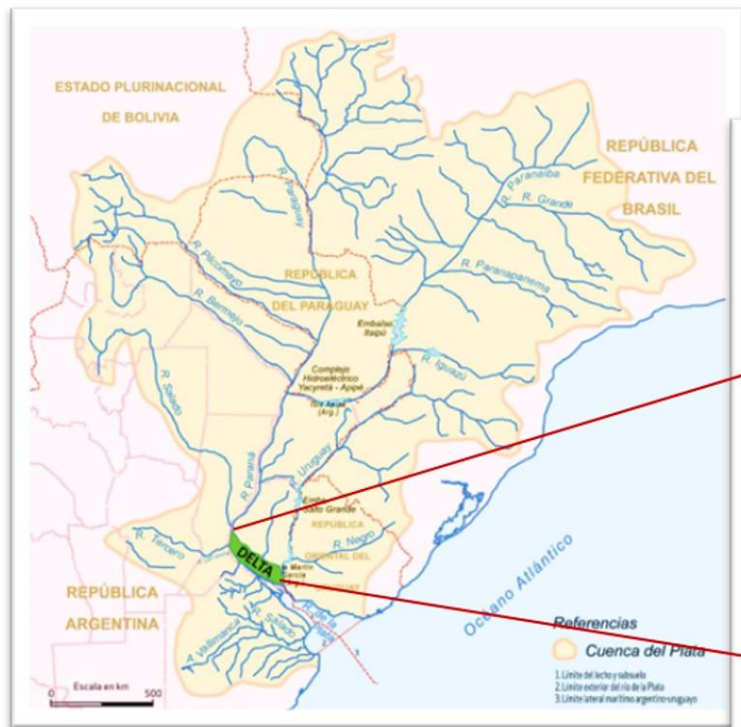


# INDUSTRIA & QUÍMICA

ISSN 0368-0819

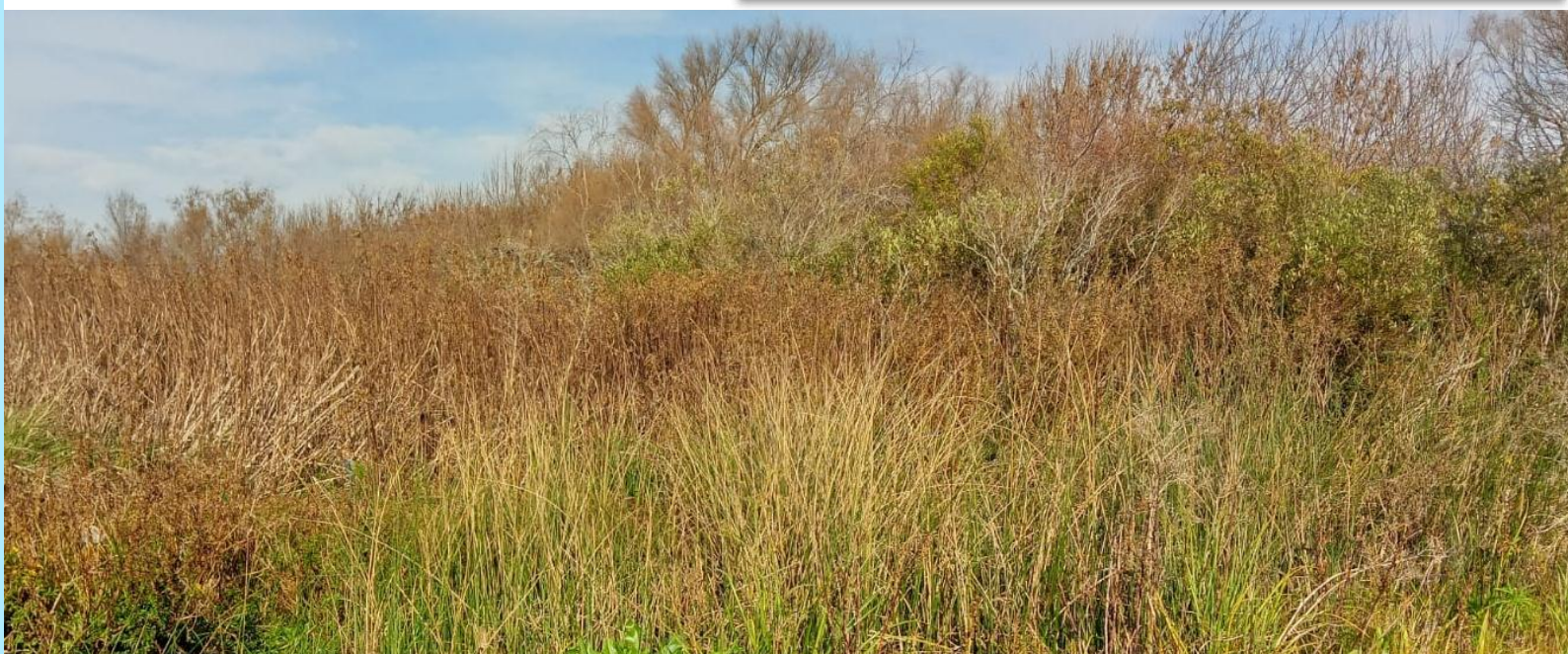
Agosto 2022 – N° 372

REVISTA DE LA ASOCIACION QUIMICA ARGENTINA



Cuenca del Plata

Delta del Paraná







# Editorial

La AQA ha continuado con sus actividades de los años previos, sin bajar el entusiasmo y adaptándose a los cambios impuestos por el empleo de los nuevos mecanismos de comunicación basados en las plataformas virtuales, tanto en la difusión de sus actividades como en la organización de cursos de capacitación y de posgrado en la que se contó con estudiantes de distintos lugares del país, de la región y aún de Europa. De esta tendencia no escaparon sus publicaciones clásicas (Anales de la AQA e I&Q) y la realización de reuniones como las "Jornadas Internacionales de Enseñanza de la Química Universitaria, Superior, Secundaria y Técnica" que se desarrollarán entre el 2 y el 4 de noviembre de 2022.

En esta línea, Industria y Química continúa invitando a especialistas del país en distintos campos de las Ciencias y Tecnologías Químicas.

En esta edición, se incluyeron tópicos aplicables al campo de la Química Ambiental, Química Medicinal y Farmacoquímica, y, por primera vez, un artículo de difusión en Inteligencia Artificial.

Son de público conocimiento los riesgos que van asociados a la pérdida de bosques y humedales, tanto en nuestro país como en distintas regiones del mundo, sea como consecuencia de los contaminantes de origen antropogénico o por cambios climáticos observados con registros en temperaturas superiores a las medias, incendios forestales provocados por el hombre (que pueden remontarse a viejas tradiciones precolombinas, o bien, intencionales), por negligencia o de origen natural por sequías prolongadas, así como una respuesta desfasada de las distintas autoridades a cargo de la prevención de estos hechos.

Por este motivo, el tema de Humedales reviste una importancia relevante por sus funciones en los ecosistemas. Tal como se describe en este número, la extensión de humedales naturales viene disminuyendo en todo el mundo a un ritmo acelerado, debido al impacto de las actividades humanas. Sus funciones más importantes son la de depuración del agua debido a remoción de contaminantes, que comprende diversos procesos biológicos y físicoquímicos, que se traducen en bienes y servicios ecosistémicos muy valiosos.

En las últimas décadas ha crecido el impacto de las Nanociencias y las Nanotecnologías en nuestra actividad diaria, profesional e industrial. La nanotecnología y, en general, las nanociencias, presentan la posibilidad de modificar estructuras desde el nivel atómico y molecular para el diseño de materiales con propiedades específicas para sus aplicaciones en el campo de la electrónica, biomedicina, vehículos farmacéuticos y materiales nanoestructu-

ISSN: 2591-6718



COMISION DIRECTIVA DE LA  
ASOCIACION QUIMICA ARGENTINA

**Presidente**

Dr. Carlos Oscar Cañellas

**Vicepresidente**

Dr. Alberto Luis Capparelli

**Secretaria**

Dra. Alicia B. Pomilio

**Tesorero**

Dr. Arturo Vitale

**Protesorero**

Tco. Qco. Claudio Salvador

**Director de Biblioteca**

Dr. Máximo Barón

**Vicedirectora de Biblioteca**

Dra. Stella Maris Battista

**Vocales Titulares**

Dr. Ángel Alonso

Dr. Máximo Barón

Dra. Stella Maris Battista

Dr. Eduardo Alberto Castro

Dr. Jorge Oscar Ciprian Ollivier

Dr. Pablo Román Duchowicz

Dra. Sandra Hernández

Dr. Alberto Jorge Lazarowski

Dra. Alicia Beatriz Pomilio

Dra. Marisa Gabriela Repetto

Lic. Enrique G. Rodger

Técnico Químico Claudio Salvador

Dr. Arturo Alberto Vitale

**Vocales Suplentes**

Dr. Luis Bruno Blanch

Dra. Alicia Jubert

Dr. Gustavo Ruiz

nanoestructurados para su empleo en el ámbito tecnológico-industrial, tal como se resumen en una de las contribuciones que se incorporan a este número. En contribuciones incluidas en este número se describe la importancia de desarrollar nuevos materiales y formulaciones que, respetando cuestiones éticas y de bioseguridad, puedan cumplir con los objetivos planteados. También algunos aspectos de los desarrollos de las Nanociencias orientados a problemas en Química Medicinal. En efecto, la Radioterapia es una de las técnicas más efectivas y difundidas para el tratamiento del cáncer. En esta dirección es de interés controlar el crecimiento y/o eliminación por aplicaciones radioterapéuticas. Sin embargo, muchos de estos tratamientos pueden generar complicaciones secundarias, por lo que resulta de interés minimizar estos efectos indeseables y desarrollar posibles herramientas que pueden aplicarse con este fin. Finalmente se describen los principios básicos del modelado aplicando las herramientas QSAR para el estudio del efecto contaminante de agentes químicos o sus mezclas en el medio ambiente, como toxicidad acuosa, persistencia en suelos, etc. En esta dirección se analizan propiedades de agroquímicos: actividad entre otras aplicaciones. La capacidad predictiva de las técnicas QSAR se ha incrementado notablemente, por lo que es importante su inclusión en cursos avanzados de Química y Tecnología Química, por su impacto en la síntesis, desarrollo, y manufactura de nuevas sustancias, y el número de sus aplicaciones en áreas como la predicción de la solubilidad acuosa de un compuesto químico, junto con su permeabilidad en membranas biológicas, que es en sí mismo un desafío en la industria farmacéutica.

Otro aspecto de relevancia creciente en el campo de las ciencias básicas y la tecnología es la incorporación creciente de las herramientas y principios de la nueva Inteligencia Artificial. Como expresan sus autores en esta contribución, brevemente, el término inteligencia artificial se aplica cuando una máquina imita las funciones cognitivas que los humanos consideran como propias de sus mentes, en especial percibir, razonar, resolver problemas, tomar decisiones y aprender. Hoy en día, la inteligencia artificial es sin duda una disciplina próspera con muchas aplicaciones prácticas y temas de investigación activos. Como ejemplos, ya se ha avanzado en el desarrollo de robots para el estudio de lechos de cursos de agua que permiten determinar, discriminar y clasificar distintos tipos de contaminantes (plásticos, vidrios, cubiertas, metales, etc.) en una etapa previa para el tratamiento y recuperación de los cursos de agua.

El número se completa con aspectos históricos del desarrollo de la industria del alcohol en Argentina, mostrando el impulso de los pioneros del siglo XIX y los problemas que debieron afrontarse para sobrevivir en condiciones que hacían prácticamente inoperables el emprendimiento.

Dr. Alberto L. Capparelli

ISSN: 2591-6718



COMISION DIRECTIVA DE LA  
ASOCIACION QUIMICA ARGENTINA

**Órgano de Fiscalización:**

Titulares

Dr. Víctor Szewczuk

Dr. Mario Félix.

