una herramienta valiosa para un completo entendimiento de los sistemas sedimentarios [4], que permite la construcción de un sistema de datación de alta resolución alcanzando una precisión del orden de los 10 mil años [1-5]. La impronta orbital en los sistemas carbonáticos marinos es particularmente importante, ya que estos sistemas son muy sensibles a los cambios en la insolación, que se traducen en cambios en la sedimentación y acomodación [6-7]. Los cambios en la insolación tienen una compleja influencia, sea directa o indirecta, sobre la temperatura del agua, el aporte de agua dulce y nutrientes a partir de sistemas fluviales, los patrones de circulación oceánica, y la producción, transporte y acumulación de los carbonatos [8].

La cicloestratigrafía es una disciplina ampliamente utilizada en el hemisferio norte desde la década de 1970 [9] y uno de los cuatro pilares fundamentales para la construcción de las escalas cronoestratigráficas globales [10]. El estudio de las sucesiones cíclicas orbitalmente controladas ha permitido la calibración de la escala geológica del Neógeno, el Cretácico Superior y algunos pisos del Jurásico, entre otros [1-5,10]. Por el contrario, estudios de esta naturaleza son escasos en el hemisferio sur y particularmente en Argentina donde existen afloramientos jurásico-cretácicos excelentemente expuestos que permitirían mejorar la calibración temporal del Jurásico Tardío y Cretácico Temprano.

Los estudios cicloestratigráficos sistemáticos realizados en Argentina incluyen aquellos realizados en los Miembros Pilmatue (Valanginiano superior – Hauteriviano inferior) [11] y Agua de la Mula (Hauteriviano superior-Barremiano inferior) de la Formación Agrío [12-13], así como los realizados en el Tithoniano-Valanginiano inferior de la Formación Vaca Muerta [14-17]. Particularmente los trabajos realizados en la Formación Vaca Muerta han permitido la construcción de la primera escala orbital flotante para el Tithoniano-Valanginiano del hemisferio sur. Recientemente, se presentaron una nueva escala orbital flotante para el Tithoniano-Hauteriviano a partir de la integración de datos cicloestratigráficos recolectados por el investigador responsable en las Formaciones Vaca Muerta y Agrío en el sur de la provincia de Mendoza [18]. Sin embargo, es necesario continuar profundizando estos estudios con numerosas secciones estratigráficas que avalen estadísticamente los resultados obtenidos.

En este trabajo se presentan los resultados cicloestratigráficos obtenidos de una nueva sección estratigráfica del Tithoniano de la Formación Vaca Muerta, excelentemente expuesta en las nacientes del río Grande, sur de Mendoza, en un área conocida como Las Tapaderas. Para ello se realizó un detallado análisis de facies y estratigráfico secuencial, que sirvió de marco para el estudio cicloestratigráfico, con el objetivo de realizar correlaciones cicloestratigráficas de alta resolución con otras secciones ampliamente estudiadas de la cuenca y establecer mediante cicloestratigrafía la posición del límite Jurásico-Cretácico en esta sección.

## 2. Marco Geológico

La Cuenca Neuquina se localiza entre los 32° y 40° de latitud sur, en el sector oriental de los Andes de Argentina y en la región central de Chile [19-20]. En Argentina, la cuenca abarca las provincias del Neuquén, Mendoza, Río Negro y La Pampa, con sus mayores exposiciones en las dos primeras [19-21]. Su evolución sedimentaria comenzó en el Triásico Tardío como producto de la extensión continental de intraplaca asociada al desmembramiento de Gondwana, la cual permitió el desarrollo de depocentros aislados asociados a fallas transcurrentes, que luego serían rellenadas por sedimentos volcanoclásticos y continentales. Posteriormente, desde el Jurásico Temprano y hasta el Cretácico Tardío, el emplazamiento de un régimen de subsidencia termal permitió el desarrollo de un amplio engolfamiento marino, el cual estaba limitado al oeste por un arco de islas volcánicas. Finalmente, a partir del Cretácico Tardío, el desarrollo de un sistema de retroarco flexural provocó un cambio progresivo de sedimentación marina a continental, levantando los afloramientos plegados en la parte occidental del área y exponiendo una gran variedad de sucesiones mesozoicas [20-22].

La Formación Vaca Muerta corresponde a las facies distales de un sistema carbonático/mixto desarrollado durante el Tithoniano-Valanginiano, el cual ha sido asignado al Subgrupo Mendoza Inferior [23] del Grupo Mendoza [24]. El Subgrupo Mendoza Inferior comprende el intervalo temporal Kimmeridgiano - Valanginiano inferior y está limitado en su base por la discordancia Intramálmica y en su techo por la discordancia Intravalanginiana [23]. En el sector surmendocino el Subgrupo Mendoza Inferior incluye a las Formaciones Tordillo, Vaca Muerta, Lindero de Piedra y Chachao [19].

La sección estudiada se localiza en un área conocida como Las Tapaderas. Esta localidad se encuentra ubicada a unos 60 km al sudoeste de la localidad de Malargüe, dentro del departamento homónimo. Se accede a la zona a través de la ruta provincial 226, sentido hacia el norte, la cual se dirige hacia el Paso Vergara, en el límite con Chile (Fig. 1). En esta sección los depósitos de la Formación Vaca Muerta apoyan en paraconcordancia sobre los depósitos continentales de la Formación Tordillo (Kimmeridgiano-Tithoniano inferior?). Los primeros 15 m de la unidad se encuentran parcialmente cubiertos y no serán

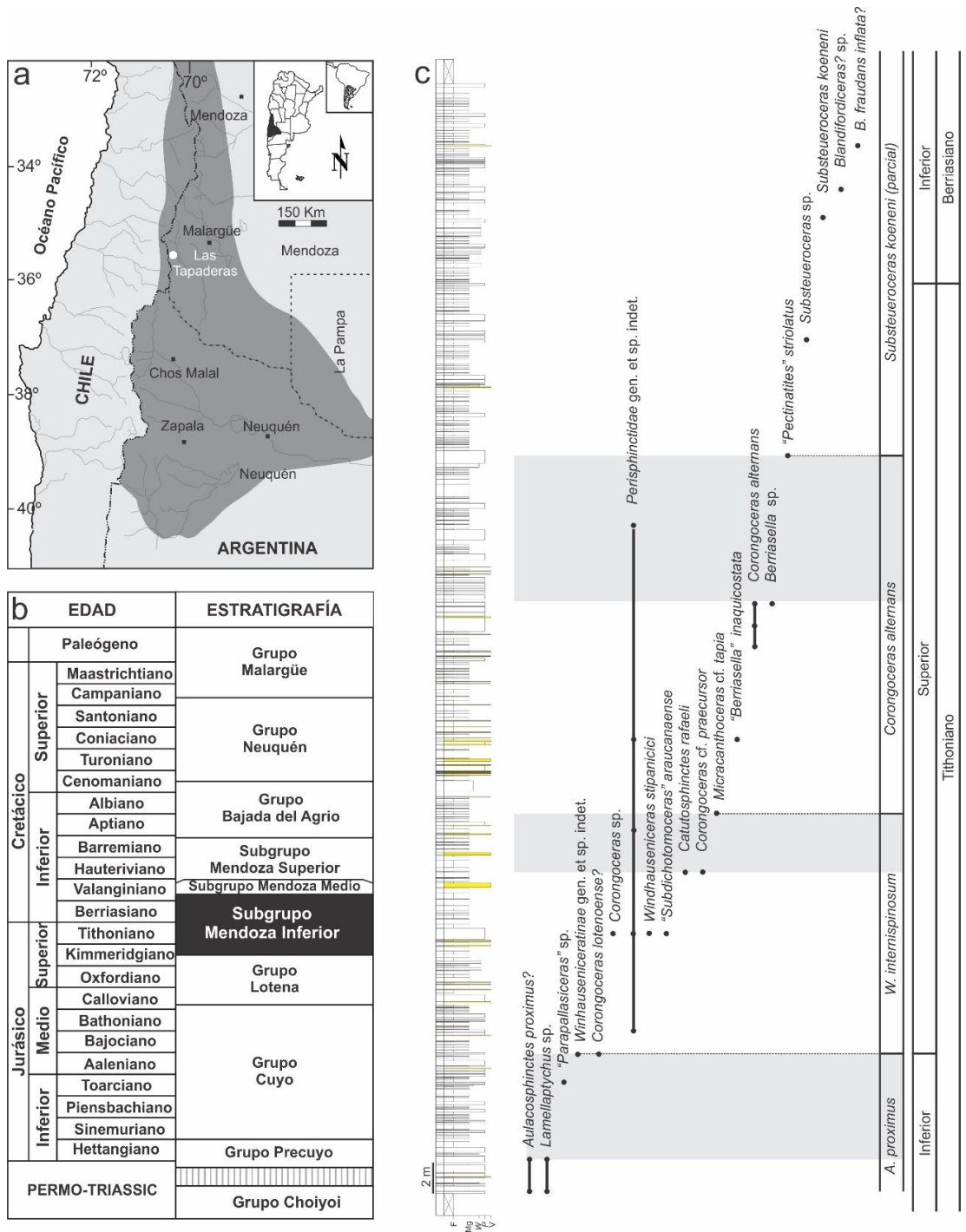
analizados en este trabajo. La parte superior de la unidad se encuentra cubierta discordantemente por los depósitos volcánoclasticos de la Formación Loma Seca (Pleistoceno superior). En este área la unidad contiene amonites de las Zonas Andinas de *Virgatosphinctes andesensis* a *Substeueroceras koeneni* (Vennari com. pers.), que indican una edad Tithoniano temprano a Berriasiano temprano [25-27].

### 3. Metodologías

Se describió y levantó capa a capa un perfil sedimentario detallado. Cada banco fue descrito teniendo en cuenta su geometría, litología, estructuras sedimentarias, contenido fósil, aspectos tafonómicos y características petrográficas. Se realizó un análisis de facies siguiendo la metodología clásica [28], diferenciando litofacies y facies. Para las litofacies se utilizó el código propuesto por el primer autor [29], el que consiste en tres letras: la primera letra indica la textura/litología (se utiliza itálica para las litologías carbonáticas), la segunda letra indica el componente aloquímico principal (como subíndice), y la tercera letra refiere a la estructura sedimentaria. El marco estratigráfico de secuencias se basa en la identificación de superficies de inundación y patrones de apilamiento, siguiendo el modelo de secuencias transgresivo-regresivas [29-30].

El análisis cicloestratigráfico se basó en la diferenciación de pares litológicos de escala decimétrica (marga/caliza o marga calcárea/marga) o ciclos elementales. Las periodicidades de mayor menor orden fueron inspeccionadas a partir del análisis de series de Fourier. Se construyó una serie temporal a partir del espesor de los ciclos elementales. La variable tiempo se introdujo como intervalos regulares de tiempo una vez establecida la periodicidad del ciclo elemental: tiempo representado en la sección estratigráfica dividido el número de ciclos elementales.

Se aplicó el procedimiento REDFIT [31] con ventana Blackman-Harris y sin superposición de intervalos, en el software PAST 4.0 [31]. La serie temporal se incorporó en forma de dos columnas con datos de tiempo y espesor, con el fin de obtener directamente datos en tiempo. Para ello se asignó la periodicidad obtenida para el ciclo elemental (~21 ka). La serie temporal fue corregida previo al análisis espectral sustrayendo el valor medio y las tendencias generadas por cambios relativos en el nivel del mar (secuencias depositacionales), permitiendo el centrado de los datos y la estabilización de la varianza [3]. La presencia de valores *outliers*, así como los depósitos originados por eventos no-cíclicos (e.g., facies volcánoclasticas) fueron eliminados de la serie temporal. El análisis de ciclicidad se basa en las siguientes premisas: 1) la sección consiste en una sucesión de ciclos elementales que muestran espesores similares dentro del rango de algunos decímetros, y por lo tanto pueden considerarse como de similar duración; 2) El número de ciclos elementales es suficientemente largo para que los resultados sean estadísticamente significativos (densidad de muestreo al menos 12 veces el



**Fig. 1.** a) Mapa de ubicación de la Cuenca Neuquina y localización de la sección de Las Tapaderas; b) Cuadro estratigráfico de la cuenca Neuquina. En color negro se destaca el Subgrupo Mendoza Inferior, donde se encuentra contenida la Formación Vaca Muerta; c) Perfil sedimentario de la Formación Vaca Muerta en la localidad de Las Tapaderas. De izquierda a derecha se muestran el perfil sedimentario (en amarillo se indican las facies volcánoclasticas que no serán consideradas en el análisis de ciclicidad), la distribución de las especies de amonites y las zonas de amonites (Vennari com. pers.). En sombreado gris se indica la incertidumbre en la definición de las zonas de amonites.

espesor de la periodicidad buscada [3]; 3) No hemos observado evidencias de condensación u omisión, por lo que se asume que existe continuidad temporal al menos a escala de la banda de frecuencias de Milanković.

#### 4. Análisis de facies

El análisis de facies en escala micro y macroscópica permitió establecer las litofacies principales (Fig. 2) que pueden ser agrupadas en dos facies correspondientes a los subambientes de rampa externa distal y cuenca (Fig. 3) en el modelo de rampa carbonática [32].

##### 4.1 Facies 1: rampa externa distal

La facies 1 está dominada por las litofacies de margas laminadas (Mgh) y *packstones/grainstones* intraclásticos laminados (PG,h), las cuales se alternan rítmicamente. De manera subordinada se intercalan tobas masivas a gradadas (T<sub>cm</sub>, T<sub>cg</sub>) y lapillitas masivas o gradadas (Lm, Lg), así como *bindstones* microbianos laminados (B<sub>ml</sub>). La relación marga/caliza es 4:1.

Las margas laminadas (Mgh) son de color negro a gris oscuro, masivas a laminadas. Son lateralmente persistentes con espesores constantes de entre 5 y 30 cm (Fig. 2b). Las margas se encuentran fuertemente compactadas. Presentan concreciones subsféricas de hasta 25 cm de espesor formadas durante la diagénesis temprana. Las mediciones realizadas en las concreciones sugieren valores de 70 a 98 % de compactación. Algunas margas son fango-sostenidas, dominadas por terrígenos tamaño limo, entre los que dominan clastos de cuarzo y plagioclasa. Otras son grano-sostenidas, dominadas por fábricas intraclásticas. Los intraclastos son arcilloso-micríticos, angulosos a subangulosos, bien seleccionados en el tamaño arena fina a mediana. Este tipo de margas muestra normalmente desarrollo de turboglifos en sus bases, indicando paleocorrientes hacia el SE (130°). Contienen además bivalvos, amonites, y radiolarios calcitizados. En algunas laminas delgadas puede observarse la presencia de materia orgánica amorfa que se distribuye homogéneamente o siguiendo los planos de la laminación.

Los *packstones/grainstones* intraclásticos laminados (PG,h) son de color gris oscuro a negro y tienen espesores de 10 a 30 cm (Fig. 2c). Los bancos son lateralmente persistentes, aunque sus espesores varían ligeramente debido a los efectos de la diagénesis que redistribuye el carbonato. Sus bases son netas y ocasionalmente erosivas. Las partículas dominantes corresponden a intraclastos micríticos, angulosos a subangulosos, bien seleccionados en el tamaño arena fina a mediana. Otras partículas incluyen radiolarios calcitizados, foraminíferos bentónicos, amonites, bivalvos, crinoideos saccocómidos y gastrópodos, los que se disponen de manera caótica en niveles discretos. Algunos amonites se presentan

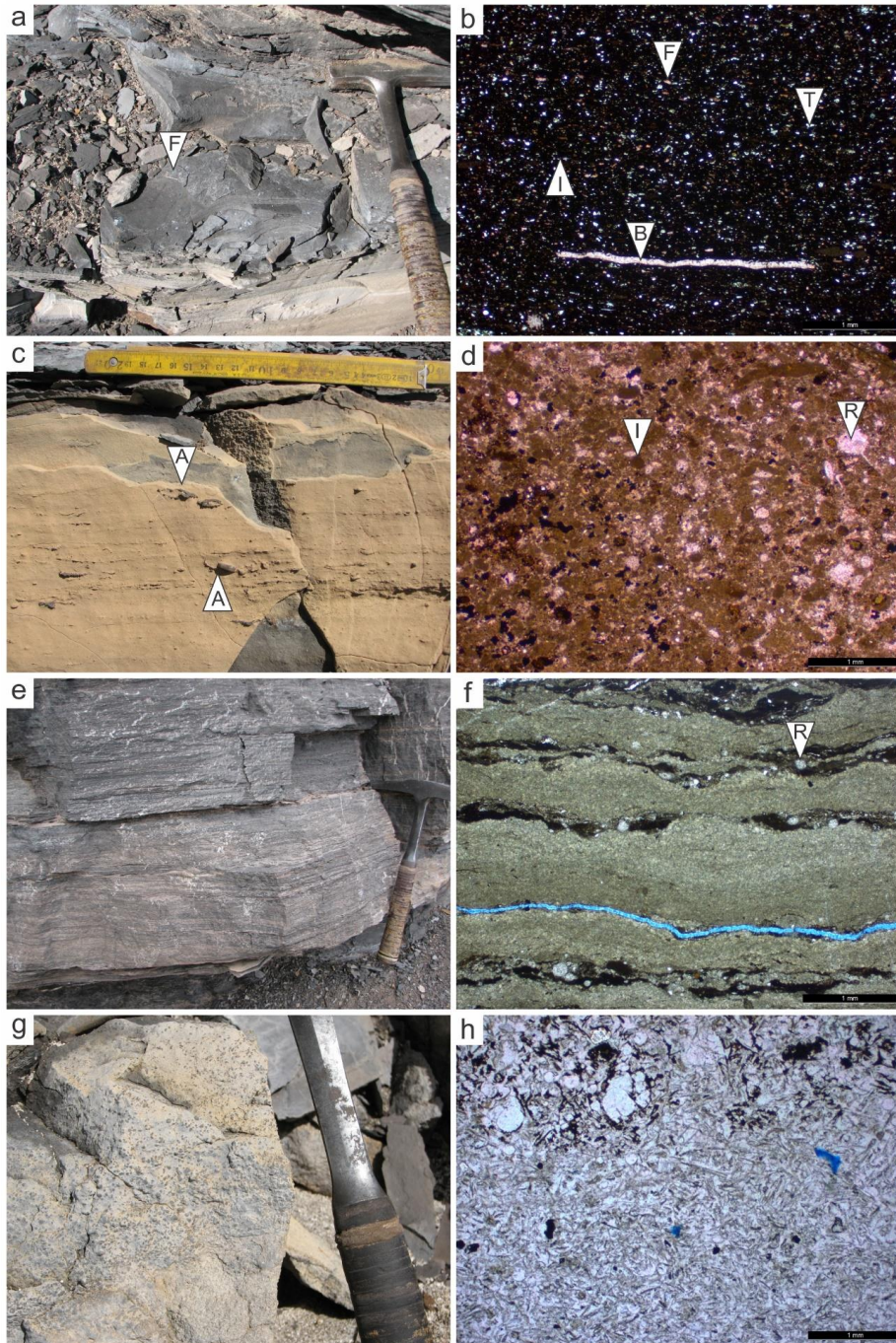
imbricados, indicando paleocorrientes hacia el SSE (110°), sin embargo, algunas láminas intraclásticas desarrollan laminación ondulítica en niveles muy discretos que indican paleocorrientes hacia el OSO (280°).

Los *bindstones* microbianos laminados ( $B_{ml}$ ) presentan una laminación planar irregular bien definida. Estos bancos son lateralmente persistentes, alcanzando entre 10 y 60 cm de espesor (Fig. 2e). La característica más evidente es una conspicua laminación milimétrica a submilimétrica definida por láminas de calcita microgranular translúcida y láminas micríticas a peloidales con microfósiles. En esta facies los  $B_{ml}$  suelen presentar morfologías planares y dómicas. Las observaciones en SEM muestran que los cristales de calcita están conectados a través de estructuras filamentosas de posible origen microbiano. Las partículas esqueléticas son escasas, incluyendo ostras, escleritos de holoturoideos, amonites, restos óseos de peces, radiolarios, calciesferas y ostrácodos.

Las tobas masivas a gradadas ( $T_{cm}$ ,  $T_{cg}$ ) aparecen en capas tabulares de color gris claro a gris verdoso. Presentan contactos netos con bases planas a erosivas. Ocasionalmente se observan estructuras de deformación por carga que presentan morfologías concéntricas (*gleitreppen*). Los techos están frecuentemente deformados por carga (calcos de carga). Tienen espesores de 1 a 30 cm, son usualmente masivas a laminadas, y ocasionalmente presentan laminación ondulítica de corriente. Muchas de ellas se encuentran bioturbadas. A escala microscópica se componen de abundantes trizas vítreas y fragmentos pumíceos en láminas de 2 a 5 mm de espesor, con gradación normal o inversa. Las partículas se encuentran inmersas en un mosaico de calcita poikilotópica, con cristales de hasta 2 cm de tamaño.

Las lapillitas masivas o gradadas ( $L_m$ ,  $L_g$ ) presentan entre 5 y 10 cm de espesor, son masivas o gradadas (gradación inversa), con bases planas y netas. Se componen de fragmentos pumíceos tamaño arena gruesa a gránulo reemplazados por calcita (Fig. 2g). En algunos casos presentan una matriz micrítica y contienen otras partículas, como pellets de crustáceos, bivalvos y radiolarios.

Esta facies es interpretada como el sector de la rampa externa distal en donde se alternan depósitos de alta energía, posiblemente relacionados a períodos de tormentas y depósitos de baja energía adjudicados a períodos de buen tiempo [29, 33]. Durante los episodios de alta energía tuvieron lugar la depositación de las margas laminadas grano-sostenidas y los packstones/grainstones intraclásticos laminados. La abundancia de intraclastos micríticos indicaría un retrabajo del subsuelo marino por corrientes de fondo [34] y la presencia de turboglifos refuerza la idea de episodios erosivos. La presencia de bioclastos desarticulados, fragmentados e imbricados, provendrían de sectores más proximales del ambiente, alcanzando y depositándose en sectores distales como flujos tipo turbidíticos (tempestitas distales) [29, 33]. La información de las paleocorrientes sugiere que este sector de la cuenca recibía sedimentos provenientes tanto del margen oriental como del margen occidental de la cuenca,



**Fig. 2.** Litofacies principales reconocidas en la sección Las Tapaderas de la Formación Vaca Muerta: a-b) Margas laminadas, donde puede observarse la presencia de restos óseos fosfáticos (F), fragmentos de bivalvos (B), y terrígenos (I) en una matriz grano-sostenida dominada por intraclastos (I); c-d) *Packstone/grainstones* intraclásticos laminados, con amonites imbricados (A), radiolarios calcitizados (R) y abundantes intraclastos micríticos (I); e-f) *Bindstones* microbianos laminados, donde puede observarse la alternancia de láminas microcristalinas irregulares y láminas micríticas con radiolarios (R); g-h) Tobas que pasan a lapillitas, donde puede observarse la gradación inversa generada por los fragmentos pumíceos en las lapillitas (g) y a nivel de intralámina por las trizas vítreas (h). Escala gráfica: 1 mm.

por lo que se infiere que este sector corresponde al sector más central del depocentro sur mendocino

Durante los períodos de baja energía (buen tiempo) tuvo lugar la depositación de las margas laminadas, a partir de decantación por debajo del nivel de olas de tormenta y retrabajos de corrientes de fondo. La abundancia de organismos planctónicos (radiolarios y crinoideos) y nectónicos (amonites, peces) sugiere condiciones de buena oxigenación en el sector superficial de la columna de agua que permitiría la proliferación de estos organismos. Sin embargo, los niveles inferiores de la columna de agua se encontrarían por debajo de la zona de oxígeno mínimo y permitirían la preservación de la materia orgánica y de los restos provenientes de los sectores superficiales. Estos sectores serían óptimos para organismos bentónicos epifaunales suspensívoros, como ostras y lucínidos, con capacidad de desarrollo en condiciones de baja oxigenación y sustratos fangosos. Durante los episodios transgresivos, estas condiciones de baja tasa de sedimentación y anoxia en el sustrato fueron óptimas para la acumulación de materia orgánica y la proliferación de microbios y bacterias, lo que permitió la formación de *bindstones* microbianos [29].

Las facies volcanoclasticas ( $T_{cm}$ ,  $T_{cg}$ ,  $Lm$ ,  $Lg$ ), corresponden a materiales piroclásticos originados arco volcánico andino y depositados por decantación en el fondo marino. En el caso de las lapillitas posiblemente se hayan originado a partir de decantación de partículas en flotación, lo que explicaría la presencia de gradación inversa, ya que las partículas de mayor tamaño tardan más en rellenar sus poros de agua [29]. Sin embargo, la presencia de estructuras de base como calcos de carga, bases erosivas y gradaciones normales o inversas en las tobas, sugiere que estos depósitos se encuentran retrabajados y se depositaron como corrientes de turbidez [29].

## 4.2 Facies 2: cuenca

La facies 2 está dominada por margas laminadas ( $Mgh$ ) entre las que se intercalan de manera subordinada *packstones/grainstones* intraclásticos laminados ( $PG_h$ ), *bindstones* microbianos ( $B_{ml}$ ), y facies volcanoclasticas ( $Lg$  y  $T_h$ ). Las litofacies son similares a las de las facies 2, pero la relación marga/caliza es de 9:1.

Las margas laminadas ( $Mgh$ ) son de color negro a gris oscuro, masivas a laminadas, con espesores constantes de entre 30 y 120 cm. Presentan concreciones subesféricas de hasta 70 cm de espesor formadas durante la diagénesis temprana. La mayor parte de las margas son fango-sostenidas, dominadas por terrígenos tamaño limo, entre los que dominan clastos de cuarzo y plagioclasa. Contienen además bivalvos, amonites, y radiolarios calcitizados. En algunas laminas delgadas puede observarse la presencia de materia orgánica amorfa que se distribuye homogéneamente o siguiendo los planos de la laminación.



Los *packstones/grainstones* intraclásticos laminados ( $PG_h$ ) son de color gris oscuro a negro y tienen espesores de 5 a 10 cm. Sus bases son netas y ocasionalmente erosivas. Las partículas dominantes corresponden a intraclastos micríticos, angulosos a subangulosos, bien seleccionados en el tamaño arena fina a mediana. A diferencia de la litofacies  $PG_h$  en las facies 1, en las facies 2 es mucho más abundante la presencia de radiolarios calcitizados, foraminíferos bentónicos, amonites, bivalvos, crinoideos saccocómidos y gastrópodos, los que se disponen de manera caótica.

Los *bindstones* microbianos laminados ( $B_m$ ) son escasos alcanzando espesores de 5 y 15 cm. Muestran la característica laminación milimétrica a submilimétrica definida por láminas de calcita microgranular translúcida y laminas micríticas con microfósiles. En esta facies los  $B_m$  desarrollan únicamente morfologías planares. Las partículas esqueléticas son escasas, incluyendo ostras, escleritos de holoturoideos, amonites, restos óseos de peces, radiolarios, calciesferas y ostrácodos.

Las facies volcánicas (Lg y T<sub>h</sub>) son similares a las de la facies 1, pero sus espesores son más reducidos, entre 1 a 12 cm. La bioturbación es rara. A escala microscópica se componen de abundantes trizas vítreas y fragmentos pumíceos en láminas de 0.5 a 2 mm de espesor, con gradación normal o inversa. Las partículas se encuentran inmersas en un mosaico de calcita poikilotópica, con cristales de hasta 2 cm de tamaño.

La facies 2 se interpreta como el subambiente de cuenca, donde la depositación ocurrió por debajo del nivel de olas de tormenta y en condiciones anóxicas/disóxicas. A diferencia con la facies anterior, el material epiclástico predomina por sobre el carbonático. La granulometría fina, la excelente laminación de las margas, la bioturbación escasa y la abundante preservación de restos fósiles y sus características tafonómicas sugiere que el principal mecanismo de depositación fue la decantación a partir de suspensión en condiciones de muy baja energía.

Los episodios de alta energía están representados por *packstones/grainstones* intraclásticos laminados y tobas masivas a laminadas, que representan flujos densos tipo turbidíticos originados por desestabilización del sustrato en facies más someras, posiblemente inducidos por tormentas [29, 33]. Los períodos de baja energía están representados por las margas laminadas, las que se interpretan como depositadas mayormente por decantación y retrabajadas posteriormente por corrientes de fondo. Al igual que en la facie anterior abundancia de restos fósiles sugiere que la columna de agua estaba bien oxigenada, mientras que el fondo marino se encontraba en condiciones de pobre oxigenación.

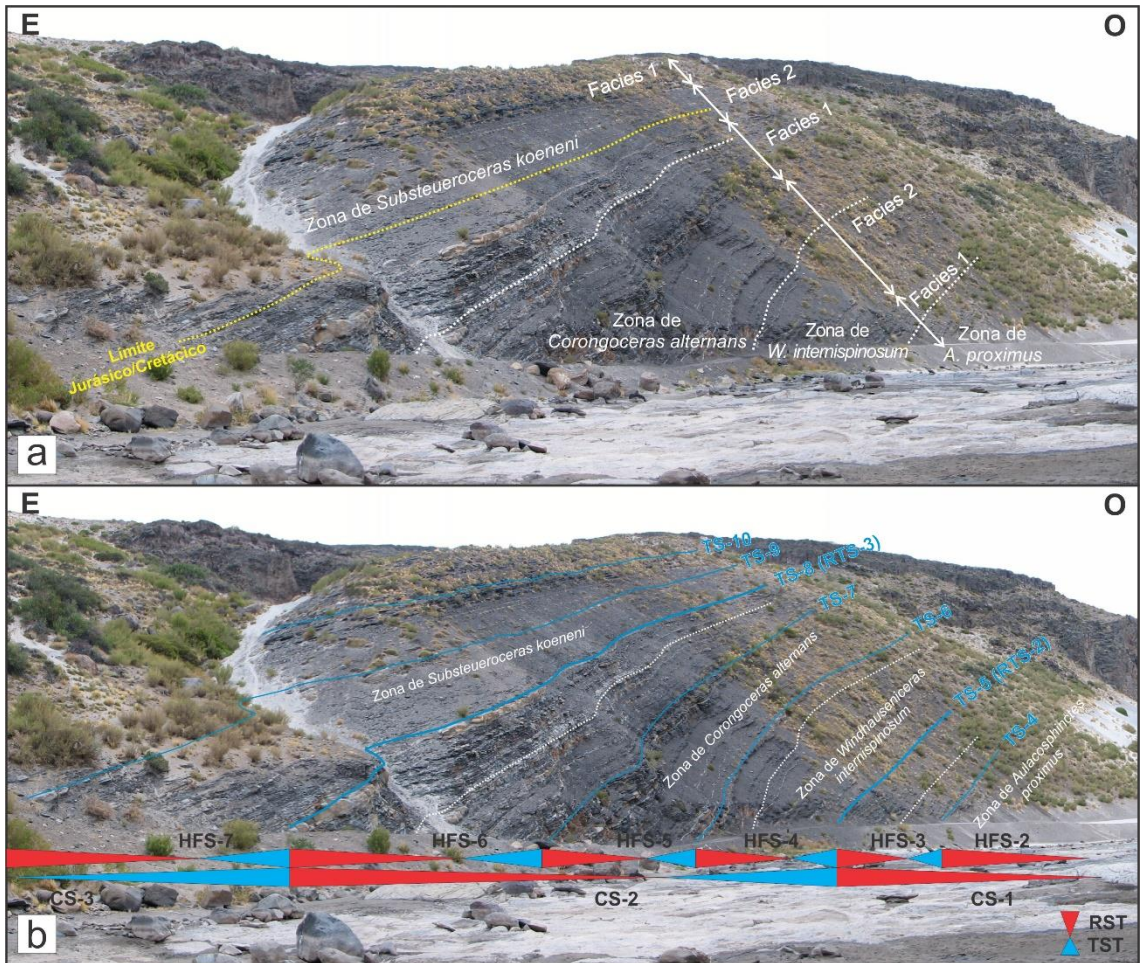
## 5. Estratigrafía secuencial

La identificación de superficies de inundación, entre las que se distinguieron superficies transgresivas (TS) y superficies de máxima inundación (MSF), definidas a partir de rasgos depositacionales y el patrón de apilamiento de las facies (Fig. 3), permitió reconocer dos órdenes de secuencias depositacionales: secuencias depositacionales compuestas (CS) para aquellas secuencias de alto rango, y secuencias depositacionales de alta frecuencias para aquellas de menor escala o bajo rango [29].

En la sección de las Tapaderas se reconocieron tres secuencias compuestas que pueden ser correlacionadas con las secuencias CS-1, CS-2 y CS-3 propuestas en el marco regional de la cuenca para la Formación Vaca Muerta [29, 35]. La primera secuencia compuesta se inicia con una superficies transgresiva regional (RTS-1) en el contacto entre las Formaciones Vaca Muerta y Tordillo, evidenciada además del cambio en los ambientes depositacionales, por la presencia de un *bindstone* microbiano de carácter regional. La CS-1 se extiende desde la Zona de *Virgatosphinctes andesensis* hasta la parte inferior de la Zona de *Windhausenicerias internispinosum* (Tithoniano inferior a superior bajo), donde se reconoce otra superficie de inundación regional (RTS-2). En la sección de Las Tapaderas esta secuencia presenta las tres secuencias de alta frecuencia reconocidas regionalmente: HFS-1, HFS-2 y HFS-3. En el tramo estudiado solo se incluyen el cortejo regresivo de la HFS-2 y la HFS-3, que se encuentran en facies de rampa externa distal (facies 1).

La superficie de inundación regional (RTS-2) que da inicio a la segunda secuencia compuesta (CS-2) se manifiesta por la presencia de un horizonte de concreciones muy bien desarrolladas, que poseen dimensiones de 70x120 cm, que son seguidas por delgadas capas de *bindstones* microbianos. La CS-2 Comprende las Zonas de *Windhausenicerias internispinosum* a la parte baja de *Substeueroceras koeneni* (Tithoniano superior bajo a superior alto), y se inicia con facies de cuenca (facies 2) que progresivamente pasa a facies de rampa externa distal (facies 1). La superficie de máxima inundación regional (RMFS-2) en esta secuencias compuesta está marcada por *bindstone* microbiano de 60 cm de espesor. El inicio de la secuencia CS-3 coincide con otra superficie transgresiva regional (RTS-3) marcada por otro nivel de concreciones de gran escala (60x100 cm). De esta secuencia compuesta solo se reconocieron las secuencias de alta frecuencia HFS-7 y HFS-8.

El reconocimiento de estas secuencia es por un lado un elemento de control estratigráfico regional, pero fundamentalmente han sido reconocidas con el objetivo de eliminar de la serie temporal la tendencias estratigráficas generadas por los patrones de apilamiento que resultan de estos arreglos transgresivo-regresivos, y de ese modo aislar la componente orbital y reducir el ruido en la serie temporal [15, 18].



**Fig. 3.** Vista del afloramiento de Las Tapaderas: a) Distribución de las zonas de amonites, facies y posición del límite Jurásico-Cretácico según datos cicloestratigráficos; b) Posición de las principales superficies de inundación y secuencias depositacionales compuestas. Referencias: Facies 1) rampa externa distal; Facies 2) cuenca; TS) superficie transgresiva; RTS) superficie transgresiva regional; CS) secuencia depositacional compuesta; HFS) secuencia depositacional de alta frecuencia; TST) cortejo sedimentario transgresivo; RST) cortejo sedimentario regresivo.

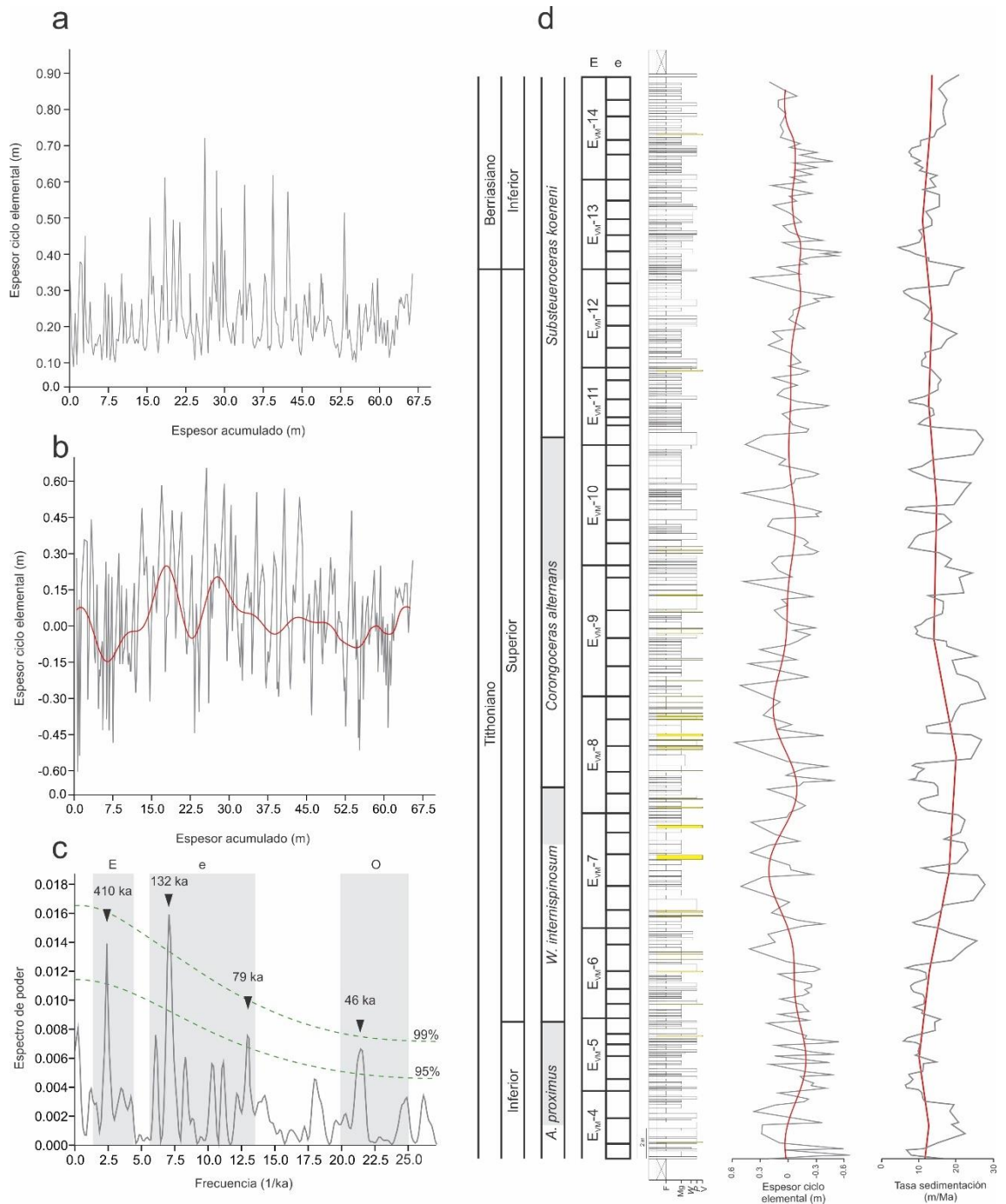
## 6. Cicloestratigrafía

En la sección estudiada de la Formación vaca Muerta, se reconoció una jerarquía de ciclos bien establecida, que incluye ciclos elementales, conjuntos (*bundles*) y superconjuntos (*superbundles*) de ciclos elementales (Fig. 4). Los ciclos elementales tienen un espesor relativamente regular en el orden de decímetros (20-40 cm, con datos anómalos de hasta 70 cm) y, por lo tanto, pueden considerarse como unidades equivalentes temporalmente. Cada ciclo elemental consiste en dos hem Ciclos de espesor similar, que pueden representarse mediante combinaciones de caliza/marga o marga calcárea/marga, dependiendo de las facies en las que ocurre. Los ciclos elementales se agrupan en conjuntos de 4-5 ciclos

elementales, y estos a su vez se agrupan en superconjuntos de 4-5 conjuntos. La relación 5:1 (5 ciclos elementales por conjuntos) se atribuye comúnmente a excentricidad de alta frecuencia, con periodicidades de 95 ka y 125 ka, y con extremos en 80 y 140 ka. La relación 4:1 o 5:1 (4 o 5 conjuntos por superconjunto) se asigna comúnmente al ciclo de excentricidad de baja frecuencia (405 ky) [5, 36]. Los conjuntos y superconjuntos se inician con un ciclo elemental espeso y mayor proporción de calizas, mientras que hacia el tope aumenta la proporción de las margas. Ambos tipos pueden estar dominados por ciclos caliza/marga o ciclos marga calcárea/marga. Esta división descriptiva se correlaciona con las facies y el cortejo sedimentario en el que se desarrollan [14-16].

En la sección estudiada la Formación Vaca Muerta incluye las Zonas de amonites andinas de *Virgatosphinctes andesensis* a *Substeueroceras koeneni* (Tithoniano inferior – Berriasiano inferior). Sin embargo, el tramo estudiado en este trabajo abarca Zonas de *Aulacosphinctes proximus* a *Substeueroceras koeneni* (Tithoniano inferior alto – Berriasiano inferior). De acuerdo con los datos bioestratigráficos, magnetoestratigráficos y cicloestratigráficos previos [16-18, 37-38], el intervalo estudiado abarca aproximadamente 4.6 Ma, y contiene 220 ciclos elementales. Luego de dividir el tiempo de la sección por el número de ciclos elementales, la periodicidad obtenida para los mismos es de ~20.9 ka, por lo que puede ser atribuido al ciclo de precesión del eje terrestre (ciclos-P) [5, 36]. Con este valor de tiempo se construyó la serie temporal con el espesor de los ciclos elementales como variable (Fig. 4b), la cual fue corregida para estabilizar la varianza previamente a proceder con el análisis de Fourier (Fig. 4b). El espectro de frecuencias obtenidos del análisis de la serie temporal mediante el procedimiento REDFIT muestra cuatro picos estadísticamente significativos (por encima del 95% de significancia de Chi<sup>2</sup>) (Fig. 4c). El primero presenta una periodicidad de 410 ky que es consistente con el ciclo de excentricidad de baja frecuencia (ciclos-E). El segundo y tercer pico corresponde a periodicidades de 132 y 79 ka, que puede ser atribuido la excentricidad de alta frecuencia (ciclos-e), mientras que el cuarto pico corresponde a una periodicidad de 47 ka, que puede asignarse al ciclo de oblicuidad del eje terrestre (ciclos-O).

Las frecuencias dentro de la banda de frecuencias de la excentricidad de alta frecuencia, muestra bastante dispersión, probablemente relacionado a una tasa de sedimentación variable a lo largo de la sucesión. Es por ello que los valores obtenidos serían un artificio relacionado con factores intrínsecos de la sedimentación del sistema sedimentario. En caso de corregirse el ruido ambiental mediante la aplicación de filtros, las periodicidades deberían aproximarse a los valores de 120 y 86 ka obtenidos para la Formación Vaca Muerta [14-18]. Sin embargo, preferimos no aplicar este procedimiento para no forzar los datos obtenidos. El análisis espectral permitió también reconocer la presencia del ciclo de oblicuidad, el cual ha sido registrado erráticamente en la Formación Vaca Muerta. Debido a la posición latitudinal de la Cuenca Neuquina para el Jurásico Tardío, este ciclo no habría tenido un rol fundamental en la distribución de la insolación [36]. En efecto, las periodicidades encontradas se ajustan al síndrome



**Fig. 4.** a) Serie temporal construida a partir del espesor de los ciclos elementales (n=220); b) Serie temporal corregida luego de la sustracción del valor medio y las tendencias generada por el patrón de apilamiento de las frecuencias depositacionales (en rojo se indica el modelado de los ciclos de excentricidad de baja frecuencia presentes en la serie); c) Espectro de frecuencias luego de aplicar el análisis espectral mediante el procedimiento REDFIT, observándose cuatro frecuencias estadísticamente significativas (>95 y 99 % Chi<sup>2</sup>): 410 ka correspondiente a excentricidad de baja frecuencia (E), 132 y 79 ka asignables a excentricidad de alta frecuencia (e), y 47 ka asignable al ciclo de oblicuidad. La periodicidad de 21 ka (precesión) no aparece en el espectro debido a que este ciclo es la variable de la serie temporal. En gris se indica la banda de frecuencias correspondiente a

cada uno de los ciclos de Milanković; D) Perfil sedimentario de la sección de Las Tapaderas mostrando las zonas de amonites con sus incertidumbres (intervalos grisados), ciclos de excentricidad de baja (E) y alta (e) frecuencia identificados en afloramiento, serie temporal construida a partir del espesor de los ciclos elementales (en rojo se indica el modelado de los ciclos de excentricidad de baja frecuencia presentes en la serie), y tasa de sedimentación calculada a partir de los ciclos de precesión (P: gris) y de excentricidad de baja frecuencia (E: rojo).

de excentricidad-precesión, es decir precesión modulada por excentricidad, que caracteriza las latitudes media y bajas [5].

Teniendo en cuenta las periodicidades reconocidas en el espectro de frecuencias de Fourier, pueden definirse 53 conjuntos de ciclos elementales y 11 superconjuntos de ciclos elementales (Fig. 4d). El reconocimiento de 11 ciclos-E en la sección Las Tapaderas, permite correlacionarla cicloestratigráficamente con otras 10 secciones estratigráficas de la Formación Vaca Muerta ampliamente estudiadas por los autores [14-18, 29, 38] y con la escala astronómica regional construida para el Tithoniano-Hauteriviano de la Cuenca Neuquina [18]. Los once ciclos-E pueden ser asignados a los ciclos E<sub>VM</sub>-4 a E<sub>VM</sub>-14 de la escala regional y por lo tanto el límite Jurásico-Cretácico, que se encuentra en la escala regional entre los ciclos E<sub>VM</sub>-12 y E<sub>VM</sub>-13, se ubicaría a los 59 m de espesor. Por otro lado, la calibración cicloestratigráfica permitió hacer cálculos precisos sobre la tasa de sedimentación. La tasa de sedimentación promedio para la sección es de 14 m/Ma, sin embargo, normalmente considerar que la tasa de sedimentación se mantuvo estable durante 4.6 Ma no parece ser verosímil. Para analizar las variaciones en una escala menor, se utilizaron los ciclos-P y ciclos-E: a escala de precesión la tasa de sedimentación varía entre 4 y 29 m/Ma, mientras que a escala de excentricidad la tasa de sedimentación varía entre 11 y 19 m/Ma (Fig. 4d). Estas tasas de sedimentación son consistentes con las propuestas anteriormente por los autores [29] para las facies de cuenca (~10 m/Ma) y de rampa externa distal (~30 m/Ma). Estas tasas de sedimentación son considerablemente menores a la tasa de 44.1 m/Ma propuesta por otros autores en localidades cercanas [39], y estos resultados podrían ser importantes para las conclusiones obtenidas en el citado trabajo.

## 7. Conclusiones

El análisis sedimentológico y estratigráfico de la Formación Vaca Muerta en la sección de Las Tapaderas (Tithoniano inferior- Berriasiano inferior) permitió llegar a las siguientes conclusiones:

1) El análisis de facies permitió reconocer los subambientes de cuenca y rampa externa distal. Las facies de cuenca y rampa externa poseen características similares y están conformados por las litofacies de margas laminadas, *packstones/grainstones* intraclásticos laminados, tobas masivas a gradadas, lapillitas masivas o gradadas y *bindstones* microbianos laminados. Su diferencia radica en la relación marga/caliza que es 4:1 en la rampa externa y 9:1 en la cuenca, así como diferencias en los espesores de las litofacies. La información de las paleocorrientes sugiere que este sector de la cuenca recibía sedimentos

provenientes tanto del margen oriental como del margen occidental de la cuenca, por lo que se infiere que este sector corresponde al sector más central del depocentro sur mendocino

2) Se identificaron tres secuencias compuestas de carácter regional (CS-1 a CS-3) y siete secuencias de alta frecuencia (HFS-2 a HFS-8), las que permiten ajustar las edades obtenidas por los amonites a partir de correlaciones a escala de cuenca.

3) El análisis cicloestratigráfico basado en espesores de los ciclos elementales permitió reconocer 220 ciclos elementales que se asignan al ciclo de precesión (~21 ka), 53 ciclos de excentricidad de baja frecuencia (79 y 132 ka) y 11 ciclos de excentricidad de alta frecuencia (410 ka). El análisis espectral permitió también reconocer la presencia del ciclo de oblicuidad (46 ka), el cual ha sido registrado erráticamente en la Formación Vaca Muerta. Estos datos indican que la sucesión analizada abarca 4.6 Ma, que el límite Jurásico-Cretácico se encuentra a los 59 m de espesor, y que tasa de sedimentación a escala de la excentricidad varía entre de 10-19 m/Ma para esta sección.

## Agradecimientos

Este trabajo fue financiado por los proyectos PICT 2016-3762 de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica, y el proyecto UBACyT20020150200218BA de la Universidad de Buenos Aires. Se agradece especialmente a Verónica V. Vennari por la identificación de los amonites y la interpretación de las zonas de amonites.

## Referencias

- [1] F.J. Hilgen, S. Iaccarino, W. Krijgsman, G. Villa, C.G. Langereis & W.J. Zachariasse, *Episodes* **23**, 1 (2000).
- [2] A. Strasser, F. Hilgen & P. Heckel, *Newsl. Stratigr.* **42**, 75 (2006).
- [3] G. Weedon, *Time - Series Analysis and Cyclostratigraphy. Examining stratigraphic record of environmental cycles*. Cambridge University Press: New York, 2003.
- [4] T.D. Herbert, *IAS Spec. Publ.* **19**, 483 (1994).
- [5] A.G. Fischer, B. D'Argenio, I. Premoli-Silva, H. Weissert & V. Ferreri, *SEPM Spec. Publ.* **81**, 5 (2004).
- [6] B. Bádenas, M. Aurell, F.J. Rodríguez-Tovar & E. Pardo-Igúzquiza, *Sed. Geo.* **161**, 153 (2003).
- [7] B. Bádenas & M. Aurell, *Stratigr. & Timescal.* **3**, 2 (2018).
- [8] L. Pomar & P. Hallock, *Earth-Sci. Rev.* **87**, 134 (2008).
- [9] J.D. Hays, J. Imbrie & N.J. Shackleton, *Science* **10**, 1121 (1976).
- [10] F.M. Gradstein, J.G. Ogg, M.D. Schmitz & G.M. Ogg, *The Geologic Time Scale*. Elsevier: Oxford, 2012.
- [11] D.A. Kietzmann & S.M. Paulin, *Cret. Res.* **98**, 26 (2019).
- [12] G. Sagasti, *Rev. Asoc. Arg. Sediment.* **7**, 1 (2000).

- [13] G. Sagasti, *Geol. Soc. London Spec. Publ.* **252**, 231 (2005).
- [14] D.A. Kietzmann, J. Martín-Chivelet, R.M. Palma, J. López-Gómez, M. Lescano & A. Concheyro, *AAPG Bull.* **95**, 1459 (2011).
- [15] D.A. Kietzmann, R.M. Palma & M.P. Iglesia Llanos, *Sed. Geo.* **315**, 29 (2015).
- [16] D.A. Kietzmann, M.P. Iglesia Llanos & M. Kohan Martínez, *Stratigr. & Timescal.* **3**, 327 (2018).
- [17] M. Kohan Martínez, D.A. Kietzmann, M.P. Iglesia Llanos, H.A. Leanza & T. Luppó, *J. South Am. Earth Sci.* **85**, 209 (2018).
- [18] D.A. Kietzmann, M.P. Iglesia Llanos & M. Kohan Martínez, *Opening and Closure of the Neuquén Basin in the Southern Andes*, Springer Earth System Sciences, 211, 2020.
- [19] L. Legarreta & C.A. Gulisano, *Serie Correl. Geol.* **6**, 221 (1989).
- [20] L. Legarreta & M.A. Uliana, *IAS Spec. Publ.* **12**, 429 (1991).
- [21] L. Legarreta & M.A. Uliana, *Palaeogeogr. Palaeocl.* **120**, 303 (1996).
- [22] G.D. Vergani, A.J. Tankard, H.J. Belotti & H.J. Welink, *AAPG Mem.* **62**, 383 (1995).
- [23] H.A. Leanza, *Rev. Mus. Argent. Cs. Nat.* **11**, 145 (2009).
- [24] P.N. Stipanovic, *Rev. Asoc. Geol. Argent.* **24**, 367 (1969).
- [25] H.A. Leanza, *Jost Wiedmann Symposium Proc.*, 215 (1996).
- [26] A.C. Riccardi, *Episodes* **31**, 326 (2008).
- [27] A.C. Riccardi, *Vol. Juras.* **13**, 23 (2015).
- [28] A.D. Miall, *Earth-Sci. Rev.* **22**, 261 (1985).
- [29] D.A. Kietzmann, R.M. Palma, A.C. Riccardi, J. Martín-Chivelet & J. López-Gómez, *Sed. Geo.* **302**, 64 (2014).
- [30] A.F. Embry & E.P. Johannessen, *NPS Spec. Publ.* **2**, 121 (1992).
- [31] M. Schulz & M. Mudelsee, *Comp. Geosc.* **28**, 421 (2002).
- [31] O. Hammer, D.A.T. Harper & P.D. Ryan, *Palaeont. Elec.* **4**, 1 (2001).
- [32] T.P. Burchette & V.P. Wright, *Sed. Geo.* **79**, 3 (1992).
- [33] D.A. Kietzmann & R.M. Palma, *LAJSBA* **18**, 121 (2011).
- [34] J. Schieber, J. B. Southard & A. Schimmelmann, *J. Sed. Res.* **80**, 119 (2010).
- [35] D.A. Kietzmann, A. Ambrosio, J. Suriano, S. Alonso, F. González Tomassini, G. Depine & D. Repol, *AAPG Bull.* **100**, 743 (2016).
- [36] A. Berger & M.F. Loutre, *IAS Spec. Publ.* **19**, 15 (1994).
- [37] D.A. Kietzmann, M.P. Iglesia Llanos, D.K. Ivanova, M. Kohan Martínez, M.A. Sturlesi, *Rev. Asoc. Geol. Argent.* **75**, 175 (2018).
- [38] M.P. Iglesia Llanos, D.A. Kietzmann, M. Kohan Martínez & R.M. Palma, *Cret. Res.* **70**, 189 (2017).
- [39] V.V. Vennari, M. Lescano, M. Naipauer, M.B. Aguirre-Urreta, A. Concheyro, U. Schaltegger, R. Armstrong, M. Pimentel & V.A. Ramos, *Gondwana Res.* **26**, 374 (2014).

*Manuscrito recibido el 31 de marzo de 2020.*

*Aceptado el 20 de abril de 2020.*



## ¿EL OCASO DEL MODELO DISOCIADO DE ACCION GLUCOCORTICOIDEA?

Diego M. Presman

Instituto de Fisiología, Biología Molecular y Neurociencias (IFIBYNE). Facultad de Ciencias Exactas y Naturales.  
Pabellón IFIBYNE, Ciudad Universitaria (C1428EGA). Buenos Aires –Argentina  
(Email:presmandm@fbmc.fcen.uba.ar)

### Resumen

Los glucocorticoides son hormonas esteroides que participan en la regulación de numerosos procesos fisiológicos y son esenciales para la vida. Desde un punto de vista farmacológico, estas hormonas son utilizadas en la clínica para el tratamiento de una amplia variedad de desórdenes inflamatorios e inmunológicos. Desafortunadamente, su uso crónico conduce a graves efectos adversos (*i.e.* desórdenes metabólicos). Es por ello que durante las últimas décadas se han realizado enormes esfuerzos para diseñar y evaluar compuestos sintéticos con funciones disociadas, o sea capaces de inducir los efectos deseados (antinflamatorios) y no provocar efectos adversos (metabólicos). El principal mecanismo de acción de los glucocorticoides involucra la unión específica del esteroide a un factor de transcripción, el receptor de glucocorticoides (GR). El paradigma vigente establece una relación directa entre el estado de oligomerización del GR (si actúa como dímero o como monómero) y su actividad fisiológica (efectos antinflamatorios o metabólicos). Este *modelo disociado* ha dirigido la búsqueda de ligandos más seguros durante los últimos 25 años, sin mayores éxitos hasta el momento. En este trabajo, se reexaminará y discutirá la evidencia que dio origen al modelo disociado y se contrastará con resultados recientemente publicados que apuntan a la necesidad de una revisión de dicho paradigma y a la construcción de un modelo que incluya nuevos determinantes con el fin de explicar los complejos mecanismos de la acción glucocorticoide.

*Palabras claves:* Receptor de glucocorticoides, dímero, monómero, tetrámero, modelo disociado.

### Abstract

**The twilight of the dissociated model of glucocorticoid action.** Glucocorticoids are used for the treatment of a vast array of inflammatory and immune disorders. Despite their severe side effects in chronic therapies, they remain among the most prescribed drugs in the world. Glucocorticoids exert their actions by binding to the glucocorticoid receptor (GR), a transcription factor belonging to the nuclear receptor superfamily. The current paradigm, which I would refer as the *dissociated model*, states that the uncoupling between GR activated pathways responsible for the desired pharmacological effects and pathways involved in adverse GR reactions could be achieved through specific ligands that would modulate GR's oligomeric state. Despite big efforts, no side-effect free drug has been found under this model.

In this review, I will critically re-examine the founding evidence that established the dissociated model from a chronological perspective and summarized compelling recent data against it. Finally, I suggest it is time for a new, updated, and more comprehensive model of GR action if we are to improve glucocorticoid pharmacological outcome.

*Keywords:* Glucocorticoid receptor, dimer, monomer, tetramer, dissociated model.

## 1. Introducción

Los glucocorticoides pertenecen a la familia de hormonas esteroides, junto con los mineralocorticoides, progestágenos, andrógenos y estrógenos [1]. Esenciales para la vida, los glucocorticoides poseen funciones indispensables en varios sistemas, como el endocrino, el renal, el inmune y el neuronal; ejerciendo efectos virtualmente en todos los tejidos y órganos del ser humano. Estas hormonas ayudan a mantener la homeostasis durante situaciones de estrés como hemorragias, infecciones, desórdenes metabólicos e incluso ansiedad [2].