Suplentes

Dr. Andrew Mercader.

**INDUSTRIA Y QUÍMICA**

Órgano oficial de la Asociación Química  
Argentina

**Director**

Dr. Alberto L. Capparelli

**Comité de Redacción**

Dr. Mariano Fonticelli

Tco. Qco. Claudio Salvador

**Edición**

Dra. Isabel María Irurzun

**Comité Científico Asesor**

Dr. Enrique J. Baran

Dra. Cristina Añón

Dra. Elsa Damonte

Dr. Miguel Angel Blesa

Dr. Miguel R. Laborde

Dra. Alicia B. Pomilio

Dra. Silvia Porro

Dra. Norma Sbarbati Nudelman

Dr. Horacio Sancovich

Dra. Rosario Soriano

Dra. Noemí Walsöe de Reca

# Índice

## Editorial

Pág. 1

## Actividades de la Asociación Química Argentina

*Noticias Institucionales*

Pág. 5

## Educación

*La Nueva Inteligencia Artificial*

Pág. 9

*Predicción de Propiedades de Sustancias Químicas*

Pág. 23

*La Fábrica de Alcohol Devoto Rocha*

Pág. 33

## Artículos Técnicos

*Herramientas y Conocimientos*

*de la Nanociencia y Nanotecnología*

Pág. 43

*A Brillar mi Amor. Detectores de Radiación*

Pág. 51

*Humedales en Acción*

Pág. 59

*Desarrollo de la Química*

*de Productos Naturales en Argentina*

Pág. 69

ISSN: 2591- 6718



**Revista Anales de la Asociación  
Química Argentina**

### Director

*Dr. Alberto Jorge Lazarowski.*

### Vicedirectora

*Dra. Marisa Gabriela Repetto.*

### Comité Asesor de la Dirección

*Dr. Alan Talevi*

*Dr. Pablo R. Duchowicz.*

### Comité Editorial

*Dra. Alicia Fernández Cirelli*

*Dra. Alicia Beatriz Pomilio*

*Dr. Ángel Alonso*

*Dr. Alberto Luis Capparelli*

*Dr. Eduardo Alberto Castro*

*Dra. Norma B. D'Accorso*

*Dr. Arturo Alberto Vitale*

### Comité Académico Asesor

*Dra. Aída Ben Altabef*

*Dr. Ernesto Calvo*

*Dr. José Luis Crudo*

*Dr. Carlos O. Della Védova*

*Dra. Rosa Erra-Balsells*

*Dra. Marta Litter*

*Dra. Alicia Penissi*

*Dr. Gustavo Romanelli*

*Dr. Rolando Spanevello*

*Dr. Roberto J. J. Williams*

### Consejo Internacional de Asesores Científicos

*Dr. Sylvio Canuto (Brasil)*

*Dr. Juan M. Díez Tascón (España)*

*Dr. José Elguero (España)*

*Dr. Ivan Gutman (Serbia)*

*Dr. Arsenio Muñoz de la Peña (España)*

*Dr. Francisco Tomás Vert (España)*



# Noticias Institucionales

## Comité Editorial

**D**urante el año 2021 las actividades de la Asociación Química Argentina se vieron restringidas debido a la pandemia por COVID-19. Todas las actividades que estaban programadas quedaron suspendidas hasta el año 2022.

### SECRETARÍA

- Se efectuó la difusión electrónica y apoyo logístico a los cursos.
- Se coordinó la recepción y búsqueda de pedidos para la bolsa de trabajo.
- Se continuó con las actividades habituales de la secretaría, tales como cartas de otorgamiento de auspicios a Reuniones Académicas y/o Profesionales Nacionales, Regionales e Internacionales de otros Organismos e Instituciones, intercambio con otras Asociaciones, Cámaras e Industrias relacionadas con la Química y con las Autoridades Nacionales y de la Ciudad de Buenos Aires; además, atención de la correspondencia, notificaciones varias, tareas complementarias encargadas por

miembros de la CD y demás tareas concernientes al sector.

### TESORERÍA

La AQA ofrece varias modalidades para el pago de las cuotas sociales y servicios: tarjeta de débito o crédito Visa, Mastercard, mediante débito automático con la tarjeta VISA, todos los socios abonan sus cuotas mediante estas modalidades salvo los socios vitalicios (que se encuentran exentos) y aquellos que gozan de las licencias debidamente autorizadas.

También se incorporó Mercado Pago y Western Union para los socios que abonan desde el exterior.

### CURSOS DE LA AQA

Coordinador: Claudio Salvador

Durante todo este tiempo de pandemia y post-pandemia se han dictado cursos a distancia mediante diferentes modalidades y plataformas con muy buena participación de distintas regiones del país, Latinoamérica y España. El detalle de los cursos a distancia desarrollados entre

noviembre 2021 y junio 2022 se muestra en la Tabla 1.

### DIVISIÓN EDUCACION

Responsable: Dra. Sandra Hernández

**Nuevo correo electrónico**  
division.educacion@aqa.org.ar

### JEQUSST 2022

**XII Jornadas Nacionales y IX Jornadas Internacionales de Enseñanza de la Química Universitaria, Superior, Secundaria y Técnica**

Se encuentra en desarrollo la organización, difusión e inscripción a JEQUSST 2022, bajo la dirección operativa de la Dra. Sandra Hernández, que se realizará de manera virtual del 2 al 4 de noviembre de 2022. Ya se ha concretado la participación de conferencistas de diversos países como Chile, Colombia, EE.UU. y España, entre otros, así como la implementación de Talleres Temáticos. Se han enviado las cartas de solicitud de auspicios y la carta de aval al Ministerio de Educación por Mesa de Entradas.

La ASOCIACIÓN QUÍMICA ARGENTINA tiene el agrado de invitar a docentes y estudiantes de todos los niveles educativos, a compartir un espacio cordial para intercambiar ideas, recursos, experiencias de enseñanza, y de investigación en enseñanza y aprendizaje de la Química en estas Jornadas.

Les invitamos a postular trabajos y talleres en el marco de los siguientes ejes:

- Enseñanza de temas de Química: Estrategias didácticas y metodológicas en diferentes áreas.
- Contribución de la Química al Desarrollo Sostenible.
- Educación en Química mediada por tecnologías.
- Educación en Química en contexto y en interdisciplina (CTSA, STEAM, ApS).
- Perspectiva de género, diversidad y educación inclusiva en la enseñanza de la Química.
- Estrategias de articulación de saberes químicos entre niveles educativos.
- Evaluación de saberes químicos.
- Formación del Profesorado de Química.
- Historia y epistemología de la Química y de su enseñanza.
- Resultados de proyectos de investigación educativa y de extensión en Química.

Correo electrónico de las Jornadas:

<http://www.aqacongreso.org.ar/>  
(disponible a partir del 1° de julio).

### COMISIÓN DE PREMIOS

Durante el período post-pandemia no se han otorgado Premios, dado que como es tradición de AQA se trata de una ceremonia presencial con discursos de los premiados y asistencia de familiares y colaboradores.

Se retomará la entrega de Premios en forma presencial a partir de marzo de 2023.

### ANALES DE LA ASOCIACIÓN QUÍMICA ARGENTINA

Nuevas autoridades

Director: Dr. Alberto Jorge Lazarowski.

Vicedirectora: Dra. Marisa Gabriela Repetto.

Comité Asesor de la Dirección: Dr. Alan Talevi, Dr. Pablo R. Duchowicz.

### AUSPICIO A CONGRESOS O REUNIONES CIENTÍFICAS ONLINE

Se han otorgado recientemente los auspicios y la autorización del uso del logo de AQA a las siguientes actividades de interés:

- “VIII Congreso Internacional de Ciencia y Tecnología de los Alimentos” (VIII CICYTAC 2022) que se realizará los días 4, 5 y 6 de octubre del corriente año en la ciudad de Córdoba, Argentina, organizado por el Centro de Excelencia de Productos y Procesos de Córdoba (CE-PROCOR) y el Ministerio de Ciencia y Tecnología de Córdoba.

- “XXV Congreso Latinoamericano e Ibérico de Químicos Cosméticos” (COLAMIQC 2023) que se realizará del 16 al 18 de abril de 2023 en la Ciudad de Buenos Aires, organizado por FELASCC (Federación Latinoamericana e Ibérica de Ciencias Cosméticas) y por la AAQC (Asociación Argentina de Químicos Cosméticos).

- “ExpoFarma VI, edición Uruguay”, “Congreso Uruguayo para la Industria Farmacéutica Humana y Veterinaria, Tecnología Médica y Cosmética”, en modalidad presencial para los locales y online para el exterior, a efectuarse los días 6 y 7 de octubre de 2022 en el World Trade Center, Montevideo, Uruguay. Asimismo, el espacio otorgado a AQA en el Congreso de Uruguay para dar una charla como aporte regional, será cubierto por el Dr. Carlos O. Cañellas, Presidente de AQA, como disertante sobre: “AQA: Funciones y Aporte Regional”.



### GRADO DE AVANCE DE LAS NUEVAS INSTALACIONES DE LA SEDE DE LA AQA

Sobre el desarrollo de la obra en construcción de la sede de AQA, se destaca que la estructura ya está terminada y se encuentra en realización la etapa de construcción interna de las diversas dependencias de cada piso.

### BIBLIOTECA Y SERVICIO DE INFORMACION

Director: Dr. Máximo Barón

Vicedirectora: Dra. Stella Maris Battista

Se continuó con las tareas habituales de la biblioteca, provisión de documentos e ingreso de nuevas publicaciones.

#### *Servicio de Información en Línea (SIL)*

- Se continuaron ofreciendo búsquedas en bases de datos remotas (STN e Internet) y obtención de documentos en el exterior.

- Se continuó colaborando con la Secretaría y otros sectores de la AQA (Cursos, Anales, Congresos) y en la actualización y mantenimiento del sitio web de la Asociación.

| 2021         |   |           |                          |
|--------------|---|-----------|--------------------------|
| Fecha        | Título  | Duración  | Docentes                 |
| 4 octubre    | Validación de Procesos - Enfoque ciclo de vida, análisis de riesgo          | 3 semanas | Prof. Horacio Napolitano |
| 18 octubre   | Control estadístico aplicado a producción y laboratorio                     | 3 semanas | Prof. Horacio Napolitano |
| 1 noviembre  | Introducción a la Cromatografía de Gases                                    | 3 semanas | Prof. Horacio Napolitano |
| 11 noviembre | Formación de auditores internos   | 3 semanas | Prof. Horacio Napolitano |
| 24 noviembre | Comprendiendo microbiología (Curso para no microbiólogos)                   | 2 semanas | Lic. Mónica Lagomarsino  |
| 6 diciembre  | Validación de métodos analíticos.   | 3 semanas | Prof. Horacio Napolitano |
| 7 diciembre  | Metodologías Activas de Educación en Ciencias e Interdisciplina             | 2 semanas | Dra. Sandra A. Hernández |
| 2022         |   |           |                          |
| 7 marzo      | Plan de Verificación, Mantenimiento y Calibración de Equipos de Laboratorio | 3 semanas | Prof. Horacio Napolitano |
| 16 marzo     | Interpretación de Fichas de Seguridad                                       | 4 hs.     | Lic. Graciela Egüés      |

|          |  |           |   |
|----------|--|-----------|---|
|          | de Productos Químicos  |           |   |
| 21 marzo | Protección respiratoria en la Industria Química                  | 3 hs.     | Lic. María C. Mariani e Ing. Natacha S. Baña        |
| 4 abril  | Costos de Calidad e Indicadores Clave del Desempeño (KPI)        | 3 semanas | Prof. Horacio Napolitano                            |
| 14 abril | Introducción al cumplimiento GAMP v5                             | 3 hs.     | Farm. María Laura Borzone                           |
| 18 abril | Análisis Causa Raíz para el tratamiento de no conformidades      | 3 semanas | Prof. Horacio Napolitano                            |
| 21 abril | Interpretación de Fichas de Seguridad de Productos Químicos      | 4 hs.     | Lic. Graciela Egüés                                 |
| 25 abril | Introducción a la Química Radiofarmacéutica                      | 12 hs     | Dr. José Luis Crudo                                 |
| 2 mayo   | Validación de procesos   | 3 semanas | Prof. Horacio Napolitano                            |
| 4 mayo   | Interpretación de Fichas de Seguridad de Productos Químicos      | 4 hs      | Lic. Graciela Egüés                                 |
| 16 mayo  | Comprendiendo microbiología (Curso para no microbiólogos)        | 2 semanas | Lic. Mónica Lagomarsino                             |
| 23 mayo  | Introducción a la Cromatografía gaseosa                          | 3 semanas | Prof. Horacio Napolitano                            |
| 6 junio  | Proyectos solares  | 4 semanas | Ing. Leandro Magri                                  |
| 13 junio | Introducción a la cromatografía de gases/Espectrometría de masas | 3 semanas | Prof. Horacio Napolitano                            |
| 21 junio | Estrategias para reducción del impacto ambiental en química      | 3 semanas | Dr. Gustavo Pablo Romanelli y Dr. Diego Manuel Ruiz |

# La Nueva Inteligencia Artificial

## Conceptos Básicos y Aplicaciones

Claudia Pons<sup>1,2,4</sup> Gabriela Pérez<sup>1,3</sup> Gabriel Baum<sup>1</sup>

### RESUMEN

En este artículo se explican los conceptos teóricos y las nociones intuitivas que conforman a la nueva Inteligencia Artificial, en especial al Aprendizaje de Máquina basado en Redes Neuronales Artificiales. Se recorren sus orígenes y fundamentos. Se describen sus principales aplicaciones y herramientas técnicas. Finalmente se comparten reflexiones acerca de las tendencias tecnológicas en el área y se presentan experiencias de aplicaciones desarrolladas en grupos de investigación de la Universidad Nacional de La Plata.

### ¿QUÉ ES LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL?

La inteligencia artificial (IA) [1] es un área controvertida y apasionante de las ciencias de la computación. Coloquialmente, el término inteligencia artificial se aplica cuando una máquina imita las funciones cognitivas que los humanos consideran como propias de sus mentes, en espe-

cial percibir, razonar, resolver problemas, tomar decisiones y aprender. Al menos desde la época de la antigua Grecia, los humanos han soñado con crear objetos artificiales inteligentes, donde las míticas Galatea y Pandora son algunos ejemplos de vida artificial. En pos del mismo deseo, en el folclore medieval se menciona al Golem, una personificación de un ser animado fabricado a partir de materia inanimada [2].

Coincidentemente, cuando se concibieron por primera vez las computadoras programables [3], de inmediato la gente se preguntó si tales máquinas podrían volverse inteligentes. Pregunta sobre la cual posteriormente también reflexiona el pionero de la informática, Alan Turing en su artículo "Computing machinery and intelligence" [4].

Hoy en día, la inteligencia artificial es sin duda una disciplina próspera con muchas aplicaciones prácticas y temas de investigación activos, tal como se describe en las siguientes secciones.

### LA PARADOJA DE MORAVEC

Desde sus orígenes, las computadoras han sido capaces de realizar tareas muy complejas. Por ejemplo, ya en la década del 60, Clementina, la primera supercomputadora científica en Argentina, era capaz de resolver cálculos astronómicos, trazar modelos matemáticos de cuencas fluviales y resolver problemas estadísticos. Pero no todo lo que hace una computadora, por difícil o "inteligente" que parezca se considera inteligencia artificial. En los primeros días de la inteligencia artificial, el campo abordó y resolvió rápidamente problemas que son intelectualmente difíciles

---

1 Facultad de Informática,  
Universidad Nacional de La Plata,  
Buenos Aires, Argentina

2 Comisión de Investigaciones  
Científicas CIC, Buenos Aires,  
Argentina

3 UNAJ, Universidad Nacional  
Arturo Jauretche, Florencio Varela,  
Buenos Aires, Argentina

4 UAI, Universidad Abierta  
Interamericana, Ciudad de Buenos  
Aires

[claudia.pons, gabriela.perez,  
gbaum] @lifia.info.unlp.edu.ar

para los seres humanos, pero relativamente sencillos para las computadoras, problemas que pueden describirse mediante reglas matemáticas formales. Por ejemplo, el sistema de ajedrez Deep Blue de IBM derrotó al campeón mundial Garry Kasparov en 1997. El ajedrez puede ser completamente descrito por una lista muy breve de reglas formales, fácilmente proporcionadas con anticipación por el programador. Irónicamente, las tareas abstractas y formales que se encuentran entre las tareas mentales más difíciles para un ser humano se encuentran entre las más fáciles para una computadora. El verdadero desafío a la inteligencia artificial resultó ser resolver las tareas que son fáciles de realizar para las personas, pero difíciles de describir formalmente: problemas que se resuelven intuitivamente, sin recurrir a un razonamiento explícito, sino que se siente un razonamiento automático, como reconocer palabras habladas o caras u objetos en imágenes. La inteligencia artificial enfrenta lo que a priori parece un contrasentido, tal como afirma la paradoja de Moravec, "Es relativamente fácil conseguir que las computadoras muestren capacidades similares a las de un humano adulto en una prueba de inteligencia y muy difícil lograr que adquieran las habilidades perceptivas y motoras de un niño de un año". Apenas recientemente las máquinas han comenzado a igualar algunas de las habili-

dades de los seres humanos promedio para realizar tareas sencillas como reconocer objetos o el habla.

El punto es que la vida cotidiana de una persona requiere una inmensa cantidad de conocimiento sobre el mundo. Gran parte de este conocimiento es subjetivo e intuitivo, y por lo tanto difícil de articular de manera formal. Las computadoras necesitan capturar este conocimiento para comportarse de manera inteligente. Uno de los desafíos clave en la inteligencia artificial moderna es encontrar la forma para lograr que una computadora asimile este conocimiento intuitivo. En este sentido, históricamente han coexistido dos grandes paradigmas en inteligencia artificial: la IA simbólica y la IA no simbólica.

#### ***Inteligencia artificial simbólica vs. inteligencia artificial no simbólica***

La IA simbólica está inspirada en la lógica matemática. Se basa en la manipulación de representaciones lingüísticas compositivas abstractas, cuyos elementos representan objetos y relaciones. Ejemplos de esta IA son los sistemas basados en agentes lógicos [1] implementados con lenguajes declarativos tales como Prolog. Varios proyectos de inteligencia artificial han buscado codificar el conocimiento sobre el mundo mediante lenguajes formales. Un programa puede razonar automáticamente sobre

este conocimiento utilizando reglas de inferencia lógica. Esto se conoce como el enfoque basado en conocimiento para la inteligencia artificial. Estos proyectos no han logrado gran éxito.

Por otra parte, la IA no-simbólica se centra en la construcción de modelos matemáticos predictivos a partir de grandes conjuntos de datos de muestra (llamados datos de entrenamiento). Las dificultades a las que se enfrentan los sistemas que dependen del conocimiento codificado sugieren que los sistemas de IA necesitan la capacidad de adquirir su propio conocimiento, extrayendo patrones a partir de datos sin procesar. Esta capacidad se conoce como aprendizaje automático (en inglés, Machine learning) [5]. La introducción del aprendizaje automático permitió a las computadoras abordar problemas relacionados con el conocimiento del mundo real y tomar decisiones que parecen subjetivas.

En la siguiente sección se describe en detalle esta forma de aprendizaje artificial.

#### ***Aprendizaje Automático y Aprendizaje Profundo***

El aprendizaje automático es el estudio científico de algoritmos y modelos estadísticos que los sistemas informáticos utilizan para realizar de manera efectiva una tarea específica utilizando patrones e inferencias en lugar de instrucciones explícitas. El aprendizaje automático tiene como

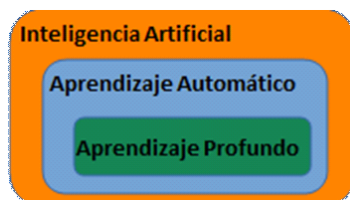


objetivo desarrollar técnicas que permitan que las computadoras aprendan. Se trata de generalizar comportamientos a partir de información suministrada en forma de ejemplos. Es, por lo tanto, un proceso de inducción del conocimiento. Técnicamente, dado un conjunto de entrenamiento  $T = \{(x_i, y_i) \mid i = 1 \dots N\}$  debe buscarse una buena aproximación a la función expresada por el conjunto de entrenamiento, sea  $F: X \rightarrow Y$ , donde  $X$  es el conjunto de entradas (problemas) e  $Y$  es el conjunto de salidas (soluciones). Por ejemplo, si el problema consiste en diagnosticar COVID-19 a partir del sonido de la tos,  $x_i$  será una digitalización de la tos, mientras que  $y_i$  será el diagnóstico positivo o negativo.

Existen diferentes técnicas para representar y construir la función  $F$ . Las más usadas son los Árboles de Decisión, las Máquinas de Vector de Soporte, y fundamentalmente las Redes Neuronales Artificiales (en inglés, Artificial Neural Networks, ANNs) [6] las cuales están inspiradas en el funcionamiento del sistema nervioso y el aprendizaje en los organismos vivos. En particular, el aprendizaje profundo (en inglés, Deep Learning) es un enfoque del aprendizaje automático biológicamente inspirado

que implica la formación de redes neuronales artificiales con muchas capas que se entrenan iterativamente usando grandes conjuntos de datos [7].

La figura 1 ilustra la relación entre



estas áreas de la inteligencia artificial, donde se destaca que el

*Figura 1. Diagrama de Venn que muestra que el aprendizaje profundo es un tipo de aprendizaje automático, que se utiliza para muchos, pero no todos los enfoques a la inteligencia artificial.*

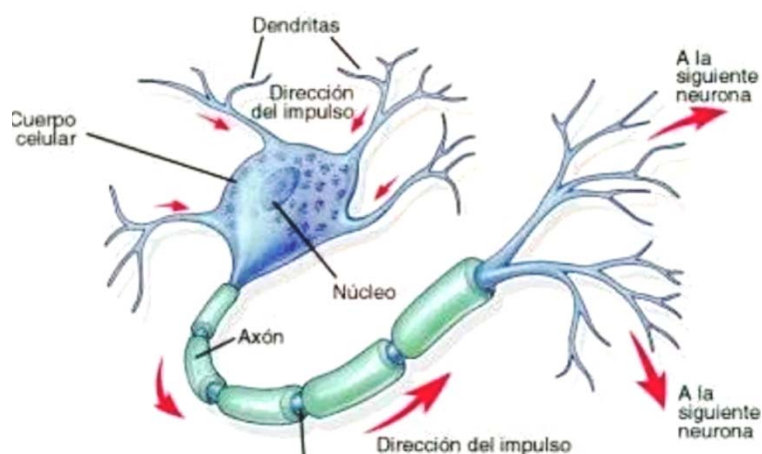
aprendizaje profundo es una forma de aprendizaje automático, el cual, a su vez, es una forma de inteligencia artificial.

Las redes neuronales artificiales son un modelo computacional basado en un gran conjunto de unidades neuronales simples (neuronas artificiales), de forma análoga a las neuronas en los cerebros biológicos. Cada unidad neuronal está conectada con muchas otras y los enlaces entre ellas pueden incrementar o inhibir el estado de activación de las neuronas adyacentes. Se basan en ideas bastante antiguas presentadas por [8].