Desde un punto de vista farmacológico, los glucocorticoides son extremadamente efectivos como agentes antiinflamatorios e inmunosupresores, por lo que su uso clínico resulta indispensable en el tratamiento de enfermedades autoinmunes y desórdenes inflamatorios como la artritis reumatoidea, o incluso como inhibidores del rechazo de trasplante de órganos [3]. Además, estas hormonas son utilizadas en terapias combinadas frente a ciertos tipos de cáncer [4]. Desafortunadamente, el tratamiento crónico con glucocorticoides conlleva a severos efectos adversos, entre los que se encuentran diabetes, osteoporosis, atrofia de la piel, redistribución de la grasa, glaucoma, hipertensión arterial, psicosis y neurodegeneración, entre otros [1, 5, 6].

Si los efectos antiinflamatorios pudiesen, de alguna manera, ser separados de los efectos adversos, los beneficios clínicos serían enormes. Durante los últimos 25 años, se viene asociando este desacoplamiento de repuestas con la separación entre la inducción y represión que ejercen los glucocorticoides sobre la expresión génica. Bajo esta línea de pensamiento, se han invertidos numerosas sumas de dinero para (intentar) desarrollar *glucocorticoides con actividad disociadas*, es decir, drogas sintéticas capaces de mantener efectos clínicos deseados sin provocar efectos adversos [7].

En este trabajo, se examina la evidencia que dio génesis a este modelo disociado de acción glucocorticoidea. Durante este viaje, recorreremos las bases moleculares de acción de estas hormonas y descubriremos algunas fallas en la construcción del modelo vigente. Finalmente, se discute la necesidad de cambio al dogma actual que explique con mayor profundidad la acción de los glucocorticoides.

## 2. El Receptor de Glucocorticoides

Tanto las acciones fisiológicas como farmacológicas de los glucocorticoides están mediadas por el receptor de glucocorticoides (GR, NR3C1), un factor de transcripción perteneciente a la súper familia de receptores nucleares [8]. El GR parece expresarse en casi todos los tipos celulares, por lo que no es de extrañar que su ligando natural regule una gran diversidad de sistemas fisiológicos. El receptor se encuentra codificado por un solo gen, aunque mecanismos de *splicing* y de traducción alternativos generan varias isoformas [9]. Este

trabajo se enfocará exclusivamente en la isoforma alfa, la más abundante. Particularmente se discutirá cómo su estado de oligomerización ha sido tomado como determinante fundamental en la construcción del modelo disociado y en la búsqueda de compuestos con un mejor perfil farmacológico.

## 2.1 Estructura del GR

Como todo miembro de la superfamilia de receptores nucleares, el GR es una proteína modular organizada en tres dominios estructurales y funcionalmente bien definidos: un dominio N-terminal (NTD, *N-terminal domain*), un dominio central de unión al ADN (DBD, *DNA-binding domain*), y la porción C-terminal, llamada dominio de unión al ligando (LBD, *ligand binding domain*) [10, 11]. Hasta la fecha no se han podido obtener cristales de la proteína completa, aunque por separado se ha logrado dilucidar la estructura por cristalografía de rayos X del dominio DBD [12] y del LBD [13] en forma independiente.

El NTD es el dominio con mayor variabilidad de secuencia entre los receptores de esteroides, con menos del 15% de identidad de secuencia [8]. Este dominio carece de estructuras secundarias y terciarias definidas, por lo que se lo denomina intrínsecamente desordenado [14]. Funcionalmente, este dominio aloja uno de los módulos de transactivación del receptor (AF-1, *Activation Function 1*), capaz de interactuar con diversos cofactores, favoreciendo la actividad transcripcional del mismo [15]. Nuestro relativo escaso conocimiento de este dominio posiblemente contribuya a nuestra incapacidad de manipular adecuadamente la actividad transcripcional del GR.

Desde el punto de vista de su estructura primaria, su región central contiene el dominio de unión al ADN, altamente conservado entre los miembros de la familia de esteroides. Dos grupos de cuatro cisteínas, cada una coordinando un ión  $Zn^{++}$ , estabilizan una conformación adecuada para la unión a secuencias específicas del ADN, denominada elementos de respuesta a glucocorticoides (GRE). La secuencia consenso GRE consiste en una secuencia pseudo-palindrómica conformada por dos regiones de 6 nucleótidos conservados, separados por 3 nucleótidos no conservados: TGTTCTnnnAGAACA [16-18]. Dicha estructura palindrómica sugiere la unión de una molécula de GR por región, dando lugar a una interacción del GR con el ADN en forma de dímero [19]. De hecho, se describió una región de cinco aminoácidos (D-loop) localizada entre las primeras dos cisteínas del segundo dedo de zinc que forma parte de la interface de dimerización del GR [12].

Entre la región central y la C-terminal se encuentra una región bisagra o *hinge*, que también fue asociada funcionalmente a la dimerización del receptor [20]. Finalmente, el dominio C-terminal del GR no sólo contiene la cavidad en donde se une el ligando, sino que también presenta una segunda región de activación (AF-2), el sitio de unión a chaperonas y otras proteínas [21], y otra región responsable de la dimerización del receptor [13]. Además de estos dominios, el GR presenta dos señales de localización nuclear (NLS) presentes en la región comprendida entre el DBD y el LBD [22].

## 2.2 Mecanismos clásicos de acción del GR

### 2.2.1 Unión directa al ADN: transactivación

En ausencia de hormona, el GR se encuentra principalmente en el citoplasma formando parte de un complejo proteico asociado a chaperonas como la Hsp90 e inmunofilinas como las FKBP; las cuales mantienen al receptor en una conformación transcripcionalmente inactiva pero capaz de unir hormona [23]. Luego de la unión del ligando, un cambio conformacional en el receptor desencadena su casi completa translocación al núcleo celular, donde ejerce la mayoría de sus funciones biológicas [22]. Al menos dos mecanismos están involucrados en el movimiento retrógrado del GR, uno dependiente de microtúbulos y Hsp90; y otro independiente mediado por importinas [24]. Una vez dentro del núcleo, el GR se distribuye de manera no-homogénea formando *foci* discretos, aunque su naturaleza exacta y función son desconocidas [25, 26].

El GR activo, como todo factor de transcripción, busca unirse a secuencias específicas de ADN, que en el caso del GR se denominan GREs como se mencionó previamente. Más aún, también se han descrito los llamados sitios 1/2GRE, que consisten justamente en la mitad de la secuencia de reconocimiento [27]. Alternativamente, el GR también puede unirse a otro elemento de respuesta de secuencia CTCC(N)<sub>0-2</sub>GGAGA, conocida como GRE negativos (nGREs) [28-30], aunque la relevancia *in vivo* de este tipo de secuencias ha sido cuestionada [31-34].

Aunque existen millones de secuencias a lo largo del genoma que son consistentes con elementos de respuesta a glucocorticoides, experimentos de inmunoprecipitación de cromatina seguidos de secuenciación profunda (ChIP-seq) mostraron que sólo una pequeña fracción de GREs, en el orden de miles, es ocupada por el GR dentro de un mismo tipo celular, siendo el estado de la cromatina el mayor determinante de la capacidad del GR de interactuar con el ADN *in vivo* [35]. Por lo tanto, la acción tejido-específica que los glucocorticoides ejercen podría estar supeditada, al menos en parte, al grado de accesibilidad de la cromatina en cada tipo celular [36, 37].

El GR, como la mayoría de los factores de transcripción, interactúa dinámicamente y en forma directa con la cromatina [17, 38]. Este proceso se ha denominado históricamente como *transactivación* del receptor. En este modo de acción, su actividad transcripcional depende del reclutamiento de coactivadores o correpresores. Es decir, un factor de transcripción otorga especificidad de acción a los cofactores, que son los últimamente responsables de modular la actividad transcripcional mediante la activación (o inhibición) de la RNA polimerasa II [39]. Todavía no ha sido establecido en qué momento los complejos GR-coactivador o GR-correpressor son formados, ya sea en el nucleoplasma, en los *foci* intranucleares, o después que el receptor se une al ADN.

### 2.2.2 Unión indirecta al ADN: el paradigma de la transrepresión

Además de su acción directa como factor de transcripción, el GR es capaz de interactuar con otras proteínas, afectando su función, mecanismo históricamente denominado *transrepresión*. Se ha descrito que el GR regula la actividad de NFκB y AP-1, factores claves de la respuesta inflamatoria [40]. Otros ejemplos incluyen PU.1, Smad3,4, T-bet, Oct 1/2, STAT6, STAT5, IRF3, COUP-TFII, NGFI-B/NuR77, CREB, entre otros [41, 42]. Esta

regulación puede ser tanto positiva (por ejemplo, con STAT5) como negativa (NFκB y AP-1), y a su vez puede depender tanto del tipo como del contexto celular [42]. De esta manera, dos factores de transcripción pueden formar un complejo e interactuar con el ADN a través de los elementos de respuesta de cualquiera de ellos, ampliando así el número de genes cuya expresión es modulada tanto en forma positiva como negativa [43].

### **3. El modelo disociado y la búsqueda de glucocorticoides con un mejor perfil farmacológico**

El modelo disociado se basa en los mecanismos clásicos descritos en la sección anterior, es decir, establece la existencia de dos grandes vías por las cuales el GR puede actuar: la vía directa (*transactivación*) y la vía indirecta (*transrepresión*) [7]. Desde un punto de vista clínico/farmacológico, generalmente se acepta que los genes regulados por la vía de transactivación están asociados principalmente al control de procesos metabólicos de los glucocorticoides (clínicamente considerados efectos adversos indeseables), mientras que los genes regulados por transrepresión se asocian a efectos antiinflamatorios e inmunosupresores (efectos benéficos) [6, 44]. Mas aún, bajo el modelo disociado se acepta que la *transactivación* comprende la inducción de la expresión génica como producto de la unión del homodímero de GR a sitios GRE mientras que, en la *transrepresión*, el complejo ligando-receptor, como monómero, inhibe la expresión de genes activados principalmente por NFκB o AP-1 [5, 6, 44, 45].

Este paradigma se estableció en la comunidad científica principalmente a partir de la caracterización del mutante A458T del GR, también conocido como GRdim. Básicamente, el modelo disociado se basa en dos premisas principales [7]:

1) El GRdim es incapaz de dimerizar y unirse al ADN en forma directa, eliminando su capacidad de transactivar pero no de transreprimir [46]. Por lo tanto, transactivación y transrepresión son dos mecanismos independientes o disociables.

2) El GRdim mantiene actividad antiinflamatoria pero no media efectos metabólicos [47, 48]. De esta manera, se estableció la idea de que, si una mutación puntual es capaz de producir un cambio en la estructura del receptor que lo hace disociar las acciones de transrepresión de las de transactivación, muy probablemente existan ligandos que también puedan lograrlo [7]. Bajo este supuesto, surge entonces el concepto de glucocorticoide disociado: un glucocorticoide capaz de activar la transrepresión, pero no la transactivación del GR. Este ligando mantendría así los efectos antiinflamatorios benéficos, pero disminuiría o idealmente eliminaría los efectos adversos, siendo, desde el punto de vista farmacológico, el glucocorticoide ideal [3, 49, 50]. Como el GRdim se caracterizó como supuestamente monomérico [46], los ligandos que promuevan un GR salvaje monomérico deberían tener un mejor perfil farmacológico, es decir, retendrían los efectos deseados en detrimento de los adversos [51].

La primera generación de ligandos disociados fue un completo fracaso. Por ejemplo, el compuesto RU24858, a pesar de su capacidad de promover transrepresión del GR [52], también generaba efectos adversos como pérdida de peso y reducción de masa ósea [53-55]. Otro ejemplo paradigmático es el Compuesto A. Este ligando no esteroide no promueve la dimerización del GR ni la transactivación del mismo [56, 57]. Sin embargo, a pesar de que inhibe la señalización mediada por NFκB, no tiene efectos sobre la actividad transcripcional de AP-1 [58]. Por otro lado, otros ligandos como el esteroide rígido 21-hidroxi-6,19-

epoxiprogesterona [59, 60], el cual no inhibe dimerización del GR, presenta un perfil de ligando disociado [61]. Estos ejemplos no hacen más que ilustrar que una caracterización binaria de la acción del GR es, por lo menos, demasiado simplista [32, 60].

En conclusión, y considerando que durante los últimos 25 años no se ha podido generar un ligando que pueda utilizarse crónicamente sin producir efectos adversos, es necesario abordar el problema desde otra perspectiva. De hecho, estudios posteriores sobre el GRdim han demostrado que los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides también se encuentran mediados por mecanismos de transactivación, e inversamente, la transrepresión es responsable de algunos efectos adversos [62, 63]. En la próxima sección analizaremos en detalle las evidencias que dieron origen al modelo disociado, y se discutirá la autenticidad de las dos propiedades del GRdim que dieron lugar al paradigma vigente: su supuesta incapacidad de dimerizar y su inhabilidad de unirse al ADN.

#### 4. El origen del modelo disociado

La primera noción de que la actividad inductora del GR y su capacidad de reprimir genes podría disociarse surgió en un trabajo de principios de los '90 [64]. En aquella publicación, se demostró que deleciones de varios aminoácidos dentro del DBD del GR inhibían la capacidad del receptor de inducir la expresión de un gen reportero en forma directa, pero que dichas mutantes todavía conservaban la capacidad de inhibir parcialmente la actividad de AP-1. Ese trabajo concluye que el GR podría no requerir de la unión directa a ADN para su acción represora. Además, dado que la concentración de ligando requerida para (trans)reprimir era menor que la requerida para (trans)activar, se sugirió que el monómero de GR estaba involucrado en la represión, mientras que el homodímero participaba de la inducción de la expresión génica.

Inspirados por esos resultados, el grupo de Andrew Cato caracteriza al GRdim por primera vez en 1994 [46], hallando la primera mutación puntual capaz de disociar transactivación de transrepresión. Hacia finales de esa década, la caracterización fenotípica de un ratón *knock-in* para GRdim [47] dio origen formal al modelo de ligandos disociados y su búsqueda para disminuir los efectos perjudiciales de los glucocorticoides [7]. Debido a que la incapacidad de dimerizar y de unirse al ADN son las dos características del GRdim que dieron origen al modelo disociado, evaluaremos a continuación las evidencias a favor y en contra de ambas propiedades.

##### 4.1 ¿El GRdim es realmente un monómero?

Pese a que el trabajo original del GRdim concluye explícitamente que esta mutante no es capaz de dimerizar [46], llamativamente no hay ningún experimento que evalúe el estado de oligomerización del receptor. Ninguno. ¿Cómo es esto posible? ¿Cómo llegan los autores a semejante conclusión sin evidencias directas? Recordemos que la búsqueda de ligandos disociados todavía se basa en generar un GR monomérico, y esto surge justamente de la supuesta incapacidad de dimerizar del GRdim [7].

Los autores [46] explican que la elección de la mutación del GRdim (A458T) se basó en una mutación ortóloga (A596T) en el receptor de andrógenos (AR) que, también según los autores, afecta su dimerización [65]. Más allá de que el efecto de una mutación

puede diferir entre miembros de la misma familia de receptores, llamativamente en el trabajo sobre la mutante de AR tampoco se demuestra en forma directa la incapacidad de dimerizar de esa mutante. Por el contrario, en dicha publicación [65] se argumenta que la razón para concluir que la mutación A596T afecta la dimerización del AR es que la misma está localizada en la región D-loop, ¡la cual ha sido sugerida como un fragmento relevante para la dimerización del...GR! [66]. Por lo tanto, la mutante GR A458T es incapaz de dimerizar porque la mutante AR A596T es incapaz de dimerizar. Pero a su vez la mutante AR A596T no es capaz de dimerizar por el solo hecho que esa misma región está involucrada en la dimerización del GR. Parece que nos encontramos en presencia de un razonamiento circular.

En el trabajo original del GRdim [46] se encuentra un segundo argumento a favor de la falta de dimerización de dicha mutante. Los autores en esta oportunidad se basan en trabajos previos [66, 67] donde se demuestra que mutaciones en la región D-loop afectan la dimerización del GR. Deducen por lo tanto que como la mutante GR A458T se encuentra en esa región, entonces debe tener afectada su dimerización. Sin embargo, un análisis más detallado de los trabajos citados muestra algunas inconsistencias. En el artículo de Umesono & Evans [67] se investigan regiones involucradas en el reconocimiento específico del receptor por el ADN, pero no evalúan la dimerización del propio receptor, aunque especulan que la región del D-loop “podría estar involucrada” en interacciones proteína-proteína del DBD. En el trabajo de Dahlman-Wright et al. [66] se caracteriza *in vitro* el segmento de cinco aminoácidos conocido como D-loop a partir del fragmento DBD de la proteína. Aquí los autores evalúan dimerización por un método dependiente de ADN llamado EMSA (Electromobility shift assay). Cabe recordar que el GRdim supuestamente no puede unir ADN, por lo que resulta paradójico que se utilice como evidencia una metodología que requiere que la proteína de interés sea capaz de interactuar con el ADN. De todas maneras, se concluye que algunas mutaciones en esta región afectan la dimerización. En rigor no prueban la mutación del GRdim aunque esto fue confirmado más recientemente [68]. Enfatizo, estos experimentos no evaluaron a la proteína completa, sino a un fragmento de la misma, el DBD. En conclusión, durante la génesis del modelo disociado no hubo evidencia sólida experimental que demuestre que el GRdim es monomérico.

Años más tarde, en 2012, el grupo de Cidlowski demostró por estudios de co-inmunoprecipitación que el GRdim es capaz de interactuar consigo mismo [69], sugiriendo fuertemente que dicha mutante no es monomérica. Más aún, nuestro grupo también contribuyó al debate utilizando la técnica de microscopía de fluorescencia llamada Número y Brillo [70], logrando caracterizar tanto el estado de oligomerización del GR salvaje como del GRdim, y demostrando que ambos receptores son mayormente diméricos una vez activos dentro del núcleo de células vivas [32, 71]. Otro grupo de investigación, utilizando otras técnicas cuantitativas de fluorescencia, estimó una mayor contribución monomérica del GRdim, pero aceptando que es capaz de dimerizar, la menos parcialmente [72]. En ese trabajo se utilizó la línea celular U2OS que se creía desprovista de GR endógeno, aunque luego se demostró que el mismo se expresaba en dicho modelo celular [73]. Esto podría generar una subestimación de la abundancia relativa de dímeros de GRdim calculada por esos abordajes experimentales. Por otro lado, estudios genómicos revelaron que el GRdim es capaz de unirse exclusivamente a sitios 1/2GRE, y esto es tomado como evidencia de la unión del GRdim al ADN como monómero [27]. Sin embargo, trabajos propios en vías de publicación [74], apoyan la idea que la gran mayoría de estos sitios no son hemi-sitios sino GREs completos altamente degenerados.

En conclusión, durante la génesis del modelo disociado no hubo evidencia concreta que sugiera que el GRdim fuese monomérico. Los experimentos que realmente evaluaron su estado de oligomerización demuestran que el GRdim puede dimerizar.

#### 4.2 ¿El GRdim interactúa directamente con el ADN?

La incapacidad del GRdim de unirse directamente al ADN es el pilar en el cual se basa la separación de los mecanismos de transactivación y transrepresión. La idea de que el GR inhibe la actividad de los factores AP-1 y NFκB por unión directa a dichas proteínas está fundada justamente en que el GRdim no es capaz de unirse al ADN. ¿Ahora bien, es cierto que el GRdim no puede unirse al ADN?

En el trabajo fundacional del GRdim [46], se describió a esta proteína como incapaz de unir ADN basados en resultados de ensayos de EMSA realizados con oligonucleótidos que contenían secuencias GREs. Este resultado fue confirmado con otro segmento de ADN conteniendo dos GREs en tándem [47]. Sin embargo, también se demostró que la mutante de rata es capaz de unirse *in vitro* a una región promotora con dos GREs [75] y de transactivar un determinado grupo de genes [76].

Con el advenimiento de la técnica de inmunoprecipitación de cromatina (ChIP), el debate quedó prácticamente saldado al demostrarse que el GRdim es capaz de unirse a ciertos *enhancers* de genes regulados por glucocorticoides [69], y en términos globales comparte su unión con aproximadamente dos tercios de los sitios a los cuales se une el GR salvaje [27, 74, 77].

Por lo tanto, dado que el GRdim es claramente capaz de unirse al ADN, la noción de que transrepresión involucra exclusivamente una acción indirecta con el ADN ya no es válida. Este hecho tiene enormes consecuencias para la lógica detrás del modelo disociado. Más aún, varios trabajos demuestran que los mecanismos inhibitorios del GR contra AP-1 y NFκB van más allá de la hipótesis de la transrepresión, aunque algunos siguen siendo consistentes [78, 79]. En el caso de NFκB, se reportó que el GR inhibe la unión de este factor de transcripción al ADN en forma global [80-82]. Por otro lado, la inhibición de AP-1 por GR sería mucho más compleja que un simple antagonismo mediado por interacciones proteína-proteína [83]. Finalmente, se ha descrito la capacidad del GR de unirse en forma directa tanto a elementos de respuesta de NFκB [84] como de AP-1 [85].

#### 4.4 El GRmon y el comienzo del fin para el modelo disociado

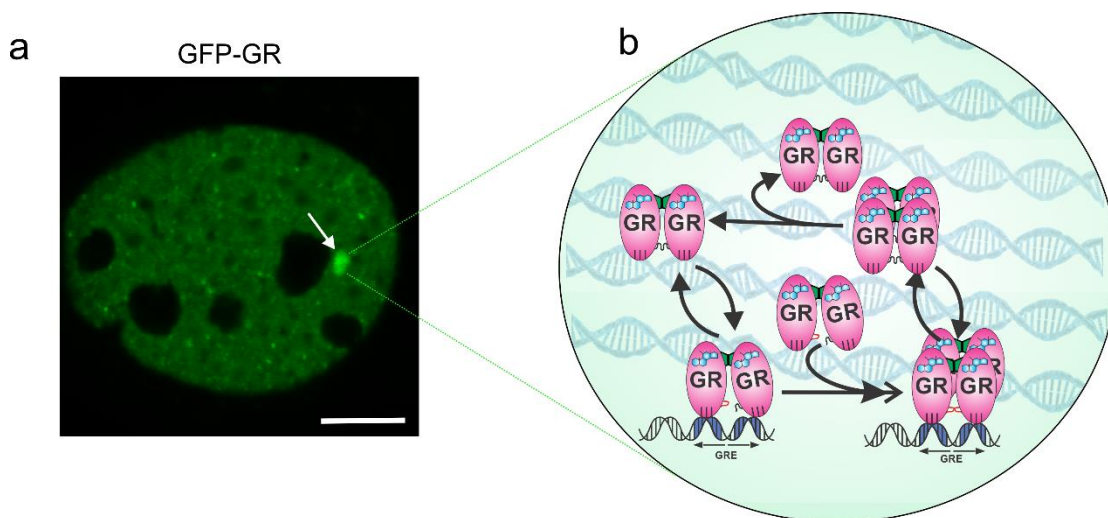
La noción de que una sola mutación puntual en el dominio de unión al ADN del GR fuese suficiente para inhibir completamente la dimerización del receptor contrastaba con evidencia que sugería que otros dominios del receptor también estaban involucrados en la formación de homodímeros de GR, especialmente el LBD [86]. En este sentido, generamos la doble mutante A465T/I634A, originalmente caracterizada por otros [87], en donde se afectan las dos regiones conocidas de dimerización, una localizada en el DBD (la mutante dim) y otra, en el LBD. Cuando ambas mutaciones están presentes, el GR, medido por la técnica de Número y Brillo, es mayormente monomérico [32]. Esta doble mutante se denominó GRmon.



GRmon es una “verdadera” mutante monomérica, que permitirá evaluar el papel que juega el estado de oligomerización del GR en su actividad transcripcional. Los primeros resultados, utilizando análisis de expresión de genes reporteros, arrojaron una falta de correlación entre el estado dimérico/monomérico del receptor y su capacidad de transactivar o transreprimir [32]. Es más, la caracterización genómica del GRmon en líneas celulares demuestra que esta mutante es prácticamente incapaz de unirse a la cromatina en forma global, y que es prácticamente un receptor no funcional [74]. Si bien el fenotipo del ratón *knock-in* para esta mutante todavía se desconoce, nuestros resultados preliminares sugieren que tendrá un fenotipo similar a la eliminación total del GR.

### 5. Ni dímeros ni monómeros. ¿el GR es un tetrámero?

Si bien se cree que la formación de homodímeros GR-GR es un evento clave en el mecanismo de acción del receptor, la demostración de que el GR es efectivamente un dímero proviene principalmente de experimentos realizados *in vitro*, en su mayoría con fragmentos de la proteína [88]. La incorporación de técnicas avanzadas de microscopía de fluorescencia al campo de la biología molecular está permitiendo responder preguntas hasta hace poco tiempo sin respuesta. La técnica de Número y Brillo, por ejemplo, permite determinar en células vivas el estado de oligomerización de proteínas fluorescentes con alta resolución espacial [70]. Sin embargo, en ausencia de marcadores especiales, no es posible medir aún el estado de oligomerización de un factor de transcripción en el momento en que se encuentra unido al ADN.



**Fig. 1.** La forma activa del GR es un tetrámero. a) La línea celular 3617 tiene integrada una repetición en tándem (~200 copias) de un *módulo* génico que contienen elementos GRE [17]. La fotografía muestra una célula que expresa GFP-GR activado con corticosterona. La flecha blanca muestra la zona de mayor acumulación de moléculas de GR, donde se encuentra la repetición. b) En base a los resultados de Número y Brillo [89] se modela lo que ocurre dentro de esa región, en donde el GR se une a la cromatina como dímero y luego de un cambio conformacional se produce la tetramerización del receptor [88]. Todos estos eventos se proponen como altamente dinámicos.

La noción de que el GR (y luego los factores de transcripción en general) interaccionan con el ADN en forma dinámica surgió a partir de un estudio donde se utilizó una línea celular muy especial [17]. La misma contiene un *array*, es decir, una repetición en tándem de varias copias de un *módulo* génico que contiene elementos GRE. De esta manera, es posible visualizar (por microscopía de fluorescencia) la unión específica del GFP-GR por la aparición de una mayor concentración de moléculas del receptor (**Figura 1a**). Mediante la aplicación de la técnica de Número y Brillo sobre esta línea celular, hemos podido determinar por primera vez el estado de oligomerización del GR cuando se encuentra unido al ADN (**Figura 1b**). Para nuestra sorpresa, encontramos que el GR no es un dímero ni un monómero, sino que es muy probablemente un tetrámero cuando se encuentra unido a cromatina [89]. Es más, una mutante que mimetiza el cambio conformacional que ocurre en el GR al unirse al ADN [90] resulta suficiente para promover la formación de tetrámeros en forma constitutiva [89]. Llamativamente, esta mutante actúa como un súper-receptor, activando y reprimiendo más genes que el GR salvaje [91].

## 6. Conclusiones

Además del papel fundamental que jugó la mutación GRdim en la génesis del modelo disociado, esta mutante fue utilizada en decenas de trabajos como una herramienta molecular para determinar si una determinada acción del GR es mediada por su forma dimerica, monomérica, dependiente o independiente de su unión al ADN [48, 92-105]. Si bien se ha reconocido que ya no puede trazarse una relación lineal entre la transactivación, la transrepresión y los efectos benéficos y adversos [6, 7, 62, 106-108], aún se sigue sosteniendo la relación dicotómica dímero/monómero como determinante de la acción molecular del GR [51, 109]. Resulta claro que se ha subestimado la complejidad de acción del GR al reducirlo a un modelo que, aunque resulte muy atractivo para el desarrollo farmacológico, no deja ser demasiado simplista. Es entonces imprescindible reevaluar los resultados obtenidos con el GRdim en función de las nuevas evidencias que cuestionan su caracterización original. La incorporación de un paradigma que integre la complejidad de acción del GR seguramente nos llevará a incrementar las probabilidades de desarrollar nuevos ligandos con mejor potencial farmacológico.

## Agradecimientos

Agradezco en primer lugar a la ANCEF N por otorgarme el premio Estímulo-2019. Agradezco infinitamente a todos los coautores de mis trabajos sin los cuales nada de esto hubiese sido posible. Un especial agradecimiento a la Prof. Adali Pecci, por introducirme al mundo de los glucocorticoides y leer críticamente este manuscrito. Finalmente, a la Universidad de Buenos Aires, al CONICET, a la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica, y al NIH.

## Referencias

1. C. Strehl & F. Buttgerit. *Mol. Cell Endocrinol.* **380**, 32 (2013).
2. J. C. Buckingham. *Br.J. Pharmacol.* **147 Suppl 1**, S258 (2006).
3. J. Rosen & J. N. Miner. *Endocr.Rev.* **26**, 452 (2005).