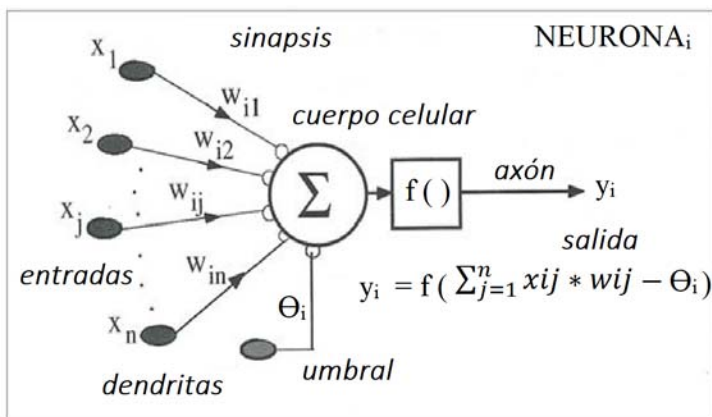
Las figuras 2 y 3 permiten observar las semejanzas entre una neurona biológica y una neurona artificial, también llamada perceptrón simple.

Tanto la neurona biológica como la artificial se describen a partir de los siguientes elementos:

-Las entradas  $x_i$  representan las señales que provienen de otras neuronas y son capturadas por las dendritas.



*Figura 2. Neurona biológica*



-Los pesos  $w_i$  representan la intensidad de la sinapsis que conecta dos neuronas; tanto  $x_i$  como  $w_i$  son valores reales.

Figura 3. Neurona artificial

- $\Theta$  es el umbral que la neurona debe sobrepasar para activarse; este proceso ocurre biológicamente en el cuerpo de la neurona.

En la neurona artificial, el comportamiento de la neurona biológica es emulado de la siguiente forma:

-Las señales de entrada ponderadas por los pesos de arco correspondiente son acumuladas en el nodo sumatorio.

$$suma_j = \sum_{i=1}^n x_i * w_i = X * W$$

-Este resultado es modificado por la función de activación, obteniendo la salida  $y_j = f(suma_j)$ .

Las redes neuronales artificiales se componen de numerosas neuronas simples conectadas entre sí. Tienen una capa de entrada (input layer), una o más capas intermedias, llamadas

capas ocultas (hidden layers) y una capa final con varios perceptrones llamada la capa de salida (output layer). Se habla de

aprendizaje profundo cuando la red neuronal está compuesta por múltiples capas ocultas. La figura 4 muestra un ejemplo de cada una.

### ¿Cómo aprenden las redes neuronales artificiales?

Las redes neuronales artificiales son estructuras de datos. Se crean e inicializan con valores aleatorios y luego se someten a un proceso de entrenamiento. El algoritmo de entrenamiento más utilizado se denomina retro-propagación del error (en inglés, back-propagation) a grandes ras-

gos, consiste de los siguientes pasos:

1- Inicializar los pesos  $w_{ij}$  y los umbrales iniciales de cada neurona. Hay varias posibilidades de inicialización, siendo las más comunes las que asignan valores aleatorios pequeños.

2- Para cada par  $(x_i, y_i)$  del conjunto de los datos de entrenamiento:

a) Obtener la predicción de la red para ese par. Esto se consigue propagando la entrada hacia adelante (feed forward).

b) Evaluar la función de error: comprobando qué tan lejos está la predicción del valor verdadero conocido.

c) Propagación hacia atrás con descenso de gradiente: calcular derivadas parciales de la función de error para encontrar el conjunto de pesos que minimizan la función de error.

d) Actualizar pesos  $w_{ij}$  y umbrales.

e) Calcular el error actual y volver al paso 2 si no es satisfactorio.

Este algoritmo se ilustra en la

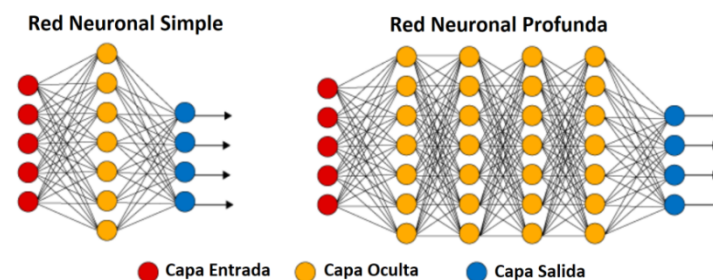


Figura 4. Redes neuronales simples vs. profundas

figura 5.

Generalmente, como función de costo se usa el error cuadrático medio. Es decir, que dado un par  $(x_k, d_k)$  correspondiente a la entrada  $k$  de los datos de entrenamiento se calcula la suma de los errores parciales resultantes de la diferencia entre la salida deseada  $d_k$  y la salida

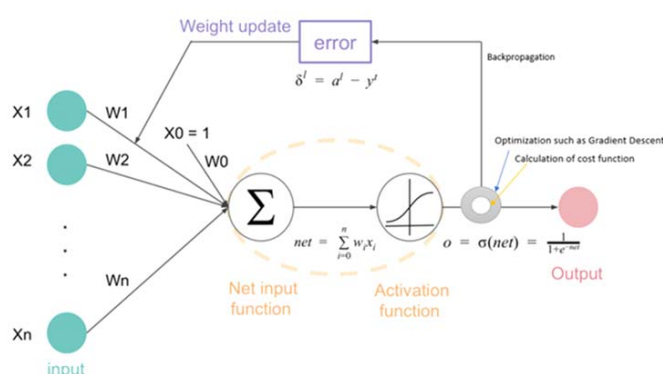


Figura 5. Algoritmo de aprendizaje por back-propagation

**¿A PARTIR DE QUÉ DATOS SE ENTRENA UN MODELO DE APRENDIZAJE AUTOMÁTICO?**

El rendimiento de estos algoritmos de aprendizaje automático depende en gran medida de la representación del problema, que incluye cuáles datos serán relevantes para el aprendizaje y cómo se representan. Los datos a

COVID-19, el sistema de IA no examina directamente al paciente. En cambio, se le provee al sistema varias piezas de información relevante, como la temperatura y un audio de su tos. Cada pieza de información incluida en la representación del paciente se conoce como una característica. La inteligencia artificial aprende cómo cada una de estas características del paciente se correlaciona con los diferentes diagnósticos. Sin embargo, si a la IA se le diera el número de documento y la edad del paciente, tal vez no podría hacer predicciones útiles, ya que esos datos tienen una correlación baja o nula con cualquier diagnóstico de COVID. Esta dependencia de las representaciones es un fenómeno general que aparece a lo largo de la informática e incluso de la vida cotidiana. La elección de la representación tiene un enorme efecto en el rendimiento de los algoritmos de aprendizaje automático y por este motivo existe una línea de investigación especialmente dedicada a este

menudo existen en varias formas, como que da la red, como se muestra en la figura 6.

$$E(w_{ij}, \theta_j, w'_{kj}, \theta'_k) = \frac{1}{2} \sum_p \sum_k \left[ d_k^p - f \left( \sum_j w'_{kj} y_j^p - \theta'_k \right) \right]^2$$

Figura 6. Función de error

Sobre esta función de costo global se aplica algún procedimiento de optimización para minimizarla. Generalmente se aplica el método descenso por gradiente, calculando las derivadas parciales respecto a cada una de las variables  $w_{ij}$  de la función de costo, como se muestra en la figura 7.

$$\begin{aligned} \delta w'_{kj} &= -\epsilon \frac{\partial E}{\partial w'_{kj}} \\ \delta w'_{ji} &= -\epsilon \frac{\partial E}{\partial w'_{ji}} \\ \delta w'_{kj} &= \epsilon \sum_p \Delta_k^p y_j^p \quad \text{con} \quad \Delta_k^p = [d_k^p - f(v_k^p)] \frac{\partial f(v_k^p)}{\partial v_k^p} \\ \delta w_{ij} &= \epsilon \sum_p \Delta_j^p x_i^p \quad \text{con} \quad \Delta_j^p = \left( \sum_k \Delta_k^p w'_{kj} \right) \frac{\partial f(v_j^p)}{\partial v_j^p} \end{aligned}$$

Figura 7. Cálculo de gradientes

imágenes, texto, videos, audios, secuencias y series de tiempo. Por ejemplo, para diagnosticar

problema denominada Ingeniería de características (o en inglés, Feature Engineering) [9].

La ingeniería de características es el proceso de transformar los datos de entrada en datos que el algoritmo puede entender y aprovechar, jugando un papel clave en el análisis de grandes volúmenes de datos.

**¿CÓMO SE PROCESAN LOS DATOS EN LA RED?**

Es difícil para una computadora comprender el significado de los datos de entrada sensorial sin procesar, como la imagen en la figura 8, representada como una colección de valores de píxeles. La asignación de funciones de un conjunto de píxeles a una identidad de objeto es muy complicada. Aprender o evaluar este mapeo parece insuperable si se aborda directamente. El aprendizaje profundo resuelve esta dificultad dividiendo el mapeo complicado en una serie de mapeos simples anidados, cada uno descrito por una capa diferente del modelo (ver figura 8). La entrada ingresa en la capa visible, llamada así porque contiene las variables observables. Luego, una serie de capas ocultas extrae características cada vez más abstractas de la imagen. Estas capas se denominan ocultas porque sus valores se calculan internamente; en cambio, el modelo debe determinar qué conceptos son útiles para explicar las relaciones en los datos observados. Dados los píxeles, la primera capa puede identificar fácilmente los bordes, comparando el brillo de

los píxeles vecinos. Dada la descripción de los bordes de la primera capa oculta, la segunda capa oculta puede buscar fácilmente esquinas y contornos extendidos, que son reconocibles como colecciones de bordes. A partir de la descripción de la imagen de la segunda capa

El aprendizaje profundo es un enfoque viable para construir sistemas de IA que puedan operar en entornos complicados del mundo real. Ya que logra un gran poder y flexibilidad al representar el mundo como una jerarquía anidada de conceptos, con cada concepto definido en

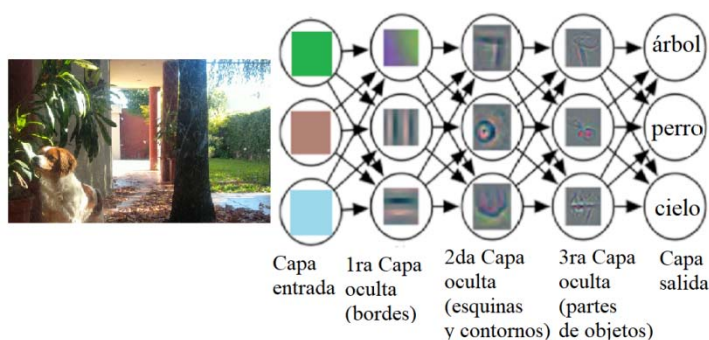


Figura 8. Ilustración de un modelo de aprendizaje profundo.

oculta en términos de esquinas y contornos, la tercera capa oculta puede detectar partes enteras de objetos específicos, encontrando colecciones de contornos y esquinas. Finalmente, esta descripción de la imagen en términos de las partes del objeto que contiene se puede utilizar para reconocer los objetos presentes en la imagen. Este tipo de redes profundas se denominan Redes Neuronales Convolucionales (en inglés, Convolutional Neural Networks, CNNs) [6]. En ellas las neuronas artificiales corresponden a campos receptivos de una manera muy similar a las neuronas en la corteza visual primaria de un cerebro biológico y por eso son muy efectivas para tareas de visión artificial, como el reconocimiento y clasificación de imágenes.

relación con conceptos más simples y representaciones más abstractas calculadas en términos de otras menos abstractas.