4. L. Zhao, S. Zhou & J. A. Gustafsson. *Endocr. Rev.* **40**, 1207 (2019).
5. H. Schacke, W. D. Docke & K. Asadullah. *Pharmacol. Ther.* **96**, 23 (2002).
6. A. R. Clark. *Mol. Cell Endocrinol.* **275**, 79 (2007).
7. A. R. Clark & M. G. Belvisi. *Pharmacol. Ther.* **134**, 54 (2012).
8. E. Borrelli, R. Heyman, M. His & R. M. Evans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **85**, 7572 (1988).
9. J. R. Revollo & J. A. Cidlowski. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1179**, 167 (2009).
10. R. Kumar & E. B. Thompson. *Steroids* **64**, 310 (1999).
11. S. Ramamoorthy & J. A. Cidlowski. *Endocr. Dev.* **24**, 41 (2013).
12. B. F. Luisi, W. X. Xu, Z. Otwinowski, L. P. Freedman, K. R. Yamamoto & P. B. Sigler. *Nature* **352**, 497 (1991).
13. R. K. Bledsoe, V. G. Montana, T. B. Stanley, C. J. Delves, C. J. Apolito, D. D. McKee, T. G. Consler, D. J. Parks, E. L. Stewart, T. M. Willson, M. H. Lambert, J. T. Moore, K. H. Pearce & H. E. Xu. *Cell* **110**, 93 (2002).
14. S. S. Simons, Jr., D. P. Edwards & R. Kumar. *Mol. Endocrinol.* **28**, 173 (2014).
15. R. H. Oakley & J. A. Cidlowski. *J. Allergy Clin. Immunol.* **132**, 1033 (2013).
16. M. Beato. *Cell* **56**, 335 (1989).
17. J. G. McNally, W. G. Mueller, D. Walker, R. G. Wolford & G. L. Hager. *Science* **287**, 1262 (2000).
18. M. Beato, P. Herrlich & G. Schutz. *Cell* **83**, 851 (1995).
19. U. Strahle, G. Klock & G. Schutz. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **84**, 7871 (1987).
20. J. G. Savory, G. G. Prefontaine, C. Lamprecht, M. Liao, R. F. Walther, Y. A. Lefebvre & R. J. Hache. *Mol. Cell Biol.* **21**, 781 (2001).
21. R. Kumar & E. B. Thompson. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **94**, 383 (2005).
22. D. Picard & K. R. Yamamoto. *EMBO J.* **6**, 3333 (1987).
23. W. B. Pratt, M. D. Galigniana, Y. Morishima & P. J. Murphy. *Essays Biochem.* **40**, 41 (2004).
24. P. C. Echeverria & D. Picard. *Biochim. Biophys. Acta* **1803**, 641 (2010).
25. A. Griekspoor, W. Zwart, J. Neefjes & R. Michalides. *Nucl. Recept. Signal.* **5**, e003 (2007).
26. M. Stortz, D. M. Presman, L. Bruno, P. Annibale, M. V. Dansey, G. Burton, E. Gratton, A. Pecci & V. Levi. *Sci. Rep.* **7**, 6219 (2017).
27. H. W. Lim, N. H. Uhlenhaut, A. Rauch, J. Weiner, S. Hubner, N. Hubner, K. J. Won, M. A. Lazar, J. Tuckermann & D. J. Steger. *Genome Res* **25**, 836 (2015).
28. M. Surjit, K. P. Ganti, A. Mukherji, T. Ye, G. Hua, D. Metzger, M. Li & P. Chambon. *Cell* **145**, 224 (2011).
29. W. H. Hudson, C. Youn & E. A. Ortlund. *Nat. Struct. Mol. Biol* **20**, 53 (2013).
30. G. Hua, L. Paulen & P. Chambon. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **113**, E626 (2016).
31. N. H. Uhlenhaut, G. D. Barish, R. T. Yu, M. Downes, M. Karunasiri, C. Liddle, P. Schwalie, N. Hubner & R. M. Evans. *Mol. Cell* **49**, 158 (2012).
32. D. M. Presman, M. F. Ogara, M. Stortz, L. D. Alvarez, J. R. Pooley, R. L. Schiltz, L. Grontved, T. A. Johnson, P. R. Mittelstadt, J. D. Ashwell, G. Burton, S. Ganesan, G. Burton, V. Levi, G. L. Hager & A. Pecci. *PLoS Biol* **12**, e1001813 (2014).
33. S. R. Starick, J. Ibn-Salem, M. Jurk, C. Hernandez, M. I. Love, H. R. Chung, M. Vingron, M. Thomas-Chollier & S. H. Meijnsing. *Genome Res.* **25**, 825 (2015).
34. V. Kadiyala, S. K. Sasse, M. O. Altonsy, R. Berman, H. W. Chu, T. L. Phang, & A. N. Gerber. *J. Biol. Chem.* **291**, 1267 (2016).
35. S. John, P. J. Sabo, R. E. Thurman, M. H. Sung, S. C. Biddie, T. A. Johnson, G. L. Hager

- & J. A. Stamatoyannopoulos. *Nat. Genet.* **43**, 264 (2011).
36. S. C. Biddie & S. John. *Mol. Endocrinol.* **28**, 3 (2014).
  37. T. A. Johnson, R. V. Chereji, D. A. Stavreva, S. A. Morris, G. L. Hager & D. J. Clark. *Nucleic Acids Res.* **46**, 203 (2018).
  38. V. Paakinaho, D. M. Presman, D. A. Ball, T. A. Johnson, R. L. Schiltz, P. Levitt, D. Mazza, T. Morisaki, T. S. Karpova & G. L. Hager. *Nat. Commun.* **8**, 15896 (2017).
  39. M. M. Aagaard, R. Siersbaek & S. Mandrup. *Biochim.Biophys.Acta* **1812**, 824 (2011).
  40. J. M. Busillo & J. A. Cidlowski. *Trends Endocrinol.Metab* **24**, 109 (2013).
  41. K. De Bosscher & G. Haegeman. *Mol. Endocrinol.* **23**, 281 (2009).
  42. O. Kassel & P. Herrlich. *Mol. Cell. Endocrinol.* **275**, 13 (2007).
  43. C. K. Glass & K. Saijo. *Nature reviews. Immunology* **10**, 365 (2010).
  44. R. S. Hardy, K. Raza & M. S. Cooper. *Nat Rev Rheumatol* **16**, 133 (2020).
  45. C. W. Lin, M. Nakane, M. Stashko, D. Falls, J. Kuk, L. Miller, R. Huang, C. Tyree, J. N. Miner, J. Rosen, P. R. Kym, M. J. Coghlan, G. Carter & B. C. Lane. *Mol. Pharmacol.* **62**, 297 (2002).
  46. S. Heck, M. Kullmann, A. Gast, H. Ponta, H. J. Rahmsdorf, P. Herrlich & A. C. Cato. *EMBO J.* **13**, 4087 (1994).
  47. H. M. Reichardt, K. H. Kaestner, J. Tuckermann, O. Kretz, O. Wessely, R. Bock, P. Gass, W. Schmid, P. Herrlich, P. Angel & G. Schutz. *Cell* **93**, 531 (1998).
  48. H. M. Reichardt, J. P. Tuckermann, M. Gottlicher, M. Vujic, F. Weih, P. Angel, P. Herrlich & G. Schutz. *EMBO J.* **20**, 7168 (2001).
  49. M. G. Belvisi, T. J. Brown, S. Wicks & M. L. Foster. *Pulm.Pharmacol.Ther.* **14**, 221 (2001).
  50. H. Schacke, H. Rehwinkel & K. Asadullah. *Curr. Opin. Investig. Drugs* **6**, 503 (2005).
  51. K. De Bosscher, I. M. Beck, D. Ratman, W. V. Berghe & C. Libert. *Trends Pharmacol. Sci.* **37**, 4 (2016).
  52. B. M. Vayssiere, S. Dupont, A. Choquart, F. Petit, T. Garcia, C. Marchandeu, H. Gronemeyer & M. Resche-Rigon. *Mol. Endocrinol.* **11**, 1245 (1997).
  53. M. G. Belvisi, S. L. Wicks, C. H. Battram, S. E. Bottoms, J. E. Redford, P. Woodman, T. J. Brown, S. E. Webber & M. L. Foster. *J. Immunol.* **166**, 1975 (2001).
  54. W. Eberhardt, T. Kilz, E. Akool, R. Muller & J. Pfeilschifter. *Biochem.Pharmacol.* **70**, 433 (2005).
  55. M. Janka-Junttila, E. Moilanen, H. Hasala, X. Zhang, I. Adcock & H. Kankaanranta. *J. Inflamm.(Lond)* **3**, 10 (2006).
  56. K. De Bosscher, W. Vanden Berghe, I. M. Beck, W. van Molle, N. Hennuyer, J. Hapgood, C. Libert, B. Staels, A. Louw & G. Haegeman. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* **102**, 15827 (2005).
  57. S. Robertson, F. Lie-Reid, B. W. Vanden, K. Visser, A. Binder, D. Africander, M. Vismer, B. K. De, J. Hapgood, G. Haegeman & A. Louw. *J. Biol. Chem.* **285**, 8061 (2010).
  58. K. De Bosscher, I. M. Beck, L. Dejager, N. Bougarne, A. Gaigneaux, S. Chateauvieux, D. Ratman, M. Bracke, J. Tavernier, B. W. Vanden, C. Libert, M. Diederich & G. Haegeman. *Cell Mol. Life Sci.* **71**, 143 (2014).
  59. G. P. Vicent, M. C. Monteserin, A. S. Veleiro, G. Burton, C. P. Lantos & M. D. Galigniana. *Mol. Pharmacol.* **52**, 749 (1997).
  60. A. Pecci, L. D. Alvarez, D. M. Presman & G. Burton. *Mini Rev. Med. Chem.* **18**, 428 (2018).
  61. A. J. Orqueda, M. V. Dansey, A. Espanol, A. S. Veleiro, E. B. Joffe, M. E. Sales, G. Burton & A. Pecci. *Biochem.Pharmacol.* **89**, 526 (2014).

62. S. Vandevyver, L. Dejager, J. Tuckermann & C. Libert. *Endocrinology* **154**, 993 (2013).
63. M. Nixon, R. Andrew & K. E. Chapman. *Steroids* **78**, 59 (2013).
64. C. Jonat, H. J. Rahmsdorf, K. K. Park, A. C. Cato, S. Gebel, H. Ponta & P. Herrlich. *Cell* **62**, 1189 (1990).
65. F. Kaspar, H. Klocker, A. Denninger & A. C. Cato. *Mol. Cell Biol.* **13**, 7850 (1993).
66. K. Dahlman-Wright, A. Wright, J. A. Gustafsson & J. Carlstedt-Duke. *J. Biol. Chem.* **266**, 3107 (1991).
67. K. Umesono & R. M. Evans. *Cell* **57**, 1139 (1989).
68. L. C. Watson, K. M. Kuchenbecker, B. J. Schiller, J. D. Gross, M. A. Pufall & K. R. Yamamoto. *Nat Struct.Mol. Biol.* **20**, 876 (2013).
69. C. M. Jewell, A. B. Scoltock, B. L. Hamel, M. R. Yudt & J. A. Cidlowski. *Mol. Endocrinol* **26**, 244 (2012).
70. M. A. Digman, R. Dalal, A. F. Horwitz & E. Gratton. *Biophys.J.* **94**, 2320 (2008).
71. D. M. Presman, L. D. Alvarez, V. Levi, S. Eduardo, M. A. Digman, M. A. Marti, A. S. Veleiro, G. Burton & A. Pecci. *PLoS One.* **5**, e13279 (2010).
72. S. Oasa, S. Mikuni, J. Yamamoto, T. Kurosaki, D. Yamashita & M. Kinjo. *Sci Rep* **8**, 7488 (2018).
73. K. E. Hadley, A. Louw & J. P. Hapgood. *Steroids* **76**, 1176 (2011).
74. T. A. Johnson, V. Paakinaho, S. Kim, G. L. Hager & D. M. Presman. Under review, (2020).
75. M. Adams, O. C. Meijer, J. Wang, A. Bhargava & D. Pearce. *Mol.Endocrinol.* **17**, 2583 (2003).
76. S. H. Meijnsing, M. A. Pufall, A. Y. So, D. L. Bates, L. Chen & K. R. Yamamoto. *Science* **324**, 40 (2009).
77. B. J. Schiller, R. Chodankar, L. C. Watson, M. R. Stallcup & K. R. Yamamoto. *Genome Biol.* **15**, 418 (2014).
78. N. A. Rao, M. T. McCalman, P. Moulos, K. J. Francoijs, A. Chatziioannou, F. N. Kolisis, M. N. Alexis, D. J. Mitsiou & H. G. Stunnenberg. *Genome Res.* **21**, 1404 (2011).
79. M. A. Sacta, B. Tharmalingam, M. Coppo, D. A. Rollins, D. K. Deochand, B. Benjamin, L. Yu, B. Zhang, X. Hu, R. Li, Y. Chinenov & I. Rogatsky. *Elife* **7**, (2018).
80. K. S. Oh, H. Patel, R. A. Gottschalk, W. S. Lee, S. Baek, I. D. C. Fraser, G. L. Hager & M. H. Sung. *Immunity* **47**, 298 e295 (2017).
81. A. Ray, K. E. Prefontaine. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* **91**, 752-756 (1994).
82. R. I. Scheinman, A. Gualberto, C. M. Jewell, J. A. Cidlowski & A. S. Baldwin. *Mol.Cell Biol.* **15**, 943 (1995).
83. S. C. Biddie, S. John, P. J. Sabo, R. E. Thurman, T. A. Johnson, R. L. Schiltz, T. B. Miranda, M. H. Sung, S. Trump, S. L. Lightman, C. Vinson, J. A. Stamatoyannopoulos & G. L. Hager. *Mol.Cell* **43**, 145 (2011).
84. W. H. Hudson, I. M. S. Vera, J. C. Nwachukwu, E. R. Weikum, A. G. Herbst, Q. Yang, D. L. Bain, K. W. Nettles, D. J. Kojetin & E. A. Ortlund. *Nat Commun* **9**, 1337 (2018).
85. E. R. Weikum, I. M. S. de Vera, J. C. Nwachukwu, W. H. Hudson, K. W. Nettles, D. J. Kojetin & E. A. Ortlund. *Nucleic Acids Res* **45**, 8596 (2017).
86. R. K. Bledsoe, E. L. Stewart & K. H. Pearce. *Vitam.Horm.* **68**, 49 (2004).
87. K. M. Ong, J. A. Blackford, Jr., B. L. Kagan, S. S. Simons, Jr. & C. C. Chow. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* **107**, 7107 (2010).
88. D. M. Presman & G. L. Hager. *Transcription* **8**, 32 (2017).
89. D. M. Presman, S. Ganguly, R. L. Schiltz, T. A. Johnson, T. S. Karpova & G. L. Hager. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **113**, 8236 (2016).

90. T. Stockner, H. Sterk, R. Kaptein & A. M. Bonvin. *J. Mol. Biol.* **328**, 325 (2003).
91. V. Paakinaho, T. A. Johnson, D. M. Presman & G. L. Hager. *Genome Res.* **29**, 1223 (2019).
92. D. S. Waddell, L. M. Baehr, B. J. van den, S. A. Johnsen, H. M. Reichardt, J. D. Furlow & S. C. Bodine. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **295**, E785 (2008).
93. N. Harke, J. Leers, S. Kietz, D. Drenckhahn & C. Forster. *Mol. Cell Endocrinol.* **295**, 39 (2008).
94. H. H. Conaway, A. Pirhayati, E. Persson, U. Pettersson, O. Svensson, C. Lindholm, P. Henning, J. Tuckermann & U. H. Lerner. *J. Biol. Chem.* **286**, 31425-31436 (2011).
95. Y. Tao, C. Williams-Skipp, R. I. Scheinman. *J. Biol. Chem.* **276**, 2329 (2001).
96. S. Baumann, A. Dostert, N. Novac, A. Bauer, W. Schmid, S. C. Fas, A. Krueger, T. Heinzl, S. Kirchoff, G. Schutz & P. H. Kramer. *Blood* **106**, 617 (2005).
97. A. Rauch, S. Seitz, U. Baschant, A. F. Schilling, A. Illing, B. Stride, M. Kirilov, V. Mandic, A. Takacz, R. Schmidt-Ullrich, S. Ostermay, T. Schinke, R. Spanbroek, M. M. Zaiss, P. E. Angel, U. H. Lerner, J. P. David, H. M. Reichardt, M. Amling, G. Schutz & J. P. Tuckermann. *Cell. Metab.* **11**, 517 (2010).
98. R. Frijters, W. Fleuren, E. J. Toonen, J. P. Tuckermann, H. M. Reichardt, M. H. van der, E. A. van, M. J. van Lierop, W. Dokter & V. J. de, W. Alkema. *BMC. Genomics* **11**, 359 (2010).
99. U. Baschant, L. Frappart, U. Rauchhaus, L. Bruns, H. M. Reichardt, T. Kamradt, R. Brauer & J. P. Tuckermann. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* **108**, 19317 (2011).
100. S. D. Reichardt, M. Foller, R. Rexhepaj, G. Pathare, K. Minnich, J. P. Tuckermann, F. Lang & H. M. Reichardt. *Endocrinology* **153**, 1783 (2012).
101. A. Kleiman, S. Hubner, J. M. Rodriguez Parkitna, A. Neumann, S. Hofer, M. A. Weigand, M. Bauer, W. Schmid, G. Schutz, C. Libert, H. M. Reichardt & J. P. Tuckermann. *FASEB J.* **26**, 722 (2012).
102. M. S. Oitzl, H. M. Reichardt, M. Joels & E. R. de Kloet. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* **98**, 12790 (2001).
103. M. Asada, A. Rauch, H. Shimizu, H. Maruyama, S. Miyaki, M. Shibamori, H. Kawasome, H. Ishiyama, J. Tuckermann & H. Asahara. *Lab. Invest.* **91**, 203 (2011).
104. A. Agresti, P. Scaffidi, A. Riva, V. R. Caiolfa & M. E. Bianchi. *Mol. Cell* **18**, 109 (2005).
105. S. Vandevyver, L. Dejager, B. T. Van, A. Kleyman, Y. Liu, J. Tuckermann, & C. Libert. *J. Clin. Invest.* **122**, 2130 (2012).
106. S. Hubner, L. Dejager, C. Libert & J. P. Tuckermann. *Biol. Chem.* **396**, 1223 (2015).
107. N. Sundahl, J. Bridelance, C. Libert, K. De Bosscher & I. M. Beck. *Pharmacol. & Therapeut.* **152**, 28 (2015).
108. A. Dibas & T. Yorio. *Eur. J. Pharmacol.* **787**, 57 (2016).
109. A. Louw. *Front. Immunol.* **10**, 1693 (2019).

*Manuscrito recibido el 30 de marzo de 2020.*

*Aceptado el 20 de abril de 2020.*

## **SENSORES SERS BASADOS EN FILMS DE ÓXIDOS MESOPOROSOS: AMPLIANDO SUS APLICACIONES**

*M. Mercedes Zalduendo & Paula C. Angelomé\**

Gerencia Química & Instituto de Nanociencia y Nanotecnología, CAC, CNEA, CONICET.

Av. General Paz 1499, B1650KNA, San Martín, Buenos Aires, Argentina

(\*e-mail: angelome@cnea.gov.ar)

### **Resumen**

El desarrollo de materiales para utilizar en la detección de analitos mediante Espectroscopía Raman Aumentada por Superficies (SERS, por sus siglas en inglés) es un área de gran desarrollo en los últimos años. Entre ellos, los materiales preparados combinando nanopartículas metálicas y films delgados de óxidos mesoporosos se destacan por su estabilidad y sus métodos de fabricación relativamente simples y accesibles. Sin embargo, la gran mayoría de los estudios que se han presentado se centran en la detección de analitos que se unen covalentemente a la superficie metálica. Así, para ampliar las aplicaciones de estos materiales compuestos es necesario estudiar su capacidad de detección de otros analitos, que no presenten interacción específica con las nanopartículas. En este trabajo se prepararon sensores basados en nanopartículas (NPs) de Au y films delgados de TiO<sub>2</sub> mesoporoso, con dos arquitecturas diferentes: NPs dentro de los poros y NPs cubiertas por el film. Para ambos sistemas, se estudiaron sus capacidades para detectar dos analitos: ácido 3-nitroftálico, que se une covalentemente al óxido, y nitrofenol, que no forma unión específica con ningún componente del sensor. Los resultados obtenidos indican que es posible la detección de estos analitos y que tanto la arquitectura del sensor como el método de incubación utilizado definen su performance.

*Palabras Claves:* Films delgados, óxidos mesoporosos, nanopartículas metálicas, materiales compuestos, espectroscopía Raman

### **Abstract**

#### **SERS sensors based on mesoporous thin films: expanding their applications.**

The development of materials for use as Surface Enhanced Raman Spectroscopy (SERS) based sensors has been a major area of development in recent years. Among them, the materials prepared combining metallic nanoparticles and mesoporous oxides thin films stand out due to their stability and their relatively simple and accessible preparation methods. However, the vast majority of previous studies focus on the detection of analytes that covalently bind to the metal surface. Thus, to expand the applications of these composite materials, it is necessary to study their detection capacity of analytes that do not present specific interaction with the nanoparticles. In this work, sensors based on Au nanoparticles (NPs) and mesoporous TiO<sub>2</sub> thin films were prepared, with two different architectures: NPs included within the pores and NPs covered by the film. For both systems, their

capabilities to detect two analytes were studied: 3-nitrophthalic acid, which covalently binds to the oxide and nitrophenol, taht does not form specific binding with any of the sensor's components. The obtained results indicate that detection of these analytes is possible and that both the sensor architecture and the chosen incubation method define their performance.

*Key words:* Thin films, mesoporous oxides, metal nanoparticles, composite materials, Raman spectroscopy

## 1. Introducción

En el año 1974, Fleischmann *et al.*[1] reportaron el espectro Raman de piridina con una intensidad llamativamente alta que atribuyeron al hecho de que las moléculas del analito se encontraban adsorbidas sobre un electrodo rugoso de Ag. Unos años después, Jeanmaire y Van Duynes[2] por un lado, y Albrecht y Creighton[3] por otro, demostraron que este fenómeno no podía ser atribuido a un incremento del área superficial disponible en un electrodo rugoso en comparación con uno liso. En el año 1978, Moskovits propuso que estas altas intensidades Raman observadas en una superficie metálica rugosa estaban ligadas a plasmones superficiales localizados en la nanoestructura metálica.[4] Esto dio lugar a lo que se conoce hoy en día como Espectroscopía Raman Amplificada por Superficies (SERS, del inglés *Surface Enhanced Raman Spectroscopy*) [5].

En pocas palabras, SERS puede considerarse una técnica de sensado ultrasensible que posibilita la detección de analitos en concentraciones ultrabajas, pudiendo llegar a nivel de molécula única. Asimismo, la técnica SERS puede diferenciarse de otros métodos de detección analítica debido a la información espectroscópica vibracional que proporciona. Tanto resultó ser su potencial que, casi 50 años después de su descubrimiento, el sensado por SERS ha pasado a ser un área de investigación en sí misma.

El sensado por SERS se utiliza actualmente, y de manera rutinaria, en distintos tipos de aplicaciones que van desde la detección de agentes explosivos y drogas, hasta la prevención de falsificación de documentos, medicamentos y productos alimenticios, la detección de contaminantes en alimentos y el control de calidad en entornos de seguridad ciudadana, laboratorio y producción [6-8]. Otras posibles aplicaciones para el sensado por SERS se encuentran en las áreas de diagnóstico personalizado [9], plataformas de inmunoensayos [10], bioimagen y biodetección [11], detección de aniones de metales pesados y otros contaminantes ambientales [12,13], entre otros [14-17]. El desafío de estas aplicaciones reside en la detección selectiva de analitos con señales Raman muy débiles y/o en medios complejos. Por otro lado, la alta sensibilidad del sensado por SERS es aprovechada para estudios a nivel de molécula única [18, 19]. Estos experimentos permiten la observación de fenómenos espectroscópicos sutiles y el análisis sobre la naturaleza de distintos procesos que no pueden estudiarse en un conjunto de moléculas.

Los sustratos SERS desarrollados hasta el momento pueden dividirse en tres grandes familias: nanopartículas (NPs) metálicas en solución, arreglos de NPs soportadas en superficies, y nanoestructuras fabricadas directamente sobre superficies sólidas [20, 21]. Las NPs en solución son los sustratos más ampliamente utilizados porque presentan alta sensibilidad y se pueden fabricar de manera sencilla. Sin embargo, existen limitaciones



asociadas a la aplicación de este tipo de sustratos en términos de estabilidad coloidal, reproducibilidad, manipulación y producción masiva. Por otro lado, las nanoestructuras fabricadas directamente sobre superficies sólidas presentan alta reproducibilidad de las intensidades SERS debido al fino control que puede obtenerse sobre los parámetros geométricos del sistema. Sin embargo, los altos costos de fabricación resultan una desventaja.

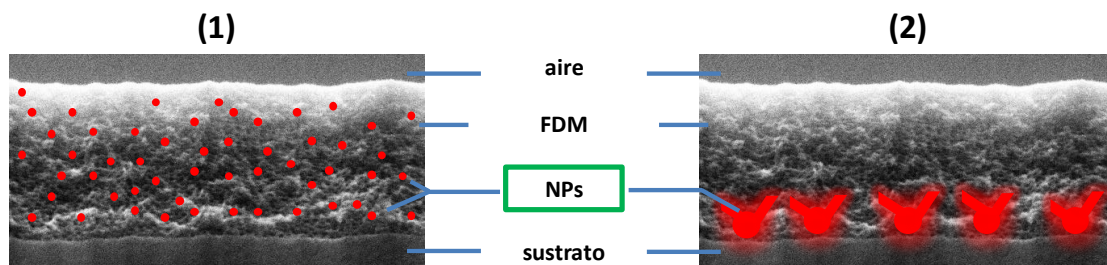
Los sustratos formados por arreglos de NPs metálicas soportados en superficies resultan una alternativa intermedia entre los dos tipos de sustratos mencionados: permiten evitar la agregación no controlada de NPs, aumentando la reproducibilidad del sistema y los métodos de fabricación resultan relativamente simples y accesibles. En esta familia de sustratos se encuentran los sistemas compuestos formados por NPs metálicas y films delgados de óxidos mesoporosos (FDMs), que nuestro grupo ha estado estudiando en los últimos años [22-26]. Los FDMs se sintetizan a partir de la combinación de reacciones químicas sol-gel (que dan lugar al óxido) y el autoensamblado de moléculas anfífilas (que dan lugar a los poros). Se obtiene así un material con arreglo ordenado de poros de tamaño altamente controlado, en el rango 2-50 nm [27]. Así, la preparación de sistemas compuestos resulta factible debido a la compatibilidad de síntesis de ambos materiales, y a la complementariedad que existe entre los tamaños de poros de los FDMs y de las NPs [28-30]. Asimismo, estos sistemas compuestos ofrecen la posibilidad de obtener una única plataforma con las características de sus partes, sumando las nuevas propiedades que surgen de la combinación de ambos materiales. Una de las principales ventajas es el soporte que ofrece el FDM a las NPs metálicas, evitando así su desestabilización en solución, mientras que las mismas permanecen en contacto con el medio gracias a la porosidad. Al mismo tiempo, el sistema presenta robustez y resulta de fácil manipulación, lo que permite su incorporación en distintos medios de reacción [28-31].

Para todos los sustratos SERS, incluyendo estos materiales compuestos, es necesario establecer un método de incubación que permita poner en contacto el analito a estudiar con la superficie amplificadora. En general, para NPs en solución se agrega una alícuota de la muestra a analizar. En el caso de los arreglos de NPs soportadas en superficies y los electrodos metálicos, los mismos suelen sumergirse por un determinado tiempo en la muestra de interés. Otra alternativa para estos sustratos es el secado de una gota de la muestra de interés sobre los mismos. En la mayoría de los casos reportados hasta el momento, los analitos utilizados son tioles, que se unen covalentemente a la superficie de las NPs metálicas. Así, se asegura la máxima interacción metal-analito, que permite el máximo incremento de la señal Raman. En este sentido, en nuestro grupo hemos analizado en detalle el efecto de las diversas características de los materiales compuestos NPs de Au – FDMs de TiO<sub>2</sub> en la detección de *p*-nitrotiofenol (pNTP). Entre las características que definen la performance de los sistemas compuestos se destacan: la ubicación, el tamaño y la forma de las NPs, el tipo de arreglo de poros del FDM y su espesor [24, 25, 32].

Para ampliar las capacidades de estos sensores compuestos es importante contar con alternativas de incubación que permitan la detección de analitos que no presenten interacción específica por la superficie metálica. En este trabajo, presentamos algunos resultados en este sentido, utilizando analitos que interactúan con el FDM y analitos que no forman unión específica con ningún componente del material compuesto. Los resultados obtenidos se comparan con los obtenidos previamente para pNTP.

## 2. Materiales y Métodos

Se trabajó con materiales compuestos Au NPs – FDMs TiO<sub>2</sub> con dos arquitecturas diferentes, que se presentan esquemáticamente en la Figura 1.