**¿LOS SISTEMAS APRENDEN DESDE CERO?**

Otro aspecto vital en la captura del conocimiento es la posibilidad de almacenarlo y reusarlo, de forma tal que cada nuevo sistema de inteligencia artificial no deba comenzar a aprender desde cero. La técnica que aborda esta problemática se denomina Transferencia de conocimiento (en inglés, Transfer Learning) [10] y consiste básicamente en construir modelos entrenados a gran escala, con el propósito de ser reusados. Estos modelos se denominan modelos pre-entrenados [11]. Algunos ejemplos son las redes AlexNet, BERT y GPT



que han logrado recientemente un gran éxito y se han convertido en un hito en el campo de la inteligencia artificial. Estos modelos poseen decenas de millones de parámetros y han sido entrenados con datos masivos. De esa forma capturan eficazmente el conocimiento y sus parámetros pueden ser ajustados (fine tuning) para resolver problemas similares.

### HERRAMIENTAS PARA EL DESARROLLO DE SISTEMAS DE APRENDIZAJE AUTOMÁTICO

El lenguaje Python es el más utilizado para temas de aprendizaje automático. Esto se debe a que es un lenguaje sencillo, con una licencia de código abierto, y con una curva de aprendizaje corta. Pero también a su ecosistema compuesto por librerías, frameworks, herramientas, y una enorme comunidad que lo respalda y trabaja para mejorarlo. Debido a que los modelos de AI tienen una alta demanda de potencia de procesamiento, las herramientas para su desarrollo deben contar con hardware especializado que aporte mayor eficiencia para satisfacer tales demandas. Además de las CPUs que proveen pocas decenas de núcleos, se utilizan las GPUs (Graphics Processing Units) con miles de núcleos, que no son procesadores de propósito general sino procesadores especiali-

zados para realizar solo ciertas operaciones, como procesamiento de imágenes y operaciones de coma flotante, pero capaces de trabajar con estos modelos. El rendimiento que se obtiene al trabajar con GPUs es muy considerable respecto a CPUs. El requerimiento de hardware especializado sigue vigente. Google en 2016 anunció una arquitectura nueva llamada TPU (Tensor Processing Unit) que prometía un rendimiento aún mayor al de las GPUs. Las TPUs permiten trabajar con matrices, permitiendo realizar operaciones vectoriales de forma más eficiente.

Existen poderosas librerías de Código abierto que pueden usarse y extenderse. Cada una tiene un propósito principal. Algunas son para visualización de datos, otras para cálculo numérico y análisis de datos. Otras en cambio integran todo lo necesario para trabajar con ML. En este apartado mencionamos algunas de ellas

- TensorFlow (TF) [12]:

desarrollada por Google. Es una plataforma de código abierto que permite la creación de modelos de aprendizaje automático. Su uso requiere cierta habilidad por parte del programador. Provee una herramienta adicional, TensorBoard, que permite visualizar los elementos utilizados.

- Keras [13]: es una biblioteca diseñada con el objetivo de

simplificar la creación y el manejo de los modelos de IA. Está construida sobre el framework TensorFlow2. Permite minimizar las acciones requeridas por el usuario al crear y entrenar estos modelos, y permite hacerlo usando GPUs o TPUs. Además tiene otras facilidades como exportar los modelos a JavaScript para ejecutarlos directamente en el navegador, o a TF Lite para ejecutarlos en Android. Es la herramienta elegida por los principiantes, debido a que su uso resulta intuitivo.

- PyTorch [14]: es una librería optimizada para el uso de tensores, los cuales comparten muchas similitudes con las matrices de NumPy. PyTorch permite realizar operaciones matemáticas aceleradas en hardware dedicado, lo que lo hace conveniente para diseñar arquitecturas de redes neuronales y entrenarlas en máquinas o en recursos de computación en paralelo. Utiliza tanto GPUs como CPUs.

- Caffe [15]: está desarrollado por el grupo de investigación de Berkeley. Es una de las primeras herramientas para IA y para redes de reconocimiento de imágenes. Está escrita en C++ y permite el uso de GPUs. Facebook la utilizó y trabajó junto a Caffe y la siguiente versión, Caffe2. Para usarla, no es necesario saber programar de forma avanzada, ya que provee bloques implemen-

tados y permite crear arquitecturas de forma declarativa.

Por otro lado, para facilitar la creación y manipulación de los modelos de AI se trabaja en entornos que disponibilizan y coordinan las herramientas necesarias. Los entornos más usados son:

- Anaconda [16]: es un entorno de trabajo que contiene las librerías más usadas y además permite instalar fácilmente paquetes y otras librerías necesarias para poder trabajar con los modelos descritos. En su página web, indica que fue construida por científicos de datos, para científicos de datos. Dentro de este entorno de trabajo, se ofrecen herramientas como Jupyter notebooks, Spider, Numpy, ScikitLearn, Pandas, Pytorch, TensorFlow, entre otras. Además, permite crear entornos de trabajo para poder trabajar en varios proyectos que requieren diferentes configuraciones, o diferentes librerías específicas sin generar problemas de incompatibilidad.
- Jupyter notebooks [17]: es un entorno de desarrollo interactivo basado en la web que presenta una estructura de cuaderno de trabajo, que permite combinar celdas de texto con código.
- Google Colab [18]: también conocido como "Colaboratory", es un servicio en la nube, que permite programar y ejecutar programas escritos en Python. Es una estructura muy parecida a los

cuadernos de Jupyter. Estos cuadernos ejecutan el código en los servidores de la nube de Google, lo que permite utilizar la potencia de ese hardware. No requiere configuración previa ya que tiene disponibles las librerías más utilizadas. En caso de necesitar altas prestaciones de cómputo, permite acceder de forma gratuita a GPUs o TPUs y poder utilizarlas de forma remota. Además permite compartir el contenido fácilmente. Por todo esto, es una de las herramientas más utilizadas.

Algunas de las librerías que son muy utilizadas para cálculo numérico, análisis de datos y visualización de datos son:

- Theano: desarrollada por la Universidad de Montreal. Es una librería para el cálculo numérico que se puede ejecutar en CPU o GPU. Permite definir, optimizar y evaluar expresiones matemáticas que involucren arreglos multidimensionales utilizando optimizaciones en el código para utilizar de mejor forma el hardware disponible.
- Numpy: es una librería que agrega un mejor soporte para vectores y matrices, y funciones útiles para procesar datos, así como estructuras de datos eficientes.
- Pandas: es una librería Python de código abierto escrita como extensión de NumPy para manipulación y análisis de datos. Proporciona estructuras de datos y herramientas de análisis de

datos optimizadas y fáciles de usar.

- Scikit-learn: es una librería Python formada por una gran cantidad de algoritmos de ML para clasificación, regresión, clustering, etc. Proporciona funcionalidades básicas que facilitan las tareas de preprocesado de los datos, creación y entrenamiento de los modelos.

- Matplotlib: es uno de los programas históricos dentro del ecosistema Python, creado inicialmente para simular el comportamiento gráfico de Matlab. Es ampliamente usado ya que genera gráficos de gran calidad.

Existen otros recursos propietarios o semi propietarios, tales como:

- Azure de Microsoft: Ofrece un servicio pago para ejecutar aplicaciones de ML. Azure ML Studio permite a los usuarios crear y entrenar modelos, que luego pueden ser convertidos en API que puedan ser consumidos por otros servicios. Ofrece una amplia variedad de algoritmos.
- Amazon: con su propuesta de ML en AWS (Amazon Web Services): ofrece modelos previamente entrenados que proporcionan servicios de inteligencia listos para ser usados en aplicaciones y flujos de trabajo. Estos servicios de inteligencia artificial se integran con facilidad a las aplicaciones del usuario.
- Watson de IBM: ofrece incorporar productos de inteligencia

artificial ya desarrollados en las aplicaciones para hacer predicciones más precisas, automatizar decisiones o herramientas para crear modelos desde cero.

### APLICACIONES ACTUALES DE LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL

La inteligencia artificial no es patrimonio del futuro o de la ciencia ficción, sino que está inmersa ya en nuestra vida cotidiana. Luego de un largo invierno, el punto de quiebre se produjo entre 2011 y 2015 cuando los sistemas de software lograron igualar o exceder el desempeño de los humanos para determinadas tareas. En 2011, Watson, un software de IBM, ganó el concurso de preguntas y respuestas 'Jeopardy!', logrando contestar preguntas de forma similar a como lo haría una persona. En 2014 una computadora logró superar con éxito la prueba de Turing, haciendo creer a un interrogador que era una persona quien respondía a sus preguntas. Otro hito en este sentido fue la victoria de AlphaGo de Alphabet sobre los mejores jugadores de Go, un juego de mesa más complejo que el ajedrez.

Los avances de los últimos años no se deben tanto a nuevos desarrollos teóricos o conceptuales, sino a la mayor cantidad de datos disponibles y al creciente poder computacional que permite una mayor velocidad a los algoritmos existentes. Aun

así, hoy en día los principales obstáculos son de recursos (capacidad de procesamiento y capital humano), pero se estima que estos irían disminuyendo con el correr del tiempo y el crecimiento del aprendizaje no supervisado (donde no es necesario proveer los datos de entrenamiento) y la posibilidad de re usar conocimiento a través de la transferencia [10].

La inteligencia artificial ha pasado a una etapa de expansión de las aplicaciones prácticas. Algunas de las más conocidas son: sistemas de traducción, sistemas de voz-texto, robots industriales, vehículos autónomos, asistentes virtuales (ej., Alexa, Cortana,

Siri), sistemas de trazabilidad, detección de fraudes, análisis de crédito y riesgos, sistemas de operaciones bursátiles, diagnósticos y prevención de enfermedades, depósitos automatizados, optimización de supplychain, publicidad, análisis de tendencias de consumo, electro-domésticos inteligentes e inter-conectados, reconocimiento de rostros, arte digital (ver figura 9), entre otras.

### INTELIGENCIA ARTIFICIAL A NIVEL LOCAL

El desarrollo de la inteligencia artificial exige cooperación y coordinación entre diversos tipos de actores: conexión entre industria, gobierno y academia; coordinación público-privada para



Figura 9. Arte digital. La inteligencia artificial crea pinturas imitando el estilo de cualquier artista. La figura muestra una fotografía de un paisaje y su versión adaptada a los estilos de "The Wreck of a TransportShip" de M. Turner, "The StarryNight" de Van Gogh y "The Scream" de Edvard Munch.

financiamiento y elaboración de políticas públicas, y equipos multidisciplinarios en la conformación de los grupos de estos tres sectores. En Argentina existe consenso respecto a la importancia que tendrá la inteligencia artificial en un futuro cercano como impulsor del crecimiento económico y el progreso social.

Desde la arista del gobierno, Argentina lleva adelante una estrategia nacional en materia de tecnologías de la información y las comunicaciones. Su objetivo es brindar mejores servicios a los ciudadanos, promover la inclusión digital e impulsar la actividad económica y la generación de nuevos empleos. Una de las principales líneas de acción de esta Agenda Digital es el Plan Nacional de Inteligencia Artificial, que prevé la creación de una red para impulsar las investigaciones y desarrollos en esta área.

En la dimensión empresarial, existen numerosas empresas que ofrecen productos de IA. También están radicados en el país grupos de trabajo de las principales plataformas de inteligencia artificial del mundo, por ejemplo Azure Machine Learning de Microsoft, Watson de IBM, Google Brain de Google.

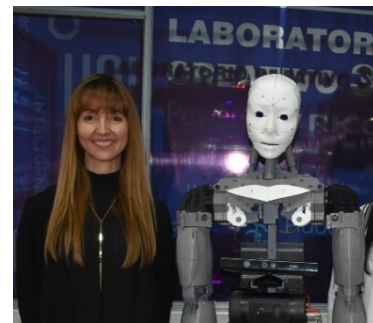
Y paralelamente, en la academia existen numerosos grupos de investigadores trabajando en inteligencia artificial desde hace más de 40 años. Siendo pionera la Sociedad Argentina de Infor-

mática (SADIO) que organiza anualmente el Simposio Argentino de Inteligencia Artificial (ASAI). Allí se reúnen los principales investigadores argentinos a discutir sobre el tema.