**Fig.1.** Esquema ilustrativo de las arquitecturas utilizadas: (1) NPs dentro de un FDM. (2) NPs en la interfaz FDM-sustrato, crecidas a través de los poros.

Para la arquitectura (1), se prepararon en primer lugar FDMs de TiO<sub>2</sub> por *dip coating* a 1 mm/s, utilizando como molde el copolímero tribloque Pluronic F127, siguiendo un procedimiento reportado previamente [33]. La solución inicial consistió en una mezcla TiCl<sub>4</sub> / EtOH / F127 / H<sub>2</sub>O, con una relación molar de 1: 40: 0,005: 10. Luego del depósito, los FDMs se estabilizaron durante 1 día a 50% de humedad relativa, 1 día a 60°C y 1 día a 130°C. Posteriormente, fueron tratados durante 2 h en horno a 200°C y se extrajo el molde por inmersión durante 72 h en etanol comercial. Finalmente, se formaron las NPs de Au utilizando el método de infiltración-reducción por pasos [34]. El FDM se sumergió durante 1 minuto en una solución 1 mM de HAuCl<sub>4</sub> · 3H<sub>2</sub>O a pH = 4. Después de este tiempo, el FDM se lavó, se secó al aire y se sumergió durante 1 minuto en una solución recién preparada de NaBH<sub>4</sub> 5 mM, para la reducción del Au (III) adsorbido. Finalmente, la muestra se enjuagó con agua. Este procedimiento, llamado paso de reducción (RS), se repitió 20 veces para lograr una carga alta de NPs de Au dentro de los poros. La muestra así obtenida se denominó Au20RS@TF.

Para la arquitectura (2), se sintetizaron NPs de Au de 66 nm estabilizadas con citrato utilizando un método de bibliografía [35]. Las mismas fueron inmovilizadas sobre sustratos de vidrio, previamente activados con solución piraña (3 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> : 1 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30%) durante 30' y funcionalizados con aminopropiltriethoxisilano (3hs de inmersión en solución etanólica 0.01 M). La inmovilización se realizó por inmersión en la solución de NPs durante 40 minutos. Sobre estos sustratos se depositó el FDM de TiO<sub>2</sub> por *spin-coating* a 8000 rpm, utilizando la misma solución y el mismo método de estabilización presentado para la arquitectura (1). Finalmente, las NPs de Au fueron crecidas a través de los poros, para dar lugar a esferas ramificadas, utilizando una mezcla de Au (III), CTAB y ácido ascórbico, de acuerdo a lo reportado previamente [24, 36]. La muestra así obtenida se denominó AuNS66d2/TF.

Todas las muestras se caracterizaron ópticamente por espectroscopía UV-vis utilizando un espectrofotómetro Agilent 8453. Para la caracterización morfológica de los materiales se utilizaron microscopías electrónicas de barrido (SEM, Carl-Zeiss SUPRA 40) y de transmisión (TEM, Philips CM 200 operado a 180 kV). El espesor y la porosidad de los FDMs se evaluó utilizando reflectometría de rayos X, utilizando un equipo Empyrean PanAlytical. Los detalles de estas determinaciones pueden encontrarse en trabajos previos del

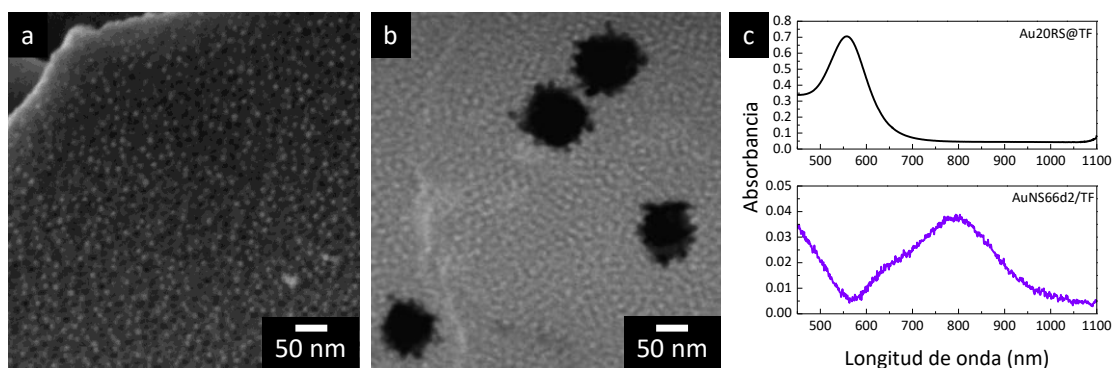
grupo [24]. Los experimentos SERS se realizaron con un espectrómetro Horiba LabRAM HR equipado con un microscopio confocal (objetivo 100x, NA 0,9) y un láser de 633 nm (potencia  $< 5 \mu\text{W} \mu\text{m}^{-2}$ ).

### 3. Discusión de los Resultados

#### 3.1 Descripción de los sensores

El sensor con arquitectura tipo 1 se preparó a partir de un FDM de  $\text{TiO}_2$  con un espesor de  $160 \pm 10$  nm. Este FDM presenta poros de  $8 \pm 1$  nm de diámetro, organizados en una estructura cúbica centrada en el cuerpo, de acuerdo a lo que es usual para óxidos preparados usando F127 como molde de poros [33]. La porosidad accesible de estos FDMs es de  $45 \pm 5$  %. Al crecer las NPs dentro de los poros, se observa la aparición de coloración en el FDM, debido a las resonancias plasmónicas del Au nanométrico (ver espectro en Figura 2c). A partir de la observación por microscopía electrónica (Figura 2 a) se determinó que las NPs se encuentran distribuidas de manera uniforme en todo el espesor y la superficie del FDM y que presentan un diámetro de  $9 \pm 1$  nm. Es importante destacar que el tamaño de las NPs puede controlarse con el número de RS al que es sometida la muestra pero el mismo está limitado por el diámetro del poro.

En el caso de las arquitecturas tipo 2, el FDM depositado sobre las NPs de Au presenta un espesor de  $160 \pm 10$  nm. El diámetro y el arreglo de poros, así como la porosidad son equivalentes a las de los FDMs utilizados para la arquitectura tipo 1, indicando que la presencia de las NPs metálicas no modifica sustancialmente la estructura del film. Luego del crecimiento de las NPs de Au a través del film, las mismas se ramifican a través de los poros, tal como puede observarse en la micrografía mostrada en la Figura 2b. Asimismo, estos sensores presentan coloración en el visible, relacionada con su espectro de absorción, típico de partículas esféricas con puntas o protuberancias (Figura 2c) [36, 37].



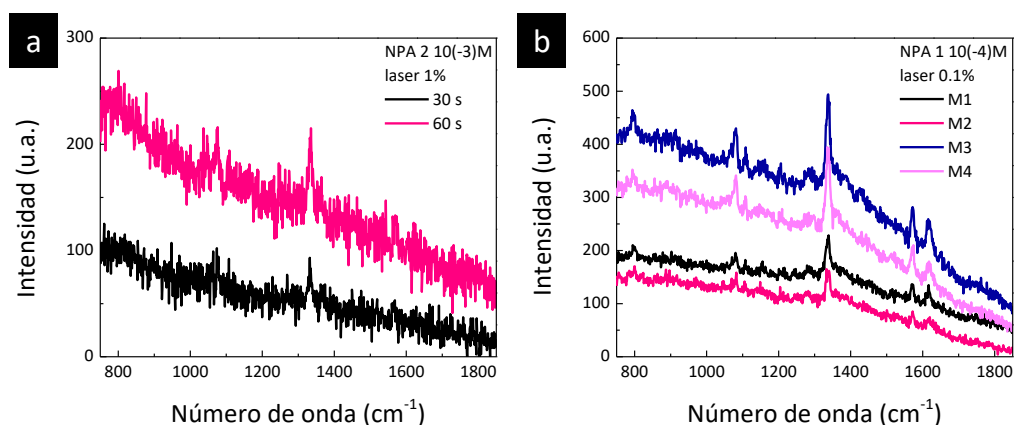
**Fig.2.** (a) Imagen SEM del sensor con arquitectura 1 (Au20RS@TF) (b) Imagen TEM del sensor con arquitectura 2 (AuNS66d2/TF), (c) Espectros UV-visible de los mismos sensores.

#### 3.2 Evaluación de una sonda afín al FDM

Como primer caso, se analizó la capacidad de detección de una sonda capaz de interactuar, por complejación superficial, con el  $\text{TiO}_2$  y no con la superficie metálica. Para ello se utilizó ácido 3-nitroftálico (NPA). Esta molécula posee un grupo dicarboxílico capaz de

formar un complejo superficial con el  $\text{TiO}_2$  [38]. Además, posee un grupo nitro anclado al anillo aromático, por lo que se puede suponer que la sección eficaz Raman de la banda correspondiente a este grupo es similar a la de pNTP, el analito que se había utilizado en trabajos previos [24, 25]. De esta manera, pueden realizarse comparaciones en forma directa con los resultados obtenidos para pNTP. El método de incubación utilizado fue equivalente al usado para pNTP: inmersión por 18 hs en la solución de interés y luego lavado. En la Figura 3 se presentan los espectros SERS de NPA obtenidos con las distintas plataformas y bajo diferentes condiciones de medida.

Para la arquitectura tipo 2 (Figura 3 b) se observó señal SERS de NPA. Esto indica que las moléculas de NPA se encuentran cerca de la superficie metálica, y su señal Raman pudo ser amplificada. Efectivamente la interacción fuerte con el  $\text{TiO}_2$  permite que la molécula se acerque a menos de 10 nm de la superficie metálica, distancia suficiente para observar el fenómeno SERS.



**Fig. 3.** Espectros SERS de NPA obtenidos con diferentes plataformas y en distintas condiciones: (a) Au20RS@TF, los espectros son puntuales y (b) AuNS66d2/TF, los espectros se obtuvieron con 10 s de adquisición y cada espectro corresponde al promedio de 4 puntos en un mapeo.

Para el caso de la arquitectura tipo 1 (Figura 3a), no pudo observarse señal de la sonda utilizando una concentración de  $1.10^{-4}$  M. Sólo aumentando la concentración y la intensidad del láser un orden de magnitud respecto de las mediciones usuales pudo distinguirse una banda alrededor de  $1340\text{ cm}^{-1}$  que puede atribuirse a NPA. El hecho de observar poca señal puede corresponderse con una baja área superficial de  $\text{TiO}_2$  disponible para interactuar con NPA debido a que las NPs se encuentran unidas a las paredes del FDM. Por otro lado, parte de estos sitios de interacción con  $\text{TiO}_2$  pueden haber quedado ocluidos por haber especies de Au (III) adsorbidas.

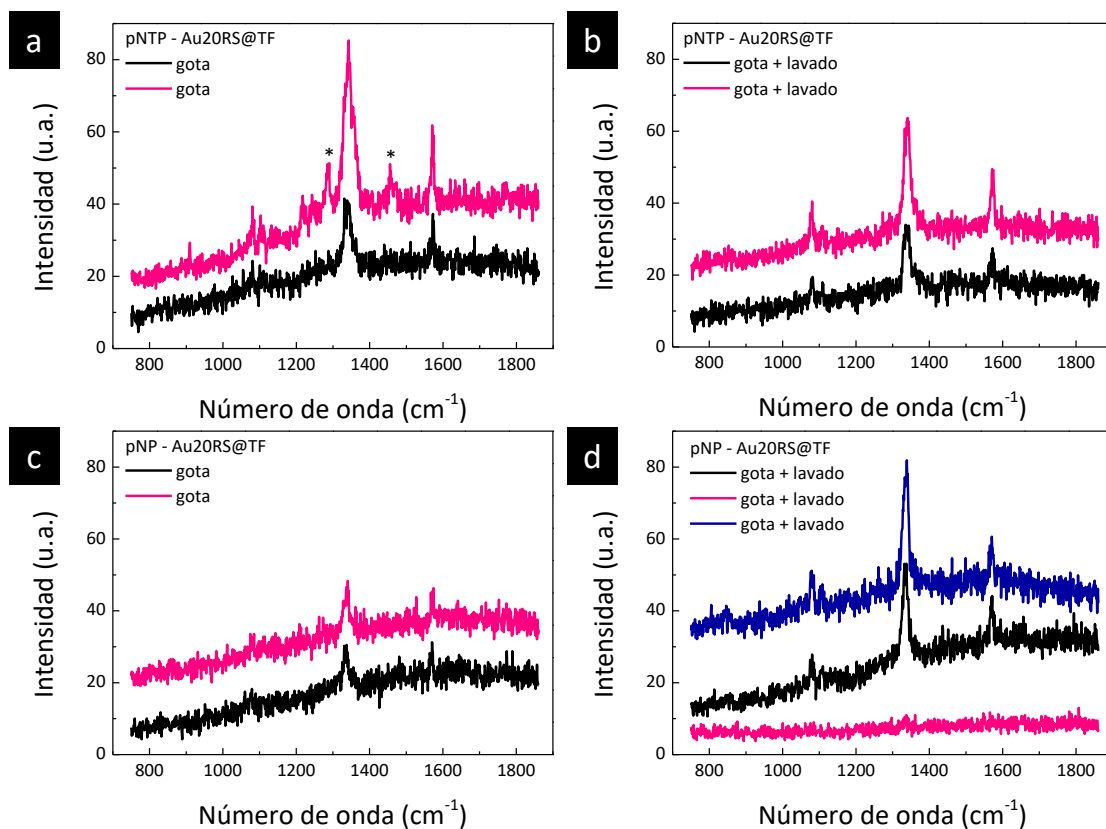
Por ende, estos sistemas no permiten detectar sondas que interactúan por complejación superficial con  $\text{TiO}_2$ . Por otro lado, el hecho de no observar señal de NPA puede indicar que no existe una interacción específica del mismo con las NPs de Au. Si esto ocurriese, se esperaría observar señal del analito bajo las mismas condiciones en las que puede detectarse el pNTP.

### 3.3 Evaluación de sondas no interactuantes.

El siguiente desafío que se presenta es estudiar un analito que no posee interacciones específicas ni con la superficie metálica ni con el FDM, lo que permitiría ampliar sustancialmente las aplicaciones de los sensores SERS basados en FDMs y NPs. Para estos casos, pueden emplearse distintos métodos de incubación, es decir, diversas formas de poner en contacto analito con superficie metálica.

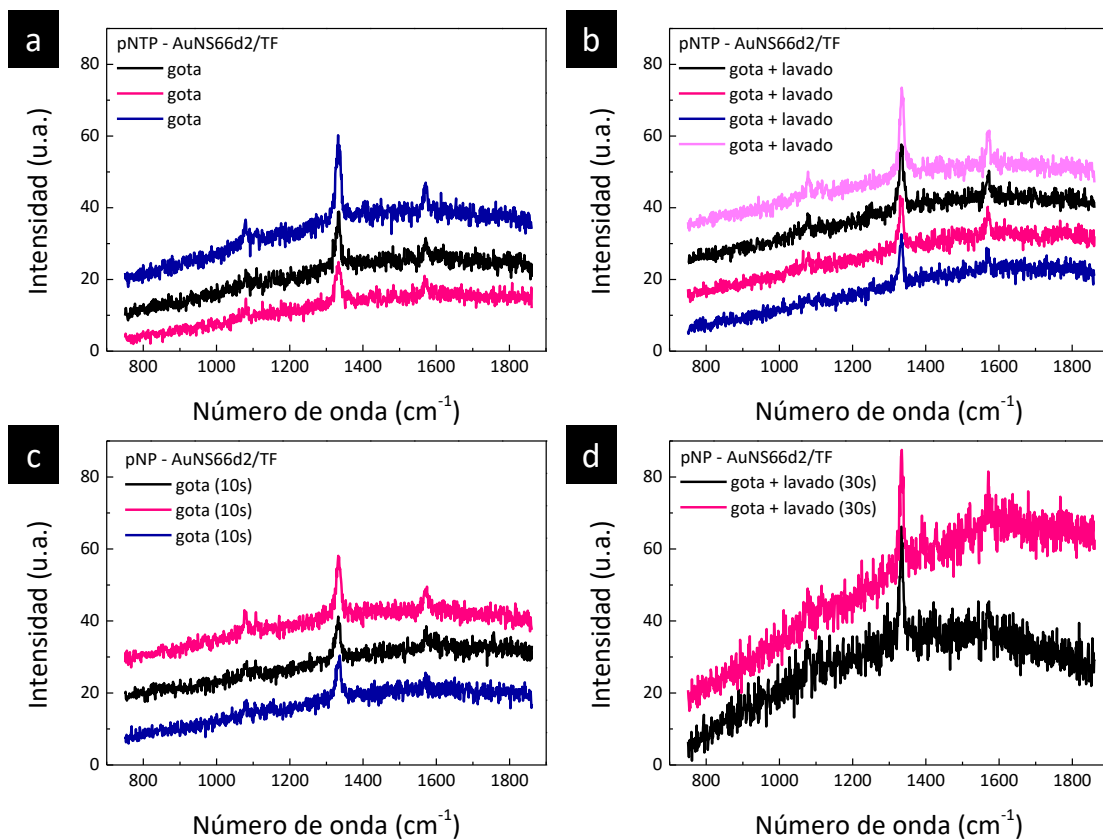
La sonda seleccionada en este caso fue *p*-nitrofenol (pNP), molécula que, al igual que NPA, posee un grupo nitro de similar sección eficaz Raman que el pNTP pero no posee afinidad específica ni por el Au ni por la matriz de óxido. La solución de pNP fue preparada en etanol y la de pNTP, usada como comparación, en mezcla 1 buffer fosfato: 10 etanol.

En primer lugar, y a modo de comparación, se realizaron experimentos utilizando el método de incubación empleado previamente (inmersión por 18 hs). En estas condiciones, no se observó señal SERS. Teniendo en cuenta que la sonda no interactúa ni con Au ni con el FDM, es posible asumir que en el momento del lavado, la sonda es eliminada del sensor.



**Fig. 4.** Espectros SERS utilizando la muestra Au20RS@TF (30 s de adquisición) para distintos métodos de incubación: (a) gota 40  $\mu$ L pNTP, (b) (a) + lavado, (c) gota 60  $\mu$ L pNP, y (d) (c) + lavado. Cada espectro corresponde al promedio de 4 puntos.

\*bandas que no corresponden al pNTP, producto contaminación.



**Fig. 5.** Espectros SERS utilizando la muestra AuNS66d2/TF (10 s de tiempo de adquisición, excepto en (d) donde se utilizaron 30 s) para distintos métodos de incubación: (a) gota 40  $\mu\text{L}$  pNTP, (b) (a) + lavado, (c) gota 60  $\mu\text{L}$  pNP, y (d) + lavado. Cada espectro corresponde al promedio de 4 puntos.

En segundo lugar, se evaluó el método de incubación utilizado frecuentemente en la bibliografía y en plataformas comerciales: secado de una gota que contiene al analito de interés sobre el sustrato SERS [39]. Para este caso, se evaluó el efecto del volumen de la gota y la factibilidad de lavar la muestra luego del secado, comparando pNP y pNTP. Los espectros SERS obtenidos se muestran en la Figura 4 (arquitectura 1) y en la Figura 5 (arquitectura 2). Mientras que los resultados del porcentaje de puntos en los que se observa señal se presentan en la Tabla I.

Es importante mencionar que para este tipo de incubación se midió también un blanco correspondiente a un FDM vacío (sin NPs de Au) con la gota del analito. En ningún caso se observó señal, lo que permite asegurar que el fenómeno que se está observando es SERS y no Raman por acumulación de material.

Los resultados presentados indican que es posible observar señal de pNP aunque no presente interacciones específicas ni con la superficie metálica ni con el FDM. Para lograrlo, se necesita un método de incubación por gota, y en comparación con otras sondas afines a la superficie metálica (pNTP), se necesita un mayor volumen de gota. Como era de esperar, se observa señal de pNP de mayor intensidad y en un porcentaje superior de puntos para el sensor que presentó la mayor sensibilidad frente a pNTP: AuNS66d2/TF [24].

En cuanto al porcentaje de puntos en los que se observa señal antes y después del lavado de la gota, no se observa ninguna tendencia para pNP. En algunos casos el número de puntos en los que se observa señal luego del lavado disminuye mientras que en otros se mantiene igual a antes del lavado. En cambio, para el analito pNTP no se observan diferencias antes y después del lavado de la gota. Esto puede indicar que todas las moléculas se unen a la superficie de Au o que únicamente las moléculas unidas covalentemente al Au son las que aportan a la señal.

**Tabla I.** Porcentaje de puntos en los que se observa señal para diferentes analitos bajo las distintas condiciones de medición ensayadas.

muestra	Analito (conc.)	t adq (s)	gota 40 $\mu\text{L}$	+ lavado	gota 60 $\mu\text{L}$	+ lavado
Au20RS@TF	pNTP ( $1 \cdot 10^{-5}$ M)	30	88%	88%	-	-
	pNP ( $1.8 \cdot 10^{-5}$ M)	30	0%	-	63%	67%
AuNS66d2/TF	pNTP ( $1 \cdot 10^{-5}$ M)	10	79%	81%	-	-
		10	28%	-	67%	28%
	pNP ( $1.8 \cdot 10^{-5}$ M)	30	38%	-	-	100%

#### 4. Conclusiones

A partir de diferentes estrategias fue posible detectar analitos que no presentan una interacción específica con las NPs de Au en sistemas compuestos NPs de Au – FDMs de  $\text{TiO}_2$ . El primer método aprovecha la química superficial del FDM para acercar la sonda a la superficie metálica. En particular, fue factible detectar NPA, molécula que presenta un grupo dicarboxílico capaz de complejarse con el  $\text{TiO}_2$ .

Por otro lado, variando el método de incubación fue posible detectar moléculas Raman activas que no presentan interacción específica ni con la superficie metálica ni con el FDM.

Los resultados mostrados representan un primer paso para el desarrollo de sensores SERS útiles en la detección de analitos que no se unen específicamente a la superficie metálica. Continuar en el desarrollo de este tipo de materiales compuestos resultará fundamental para poder ampliar sus posibles aplicaciones.

#### 5. Agradecimientos

Este trabajo fue financiado por ANPCyT (PICT 2012-0111, 2015-0351 y 2017-1133) y CONICET (PIP 00044CO). M. M. Zalduendo agradece a CONICET por su beca doctoral. Las autoras agradecen a la Dra. Halac por el acceso al microscopio Raman.

## Referencias

- [1] M. Fleischmann, P.J. Hendra & A.J. McQuillan, *Chem. Phys. Lett.* **26**, 2 (1974).
- [2] D.L. Jeanmaire & R.P. Van Duyne, *J. Electroanal. Chem. Interfac. Electrochem.* **84**, 1 (1977).
- [3] M.G. Albrecht & J.A. Creighton, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 15 (1977).
- [4] M. Moskovits, *J. Chem. Phys.* **69**, 9 (1978).
- [5] E.C. Le Ru & P.G. Etchegoin, *Principles of Surface-Enhanced Raman Spectroscopy*, Elsevier, Amsterdam, 2009.
- [6] R.A. Halvorson & P.J. Vikesland, *Environm. Sci. Technol.* **44**, 20 (2010).
- [7] J. Zheng & L. He, *Comprehens. Rev. Food Sci. Food Safety* **13**, 3 (2014).
- [8] C. Chen, W. Liu, S. Tian & T. Hong, *Sensors* **19**, 7 (2019).
- [9] L. Fabris, *ChemNanoMat* **2**, 4 (2016).
- [10] Z. Wang, S. Zong, L. Wu, D. Zhu & Y. Cui, *Chem. Rev.* **117**, 12 (2017).
- [11] R.A. Álvarez-Puebla & L.M. Liz-Marzán, *Small* **6**, 5 (2010).
- [12] R.A. Alvarez-Puebla & L.M. Liz-Marzan, *Energy Environm. Sci.* **3**, 8 (2010).
- [13] R.A. Alvarez-Puebla & L.M. Liz-Marzán, *Angew. Chem. Int. Ed.* **51**, 45 (2012).
- [14] G. McNay, D. Eustace, W.E. Smith, K. Faulds & D. Graham, *Appl. Spectrosc.* **65**, 8 (2011).
- [15] S. Schlücker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **53**, 19 (2014).
- [16] W.R. Premasiri, Y. Chen, J. Fore, A. Brodeur & L.D. Ziegler, Chapter 10 - SERS Biomedical Applications: Diagnostics, Forensics, and Metabolomics, en: *Frontiers and Advances in Molecular Spectroscopy*, (J. Laane, Ed.), pp. 327-367, Elsevier, Amsterdam, 2018.
- [17] J. Langer, D. Jimenez de Aberasturi, J. Aizpurua, R.A. Alvarez-Puebla, B. Auguie, J.J. Baumberg, G.C. Bazan, S.E.J. Bell, A. Boisen, A.G. Brolo, J. Choo, D. Cialla-May, V. Deckert, L. Fabris, K. Faulds, F.J. García de Abajo, R. Goodacre, D. Graham, A.J. Haes, C.L. Haynes, C. Huck, T. Itoh, M. Käll, J. Kneipp, N.A. Kotov, H. Kuang, E.C. Le Ru, H.K. Lee, J.-F. Li, X.Y. Ling, S.A. Maier, T. Mayerhöfer, M. Moskovits, K. Murakoshi, J.-M. Nam, S. Nie, Y. Ozaki, I. Pastoriza-Santos, J. Perez-Juste, J. Popp, A. Pucci, S. Reich, B. Ren, G.C. Schatz, T. Shegai, S. Schlücker, L.-L. Tay, K.G. Thomas, Z.-Q. Tian, R.P. Van Duyne, T. Vo-Dinh, Y. Wang, K.A. Willets, C. Xu, H. Xu, Y. Xu, Y.S. Yamamoto, B. Zhao & L.M. Liz-Marzán, *ACS Nano* **14**, 1 (2020).
- [18] J. Kneipp, H. Kneipp & K. Kneipp, *Chem. Soc. Rev.* **37**, 5 (2008).
- [19] E.C. Le Ru & P.G. Etchegoin, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **63**, 1 (2012).
- [20] M. Fan, G.F.S. Andrade & A.G. Brolo, *Anal. Chim. Acta* **693**, 1 (2011).
- [21] L. Ouyang, W. Ren, L. Zhu & J. Irudayaraj, *Rev. Anal. Chem* **36**, 1 (2017).
- [22] V. López-Puente, S. Abalde-Cela, P.C. Angelomé, R.A. Alvarez-Puebla & L.M. Liz-Marzán, *J. Phys. Chem. Lett.* **4**, 16 (2013).
- [23] V. López-Puente, P.C. Angelomé, G.J.A.A. Soler-Illia & L.M. Liz-Marzán, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **7**, 46 (2015).
- [24] M.M. Zalduendo, J. Langer, J.J. Giner-Casares, E.B. Halac, G.J.A.A. Soler-Illia, L.M. Liz-Marzán & P.C. Angelomé, *J. Phys. Chem. C* **122**, 24 (2018).
- [25] P.Y. Steinberg, M.M. Zalduendo, G. Giménez, G.J.A.A. Soler-Illia & P.C. Angelomé, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **21**, 10347 (2019).



- [26] A. Wolosiuk, N.G. Tognalli, E.D. Martínez, M. Granada, M.C. Fuertes, H. Troiani, S.A. Bilmes, A. Fainstein & G.J.A.A. Soler-Illia, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **6**, 7 (2014).
- [27] P. Innocenzi & L. Malfatti, *Chem. Soc. Rev.* **42**, 9 (2013).
- [28] P.C. Angelomé & M.C. Fuertes, Metal Nanoparticles-Mesoporous Oxide Nanocomposite Thin Films, en: *Handbook of Sol-Gel Science and Technology* (L. Klein, M. Aparicio, A. Jitianu (Eds.)), pp. 2507-2533, Springer International Publishing, Cham, 2018.
- [29] P.C. Angelomé & L.M. Liz-Marzán, *J. Sol-Gel Sci. Technol.* **70**, 2 (2014).
- [30] P. Innocenzi & L. Malfatti, *J. Nanopart. Res.* **20**, 6 (2018).
- [31] P. Innocenzi & L. Malfatti, *TrAC, Trends Anal. Chem.* **114**, 233 (2019).
- [32] M.M. Zalduendo, Materiales compuestos basados en films delgados mesoporosos y nanopartículas metálicas: síntesis, caracterización y diseño de sensores ópticos., Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, 2020.
- [33] E.L. Crepaldi, G.J.A.A. Soler-Illia, D. Grosso, F. Cagnol, F. Ribot & C. Sánchez, *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 32 (2003).
- [34] V.M. Sánchez, E.D. Martínez, M.L. Martínez Ricci, H. Troiani & G.J.A.A. Soler-Illia, *J. Phys. Chem. C* **117**, 14 (2013).
- [35] N.G. Bastús, J. Comenge & V. Puentes, *Langmuir* **27**, 17 (2011).
- [36] P.C. Angelomé, I. Pastoriza-Santos, J. Pérez Juste, B. Rodríguez-González, A. Zelcer, G.J.A.A. Soler-Illia & L.M. Liz-Marzán, *Nanoscale* **4**, 931 (2012).
- [37] S. Barbosa, A. Agrawal, L. Rodríguez-Lorenzo, I. Pastoriza-Santos, R.A. Alvarez-Puebla, A. Kornowski, H. Weller & L.M. Liz-Marzán, *Langmuir* **26**, 18 (2010).
- [38] P.C. Angelomé & G.J.A.A. Soler-Illia, *Chem. Mater.* **17**, 2 (2005).
- [39] O. Optics, Ocean Optics User Manual - SERS, 2019.

*Manuscrito recibido el 3 de abril de 2020.*

*Aceptado el 20 de abril de 2020.*

**IV**  
**COMUNICACIONES DE ACADÉMICOS**

## PALADIO: UN METAL NOBLE DE CRECIENTE IMPACTO

*Enrique J. Baran*

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

### Resumen

Se presentan los aspectos más importantes de la química del paladio, comenzando con una breve introducción histórica y con algunos comentarios de los depósitos y reservas mundiales del elemento. A continuación se discute la obtención y las principales propiedades del metal y la de sus compuestos más importantes, incluyendo sus complejos de coordinación y compuestos organometálicos. Luego se analizan sus aplicaciones y usos más importantes, incluyendo sus aleaciones, su reciente interés médico-farmacológico, y enfatizando especialmente su utilización en sistemas catalíticos.

*Palabras clave:* Paladio; descubrimiento; depósitos naturales; obtención y propiedades del metal; compuestos más importantes; complejos de coordinación del paladio; usos y aplicaciones.

### Abstract

**Palladium: A noble metal with increasing impact.** The most important aspects of the chemistry of palladium are presented, beginning with a brief historical introduction and with some comments on the deposits and worldwide reserves of the element. Also, the isolation and principal properties of the metal and of its most important compounds, including coordination complexes and organometallic compounds are discussed. Finally, the applications and most important uses of the element, including its alloys and its recent pharmacological-medical interest are analyzed, with particular emphasis on its applications in catalytic systems.

*Key words:* Palladium; discovery; natural deposits; isolation and properties of the metal; most important compounds; coordination compounds of palladium; uses and applications.

### Introducción

Durante las últimas semanas hemos leído reiteradamente noticias periodísticas en las que se remarca y analiza el continuado ascenso del precio

internacional del paladio el que, incluso ha igualado, y en algunos días, superado el valor del oro (ver p. ej. [1]). Esta situación parece estar relacionada con diversos hechos concurrentes tales como un creciente aumento de su demanda por parte de la industria automotriz a nivel internacional, un marcado incremento de compra del metal por parte de China y las tensiones comerciales entre este último país y los EEUU de NA. A ellos hay que sumar, sin duda, compras especulativas y ante todo, una oferta relativamente limitada del metal lo que ocasiona rápidos e imprevistos movimientos de su precio [1].

Esta situación ha comenzado a centrar la atención hacia este relativamente poco conocido elemento metálico y por este motivo, pareció oportuno elaborar este artículo para ayudar a conocer un poco mejor sus propiedades, usos y aplicaciones.

Como acabamos de mencionar, la producción mundial de paladio es relativamente pequeña, alcanzando en 2017 sólo las 210 toneladas, siendo los principales productores Rusia, Sudáfrica y Canadá [2]. Y, con respecto a 2016, el precio del elemento mostró un aumento del 39% [2] el que se ha ido incrementando claramente también durante 2018.

## **1. Aspectos generales de la Química del paladio**

### **1.1. Datos básicos**

El paladio es un metal de la segunda serie de transición, ubicado en el grupo 10 de la Tabla Periódica de los Elementos, formando parte de los llamados *elementos del grupo del platino* (junto al rutenio, rodio, osmio, iridio y platino). Su número atómico es  $Z = 46$  y su estructura electrónica  $[\text{Kr}]4d^{10}5s^0$ . Posee seis isótopos estables ( $^{102}\text{Pd}$ ,  $^{104}\text{Pd}$ ,  $^{105}\text{Pd}$ ,  $^{106}\text{Pd}$ ,  $^{108}\text{Pd}$  y  $^{110}\text{Pd}$ ) [3]. Su peso atómico es de 106,42. Su radio metálico (coordinación 12) es de 1,37 Å y su densidad es 11,99 g/cm<sup>3</sup>; su punto de fusión es de 1552 °C y el de ebullición 2940 °C [4]. Su estructura cristalina es la de un empaquetamiento cúbico compacto [5].

### **1.2. Breve historia de su descubrimiento**

El paladio fue descubierto por el médico y químico inglés William Hyde Wollaston. Nacido en East-Dereham, Norfolk, el 6 de agosto de 1766 como hijo del clérigo Francis Wollaston y su esposa Althea Hyde. Compartió su infancia con catorce hermanos y recibió su primera educación en el Charterhouse School, pasando posteriormente a Cambridge donde se recibió de médico a los 27 años de edad. Si bien se dedicó a la práctica de la medicina unos pocos años, ya en 1800 se instaló en Londres con la firme idea de dedicarse solamente a realizar estudios e investigaciones en las ciencias naturales, especialmente en el campo de la química [6]. Ya en ese momento comenzó a trabajar bastante continuamente con el platino y descubrió que cuando la esponja de platino era comprimida fuertemente, el metal se tornaba maleable y permitía trabajar fácilmente con el mismo.

Gradualmente fue mejorando este proceso, siendo la única persona en Inglaterra capaz de lograr platino metálico con esas características. Mantuvo en secreto el proceso hasta su muerte y amasó una considerable fortuna con su uso [6].

En esta área de trabajos, también continuó explorando otras propiedades físicas y químicas del platino hasta que finalmente entre 1803 y 1804 descubrió la presencia de dos nuevos elementos usualmente asociados con el mismo. Disolviendo el platino metálico en agua regia y luego de evaporar el exceso de ácido, y al agregar gota a gota una solución de cianuro mercúrico, aparecía un precipitado de color amarillo. Al calentar este precipitado con una mezcla de bórax y azufre, obtuvo un pequeño régulo de un nuevo metal al que llamó paladio, en honor al recientemente descubierto asteroide *Pallas* [6].

En otra serie de experimentos Wollaston disolvió platino metálico en agua regia y luego de neutralizar el exceso de acidez con soda cáustica agregó  $\text{NH}_4\text{Cl}$  para precipitar el platino como  $(\text{NH}_4)_2\text{PtCl}_6$  y cianuro de mercurio para lograr la precipitación del paladio en forma de cianuro de paladio(II). Luego de filtrar ese precipitado, descompuso el exceso de cianuro de mercurio por agregado de  $\text{HCl}$  y llevó todo a sequedad. Lavando esos residuos con alcohol, logró la disolución total de los mismos, excepto de una pequeña fracción de un polvo de color rojo al que, debido precisamente a ese bello color, Wollaston denominó rhodio. Posteriormente encontró que se trataba de un cloruro doble de sodio y el nuevo metal (posiblemente  $\text{Na}_3[\text{RhCl}_6]$ ), a partir del cual y por reducción en una corriente de  $\text{H}_2$ , un poco más adelante pudo obtener el metal puro [6].

Aparte de estas importantes contribuciones a la Química, Wollaston también incursionó con éxito en varios otros campos de la Ciencia, tales como la óptica y la astronomía o la electricidad y algunos aspectos de la biología y la bioquímica. Ya en 1793 había sido incorporado a la Royal Society de Londres, en la que también trabajó incansablemente y en forma continuada, habiendo sido su Secretario entre 1804 y 1816 y luego de ser brevemente Presidente (1820) fue Vice-Presidente entre 1820 y 1828, hasta su muerte acaecida el 22 de diciembre de ese año. Asimismo, en 1813 fue incorporado como miembro a la Real Academia de Ciencias de Suecia y en 1822 como Miembro externo a la American Academy of Arts and Sciences.

### 1.3. El paladio en la Naturaleza

En la corteza terrestre, el paladio es el 67° elemento en abundancia (0,0000015% p/p), siendo además el más abundante de todos los elementos del grupo del platino [4], con los cuales se encuentra habitualmente asociado y los que en su conjunto representan alrededor del  $2 \times 10^{-6}$  % de la litosfera [4,7].

Usualmente el paladio y los otros elementos del grupo se encuentran en forma nativa. Asimismo, en varios depósitos minerales existen sulfuros de

cobre o níquel que suelen contener pequeñas cantidades de elementos del grupo del platino. Uno de los pocos minerales conocidos conteniendo paladio es la braggita, un sulfuro complejo de níquel, platino y paladio [7,8].

La información sobre la existencia del paladio y los otros elementos del grupo en las aguas de mar continúa siendo relativamente escasa. En un estudio analítico del año 1983 se ha reportado una concentración de paladio de  $2,2 \pm 1,2 \times 10^{-10}$  g/L en aguas costeras del océano Pacífico [9].

La producción de paladio está claramente asociada con la de los otros elementos del grupo del platino y, en algunos casos, con el procesamiento de ciertos sulfuros. Como ya se mencionara, durante 2017 la producción mundial del metal alcanzó un poco más de 200 toneladas y en la Tabla I se muestra la producción aportada por los diferentes países productores [2].

**Tabla I.** Producción mundial de paladio (Kg) en 2017 (tomado de [2])

<b>País</b>	<b>Producción</b>
Rusia	81.000
Sudáfrica	78.000
Canadá	19.000
Estados Unidos de N.A.	13.000
Zimbawe	12.000
Otros países	8.400
<b>T O T A L</b>	<b>210.000</b>

Las reservas mundiales estimadas de todos los elementos del grupo del platino, son del orden de las 69.000 toneladas, siendo Sudáfrica el país que potencialmente presenta las mayores reservas de estos elementos (unas 63.000 toneladas) [2].

En nuestro país prácticamente no existen reportes de la existencia de paladio. Sólo existe información relativamente antigua del hallazgo de platino en arenas de la costa de Tierra del Fuego (El Páramo y cabo San Sebastián). El componente principal, Pt, aparece asociado en esas arenas con Ir, Rh, Pd, Au y Cu [10]. Muy recientemente se ha reportado también el hallazgo de un depósito de platino, asociado con paladio y cantidades menores de oro y cobre, en la sierra de Ancasti, en el sur catamarqueño [11].

## **1.4. Paladio metálico y sus compuestos inorgánicos simples**

### **1.4.1. Paladio metálico**

La obtención de paladio metálico, al igual que la del resto de los elementos de su grupo, es relativamente compleja dada su escasa abundancia en los minerales que lo contienen (unos pocos gramos por tonelada de mineral). Aparte del procesamiento directo de minerales, otras fuentes habituales para su

obtención son los barras anódicos que quedan luego del refinamiento electrolítico de níquel o cobre y los residuos no volátiles que quedan depositados luego de la volatilización de  $\text{Ni}(\text{CO})_4$  durante el proceso de Mond, de refinación de níquel.

Los procesos finales de extracción de paladio generalmente se inician con un ataque de la mezcla de metales nobles con agua regia (una mezcla fuertemente corrosiva, oxidante-complejante, constituida por tres partes de  $\text{HCl}$  y una parte de  $\text{HNO}_3$ ), proceso en el que el  $\text{Au}$ , el  $\text{Pt}$  y el  $\text{Pd}$  se disuelven en forma de cloro-complejos, mientras que los restantes metales ( $\text{Ru}$ ,  $\text{Rh}$ ,  $\text{Ir}$  y  $\text{Ag}$ ) quedan como cloruros insolubles. Los cloro-complejos generados en esta primera etapa son tratados con una solución de sulfato ferroso, que produce la precipitación del  $\text{Au}$ , mientras que el  $\text{Pd}$  y el  $\text{Pt}$  permanecen en la solución. Un posterior agregado de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  genera la precipitación de  $(\text{NH}_4)_2\text{PtCl}_6$  mientras que el  $\text{Pd}$  permanece soluble y es finalmente precipitado como  $\text{Pd}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$  por sucesivos agregados de amoníaco y ácido clorhídrico a la solución [7]. El calentamiento de este complejo, a temperaturas moderadas, produce su descomposición generando paladio metálico en forma esponjosa o de polvo [4,7].

Un aspecto interesante de su comportamiento químico es que el paladio, a diferencia de los otros metales de su grupo, se disuelve muy fácilmente en ácido nítrico, generando  $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$  [7].

#### 1.4.2. Óxidos, haluros y sulfuros de paladio

El único óxido conocido del elemento es el  $\text{PdO}$ , que se presenta como polvo negro y puede ser obtenido por calentamiento del metal en corriente de  $\text{O}_2$  y es estable hasta alrededor de los  $900\text{ }^\circ\text{C}$ . Existe también un óxido hidratado, de composición  $\text{PdO}\cdot n\text{H}_2\text{O}$  que se produce en forma de precipitado gelatinoso de color amarillo al tratar una solución de  $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$  con álcali y que no puede ser deshidratado totalmente sin pérdida de oxígeno [4].

En cuanto a los haluros, se conocen los cuatro dihaluros de tipo  $\text{PdX}_2$  de los cuales el más fácil de obtener es el  $\text{PdCl}_2$  que puede ser preparado por reacción directa entre los elementos, calentando el metal en una corriente de cloro. Por su parte, el  $\text{PdBr}_2$  puede obtenerse de manera similar, pero trabajando a temperaturas algo más elevadas. El tratamiento de  $\text{PdCl}_2$  con una solución acuosa de yoduro permite la obtención de  $\text{PdI}_2$ . El dihaluro más difícil de preparar es el  $\text{PdF}_2$  que solo puede ser obtenido calentando el complejo  $\text{Pd}^{\text{II}}[\text{Pd}^{\text{IV}}\text{F}_6]$  a reflujo en  $\text{SeF}_4$  [4,7].

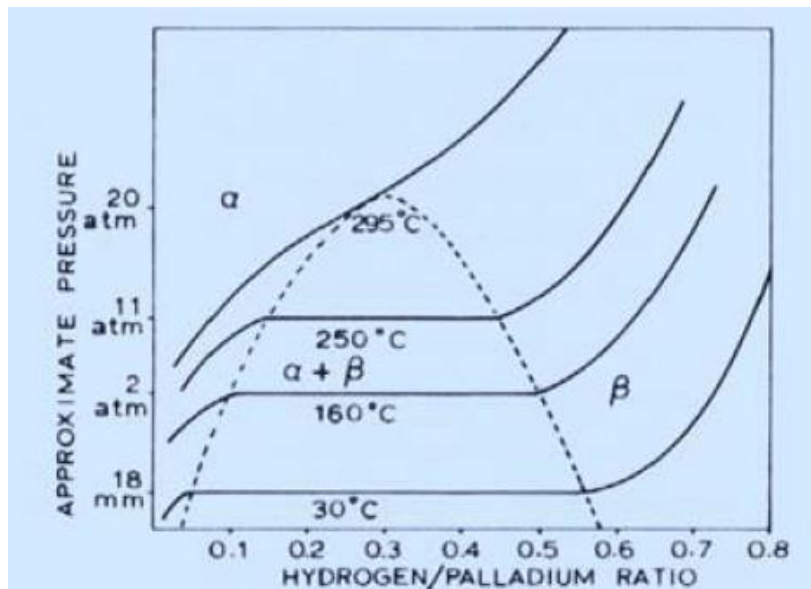
Además de estos cuatro dihaluros el paladio forma también  $\text{PdF}_4$ , de color rojo-ladrillo, que se obtiene tratando  $\text{PdCl}_2$  con  $\text{BrF}_3/\text{F}_2$  a presión [7].

En cuanto a los sulfuros, el más fácil de preparar es el  $\text{PdS}$  que se obtiene haciendo burbujear  $\text{SH}_2$  sobre una solución acuosa de alguna sal de  $\text{Pd}(\text{II})$ .

El calentamiento de este sulfuro con un exceso de azufre elemental permite la obtención de PdS<sub>2</sub> [4].

### 1.4.3. El sistema Pd/H<sub>2</sub>

La absorción de hidrógeno molecular por el paladio metálico ha constituido siempre un tema de considerable interés teórico y práctico ya desde 1866, año en que Thomas Graham (1805-1869) reportó por primera vez este fenómeno [4,12,13]. El paladio puede absorber hasta 935 veces su propio volumen en H<sub>2</sub>. El gas vuelve a ser liberado por calentamiento.



**Fig.1.** Isoterma presión/concentración del sistema Pd/H<sub>2</sub>. La región bifásica (en la cual coexisten las fases α y β) está ubicada entre líneas de puntos (adaptada de [12]).

A medida que se absorbe hidrógeno decae la conductividad metálica, hasta que el material se torna semiconductor a una composición de alrededor de PdH<sub>0.5</sub>. Por otra parte, el Pd no pierde su ductilidad hasta que haya absorbido un gran volumen de H<sub>2</sub>. Inicialmente, el H<sub>2</sub> es quimioabsorbido sobre la superficie del metal, pero con el aumento de presión comienza a ocupar el interior de la red metálica, formándose los así llamados hidruro-α e hidruro-β (ver Fig. 1). La estructura básica de la red cristalina no es alterada pero, mientras la fase-α produce sólo una ligera expansión, la fase-β causa una expansión de hasta el 10% en volumen.

La naturaleza precisa de la interacción Pd-H<sub>2</sub> está todavía poco clara pero el hidrógeno tiene una elevada movilidad dentro de la red cristalina,



difundiendo rápidamente a través del metal. De todas formas, este proceso de absorción es altamente específico para  $H_2$  y  $D_2$  y no ocurre con otros gases, incluido el He [4]. Este hecho se puede aprovechar en la práctica para lograr la separación del  $H_2$  presente en mezclas con otros gases. En estos procesos trata de evitarse la formación de la fase- $\beta$ , para evitar distorsiones importantes que puedan dañar las membranas de paladio. Para ello, habitualmente se trabaja a temperaturas superiores a los 300 °C (ver Fig. 1) y también suele utilizarse una aleación de Pd/Ag, conteniendo hasta 20% de Ag que permite aumentar la permeabilidad del Pd al hidrógeno [4,12]. También algunas aleaciones de Pd con metales lantánidos han sido investigadas a esos mismos efectos [12].

Otro aspecto muy interesante y llamativo de este sistema es que en el mismo ha sido posible observar el fenómeno de superconductividad. Para la relación H/Pd de 0.8 se determinó un valor de  $T_c = 1$  K, el que aumenta a  $T_c = 4$  K para la relación H/Pd  $\approx 0.9$ . Estudiando el comportamiento de aleaciones de Pd/Cu y Pd/Au se encontraron valores aun más elevados del orden de  $T_c = 17$  K. Por otro lado, estudios en el sistema Pd/D, mostraron algunos resultados inesperados (p. ej. efecto isotópico anómalo) que todavía no pudieron ser interpretados adecuadamente [14].

#### 1.4.4. Compuestos de coordinación del paladio

Entre los compuestos de coordinación, seguramente los más conocidos y habitualmente utilizados son los de Pd(II). Estos son todos diamagnéticos (estructura electrónica  $4d^8$ ) y habitualmente presentan la estructura cuadrado-planar. Los complejos  $PdX_4^{2-}$  con  $X = Cl, Br, I, CN^-$  o  $SCN^-$  se preparan fácilmente y pueden ser cristalizados, por ejemplo, en forma de sus sales de amonio o de cationes alcalinos [4,7]. También se conoce el halocomplejo  $[PdCl_4]^{2-}$  que suele ser el material de partida para la síntesis de otros complejos de Pd(II) por sustitución gradual de ligandos cloruro. Asimismo, complejos de Pd(II) con amoníaco y aminas, de tipo  $[PdL_4]^{2+}$  o  $[PdL_2X_2]$  son bastante comunes y abundantes [4]. Otro compuesto importante con este mismo estado de oxidación es el acetato, que se obtiene fácilmente tratando el metal con ácido acético, en presencia de  $HNO_3$  concentrado. El mismo, es un reactivo frecuentemente utilizado en síntesis orgánica [15].

El halocomplejo  $[PdCl_6]^{2-}$  es probablemente la especie mejor conocida entre los complejos de Pd(IV) y se forma cuando el metal es disuelto en agua regia. También se conocen los complejos análogos  $[PdF_6]^{2-}$  y  $[PdBr_6]^{2-}$  que son, empero, muchos más inestables y reactivos que el cloro-complejo [4].

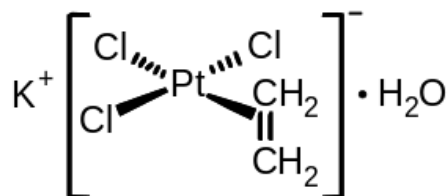
El complejo  $K_4[Pd(CN)_4]$ , que contiene formalmente Pd(0) se obtiene por reducción del  $K_2[Pd(CN)_4]$  con potasio en amoníaco líquido [7]. Otro complejo importante de Pd(0), y muy usado en el campo de la catálisis, es el tetraquis(tetrafenilfosfina)paladio(0), usualmente escrito como  $[Pd(PPh_3)_4]$ . Se

puede obtener tratando  $\text{PdCl}_2$  con un exceso de la fosfina en presencia de un reductor (p. ej. hidracina).

### 1.5. Compuestos organometálicos de paladio

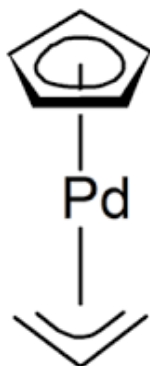
La química de los compuestos organometálicos del paladio muestra algunos aspectos interesantes en comparación con la de otros metales de transición, comenzando por hecho de que este elemento no forma carbonilos binarios estables, propiedad que también ha sido observada en el caso del platino, aunque se conocen complejos de CO y un segundo ligando, como por ejemplo  $\text{Pd}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$  [4,15,16]. Por otra parte, mientras que el Pt forma una diversidad de aniones carbonilato polinucleares, el Pd no forma este tipo de compuestos [4].

El paladio forma complejos- $\pi$  relativamente estables con olefinas. Entre ellos es interesante de mencionar, que se conoce el análogo con paladio, de la bien conocida “sal de Zeise” (Fig. 2), uno de los complejos clásicos de platino de este tipo [15]. Asimismo, se han preparado una gran variedad de complejos similares con otros alquenos [4].



**Fig.2.** Estructura esquemática de la llamada “sal de Zeise”.

Por otra parte, ni el paladio ni el platino forman metallocenos con el ciclopentadienilo, generando únicamente complejos monociclopentadienilo [4] del tipo mostrado en la Figura 3.



**Fig.3.** Ejemplo de un monociclopentadienilo de paladio.

Un aspecto particularmente interesante de la química organometálica del paladio es la facilidad con la que forma complejos- $\eta^3$  con radicales alilo. Complejos de este tipo, como el mostrado en la Fig. 4, del cual también se conocen los análogos con Br y I en lugar del Cl, son particularmente estables. Asimismo, el segundo ligando mostrado en la Fig. 3, representa también un residuo alílico de este tipo.

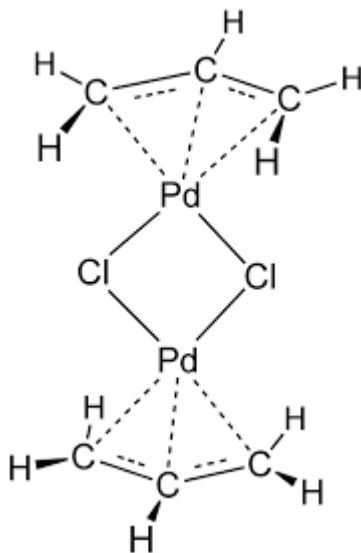


Fig. 4. Ejemplo de complejo- $\eta^3$  de paladio.

## 2. Aplicaciones y usos del paladio

Tanto el paladio metálico como muchos de sus compuestos han encontrado importantes y variadas aplicaciones en diversos campos de la ciencia y la tecnología moderna y en las siguientes secciones de este artículo analizaremos brevemente las más importantes, enfatizando aquellas que hacen del paladio un elemento que está adquiriendo creciente importancia e impacto práctico.

### 2.1. Aleaciones de paladio y sus aplicaciones

Las aleaciones basadas en paladio o conteniendo paladio han encontrado múltiples usos y aplicaciones que van desde su utilización en la catálisis industrial o automotriz, hasta sus aplicaciones en odontología o medicina, o en el campo de la electrónica y la joyería.

La estructura cúbica compacta del paladio metálico facilita sus posibilidades de aleación con varios metales de interés que adoptan ese mismo

tipo de empaquetamiento (Cu, Ag, Au). Con estos tres metales el Pd forma soluciones sólidas de sustitución en todo el rango de concentraciones.

En la práctica médica las aleaciones conteniendo paladio fueron utilizadas inicialmente en el campo de la odontología y más recientemente su uso se ha extendido también a otras áreas tales como el diseño de stents vasculares [17].

Los metales preciosos tienen una larga historia de aplicación en odontología y representan uno de los grupos mayoritarios en los tratamientos orales, junto a los materiales cerámicos y a los polímeros. Muchos de estos metales usualmente se emplean en forma de aleaciones y deben mostrar biocompatibilidad, conjuntamente con adecuadas propiedades físicas y mecánicas, para su utilización *in vivo* [18]. Aunque estas aleaciones tienen una gran variedad de aplicaciones odontológicas su uso más común es para la restauración indirecta de dientes o construcción de coronas o puentes [18]. Y con el correr del tiempo han sido muy variadas, en tipo y composición, las aleaciones utilizadas para esto fines, siendo los metales más utilizados Au, Pt, Pd y Ag. A estos se agregan muchas veces cantidades menores de otros metales (Zn, Ga, In, Sn) [17-19].

En el caso del paladio, y en la actualidad, se lo utiliza en dos formas en aleaciones dentales: como constituyente minoritario (aleaciones conteniendo Pd, usualmente entre un 5 y un 40%) o como constituyente mayoritario (aleaciones basadas en Pd) [17]. En la Tabla II, se muestran algunas de las composiciones más habitualmente empleadas y algunas de sus características salientes [17]. Hay que hacer notar que en esta Tabla el “tipo” de aleación representa una clase mayor, existiendo una gran cantidad de variaciones en cada clase. En muchos casos estas aleaciones también contienen componentes metálicos minoritarios ( $\leq 1\%$  peso), los cuales no han sido incluidos en la Tabla.

Todas las investigaciones realizadas hasta ahora han mostrado algunos aspectos muy interesantes y positivos de las aleaciones conteniendo paladio para estas aplicaciones, entre otras:

- Como componente minoritario de una aleación el Pd genera resistencia mecánica, dureza y resistencia a la corrosión.
- También las aleaciones basadas en Pd han mostrado una excelente resistencia y dureza mecánicas y buenos módulos de elasticidad.
- Las velocidades de corrosión de aleaciones conteniendo Pd son mucho más bajas que las de otros metales y otras aleaciones.

Estos hechos y algunos otros, han ayudado a un rápido crecimiento y al continuado desarrollo de este tipo de aleaciones durante años recientes [17].

**Tabla II.** Composición y propiedades de algunas aleaciones dentales comunes conteniendo paladio [17].

<b>Aleaciones conteniendo paladio</b>				
Tipo	Composición	$\delta(\text{g/cm}^3)$	color	T-fus.(°C) *
Au-Cu-Ag-Pd	Au 71; Cu/Ag 9; Pd 2; Pt 2; Zn 1.5	15,1	amarillo	885-920
Au-Pt-Pd	Au 83; Pt; 9; Pd 5; In 3	18,3	amarillo	1100-1210
Au-Pd(Ag)	Au 52; Pd 31; In 9; Ag 5	14.6	blanco	1160-1260
Ag-Pd	Au 3; Pd 23; Ag 65; Cu 6.5; In 2	10,7	blanco	990-1045
<b>Aleaciones basadas en paladio</b>				
Pd-Cu-Ga	Pd 79; Cu 7; Ga 6; Sn 2; Au 2	11,4	blanco	1145-1270
Pd-Ag(Au)-Ga	Pd 75; Ag 6; Au 6; Ga 6; In 6	11,6	blanco	1150-1320
Pd-Ag	Pd 58; Ag 32; In 6; Ga 2	11,2	blanco	1140-1260
Pd-Ag-Sn	Pd 62; Ag 25; Sn 10; In 2; Zn 2	11,3	blanco	1185-1230

\*) se refiere al rango de puntos de fusión observado para cada una de estas clases de aleación.

Aleaciones basadas en platino, esencialmente las de Pt/Ir se vienen utilizando desde hace más de 40 años en tratamientos invasivos mínimos de problemas coronarios, tales como angioplastias y stents, en los que la estabilidad físico-química de los materiales y su visibilidad bajo radiación X resulta crucial [17, 20]. A partir de los comienzos del siglo XXI se ha intensificado también la utilización de Pd y de aleaciones basadas en este metal, para algunas de estas mismas aplicaciones médicas. Además de su uso en la construcción de stents, estos materiales han comenzado a utilizarse también en marcapasos, y otros dispositivos para el control del ritmo cardíaco, en desfibriladores implantables, en dispositivos de neuromodulación, en implantes cocleares y en la fabricación de hilos guía para catéteres [20].