También participan en congresos internacionales, en especial International Joint Conference on Artificial Intelligence (IJCAI) e International Conference on Machine Learning (ICML).

Por su parte, la Facultad de Informática de la Universidad Nacional de La Plata ofrece numerosos cursos de grado y posgrado sobre inteligencia artificial y en particular sobre aprendizaje automático y profundo. También se llevan adelante proyectos de investigación y tesis de grado y posgrado. La tabla 1 muestra los proyectos más recientes vinculados a inteligencia artificial, radicados en el LIFIA de la Facultad de Informática de la UNLP y sus colaboradores del Centro de Altos Estudios en Tecnología Informática, CAETI, de la Universidad Abierta Interamericana.

Actualmente la adopción de la inteligencia artificial es dispar. Algunos sectores, especialmente los vinculados a la tecnología, las telecomunicaciones, las finanzas y el transporte, han realizado inversiones significativas para acelerar su adopción. Otros, en cambio, han quedado más rezagados por los desafíos técnicos, comerciales y regulatorios. En el plano inter-nacional,



*Figura 10. Dra. Pons con el Robot bípedo implementado en el CAETI.*

EE. UU., Canadá y Japón han sido los primeros países en formular una estrategia oficial explícita para inteligencia artificial, e n el año 2016. Poco después, en 2018 ya más de 13 países habían elaborado estrategias concretas o estaban trabajando en eso. Los ejes centrales de los planes son la generación de con-



*Figura 11. Lic. Gonzalo Zabala entrenando drones inteligentes en el CAETI.*



Tabla 1. Proyectos de IA en el Lifia y el CAETI.

| Título del proyecto  | Responsables   | Resumen   |
|--|--|---|
| Inteligencia Artificial Neuro simbólica [19] [20] [21] [22]  | Dra. Claudia Pons, Gabriela Perez, Gabriel Baum (Comisión de Investigaciones Científicas y UNLP y UAI) | Se contribuye a la evolución de la inteligencia artificial a través de la combinación de los conceptos y métodos de dos enfoques predominantes pero muy diferentes entre sí: la IA simbólica, inspirada en la lógica matemática por un lado y la IA no simbólica, que se centra en la construcción de modelos matemáticos predictivos a partir de grandes conjuntos de datos de muestra, por otro lado. |
| Bioinformática en oncogenómica funcional – Bioplat [23] [24]   | Dr. Matías Butti, Genaro Camele (UNLP y UAI)   | Se desarrolló una Plataforma denominada Bioplat que realiza la identificación y validación bioestadística de marcadores moleculares con potencial poder pronóstico/predictivo en cáncer. Se aplica machine learning (en particular Feature selection) sobre datos transcriptómicos y de seguimiento clínico.  |
| Identificación de genes asociados a virulencia de Streptococcus pyogenes utilizando técnicas de Machine Learning sobre secuencias de genoma completo | Nicolás Ferella, Pablo Pizio, Claudia Pons (UNLP)<br>Dra. Josefina Campos (Instituto Malbran)          | El objetivo de este trabajo es hacer uso de las técnicas de Machine Learning para detectar posibles genes de virulencia de la bacteria Streptococcus pyogenes, aportando el uso de nuevas tecnologías y herramientas de análisis de datos.  |
| Inteligencia Computacional: Framework para modelado automático de perfiles educativos [25]   | Dra. María Daniela López De Luise (UNLP y UAI)   | Se creó un software inteligente capaz de realizar minería de datos, en conjunto con un sistema inferencial que evalúa y diagnostica la secuencia correcta de estímulos que se adapte a la personalidad y preferencias del alumno, maximizando la experiencia de aprendizaje de contenidos con alto nivel de complejidad.  |
| Transfer Learning en Machine Learning para la clasificación de productos en el Banco Alimentario de La Plata [26]                                    | Agustin De Luca, Matías Irigoitia, Claudia Pons y Gabriela Pérez (UNLP)                                | Se aplicaron algoritmos de aprendizaje automático, utilizando redes convolucionales para detectar los objetos, clasificarlos para el Banco Alimentario de La Plata, usando modelos pre entrenados para maximizar la eficacia y reusar el conocimiento.  |
| Robot bípedo: creación, arquitectura y modelo de control de estabilidad  | Mg. Ing. Néstor Balich (UAI)   | Se diseñó y desarrolló un robot bípedo mediante impresora 3D. Posee un modelo de control que le permite moverse en tiempo real articulando algoritmos de estabilidad y desplazamiento. Tiene integrados algoritmos de reconocimiento del habla y chatbots con tecnología Watson IBM (figura 10).  |
| Laboratorio de Robótica y Tecnología Educativa   | Lic. Gonzalo Zabala y Claudia Pons (UAI)   | Investigación en robótica, Diseño y desarrollo de proyectos educativos con robótica, Desarrollo de material didáctico para robótica educativa, Organización de competencias de robótica (figura 11).  |
| Detección y Clasificación de Zero-Day Malware a través de Data Mining y Machine Learning [27]  | Augusto Recordon, Silvia Ruiz Diaz, Claudia Pons (UNLP)  | Se implementó una solución capaz de automatizar la clasificación de nuevos tipos de malware, conocidos como zero-day malware, a través de Data Mining (para la obtención de los datos a utilizar) y de Machine Learning (para la clasificación de las amenazas).  |
| Inteligencia Artificial y Computación Cuántica en Finanzas [28]  | Juan Pablo Braña Alejandra, M. J. Litterio y Alejandro Fernandez (UNLP y UAI)                          | Se investigan las aplicaciones en el campo de las Finanzas y el Trading Algorítmico de la Computación Cuántica en conjunto con la Inteligencia Artificial utilizando los simuladores de la plataforma cloud de IBM-Q.   |

diciones (económicas y regulatorias) propicias para el desarrollo de investigación en inteligencia artificial, la captación de talento, y la formación de ecosistemas digitales nacionales.

### CONCLUSIONES

En este artículo se han presentado de manera general los conceptos teóricos y las nociones intuitivas que conforman a la nueva Inteligencia Artificial, en especial al Aprendizaje de Máquina basado en Redes Neuronales Artificiales. Se mencionaron sus orígenes, su evolución y sus principales herramientas técnicas.

Finalmente se describieron algunas aplicaciones y desarrollos a nivel local.

Es de destacar que los conceptos teóricos fundamentales detrás de la nueva inteligencia artificial no son realmente nuevos, sino que datan de hace más de 50 años. Los avances recientes no se deben tanto a nuevos desarrollos teóricos, sino a la mayor cantidad de datos disponibles y al creciente poder computacional que permite una mayor velocidad a los algoritmos existentes.

Dada su naturaleza inductiva a partir de datos masivos (y generalmente no depurados), algunas aplicaciones de inteligencia artificial pueden plantear nuevas cuestiones éticas y legales, por ejemplo, relacionadas con la responsabilidad o la toma de decisiones potencialmente ses-

gadas. En este sentido, debe garantizarse que la inteligencia artificial se desarrolle y aplique dentro de un marco apropiado que promueva la innovación, pero al mismo tiempo proteja los valores y derechos fundamentales y que se oriente al bien común.

### REFERENCIAS

- [1] S. Russell y P. Norvig, Artificial Intelligence. A Modern Approach. Copyright © 2021, Pearson Education. 4ta edición, 2021.
- [2] G. Meyrink, Der Golem, 1915.
- [3] A. Lovelace, «Sketch of the Analytical Engine con las notas de Ada Lovelace» 1842.
- [4] A. Turing, «Computing machinery and intelligence», Revista Mind, 1950.
- [5] E. Alpaydin, Machine Learning: The New AI. MIT Press, 2016.
- [6] I. Goodfellow, Y. Bengio y A. Courville, Deep Learning, Adaptive Computation and Machine Learning series, 2016.
- [7] Y. LeCun, Y. Bengio y G. Hinton, «Deep learning.» Nature, 2015, 521, 436-444.
- [8] M. Minsky y S. Papert, (Perceptrons: an introduction to computational geometry, 1969.
- [9] G. Dong y H. Liu, Feature Engineering for Machine Learning and Data Analytics. CRC Press, 2018.
- [10] S. Jialin y Q. Yang, «A Survey on Transfer Learning» IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering, 2010, (22)10, 1345-1359,.
- [11] X. Han, Z. Zhang, N. Ding, Y. Gu, X. Liu, Y. Huo, et al., «Pre-Trained Models: Past, Present and Future» AI Open, 2021, 2, 225-250.  
<https://doi.org/10.1016/j.aiopen.2021.08.002>.
- [12] «TensorFlow,» [En línea]. Available:  
<https://www.tensorflow.org/>.
- [13] «Keras,» <https://keras.io/>.
- [14] «Pytorch,» <https://pytorch.org/>.
- [15] «Caffe,» <https://caffe.berkeleyvision.org/>.
- [16] «Anaconda,» <https://www.anaconda.com/>.
- [17] «Jupyter notebooks,» <https://jupyter.org/>.
- [18] «Google Colab,» <https://colab.research.google.com>
- [19] P. Negro y C. Pons, «Artificial Intelligence techniques based on the integration of symbolic logic and deep neural networks: A systematic review of the literature» Revista Iberoamericana de Inteligencia Artificial, 2022, 25 (69), 13-41.
- [20] I. Joakin y C. Pons., Aplicación de tecnologías de aprendizaje automático para predecir negocios y tomar decisiones empresariales. Tesis de Licenciatura en Informática de la Universidad Nacional de La Plata, 2021.
- [21] J. Suarez, C. Pons y G. Pérez, Estudio de métodos y técnicas de aprendizaje por transferencia en el contexto de aprendizaje automático, Tesis de Licenciatura in Informática. Universidad Nacional de La Plata., 2021.

- [22] M. Maciel y C. Pons, «Architecture to support the Integration of Heterogeneous External Knowledge in a Rules Engine». *Studies in Engineering and Exact Sciences* (ISSN: 2764-0981), 2022.
- [23] J. Rosa, M. Tajerian, Y. Zin, M. Brunner, N. Lopez y M. Butti, «Development, implementation and initial results of CDSS recommendations for patients at risk of hereditary breast cancer». *MedInfo-2021*. 18th. World Congress on Medical and Health Informatics., 2021.
- [24] G. Camele,, S. Menazzi, H. Chanfreau y M. Butti, «Multiomix: a cloud-based platform to infer cancer genomic and epigenomic events associated with gene expression modulation». *Bioinformatics*, 2021; 678.
- [25] D. López De Luise,, B. Saad y T. Ibaca, «Autistic Verbal Behavior Language Parameterization,». *Handbook of Artificial Intelligence in Healthcare. Intelligent Systems Reference Library*, vol 211, Springer.
- [26] A. De Luca, M. Irigoitia, G. Pérez y C. Pons, «Uso de la Técnica de Transfer Learning en Machine Learning para la Clasificación de Productos en el Banco Alimentario de La Plata», *Congreso Nacional de Ingeniería Informática / Sistemas de Información (CoNaII SI)*. ISBN 978-950-42-0213-4, 2021.
- [27] A. Recordon, S. Ruiz Díaz y C. Pons, «Detección y clasificación de Zero-Day Malwarea través de Data Mining y Machine Learning». 50 JAIIO. *Jorna-das Argentinas de Informática. Sociedad Argentina de Informática*, 2021.
- [28] J. Braña, M. Llisterio y A. Fernandez, «Optimización de Carteras de Inversión: Un Benchmark con Modelos Clásico, de Computación Cuántica y de Hibridación AI /QC». *XXIII Workshop de Investigadores en Ciencias de la Computación (WICC)*, 2021.





# Predicción de Propiedades de Sustancias Químicas con la Teoría de las Relaciones Cuantitativas Estructura-Actividad y Estructura- Propiedad

**Pablo R. Duchowicz**

## RESUMEN

Las Relaciones Cuantitativas Estructura-Actividad (QSAR) y Estructura-Propiedad (QSPR) permiten predecir un amplio espectro de propiedades fisicoquímicas y biológicas de las sustancias químicas que presenten interés en diferentes áreas de la Química, exhibidas en familias de compuestos químicos de baja y elevada masa molecular. Dicha teoría semiempírica formula modelos matemáticos predictivos derivados de la estructura molecular, y la finalidad de sus aplicaciones es conseguir mejorar la metodología general de trabajo para que represente una herramienta predictiva aplicable a cualquier problema fisicoquímico o biológico. Este objetivo puede considerarse un aporte científico realmente importante y significativo en el avance de la predicción de propiedades carentes de mediciones experimentales. Todo estudio QSAR/QSPR se enfoca en establecer paralelismos que seleccionen los factores estructurales microscópicos preponderantes que afectan la propiedad. La técnica QSAR/QSPR complementa estudios teóricos o experimentales que traten de elucidar racionalmente los interrogantes de tipo químico involucrados en los distintos problemas. Se sabe que el valor científico de estos esquemas usados de manera aislada es limitado, por lo que se busca mantener una permanente interrelación con grupos experimentales colaboradores de manera de resolver a la par los interrogantes planteados en estos estudios.

**H**oy día encuentra verdadero interés la predicción teórica del gran número de propiedades fisicoquímicas y biológicas, en diversas áreas de la Química tales como la Bioquímica, la

Química Orgánica, Química Analítica, Química Medicinal, Química de los Alimentos, Biotecnología, Química Ambiental, y otras. En muchas circunstancias las medidas experimentales de tales propiedades perma-

necen desconocidas por trabajarse con compuestos que resultan ser nuevos, tóxicos o que demandan demasiado tiempo de medición experimental. A su vez, si la cuestión se resolviera con el mero procedimiento de síntesis y

testeo de sustancias sin otra guía que la posterior prueba y error, ello constituiría una metodología extremadamente laboriosa, costosa y nada científica.

Siempre que se busque predecir propiedades que dependan tanto de la reactividad química como de la estructura molecular, sin lugar a dudas deberán abordarse los métodos derivados de la Mecánica Cuántica con el fin de representar adecuadamente el fenómeno involucrado. Por otro lado, es bien sabido que los cálculos mecanocuánticos actuales sólo pueden resolverse con buena aproximación usando un nivel de teoría adecuado, siempre y cuando involucren moléculas de unos pocos átomos y se encuentren libres de interacciones intermoleculares en el estado gaseoso.

La mayoría de las aplicaciones del análisis de datos involucra intentos de ajustar un conjunto de observaciones experimentales a un modelo, usualmente de tipo cuantitativo. En muchas aplicaciones se supone que un modelo será utilizado de manera predictiva, pero las predicciones no tienen que ser necesariamente cuantitativas. Las formulaciones de la Teoría de las Relaciones

(QSPR) constituyen una hipótesis matemática que tiene su fundamento en el hecho de que la estructura molecular es responsable de las propiedades que exhibe la colección de moléculas interactuantes [1-5]. Los estudios pioneros en QSAR/QSPR fueron realizados por Corwin Hansch y Toshio Fujita en el año 1964 [6], y a partir de ese entonces los avances en esta materia no han cesado y las aportaciones significativas se suceden continuamente.

El hecho que los distintos compuestos químicos tienen diferentes efectos biológicos se conoce desde hace muchísimo tiempo. Uno de los primeros ejemplos de un compuesto con efectos medicinales fue el uso de Ma Huang, que contiene Efedrina, para tratar el asma y la fiebre del heno. Los ejemplos de sustancias bioactivas derivadas de distintas plantas son harto variados. Sin embargo, hasta el momento que la ciencia Química no estuvo suficientemente desarrollada para asignar estructuras a los compuestos no fue posible empezar a especular acerca de las causas de las propiedades biológicas. La habilidad para determinar estructuras permitió a los investigadores establecer relaciones estructura-actividad (SAR), que son simplemente las observaciones de que un cierto cambio en la estructura química de un determinado compuesto produce un cierto efecto sobre la actividad biológica.

Una verdadera demostración sobre la importancia que adquieren las predicciones QSAR/QSPR es la siguiente: el potencial de la Química Orgánica para la producción de nuevos compuestos es realmente enorme, ya sea que ellos estén destinados a usos farmacéuticos o agroquímicos, sean para generar fragancias, saborizantes o alimentos. En 1994, el Chemical Abstracts presentó más de 13 millones de compuestos, pero no obstante sólo una pequeña proporción de ellos se pudo llegar a sintetizar, al resultar la mayoría de las sustancias ser inestables. Por tanto, las relaciones estructura-propiedad permiten decidir a priori cuáles sustancias valdrían la pena sintetizar por presentar propiedades predichas buscadas.

La Teoría QSAR/QSPR también puede emplearse para describir a la propiedad en términos estructurales sugiriendo así paralelismos, para el descubrimiento, diseño y optimización molecular de nuevas drogas, y hasta para suministrar alguna información en cuanto a los mecanismos de las reacciones químicas. Una ventaja de poseer mejores descripciones de la estructura molecular es que resulta posible transferir información de una serie de moléculas a otra serie distinta. Este hecho constituye la real contribución de la teoría al mejoramiento de las propiedades fisicoquímicas, medicinales, alimentarias, etc. de las series de compuestos analizados.

---

Instituto de Investigaciones

Fisicoquímicas Teóricas y Aplicadas  
(INIFTA), CONICET, UNLP, Diag. 113  
y 64, C.C. 16, Sucursal 4, La Plata  
(1900), Buenos Aires, Argentina  
E-mail: prduchowicz@gmail.com

Cuantitativas Estructura Actividad  
(QSAR) y Estructura-Propiedad

El diseño de nuevos métodos matemáticos eficientes que sean capaces de cuantificar mejor la hipotética relación estructura-propiedad/actividad, genera lugar a un amplio espectro de propiedades que pueden analizarse. Es importante señalar que la hipótesis fundamental de QSAR/QSPR no es predecir el mecanismo de acción molecular sino la propiedad, el resultado final del mecanismo que una estructura química produce. Sin embargo, la predicción acertada de la propiedad de una sustancia permite inferir alguna información del fenómeno involucrado, como cuando una estructura es predicha activa/inactiva.

Se busca establecer estudios QSPR en propiedades termodinámicas (entalpías de formación, cambios de energías libres y entropías estándares), por ejemplo en compuestos orgánicos acíclicos y aromáticos representativos con diferente tipo de heteroátomos en su estructura. Esto resulta importante en vista de que, si bien los métodos parametrizados de la Teoría de Orbitales Moleculares Semiempírica se diseñaron especialmente para obtener este tipo de parámetros termodinámicos, en muchas circunstancias sus predicciones presentan serias anomalías por tratarse con sistemas que no poseen información experimental alguna. Lo mismo sucede en cuanto a la determinación de puntos de ebullición normales,

una propiedad de amplia aplicación química que suele ser "complicada" de modelarse al estar determinada por las interacciones moleculares en el estado líquido y por la diferencia en la función de partición molecular interna entre las fases gaseosa y líquida a la temperatura de ebullición. El diseño de QSPR en estos estudios específicos es necesario en vista que los grupos experimentales necesitan conocer de antemano las predicciones de la propiedad fisicoquímica, para cumplimentar mejor sus trabajos experimentales en la identificación y caracterización de los compuestos químicos.

La búsqueda de moléculas aún no sintetizadas que puedan tener buena actividad y baja toxicidad para el medio ambiente, es uno de los objetivos de la Química Verde o Sustentable. Además, la predicción de nuevas estructuras químicas es lo que ciertas empresas farmacéuticas internacionales hacen para la búsqueda virtual de nuevos fármacos, por ejemplo. Tales predicciones constituyen el paso previo fundamental requerido por tales empresas, para que luego puedan realizar la síntesis experimental de dichos compuestos en el laboratorio mediante la guía de las estructuras predichas y probar su propiedad/actividad.

Se establecen estudios QSAR en moléculas que interactúen en

organismos biológicos, para predecir su nivel de actividad/potencia y asistir a la búsqueda de sustancias químicas con propiedades específicas deseables. Por ejemplo, resulta muy valiosa la propuesta de modelos in silico que sean capaces de cuantificar las relaciones estructura-actividad observadas durante el estudio de inhibidores no-nucleósidos de la enzima Transcriptasa Reversa (NNRTI) en el tratamiento clínico del SIDA. Cuando los NNRTI se utilizan en combinación con otros medicamentos anti-HIV, dicho cóctel de drogas bloquea la multiplicación del HIV en la sangre. Por tanto, resulta de interés la búsqueda de compuestos que posean un espectro de potencias favorables frente a la enzima, tales como los análogos estructurales de la droga Efavirenz. Otras enfermedades que se estudian involucran compuestos tipo-droga frente a Cáncer, Malaria, Alzheimer, Chagas, Tuberculosis, actividad antimotóica, antifúngica, etc.

Se modela mediante QSAR el efecto contaminante de agentes químicos o sus mezclas en el medio ambiente, como toxicidad acuosa, persistencia en suelos, etc. La toxicidad acuosa exhibida por compuestos alifáticos heterogéneos, que inhiben el crecimiento de la especie ciliada *Tetrahymena pyriformis*, suele involucrar diferentes mecanismos experimentales de acción toxicológica y procesos de naturaleza narcó-

tica y electrofílica. Los estudios QSAR sobre compuestos que sigan un único mecanismo de acción obtendrán obviamente predicciones más confiables en comparación a los análisis que involucren sustancias con diferentes mecanismos. Se estudian también propiedades de agroquímicos: actividad antialimentaria frente a *Spodoptera litura*, inhibición de la actividad de la hormona juvenil de insectos, y otras.

El conocimiento de las propiedades de macromoléculas es crucial para la síntesis, desarrollo, y manufactura de nuevas sustancias, y el número de sus aplicaciones es innumerable. Por ejemplo, la predicción de la solubilidad acuosa de un compuesto químico, junto con su permeabilidad, constituye un desafío en la industria farmacéutica. Es posible incrementar la velocidad de disolución de una droga lipofílica, tal como Oxazepam o Griseofulvin, en base a reducir el tamaño de sus partículas mediante la formación de una dispersión sólida con un portador hidrofílico de peso molecular determinado, tal como Polietilenglicol (PEG), Polivinilpirrolidona (PVP) o Hidroxipropilcelulosa (HPC). La predicción QSPR de la liberación controlada de drogas inmersas en matrices sólidas inertes podría aportar datos interesantes en relación a las propiedades de disolución de las dispersiones sólidas, especialmente si logran simular las condiciones gastrointestinales, y además pueden aportar a la com-

prensión del mecanismo que conduce al aumento de solubilidad observado en dichos sistemas.

Varias de las propiedades fisicoquímicas de macromoléculas que se investigan son solubilidades acuosas y en otros solventes; temperaturas de transición vítrea; densidades; grado de cristalinidad; clasificación de polímeros en elastómeros, termoplásticos, y termoestables; módulo de elasticidad; fotoconductividad; luminiscencia de polímeros semiconductores; viscosidades relativas; y otras. Entre las propiedades biológicas de macromoléculas se estudian: actividad mutagénica; interacción de la droga *Paromomicina* con región RNA de HIV-1; actividad antiproliferativa; actividad antifúngica; clasificación de secuencias promotoras del RNA; y otras.