Numerosos estudios han demostrado una excelente biocompatibilidad del paladio, tanto en tejidos blandos como en huesos, presentando además una remarcable inercia química. Por otro lado, tiene prácticamente las mismas características físicas y mecánicas que el Pt pero presenta una densidad mucho menor que éste, por lo que en algunas aplicaciones se prefiere utilizar Pd en lugar de Pt [20].

Más recientemente el Pd y otros metales del grupo del platino han comenzado a utilizarse también en implantes óseos, especialmente de rodillas [20].

Otra aplicación ya bien establecida y ampliamente difundida del paladio y sus aleaciones es su utilización en joyería y relojería. En particular, el bien conocido “oro blanco”, cuya forma probablemente mejor conocida es el llamado Pd-950, es una aleación de Au/Pd muy utilizada a nivel mundial en esas aplicaciones. En años recientes se han ensayado numerosas variaciones en torno a estas aleaciones, algunas con resultados muy promisorios, tales como las obtenidas en el sistema Pd/Al/Ru [21].

Otra aplicación del paladio y sus aleaciones es en el área de la industria electrónica, esencialmente en la construcción de capacitores cerámicos multicapa, sistemas en los que se utilizan Pd o aleaciones de Pd/Ag como electrodos. La producción de estos capacitores ha ido creciendo constantemente, y en forma acelerada, durante la última década, debido a su utilización en computadoras y diversos otros sistemas electrónicos [22]. Asimismo, en este mismo campo el Pd sigue siendo utilizado intensivamente en el revestimiento (“plating”) de componentes electrónicos y aplicaciones similares [22].

## 2.2. Paladio en farmacología y medicina

El descubrimiento de la fuerte actividad antitumoral del *cis*-Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, el llamado *cis*-platino, generó rápidos y continuados estudios en busca de esa misma actividad por parte de otros complejos metálicos análogos [23, 24]. Uno de los candidatos obvios a ser investigados en este contexto fue, indudablemente el paladio, ya que es un metal análogo al platino y tiene, al igual que este, la posibilidad de generar una amplia gama de complejos cuadrado planares de configuración electrónica d<sup>8</sup>. Así, muchos complejos bien caracterizados de Pt(II) tienen también sus análogos de Pd(II) aunque se vio rápidamente que todos ellos presentan escasa o nula actividad biológica [23,25].

Los complejos de Pd(II) difieren de sus análogos de Pt(II) en diversos aspectos. En primer lugar, exhiben una mayor propensión al intercambio de ligandos, este es del orden de 10<sup>5</sup> mayor que para el Pt(II). Este hecho produce una rápida hidrólisis de los complejos de Pd(II). Esta disociación genera especies muy activas que interaccionan fácilmente con especies donoras presentes en el flujo sanguíneo y en los entornos celulares, inhibiendo la posible llegada de la droga al sitio de ataque. Esto es, mientras los complejos de Pt(II) pueden ser terapéuticamente activos, los análogos de paladio no sólo son inactivos, sino pueden llegar a ser tóxicos debido a su fuerte reactividad [26].

No obstante, nunca se dejó de investigar la posibilidad de generar complejos de paladio con actividad antitumoral. Y, durante los últimos quince años, ya ha habido numerosos resultados muy relevantes y de notable interés.

Inicialmente, se determinó que una manera de generar complejos de mayor estabilidad era mediante la utilización de ligandos relativamente voluminosos que coordinaran fuertemente (p. ej. mediante donores nitrogenados), acoplados a la selección de grupos salientes algo lábiles, para asegurar que *in vivo* la integridad estructural del complejo se mantuviera por un tiempo suficientemente largo como para alcanzar algún tipo de actividad terapéutica [26].

Las drogas de Pd(II) con actividad antitumoral reconocida generalmente están dominadas por complejos derivados de ligandos sufurados como las tiosemicarbazonas y los tiocarbamatos, junto a bases nitrogenadas heterocíclicas (piridinas, dipiridilo, terpiridina, o-fenantrolina, quinolinas, sacarina y derivados, etc.). También existen ejemplos de complejos polinucleares de paladio, derivados de poliaminas [26]. Por otra parte, el Pd(II) suele formar más fácilmente complejos *trans*- que el platino, con ligandos análogos [26,27], sin embargo algunos de esos complejos *trans* han demostrado también poseer interesante actividad biológica [27].

Actualmente se conocen ya complejos de paladio que tienen potente actividad citotóxica frente a tumores de pulmón, de mama, de próstata, de ovario o colorectales. Y, en varios casos, estos complejos han mostrado poseer una mayor actividad que los análogos de platino [26, 27]. Todos estos resultados sugieren que la investigación de complejos de paladio con fines terapéuticos merece seguir siendo continuada en forma activa. De hecho, esta situación parece estarse dando, ya que el Pd es actualmente el quinto metal más explorado en busca de actividad antitumoral, luego del Pt, Cu, Au y Ru [27].

En lo que hace a la aplicación de radioisótopos de Pd en Medicina Nuclear, si bien hace ya más de un cuarto de siglo se había propuesto la posible utilización de  $^{109}\text{Pd}$  en sinovoterapias [28], la misma parece no haber alcanzado mayor difusión y una revisión de los radionúclidos actualmente empleados con fines médicos muestra que en el caso del paladio el único núclido que ha alcanzado una cierta difusión es el  $^{103}\text{Pd}$ .

El  $^{103}\text{Pd}$  decae por captura K con un  $t_{1/2}$  del orden de los 17 días [3, 29] y presenta tres grupos de radiaciones  $\gamma$  (0,040, 0,357 y 0,497 MeV) [29]. Se ha propuesto su utilización para generar implantes permanentes del mismo (las llamadas braquiterapias) en tejido mamario afectado de cáncer. De esta manera, se lograría concentrar la radiación en el o los puntos de interés y se evita la usual radioterapia de pecho completo y los resultados parecerían ser muy promisorios [30]. Un tratamiento similar había sido ensayado con éxito años antes en el tratamiento de cáncer de páncreas [31].

Estas braquiterapias han sido también muy exitosas en el tratamiento de cánceres de próstata [32] y la técnica ha comenzado a difundirse rápidamente a nivel mundial existiendo, incluso, empresas comerciales que ya ofrecen a la

venta soluciones de  $^{103}\text{PdCl}_2$  a partir de las cuales se pueden preparar las llamadas “semillas” para el implante del  $^{103}\text{Pd}$  [33]

### 2.3. Paladio en catálisis

El paladio metálico y varias de sus aleaciones y compuestos constituyen, indudablemente, ejemplos importantes de sistemas catalíticos de amplia utilización en muy variados procesos y aplicaciones. Estos incluyen algunos importantes procesos industriales, como reacciones de síntesis a escala de laboratorio, así como una creciente y continuada utilización por parte de la industria automotriz, responsable en parte, como se mencionara en la introducción, del creciente interés por este metal.

En algunos procesos industriales, tales como las reacciones de hidrogenación el paladio ocupa un rol central. En este caso, el metal generalmente se deposita desde solución en forma de un polvo muy fino sobre un soporte, usualmente un material granular y poroso (p. ej. carbón activado, alúmina, sílice, carbonato de calcio). En muchos casos, estos sistemas son modificados empíricamente, involucrando algún tipo de “veneno”, de manera de regular y llevar la reacción hasta un cierto estado de reducción o no afectar a un determinado grupo funcional.

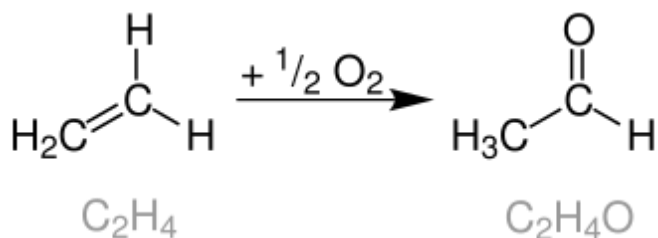
Estos procesos de hidrogenación catalizados heterogéneamente por Pd permiten por ejemplo reducir alquinos a alquenos o ambos a alcanos, así como reducir un aldehído a alcohol primario o un grupo nitro a amina, etc. Un tipo peculiar de reacción de hidrogenación será discutido detalladamente en la Secc. 2.3.1.5. Por otra parte, el Pd puede participar también de reacciones de oxidación como la discutida en la Sección siguiente. Un grupo muy importante de reacciones de gran interés práctico, catalizadas por Pd son las llamadas reacciones de acoplamiento, que llevan a la formación de enlaces C-C-, C-O, C-N y C-S y serán analizadas con algún detalle en las Secciones 2.3.1.1. a 2.3.1.4.

#### 2.3.1. Catalizadores de paladio en procesos industriales

##### 2.3.1.1. El proceso Wacker

El proceso Wacker llamado a veces también Hoechst-Wacker, consiste en la oxidación de etileno a acetaldehído, en presencia de  $\text{PdCl}_2$  como catalizador. Este proceso de catálisis homogénea, involucrando un compuesto de Pd como catalizador, fue una de las primeras reacciones de este tipo utilizadas en escala industrial [16]. Asimismo, estos trabajos fueron fuente de inspiración para diversos descubrimientos importantes en el campo de la Química Orgánica del siglo XX, que culminaron con el otorgamiento del Premio Nobel de Química de 2010 (ver secc. siguiente) [34].

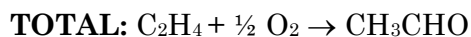
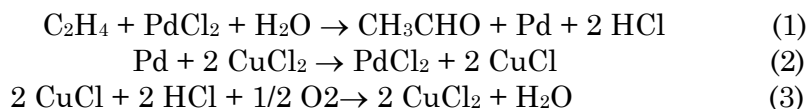




**Fig.5.** Esquema general del proceso Wacker.

La mezcla de  $\text{C}_2\text{H}_4$  y  $\text{O}_2$  se hace pasar a través de una torre de reacción, trabajando a temperaturas ligeramente por encima de los  $100\text{ }^\circ\text{C}$  y a presiones que pueden variar entre 400 y 1000 kPa, según el sistema operativo utilizado.

El catalizador consiste en una solución acuosa de  $\text{PdCl}_2$  y  $\text{CuCl}_2$  y el ciclo catalítico puede ser descrito en forma sencilla como sigue [16]:

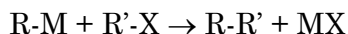


O sea, la reacción solo consume el alqueno y oxígeno.

### 2.3.1.2. Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio

En Química Orgánica, una reacción de acoplamiento es una reacción en la que dos fragmentos de hidrocarburo se unen para generar un nuevo enlace químico para formar una sola molécula, con participación de un catalizador. Constituyen un tipo de reacciones muy importantes en síntesis orgánica pues permiten crear enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo. Se llaman acoplamientos cruzados a las reacciones que ocurren entre dos compuestos diferentes y homo acoplamientos, cuando la reacción ocurre entre dos moléculas iguales.

Un ejemplo típico de este tipo de reacciones es un compuesto organometálico del tipo  $\text{R-M}$ , que reacciona con un haluro orgánico del tipo  $\text{R'-X}$  para generar un nuevo enlace  $\text{C-C}$ , dando el producto  $\text{R-R'}$ :



El Pd es el catalizador más utilizado en este tipo de reacciones de acoplamiento, muchas veces en forma de su complejo tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0), aunque a veces se utiliza también cobre o níquel. Precisamente, por sus trabajos en este campo y por la utilización de complejos de Pd como catalizadores, el Premio Nobel de Química del año 2010 fue otorgado conjuntamente a Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi y Akira Suzuki. Estos tres investigadores ensayaron, en forma independiente, diferente tipo de reacciones de acoplamiento cruzado.

La reacción de Heck (a veces llamada también de Mizoroki-Heck) es la reacción entre un haluro insaturado (o un triflato) con un alqueno, en presencia de una base y un catalizador de Pd para producir un alqueno sustituido (ver Fig. 6). Inicialmente, Heck utilizó acetato de paladio como catalizador, aunque los posteriores estudios mecanísticos de la reacción mostraron que la especie activa es Pd<sup>0</sup>, que se genera *in situ* durante el proceso de síntesis [34].

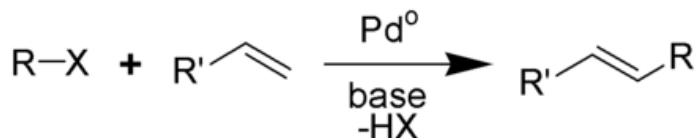


Fig. 6. Reacción de Heck.

En la reacción de acoplamiento de Negishi se hace reaccionar un haluro (o triflato) orgánico con un compuesto organometálico de zinc, para formar un nuevo enlace C-C. También en este caso se utiliza como catalizador paladio, aunque algunas veces también se han utilizado complejos de níquel. La reacción general es muy simple:  $\text{R-X} + \text{R}'\text{-ZnX}' \rightarrow \text{R-R}' + \text{XZnX}'$ . El grupo X usualmente es Cl, Br, I, triflato o un grupo acetiloxi; el residuo orgánico R suele ser un grupo alquenil, arilo, alquinilo o propargilo; mientras que el haluro unido al zinc (X') puede ser cloruro, bromuro o ioduro y el residuo orgánico R' puede ser del mismo tipo que R [34].

En la reacción de Suzuki uno de los reactivos es otra vez un haluro orgánico, pero esta vez el segundo reactivo es un ácido borónico. También en este caso se utiliza una base y un catalizador basado en paladio para efectuar la reacción [34]. En la Fig. 7 se muestra el esquema de la reacción junto a las características generales de los reactivos participantes.

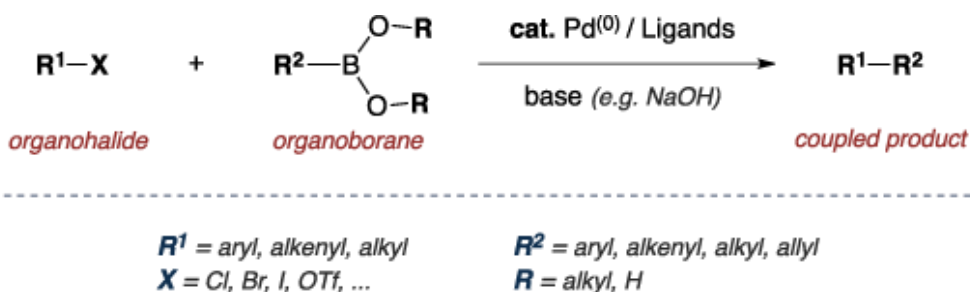


Fig. 7. Esquema general de la reacción de Suzuki.

Todas estas reacciones han encontrado ya importantes aplicaciones tecnológicas en diversas ramas de la industria moderna. En particular, la industria farmacéutica está haciendo un uso amplio y continuado de este tipo de procesos para la síntesis de numerosos productos importantes y de amplio consumo [34].

Una cuarta reacción que puede analizarse dentro de este mismo grupo de procesos es la llamada Reacción de Stille la que, desde el punto de vista estequiométrico guarda cierta relación con el acoplamiento de Negishi, nada más que en este caso, en vez de utilizar como uno de los reactivos a un organometálico de zinc, se utilizan organoestannanos [35], de la manera siguiente:  $R-X + R'-Sn(\text{alquil})_3 \rightarrow R-R' + X-Sn(\text{alquil})_3$ .

En el acoplamiento catalizado por paladio de electrofílicos orgánicos con reactivos organoestánicos, esencialmente sólo uno de los grupos ligados al estaño entra en reacción. Esto no constituye un problema si se debe transferir un grupo relativamente simple, como por ejemplo metilo, dado que en ese caso puede utilizarse tetrametilestaño. En la transferencia de grupos más complejos la utilización de sólo un resto de cuatro iguales, puede ser complicada. Afortunadamente, diferentes grupos orgánicos se transfieren con diferente selectividad desde el estaño, lo que permite un diseño racional del compuesto organometálico a utilizar y en esos casos suelen prepararse complejos del tipo  $RSnR'_3$ , para transferir el grupo R [35].

Como en el caso de las reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd y discutidas previamente, se supone que también en este caso, la especie catalíticamente activa es el  $Pd^0$ , generado durante la reacción. Como reactivo suelen utilizarse complejos tales como  $[Pd(PPh_3)_4]$ , acetato de paladio (II),  $[PdCl_2PPh_3)_2]$ , etc.

Para mejorar las condiciones y la velocidad de la reacción se han introducido posteriormente diversos aditivos, tales como CsF, LiCl o CuI, y si bien aun no está totalmente clara la forma en que estos aditivos actúan, los mismos producen un notable incremento en la velocidad de reacción [36-38].

La reacción de Stille ha encontrado numerosas aplicaciones prácticas y sobre todo se la ha utilizado y sigue utilizando en forma intensiva en la síntesis de polímeros [39] y, ante todo, de productos naturales [40-43].

Un comentario interesante, es el de mencionar que, seguramente, Stille también hubiera compartido el Premio Nobel de Química de 2010 con Heck, Negishi y Suzuki, pero lamentablemente había fallecido el 19 de julio de 1989 en un trágico y conocido accidente aéreo (*United Airlines Flight 232*) que tuvo más de 100 víctimas fatales.

### 2.3.1.3. Acoplamiento de Sonogashira, catalizado por paladio y cobre

La reacción de Sonogashira es otra reacción de acoplamiento, utilizada en síntesis orgánica para la formación de nuevos enlaces C-C. Emplea un catalizador de paladio conjuntamente con un co-catalizador de cobre, para formar el nuevo enlace C-C entre un alquino terminal y un haluro de vinilo o arilo (ver Fig. 8) [44].

La reacción ha sido utilizada en una variedad de procesos sintéticos y puede realizarse en condiciones de reacción muy suaves, tales como temperatura ambiente, y trabajando en solución acuosa.

También este caso, la especie activa parece ser el Pd<sup>0</sup>, generado durante el proceso, y que es utilizado en la reacción en varias formas, tales como [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] o [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]. También se han empleado complejos de paladio con fosfinas bidentadas tales como [Pd(dppe)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (dppe = 1,2-bis(difenilfosfina)etano o [Pd(dppp)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (dppp = 1,3-bis(difenilfosfina)propano [45].

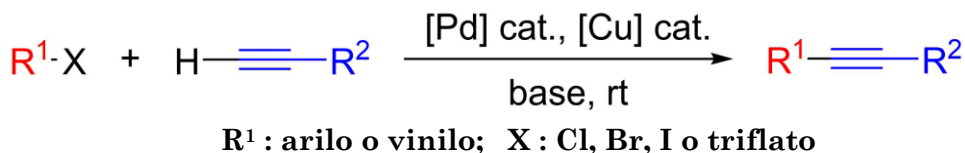


Fig. 8. Esquema de la reacción de Sonogashira.

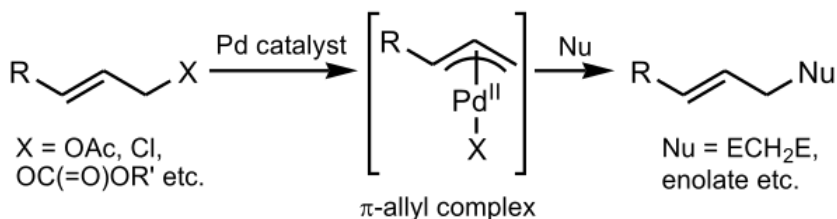
El co-catalizador habitualmente es CuI, y a veces ha sido CuBr [46]. En algunos casos, se ha utilizado óxido de plata como co-catalizador en lugar del haluro cuproso [45]. Más recientemente, se ha demostrado que el co-catalizador de cobre puede ser reemplazado por oro, demostrando el excelente funcionamiento del par catalítico [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]/[AuCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] [47]. Además, se trabaja en medio básico, utilizando alguna amina (p.ej. dietilamina), y la base puede funcionar directamente como solvente [44-46].

La reacción ha sido muy utilizada con fines prácticos y en años recientes se ha aplicado con notable éxito a la síntesis total de productos naturales [48-50] y a la de variados productos farmacéuticos [51-52].

### 2.3.1.4. Reacción de Tsuji-Trost

La reacción de Tsuji-Trost es una reacción de sustitución catalizada por paladio, involucrando un sustrato que contiene un grupo saliente en posición alílica [53-55]. Es un proceso que hace uso de la comentada facilidad del Pd para formar complejos-η<sup>3</sup> con residuos alílicos (ver Secc. 1.5). Durante la reacción el paladio se coordina precisamente al grupo alilo y este complejo es luego atacado por un nucleófilo, generando el producto de sustitución (ver Fig. 9).

La especie catalíticamente activa es, nuevamente, Pd<sup>0</sup> generado *in situ* durante la reacción, partiéndose habitualmente, como en otros casos tratados anteriormente de [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] o complejos de paladio con otras fosfinas así como de acetato de paladio [56]. La reacción también puede catalizarse con complejos de otros metales, p. ej. Fe, Mo, W, Rh, Ru o Pt, pero el paladio resulta ser el elemento más activo para efectuar la misma [55,57,58].

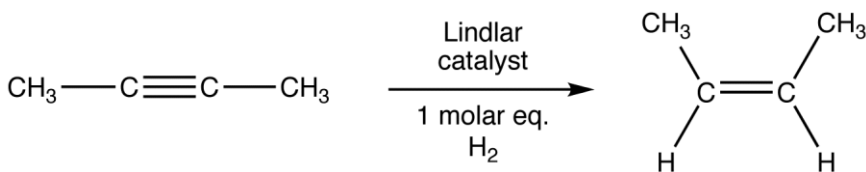


**Fig.9.** Esquema de la reacción de Tsuji-Trost.

Se pueden utilizar una enorme variedad de grupos salientes y de nucleófilos (identificados como Nu en la Fig. 9) y la reacción permite la formación de enlaces C-C, C-N, C-O y C-S lo que le da enormes posibilidades como ruta de síntesis, y en condiciones muy benignas para el medio ambiente [55, 56, 58]. Por otro lado, la posibilidad de generar todas estas uniones en condiciones de reacción relativamente suaves ha hecho útil también a esta metodología en la síntesis total de productos naturales y de fármacos [56-58].

### 2.3.1.5. Proceso Lindlar

En este proceso se utiliza el llamado catalizador de Lindlar, que es un catalizador heterogéneo consistente en paladio depositado sobre carbonato de calcio y luego impurificado o parcialmente “envenenado” con plomo [59]. Es utilizado para la hidrogenación de alquinos a alquenos, sin posterior reducción de éstos a alcanos (ver Fig. 10). El nombre del proceso es el de su inventor, el químico británico-suizo Herbert Lindlar (1909-2009).



**Fig. 10.** Ejemplo de una reacción catalizada por el catalizador de Lindlar.

El catalizador se prepara fácilmente agregando una solución de  $\text{PdCl}_2$  a una suspensión de  $\text{CaCO}_3$  en agua y luego reduciendo el Pd(II), por pasaje de  $\text{H}_2$  a través de la solución. Al producto resultante se lo trata de con una solución de acetato de plomo en caliente, con lo que se produce un depósito de plomo sobre el paladio. Finalmente el precipitado generado se filtra y seca [59]. La desactivación del Pd también puede lograrse agregando sales de bismuto o cobre en lugar del acetato de plomo [59].

La reacción de hidrogenación suele llevarse a cabo trabajando en éter de petróleo como solvente y utilizando una ligera sobrepresión de  $\text{H}_2$ . También pueden emplearse como solventes, benceno, tolueno o acetona [60]. En algunos casos, se observó que el agregado de quinolina al medio de reacción, favorece el desarrollo de la misma [59].

La aplicación más importante del catalizador es, probablemente, su empleo en la síntesis de las vitaminas A [61] y  $\text{K}_1$  [62,63], patentadas por Hoffmann-La Roche en Basilea, Suiza.

Un proceso similar al anterior, en el que se utiliza paladio parcialmente desactivado como catalizador es la llamada **Reacción de Rosenmund**, un proceso de hidrogenación en el que un cloruro de acilo es reducido selectivamente a un aldehído [64] (ver Fig. 11).

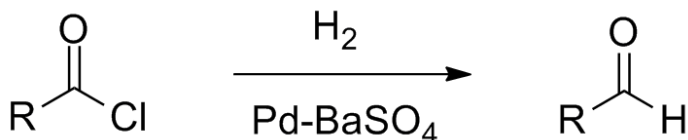


Fig. 11. Reacción de reducción de Rosenmund.

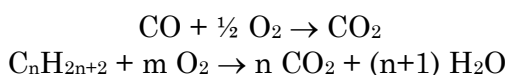
Como catalizador para esta reacción se emplea paladio reducido, suspendido sobre un precipitado de  $\text{BaSO}_4$ . Para los detalles de la preparación de este catalizador ver [65]. Este sulfato posee una baja área superficial que reduce la actividad del Pd, previniendo una sobre-reducción, que podría llevar el producto final hasta alcohol primario (o, eventualmente, hasta un éster por reacción de ese alcohol con el haluro de acilo). En algunos casos, se agrega alguna impureza o “veneno” al catalizador para lograr disminuir en forma controlada su actividad y controlar el fin de la reacción. Para estos fines se ha utilizado, entre otros, p. ej. tioquinantreno o tiourea [65].

### 2.3.2. El paladio como catalizador en la industria automotriz

Como ya se mencionara, la utilización del paladio en este campo es la que más ha crecido en años recientes y es la que más atención ha centrado sobre

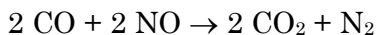
este elemento en la actualidad. Aproximadamente un 80% de todo el paladio producido a nivel mundial es utilizado por estas industrias [66]. Las legislaciones vigentes dejan libertad a los fabricantes de automotores para decidir la forma de eliminar o reducir la polución atmosférica, pero se hizo rápidamente claro que la mejor solución era introducir un sistema catalítico entre la salida de los gases del cilindro y el silenciador del vehículo. La reacción catalítica requiere una temperatura mínima para iniciar el proceso (*“light off”*), y en la posición indicada el calor que arrastran los gases de combustión es utilizado para alcanzar esa temperatura [67].

Dos de los contaminantes siempre presentes, monóxido de carbono e hidrocarburos no combustionados pueden ser removidos fácilmente por oxidación:



Estas reacciones son relativamente fáciles de catalizar y pueden ser llevadas a cabo por una variedad de metales nobles u óxidos como catalizadores. El primer sistema catalítico utilizado por la industria automotriz fue llamado de “dos vías”, dado que catalizaba esas dos reacciones. Típicamente se utilizaban pequeñas pastillas de alúmina con alta superficie específica, en las que se soportaba partículas de Pt o Pd. También el Ru mostraba una excelente actividad catalítica para esas reacciones, pero su uso fue discontinuado debido a que el RuO<sub>2</sub> que podía generarse, es volátil y muy tóxico [67]. La utilización de diversos óxidos metálicos también aparece como muy efectiva para la catálisis de esas reacciones, pero usualmente requieren mayores temperaturas de *light off* para el inicio de la reacción [67].

Bien pronto se hizo también evidente que la polución por óxidos de nitrógeno también debía ser considerada. La remoción catalítica de los mismos (corrientemente referidos como NO<sub>x</sub>) encierra un desafío mucho más complejo dado que la oxidación de NO<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> en fase gaseosa es un proceso muy lento. El procedimiento más efectivo resultó ser la reacción entre NO<sub>x</sub> y CO, que siempre está en exceso, en este sistema:



Esta reacción también puede ser catalizada por los metales nobles Pt, Pd o Rh, siendo este último el más eficiente [67]. Dado que en la actualidad los catalizadores de automóviles catalizan las tres reacciones mencionadas se habla ahora de catálisis de “tres vías” [67]. La utilización de estos sistemas catalíticos se inició en los EUU de NA a comienzos de la década de 1970, para motores nafteros, para los que se fueron perfeccionando sistemas basados en los tres metales nobles mencionados [68]. Gradualmente se fue demostrando el excelente comportamiento del paladio en estos sistemas y, en la actualidad, la mayoría de las empresas ya

emplean solamente este metal en sus sistemas catalíticos para motores nafteros [69, 70].

Volkswagen fue la primera empresa en utilizar catalizadores de oxidación basados en Pt para sus motores Diesel en 1989, similares a los usados en los sistemas de “dos vías” para motores nafteros. Y pocos años después todos los vehículos Diesel fabricados en la Unión Europea, empezaron a incorporar esos catalizadores.

La utilización de estos catalizadores en el caso de los motores Diesel es mucho más compleja. En primer lugar, porque la cantidad de catalizador requerida, debido a la composición peculiar de los gases emitidos en este caso, es bastante mayor que la utilizada en los motores nafteros [71] y el paladio resulta ser mucho menos activo en estas condiciones. El platino parece ser más eficiente debido a que el entorno gaseoso de un motor Diesel es altamente oxidante y en esas condiciones el paladio es fácilmente convertido en óxido. Por otra parte, el paladio es más susceptible a envenenamiento por gases sulfurados que son más abundantes en el gasoil. Todos estos factores han conducido a que en este tipo de motores, se prefiera actualmente la utilización de aleaciones Pt/Pd como catalizadores [72].

Luego del estallido del llamado “*Dieseltgate*” en 2015, cuando Volkswagen admitió que había manipulado los motores de 11 millones de vehículos Diésel, se produjo un cambio drástico y sustancial en el mercado automotor [66].

Varios países europeos anunciaron la prohibición progresiva de vehículos gasoleros y los consumidores se alejaron masivamente de ellos [66].

Esta situación aumentó rápidamente la demanda por paladio, para los catalizadores de vehículos nafteros, alimentada también por el crecimiento de la industria automotriz en China, acompañada simultáneamente por la adopción de normas más estrictas sobre la contaminación ambiental por parte de ese país [66].

Finalmente, es interesante de comentar, que según reportes recientes de varias Bolsas de Valores europeas, en los primeros meses de este año de 2019 el precio internacional del paladio ha sufrido un nuevo aumento del orden del 20% colocando por primera vez en la historia el valor de una onza troy del metal (aproximadamente 31,1 g) a un valor superior a los U\$ 1.500.

## Referencias

- [1] diario “*Clarín*”, Buenos Aires, 08.12.2018 y 01.03.2019.
- [2] U.S. Department of Interior, U.S. Geological Survey. Platinum-Group Metals, *Mineral Commodity Summaries*, 2018.
- [3] W. Seelmann-Eggebert, G. Pfennig & H. Münzel, *Nuklidkarte*, 4ta. Ed.,



- Kernforschungszentrum Karlsruhe, Karlsruhe, 1974.
- [4] N.N. Greenwood & A. Earnshaw, *Chemistry of the Elements*, Pergamon Press, Oxford. 1984.
- [5] H. Krebs, *Grundzüge der Anorganischen Kristallchemie*, F. Enke, Stuttgart, 1968.
- [6] M.E. Weeks, *The Discovery of the Elements*, Journal of Chemical Education, Eaton, PA, 1960.
- [7] R.B. Heslop & H. Jones, *Inorganic Chemistry. A Guide to Advanced Study*, Elsevier, Amsterdam, 1976.
- [8] H. Strunz & E.H. Nickel, *Strunz Mineralogical Tables*, 9th. Edit. Schweizerbart'sche Verlagsbuchhandlung, Stuttgart, 2001.
- [9] H.V. Weiss & J. Fresco, *Canad. J. Chem.* **61**, 734 (1983).
- [10] M.K. de Brodtkorb, *Las Especies Minerales de la República Argentina*, Asociación Mineralógica Argentina y Fundación Empremin, Buenos Aires, 2015.
- [11] periódico "El Inversor Energético y Minero", 10.12.2018.
- [12] A.G. Knapton, *Plat. Met. Rev.* **21**, 44 (1977).
- [13] J. Wisniak, *Educ. Quím.* **24**, 316 (2013).
- [14] W. Buckel, *Supraleitung. Grundlagen und Anwendungen*, Physik-Verlag, Weinheim, 1984.
- [15] F.A. Cotton, G. Wilkinson, C.A. Murillo & M. Bochmann, *Inorganic Chemistry*. 6<sup>th</sup>. Edit., J. Wiley, New York, 1999.
- [16] C. Elschenbroich & A. Salzer, *Organometallics. A Concise Introduction*, 2<sup>nd</sup>. Edit., Verlag Chemie, Weinheim, 1992.
- [17] J.C. Wataha & K. Shor, *Expert. Rev. Med. Devices* **7**, 489 (2010).
- [18] D.A. Givan, Precious metal alloys for dental applications, en: *Precious Metals for Biomedical Applications*, N. Baltzer & Th. Copponnex (Eds.), Elsevier, Amsterdam, 2014, pp. 109-129.
- [19] S.E.P. Gonçalves & e. Bresciani, Reconstructions using alloys and ceramics, en: *Material-Tissue Interfacial Phenomena*, P. Spencer & E. Misra (Eds.), Elsevier, Amsterdam, 2017, pp. 23-66.
- [20] P.K. Woodward, Platinum group metals (PGMs) for permanent implantable electronic devices, en: *Precious Metals for Biomedical Applications*, N. Baltzer & Th. Copponnex (Eds.), Elsevier, Amsterdam, 2014, pp. 130-147.
- [21] J. Brelle, A. Blatter & R. Ziegenhagen, *Plat. Met. Rev.* **53**, 189 (2009).
- [22] D. Jollie, *Platinum*, Johnson Matthey (2007).
- [23] E.J. Baran, *Anales Acad. Nac. Cs. Ex. Fís. Nat.* **63**, 77 (2011).
- [24] P.J. Sadler, *Chem. Brit.* **18**, 182 (1982).
- [25] E.J. Baran, *Acta Farm. Bonaerense* **5**, 175 (1986).
- [26] S. Medici, M. Peana, V. M. Nurchi, J. I. Lachowicz, G. Crisponi & M.A. Zoroddu, *Coord. Chem. Rev.* **284**, 329 (2015).
- [27] M.D. Alam & F. Huq, *Coord. Chem. Rev.* **316**, 36 (2016).
- [28] M. Neves, F. Waerenborgh & L. Patricio, *Appl. Radiat. Isotopes* **A 38**, 145 (1987).
- [29] *Radionuclide Data Sheet - Palladium-* University of California, San Diego.

- [30] J.P. Pignol, E. Rakovitch, B.M. Keller, R. Sankreacha & C. Chartier, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* **73**, 1482 (2009).
- [31] D. Nori, O. Merimsky, A.D. Osian, M. Heffernan, E. Cortes & J.W. Turner, *J. Surg. Oncol.* **61**, 300 (1996).
- [32] J.C. Blasko, P.D. Grimm, J.E. Sylvester, K.R. Badiozamani, D. Hoak & W. Cavanagh, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* **46**, 839 (2000).
- [33] folleto comercial: NORDION-Science Advancing Health, Ottawa, Canada.
- [34] C.C.C. Johansson Seechurn, M.O. Kitching, T.J. Colacot & V. Snieckus, *Angew. Chem. Internat. Edit.* **51**, 5062 (2012).
- [35] J.K. Stille, *Angew. Chem. Internat. Edit.* **25**, 508 (1986).
- [36] V. Farina, *Pure Appl. Chem.* **68**, 73 (1996).
- [37] L.S. Liebeskind & R.W. Fengl, *J. Org. Chem.* **55**, 5359 (1990).
- [38] S.P.H. Mee, V. Lee & J.E. Baldwin, *Angew. Chem. Internat. Edit.* **43**, 1132 (2004).
- [39] Z. Bao, W.K. Chan & L. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **117**, 12426 (1995).
- [40] C.F. Masse, M. Yang, J. Solomon & J.S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **120**, 4123 (1998).
- [41] S.F. Martin, J.M. Humphrey, A. Ali & M.C. Hillier, *J. Am. Chem. Soc.* **121**, 866 (1999).
- [42] R.S. Coleman, M.C. Walczak & E.L. Campbell, *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 16038 (2005).
- [43] W. Tang & E.V. Prusov, *Org. Lett.* **14**, 4690 (2012).
- [44] K. Sonogashira, *J. Organomet. Chem.* **653**, 46 (2002).
- [45] R. Chinchilla & C. Nájera, *Chem. Rev.* **107**, 874 (2007).
- [46] R. Chinchilla & C. Nájera, *Chem. Soc. Rev.* **40**, 5084 (2011).
- [47] B. Panda & T.S. Sarkar, *Synthesis* **45**, 817 (2013).
- [48] B.C. Hong & R.Y. Nimje, *Curr. Org. Chem.* **10**, 2191 (2006).
- [49] D. Mujahidin & S. Doye, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2689.
- [50] J.M. Pedersen, W.R. Bowman, M.R. Elsegood, A.J. Fletcher & P.J. Lovell, *J. Org. Chem.* **70**, 10615 (2005).
- [51] L.S. Bleicher, N.D.P. Cosford, A. Heerbaut, J.S. McCallum, & I.A. McDonald, *J. Org. Chem.* **63**, 1109 (1998).
- [52] D.X. Wang, H. Booth, N. Lerner-Marmarosh, T.S. Osdene & L.G. Abood, *Drug Developm. Res.* **45**, 10 (1998).
- [53] J. Tsuji, H. Takahashi & M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* **6**, 4387 (1965).
- [54] B.M. Trost & T.J. Fullerton, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 292 (1973).
- [55] B.M. Trost & V.L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **96**, 395 (1996).
- [56] N.A. Butt & W. Zhang, *Chem. Soc. Rev.* **22**, 7929 (2015).
- [57] I. Guerrero Rios, A. Rosas-Hernández & E. Martin, *Molecules* **16**, 970 (2011).
- [58] B.M. Trost & M.L. Crawley, *Chem. Rev.* **103**, 2921 (2003).
- [59] H. Lindlar, *Helv. Chim. Acta* **35**, 446 (1952).
- [60] H. Lindlar & R. Dubois, *Organic Synthesis*, Collective Vol. **5**, p. 880 (1966).
- [61] G.L. Parker, L.K. Smith & J.R. Baxendale, *Tetrahedron* **72**, 1645 (2016).
- [62] O. Isler & K. Doebel, *Helv. Chim. Acta* **37**, 225 (1954).
- [63] F. Weber & A. Rüttimann, *Vitamins 5. Vitamin K*, en *Ullmann's*

*Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-Verlag Chemie, Weinheim, 2012.

- [64] K.W Rosenmund, *Chem. Ber.* **51**, 585 (2018).
- [65] E. Mossetig & R. Mozingo, *Organic Reactions* **4**, 362 (1948).
- [66] diario "Clarín", Buenos Aires, 01.03.2019.
- [67] M. Bowker & R.W. Joyner, Automobile catalysts, en: *Insights Into Speciality Inorganic Chemicals*, D. Thompson (Ed.), Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1995, pp. 145-167.
- [68] H. Abe, *Quart. Rev.* **39**, 21 (2011).
- [69] A. Thayer, *Chem. Eng. News* **71**, 6 (1993).
- [70] R.M. Heck & R.J. Farrauto, *Appl. Catal. A* **221**, 443 (2001).
- [71] C.H. Kim, G. Qi, K. Dahlberg & W. Li, *Science* **237**, 1624 (2010).
- [72] C. Work, *Platinum-Matthey* **2009**, 39.
- [73] diario "Die Zeit", Hamburgo, 20.02.2019.

*Manuscrito recibido el 10 de mayo de 2019.*

*Aceptado el 31 de julio de 2019.*

**V**  
**ENSAYOS DE BECARIOS**

## ENSAYOS DE BECARIOS

### 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](http://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 por los beneficiarios de las convocatorias 2016-2017, y que se encuentran disponibles en la página mencionada:

#### 2016:

-Tomás M. Chialina: “*Retrato de la desesperación siria: Europa y la crisis migratoria*”

“*Sobre la clase política y sus salarios*”

“*Déficit habitacional en Argentina*”

-Darío M. Aza: “*Reflexiones sobre el feminismo argentino contemporáneo*”

-Bruno Staffa: “*¿Por qué es importante que el Estado invierta en Ciencia básica?*”

#### 2017:

-Ciro Carvallo: “*Educación y movilidad social*”

**VI**  
**INSTRUCCIONES PARA AUTORES**

## ANALES DE LA ACADEMIA NACIONAL DE CIENCIAS EXACTAS, FÍSICAS Y NATURALES

---

### INSTRUCCIONES PARA AUTORES

A partir del volumen 67 (2015) Los ANALES se editarán solamente en versión electrónica. Los trabajos podrán ser presentados en español o en inglés, utilizando el procesador Word (para PC), debiendo enviarse el manuscrito original por correo electrónico a la dirección: biblio@ancefn.org.ar

Los autores podrán incluir figuras, tablas y fotografías directamente en el lugar adecuado del texto o, si lo prefieren, presentar todo ese material al final del texto, luego de las referencias bibliográficas.

El trabajo se escribirá de un solo lado del papel, utilizando papel tamaño A4 y dejando márgenes de 3 cm en todos los bordes. Se utilizará letra tipo Arial y cuerpo 12, espaciado 1 entre renglones, justificando a la derecha. Las páginas se enumerarán correlativamente (borde inferior derecho). Las palabras a ser impresas en itálica o negrita deberán estar en itálica o negrita.

La primera página deberá contener el título del trabajo, el nombre del o los autores (primer nombre y apellido completos) y el lugar de trabajo, indicando la dirección postal del mismo. Si hay más de un autor, el autor de contacto de la presentación deberá ser identificado con un asterisco sobre su apellido y su correo electrónico se insertará debajo de la dirección postal, entre paréntesis.

A continuación deberá estar el resumen (en español), seguido de 3 a 5 Palabras clave, y el abstract (en inglés), seguido de las correspondientes Key words. Los trabajos en inglés, llevarán el título en castellano iniciando el resumen, que en este caso irá seguido al abstract; los trabajos en castellano llevarán el título en inglés iniciando el abstract, seguido al resumen.

Como es usual, resulta conveniente subdividir el trabajo en secciones: Introducción, Parte Experimental (o Materiales y Métodos), Discusión de los Resultados. Luego, se podrán incluir Agradecimientos y, por último las Referencias bibliográficas. El propósito del trabajo debe estar claramente expuesto en la introducción. Si bien se respetará el estilo de cada autor, dado que éste es personal, se deberá tener presente que en la escritura de artículos científicos la precisión es mucho más importante que la elegancia de la prosa.

## TÍTULO

El título será escrito en mayúscula, negrita, cuerpo de letra 14, centrado en la hoja, y sin punto final. Deberá ser conciso, informativo e indicativo del contenido y/u objetivo del trabajo.

## RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

El resumen y el abstract no deberán exceder las 250 palabras cada uno y consistirán en un párrafo único. Deben ser una síntesis de los resultados, no debiéndose incluir detalles metodológicos -a menos que sean novedosos o necesarios para la comprensión del problema analizado- ni citas o referencias. Las palabras clave y key words deberán dar información precisa acerca de los sistemas estudiados y de las metodologías empleadas o resultados obtenidos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Se insertarán en el texto entre corchetes y se listarán al final del trabajo, en el mismo orden en que aparecen en el manuscrito y precedidas de la palabra Referencias.

Cada referencia deberá contener las iniciales de los nombres de los autores y su apellido. En el caso de publicaciones periódicas, a continuación se indicará el nombre de la revista (en *itálica*) - utilizando la forma convencional de abreviatura- volumen (en **negrita**), primera página y año de publicación (entre paréntesis), como por ejemplo:

- [5] F.C Lanning, B.W.X Ponnaya & C.F. Crumpton, *Plant Physiol.* **33**, 339 (1958).  
 [12] D.A. Reed & M.M. Olmstead, *Acta Crystallogr.* **B37**, 938 (1981).  
 [22] K.V. Krishnamurty & M. Harris, *Chem. Rev.* **61**, 213 (1961).

Para libros, a continuación del nombre del autor o autores, se colocará el título de la obra (en *itálica*), edición, editorial y lugar y año de la edición, como por ejemplo:

- [12] T. Nogrady, *Medicinal Chemistry*, 2nd. Edit., Oxford, University Press, Oxford, 1988.

En el caso de capítulo de libro, se mencionará el título del trabajo, también el editor y las páginas inicial y final (eventualmente también el volumen), como por ejemplo:

- [6] K. Kustin & W.E. Robinson, *Vanadium Transport in Animal Systems*. En: *Metal Ions in Biological Systems* (A. Sigel & H. Sigel, Editores), Vol. 31, pp. 511-552, Marcel Dekker, New York, 1995.  
 [45] R.W. Hay, *Plant Metalloenzymes*. En: *Plants and the Chemical Elements*, M.E. Farago (Edit.), pp. 107-148, Verlag Chemie, Weinheim, 1994.



## TABLAS

Serán identificados en números romanos, deberán tener un título breve y ser referidas consecutivamente en el texto. No deben duplicar información contenida en el texto.

Ejemplo de encabezamiento de Tabla:

TABLA III. Asignación de los espectros vibracionales de los sulfatos y seleniatos investigados (posición de las bandas en  $\text{cm}^{-1}$ ).

## ILUSTRACIONES

Las ilustraciones (dibujos, diagramas, gráficos, mapas, fotografías) se consideran todas como figuras y se identificarán por números arábigos consecutivos en el texto (por ejemplo: Fig. 1; Fig. 2; etc.).

Las ilustraciones podrán presentarse en blanco/negro o en color, según resulte más conveniente al autor.

Al preparar las ilustraciones asegure de obtener la claridad y resolución adecuadas para que la información que ellas transmiten sea de real utilidad al lector. Todas ellas deberán tener, indefectiblemente, una preparación adecuada, evitándose la escritura manuscrita sobre las mismas. Los mapas y perfiles deberán llevar escala gráfica y en lo posible coordenadas geográficas. El mapa de ubicación será esquemático y de tamaño reducido.

Toda figura deberá tener su epígrafe, cuyos textos serán presentados en página aparte al final del trabajo, o si inserta las figuras directamente en el texto, colocados debajo de la figura.

Ejemplo de epígrafe de Figura:

**Fig. 2.** Isómeros geométricos del complejo  $[\text{Co}(\text{NH}_3)_4\text{F}_2]^+$ .

**Fig. 7.** Diagrama de fases del sistema binario Mg/Li (adaptado de refer. [15]).

# **AUTORIDADES**

**Ejercicio 2018 - 2020**

**Presidente**

ROBERTO J. J. WILLIAMS

**Vicepresidente**

TERESA PÉREZ

**Secretario General**

ENRIQUE J. BARAN

**Secretario de Actas**

VÍCTOR RAMOS

**Tesorero**

MARTA ROSEN

**Protesorero**

VÍCTOR YOHAI

**Suplentes**

ROBERTO PERAZZO

## ACADEMICOS EN ACTIVIDAD ACADÉMICOS TITULARES

	<i>Fecha de nombramiento</i>
1. Doctor MARIO A. J. MARISCOTTI	25-04-1986
2. Doctor HUNER FANCHIOTTI	28-06-1991
3. Doctor NORBERTO A. FAVA *	29-11-1991
4. Doctor Ingeniero RAÚL A. LOPARDO	24-11-1995
5. Doctor ENRIQUE J. BARAN	31-05-1996
6. Doctor EDUARDO H. CHARREAU **	31-05-1996
7. Doctor Ingeniero EDUARDO N. DVORKIN	31-05-1996
8. Doctor VÍCTOR J. YOHAÍ	29-10-1999
9. Doctor ROBERTO P. J. PERAZZO	25-04-2003
10. Doctor ARMANDO J. PARODI	25-07-2003
11. Doctora NORMA E. SBARBATI de NUDELMAN	25-06-2004
12. Doctor JORGE E. SOLOMIN	24-06-2005
13. Doctor ALFREDO CALVELO	01-06-2007
14. Doctor CARLOS W. RAPELA	01-06-2007
15. Doctor RICARDO G. DURAN	31-08-2007
16. Doctor HÉCTOR VUCETICH	26-10-2007
17. Doctora MARTA ROSEN	25-04-2008
18. Doctor ROBERTO J. FERNÁNDEZ PRINI ***	27-06-2008
19. Doctor ROBERTO J.J. WILLIAMS	27-03-2009
20. Ingeniero LUIS DE VEDIA	29-05-2009
21. Doctora ZULMA N. BRANDONI de GASPARINI	29-06-2012
22. Doctor FERNANDO ZULOAGA	27-09-2013
23. Doctor Ingeniero RICARDO S. SÁNCHEZ-PEÑA	25-10-2013
24. Doctor MIGUEL A. LABORDE	25-10-2013
25. Doctor VÍCTOR A. RAMOS	29-11-2013
26. Doctor ALBERTO KORNBLIHTT	29-11-2013
27. Doctor IGOR F. MIRABEL	25-04-2014
28. Ingeniera TERESA PÉREZ	29-05-2015
29. Doctor GALO SOLER ILLIA	29-04-2016
30. Doctor Ingeniero CARLOS H. MURAVCHIK	28-04-2017
31. Doctora Cristina H. MANDRINI	30-06-2017
32. Doctora Noemí ZARITZKI	29-09-2017
33. Doctor Demetrio BOLTOVSKOY	29-09-2017
34. Doctora Gloria DUBNER	29-06-2018
35. Doctora Alicia DICKENSTEIN	27-07-2018
36. Doctora Graciela BOENTE	26-04-2019
37. Doctor Pablo FERRARI	30-08-2019
38. Doctora Carolina VERA	25-10-2019

\* Pasó a Académico Emérito el 29 de marzo de 2019.

\*\* Falleció el 23 de marzo de 2019.

\*\*\* Pasó a Académico Emérito el 31 de mayo de 2019.

## ACADÉMICOS HONORARIOS

Doctor **Daniel R. Bes** (La Lucila, Buenos Aires), **Doctor Mario Bunge** (Montreal, Canadá), **Doctor Richard Ernst** (Winterthur, Suiza), **Doctor Leon M. Lederman** (Batavia, Estados Unidos), **Doctor Yuan Tseh Lee** (Taiwan, China), **Doctor Pierre Louis Lions** (París, Francia), **Doctor Chintamani N.R. Rao** (Bangalore, India).

## ACADÉMICOS EMÉRITOS

Doctor **Alejandro J. Arvia** (La Plata, Buenos Aires)  
Doctor **Gustavo Corach** (Ciudad Autónoma de Buenos Aires)  
Doctor **Francisco de la Cruz** (San Carlos de Bariloche),  
Ingeniero **Horacio C. Reggini** (Ciudad Autónoma de Buenos Aires)  
Doctora **Mariana D. Weissmann** (Ciudad Autónoma de Buenos Aires)  
Doctor **Alberto Pignotti** (Ciudad Autónoma de Buenos Aires)  
Doctor **Norberto A. Fava** (Ciudad Autónoma de Buenos Aires)  
Doctor **Roberto Fernández Prini** (Coronel Suárez, Prov. de Bs. Aires)

## ACADÉMICOS CORRESPONDIENTES EN EL EXTERIOR

Doctor **Miguel Angel Alario y Franco** (Madrid, España) **Doctor Jorge E. Allende** (Santiago, Chile), **Doctor Daniel Amati** (Trieste, Italia), **Doctor Eduardo J. Ansaldo** (Saskatchewan, Canadá), **Doctor Francisco E. Baralle** (Trieste, Italia), **Doctor Allen J. Bard** (Austin, Texas, Estados Unidos), **Doctor Klaus-Jürgen Bathe** (Massachusetts, Estados Unidos), **Doctor José Bernabéu Alberola** (Valencia, España), **Doctor David I. Blockley** (Bristol, Inglaterra), **Doctor Kåre Bremer** (Estocolmo, Suecia), **Doctor Luis A. Caffarelli** (New Jersey, Estados Unidos), **Doctor César A. Carranza Saravia** (Lima, Perú), **Doctor Eduardo E. Castellano** (San Pablo, Brasil), **Dra. Catherine Cesarsky** (París, Francia), **Doctor Michael Clegg** (California, Estados Unidos), **Doctor Juan Alberto Costamagna** (Santiago, Chile), **Doctor John C. Crowell** (California, Estados Unidos), **Doctor Ubiratán D'Ambrosio** (Campinas, Brasil), **Doctora Angela F. Danil de Namor** (Surrey, Inglaterra), **Doctor Walter F. Davidson** (Ontario, Canadá), **Doctor Antonio F. R. de Toledo Piza** (San Pablo, Brasil), **Profesor Patrick J. Dowling** (Surrey, Inglaterra), **Doctor Horacio A. Farach** (South Carolina, Estados Unidos), **Doctor Rodolfo Gambini** (Montevideo, Uruguay), **Doctor Eduardo D. Glandt** (Pennsylvania, Estados Unidos), **Doctor-Ingeniero Rafael A. Guarga Ferro** (Montevideo, Uruguay), **Doctor Cristián E. Gutiérrez** (Philadelphia, Estados Unidos), **Doctor Shyam L. Kalla** (Maracaibo, Venezuela), **Doctora Eugenia Kalnay** (Maryland, Estados Unidos), **Doctor Marcus Karel** (Massachusetts, Estados Unidos), **Doctor Bernt Krebs** (Münster, Alemania), **Doctor Michio Kuriyagawa**, (Kyoto, Japón), **Profesor Pierre Léna** (París, Francia),

Doctor **Enrique P. Lessa** (Montevideo, Uruguay), Doctor **Eduardo A. Lissi Gervaso** (Santiago, Chile), Ingeniero **Giovanni Lombardi** (Locarno, Suiza), , Ingeniero **Mauricio Matos Peixoto** (Río de Janeiro, Brasil), Profesor-Doctor **Achim Müller** (Bielefeld, Alemania), Doctor **Daniele Mundici** (Firenze, Italia), Doctor **Eduardo L. Ortiz** (London, Inglaterra), Doctor **Rafael Radi** (Montevideo, Uruguay), Doctor **Peter H. Raven** (Missouri, Estados Unidos), Doctor **Lázaro Recht** (Caracas, Venezuela), Doctor **Daniel Resasco** (Oklahoma, Estados Unidos), Doctor **Emilio Luis Riera** (México, México), Doctor Ingeniero **Jorge Riera** (Porto Alegre, Brasil), Doctor **Juan G. Roederer** (Alaska, Estados Unidos), Profesor-Doctor **Herbert W. Roesky** (Göttingen, Alemania), Doctor Ingeniero Agrónomo **Osvaldo E. Sala** (Providence, Estados Unidos) Doctor Ingeniero **Juan Carlos Santamarina** (Georgia, Estados Unidos), Doctor **Alberto Sirlin** (New York, Estados Unidos), Doctor **Peter Thieberger** (New York, Estados Unidos), , Doctor **José Luis Torrea Hernández** (Madrid, España), Doctor **Sergio Trasatti** (Milán, Italia), 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), **Zamar, Ruben** (Vancouver, Canadá).

#### ACADÉMICOS CORRESPONDIENTES NACIONALES

**Dr. Nicolás Andruskiewitsch**, (Córdoba), Doctor **Néstor O. Bianchi** (La Plata), Doctor **Antonio Blanco** (Córdoba), **Doctor 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), Dra. **Sandra Díaz** (Córdoba), Dr. **Alejandro Fainstein** (S. C. de Bariloche), Doctor **Ricardo N. Farías** (S.M. de Tucumán), Ingeniero **Pedro Carlos O. Fernández** (Mendoza), **Dra. Eleonor Harboure** (Bahía Blanca), Ingeniero **Luis J. Lima** (La Plata), Doctor **Arturo López Dávalos** (S.C. de Bariloche), Doctor **Hugo J.F. Maccioni** (Córdoba), Doctor **Roberto A. Macías** (Santa Fe), Doctor **Ezio Marchi** (San Luis), , 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 **Juan A. Tirao** (Córdoba), Ingeniero **Jorge R. Tosticarelli** (Rosario), Doctor **Walter E. Triaca** (La Plata), Doctor **Rubén H. Vallejos** (Rosario), Doctora **Noemí Walsøe de Reca** (Ciudad de Buenos Aires)

## SECCIONES

### **Sección de Matemática, Física y Astronomía**

**Presidente:** Dr. Jorge E. Solomín

**Secretario:** Dr. Ricardo Durán

**Miembros** Dr. Gustavo Corach, Gloria Dubner, Dr. Ricardo Durán, Dr. Huner Fanchiotti, Dr. Norberto Fava, Dra. Cristina Mandrini, Dr. Mario A.J. Mariscotti, Dr. Félix Mirabel, Dr. Roberto P.J. Perazzo, Dr. Jorge E. Solomin, Dr. Héctor Vucetich, Dr. Victor Yoha

### **Sección de Ciencias de la Ingeniería y Tecnología**

**Presidente:** Dr. Ing. Raúl A. Lopardo

**Secretario:** Dra. Teresa Pérez

**Miembros:** Dr. Alfredo Calvelo, Dr. Eduardo N. Dvorkin, Ing. Luis De Vedia, Dr. Miguel Angel Laborde, Dr. Ing. Raúl A. Lopardo, Ing. Carlos H. Muravchik, Dra. Teresa Pérez, Dra. Marta Rosen, Dr. Ricardo Sánchez Peña, Dr. Roberto Williams, Ing. Noemí Zaritzky

### **Sección de Ciencias Químicas, de la Tierra y Biológicas**

**Presidente:** Dr. Enrique J. Baran

**Secretario:** Roberto J. Fernández Prini

**Miembros:** Dr. Enrique J. Baran, Demetrio Boltovskoy, Eduardo H. Charreau, Roberto J. Fernández Prini, Dra. Zulma B. de Gasparini, Dr. Alberto Kornbliht, Dra. Norma S. de Nudelman. Dr. Armando J. Parodi, Dr. Víctor Ramos, Dr. Carlos W. Rapela, Dr. Galo Juan de Avila Arturo Soler Illia, Dr. Fernando Zuluaga.

## **COMISIONES**

### **Comisión de Becas y Premios**

Doctores Alfredo Calvelo y Huner Fanchiotti

### **Comisión de Biblioteca, Publicaciones y Web**

Doctores Enrique Baran, Carlos H. Muravchik, Jorge E. Solomín

### **Comisión de Interpretación y Reglamento**

Doctor Roberto Fernández Prini, Cristina Mandrini, Roberto Williams

### **Comisión de Supervisión del Instituto de Botánica Darwinion**

Doctores Armando J. Parodi.

### **Comisión de Educación en Ciencias**

Dra. Norma S. de Nudelman, Ricardo Durán, Raúl Lopardo