En la Teoría QSAR/QSPR la estructura química se representa con los denominados descriptores moleculares, que son cantidades numéricas (teóricas o empíricas) que reflejan diversas características constitucionales, topológicas, geométricas, electrónicas o lipofílicas de las moléculas estudiadas. Los descriptores generalmente son construidos mediante aproximaciones de la Química Cuántica, de la Teoría de la Información, o de la Teoría de Grafos [7,8]. El ejemplo más sencillo de descriptores es la cuenta de átomos y tipos de enlaces de la molécula. En la actualidad, se dispone de miles de definiciones de descriptores

asequibles de la literatura, y un problema principal a resolver en QSAR/QSPR es la adecuada selección de un conjunto reducido y representativo de descriptores moleculares, para diseñar un modelo que sea capaz de explicar y predecir lo mejor posible a la propiedad bajo estudio.

Es posible clasificar a los estudios QSAR/QSPR como tradicionales o semiempíricos. El trabajo fundamental que desarrollaron Hansch y Fujita se basó en realizar un modelado tipo tradicional, en el cual presenta especial interés establecer relaciones empíricas propiedad-propiedad. Por ejemplo, se pueden explicar propiedades "complejadas" como lo son los efectos biológicos de sustancias, en términos de propiedades físico-químicas más simples de entender, como es el caso de la solubilidad acuosa, el coeficiente de partición entre las fases *n*-octanol/agua, la refracción molar, puntos de ebullición, volúmenes molares o calores de vaporización. Todas estas propiedades que son medida del carácter lipofílico, forma molecular y propiedades electrónicas dependen de la estructura, si bien en un modo indirecto, y se pueden medir experimentalmente de manera más fácil que las propiedades que buscan modelarse. Sin embargo, en la práctica presenta mayor utilidad proponer modelos basados en descriptores derivados de la teoría. Con más de 100 años de aplicaciones en Química, la Teoría de Grafos [7] ha demostrado resultar de vital

importancia y su lenguaje más natural. Los descriptores topológicos que se derivan de esta teoría se obtienen a partir de la representación de la molécula por un grafo, es decir, su imagen en el plano, y proporciona sólo información de la constitución y conectividad de la estructura y nada acerca de los aspectos tridimensionales o estereoquímicos de la misma. El primer descriptor topológico se debe al trabajo realizado por Harry Wiener [9], en sus estudios de la variación de los puntos de ebullición de hidrocarburos acíclicos en función de la constitución molecular. Otros índices topológicos famosos que se utilizan ampliamente en los análisis QSAR/QSPR fueron posteriormente propuestos por Haruo Hosoya, Milan Randić, Lemont B. Kier y Lowell H. Hall, y otros autores [8].

A pesar de que los descriptores topológicos no tienen un significado físico preciso, son medida de la "forma topológica" molecular, representando su grado de ramificación, flexibilidad, forma geométrica, ciclicidad, y centricidad. Correlacionan bien con las propiedades cuando los aspectos geométricos y electrónicos tienen menor influencia; pe. volumen molar, calor de vaporización, presión crítica, tensión superficial, punto de fusión, energía de Gibbs, entalpía de formación, índice de refracción, o densidad.

El grupo de Alan R. Katritzky publicó correlaciones impresionantes para escalas de polaridad del solvente, temperaturas de transición vítrea de polímeros, y puntos de fusión de derivados bencénicos sustituidos [10,11]. Esta última propiedad depende mucho de la geometría y las fuerzas intermoleculares, por lo que puede correlacionarse con la estructura sólo en conjuntos de moléculas homogéneas. El grupo de Peter C. Jurs estableció estudios QSPR para la solubilidad acuosa de compuestos orgánicos y para valores de desplazamiento químico C13-NMR [12,13]. Se ha demostrado que en los estudios QSPR los índices topológicos están entre los mejores descriptores, pero en el caso de QSAR estas variables deben ser complementados con descriptores relacionados con la hidrofobicidad de un compuesto, concepto introducido por Hansch [14]. La hidrofobicidad se halla involucrada con el transporte molecular de una droga a través de membranas biológicas, y es indicadora de la forma en que el mismo se distribuye en el organismo.

La gran ventaja de los índices topológicos es su facilidad de cómputo para cualquier estructura imaginable con un relativamente bajo tiempo de cómputo. Cuando la propiedad fisicoquímica o biológica que se estudia se halla muy influenciada también por aspectos geométricos y elec-

trónicos de las moléculas, deben emplearse descriptores conformacionales. Es por ello que existen difundidos en la literatura miles de descriptores moleculares de todo tipo, y dos grupos de investigación ampliamente reconocidos, el de Alan R. Katritzky por un lado y el de Roberto Todeschini por otro, han elaborado programas comerciales (CODESSA [15], Dragon [16]) que permiten calcular diferente tipo de descriptores constitucionales, topológicos, geométricos, electrónicos y lipofílicos luego de la digitalización de las estructuras moleculares. Algunos programas de libre acceso ampliamente utilizados en el trabajo QSAR/QSPR son el PaDEL [17], Mold2 [18], Fragmentor [19], EPI Suite [20], CORAL [21], QuBiLs-MAS [22], LOVIs [23], y otros. En aquellas propiedades que así lo requieran, también se incorporan descriptores mecanocuánticos no provistos por estos programas.

Durante el diseño de descriptores moleculares eficientes para las investigaciones QSAR/QSPR, las aplicaciones concretas de los descriptores flexibles (específicos a la propiedad) del programa CORAL se han expandido en los últimos años, pues son variables que permiten ajustar los ambientes atómicos y distinguir mejor el rol de los heteroátomos. Es posible mejorar la capacidad predictiva de los modelos QSAR/QSPR a través de realizar combinaciones de descriptores



convencionales y descriptores flexibles, por lo que se investiga esta variante como metodología de trabajo.

El hecho de que un descriptor no sea un código sino un número que refleja alguna característica microscópica estructural impide reconstruir la estructura química a partir de los valores de sus descriptores. A pesar de ello es posible por ejemplo asistir al estudio de enfermedades como Tuberculosis o Malaria, pues el tratamiento QSAR/QSPR permite especificar los valores numéricos más favorables que deberían tener los descriptores moleculares participantes del modelo para que la propiedad predicha tenga un valor favorable. De esta manera es posible predecir el nivel de actividad/potencia de una sustancia y asistir a la búsqueda de sustancias con propiedades específicas deseables, evitando medir experimentalmente la propiedad si posee predicciones desalentadoras.

Los estudios QSAR/QSPR de mezclas químicas multicomponentes involucran la definición apropiada de descriptores de mezcla. Mediante el desarrollo de algoritmos que consigan este objetivo, es posible estudiar aceites esenciales, que poseen interés debido a sus diferentes bioactividades, como antibacterial, antifúngica, antiparásita, antimicobacteriana, etc.

En el tratamiento de macromoléculas, se sabe que los descriptores clásicos no fueron dise-

ñados para el tratamiento de moléculas con un gran número de átomos, por lo que resulta imprescindible extender su formulación a macromoléculas. Esto es en principio factible, ya que formalmente en un grafo no hay diferencia si un vértice (nodo) representa un átomo de carbono o si se trata de una base nitrogenada o de otra molécula [24]. Además, no es conveniente utilizar descriptores conformacionales si no se conoce en detalle la estructura macromolecular, por lo que suelen utilizarse descriptores independientes de los aspectos conformacionales de las macromoléculas.

Es factible desarrollar el trabajo QSAR/QSPR cotidiano gracias a la gran disponibilidad de métodos aproximados existentes en la literatura y que posibilitan establecer una relación matemática desconocida estructura-actividad/propiedad. El más simple y muy conocido de todos ellos es el análisis de Regresión Lineal Multivariable (MLR). Sin embargo, en aquellas situaciones en que la relación estructura-propiedad resulta más complicada y presenta un alto carácter no-lineal, como es el modelado de algunas bioactividades, es usual recurrir a otras técnicas estándares más elaboradas, tales como los Algoritmos Genéticos (GA) [25], o las Redes Neuronales Artificiales (ANN) [26]. Ambos métodos tienen analogías que permiten comprender fácilmente su funcionamiento: los AG se

basan en las reglas de evolución biológica de los organismos vivientes, mientras que las ANN fueron originalmente definidas como modelos de la actividad del cerebro humano: son capaces de reconocer relaciones altamente no-lineales entre la propiedad y la estructura durante el procesamiento de los datos. También es posible establecer modelos no-lineales y no-estadísticos por medio de la Teoría del Orden [27], que permite ordenar datos y realizar interpolaciones lineales sin necesidad de emplear los métodos clásicos dependientes de parámetros ajustables. La Teoría del Orden se basa en elementos básicos de la Matemática Discreta y no requiere conocer la función matemática del modelo en la relación estructura-propiedad.

Resulta necesario identificar los mejores descriptores contribuyentes y que expliquen de la mejor manera posible a la propiedad estudiada; esta selección de descriptores no es una tarea trivial. La búsqueda exacta (combinatorial) de los mejores descriptores moleculares de una propiedad implica realizar todas las combinaciones posibles entre los descriptores, impracticables cuando su número es elevado (por ejemplo 100.000 descriptores). Existen reportados en la literatura diferentes algoritmos matemáticos eficientes, cuyas soluciones son en algunos casos concordantes con las exactas y en otros casos muy próximas. La característica distintiva de estos

algoritmos es que permiten explorar miles de descriptores y alcanzar una solución optimizada plausible en un tiempo de cálculo relativamente corto. Algunos ejemplos de algoritmos de selección de descriptores son los famosos Método de Inclusión de Pasos (FSI) [28], los Algoritmos Genéticos [25], o el Método del Reemplazo (RM) [29].

Una etapa vital de todo estudio QSAR/QSPR es la validación de los modelos matemáticos establecidos, pues permite verificar el poder predictivo y validez general, de manera de revelar si resulta posible transferir la información adquirida con las moléculas de calibración (empleadas para calibrar el modelo) hacia moléculas no contempladas durante el ajuste de las relaciones QSAR/QSPR. La propuesta de métodos de validación es un área de investigación activa y en permanente desarrollo [30-35]. Recurre habitualmente al uso de conjuntos externos de moléculas, a la técnica de validación cruzada, técnica de aleatorización y, o a la definición del dominio de aplicación del modelo, aunque siempre deben investigarse nuevas estrategias para verificar la capacidad predictiva.

Es posible afirmar que la técnica de regresión lineal es la que mejor funciona para establecer modelos predictivos, es decir, que

no se limiten únicamente al ajuste de los datos que se usaron para su calibración sino que también sean de utilidad para predecir datos externos. En este contexto se cumple la hipótesis central en QSAR/QSPR: la estructura molecular origina las propiedades. Si bien los métodos no-lineales mejoran mucho la calidad de las predicciones, resulta difícil en la práctica calibrar dichos modelos para que posean general aplicación sobre otras sustancias de estructura análoga a las modeladas. Además, sabemos que el uso de esquemas lineales posibilita interpretar de manera directa y sencilla la contribución de cada descriptor molecular a la propiedad estudiada.

No es cierta la afirmación de que cuando se establecen los modelos QSAR/QSPR siempre se encuentra una buena correlación entre las propiedades de interés y los descriptores moleculares. Por el contrario, en muchísimas situaciones no hay buena correlación (coeficiente de correlación lineal menor a 0.5), y debe buscarse la manera de encontrar un resultado de utilidad: aquí es donde la resolución del problema QSAR/QSPR requiere una mayor audacia e ingenio en el tratamiento de los datos, puesto que no se trata de manera alguna de una tarea trivial. Algunas posibilidades son: definir de manera diferente al dominio de aplicación del modelo; introducir nuevos descriptores moleculares

distintos a los empleados inicialmente; analizar mejor las predicciones de moléculas que tengan mayor error; proponer nuevos métodos de predicción de la propiedad; transformar la propiedad de variable continua a variable discreta, etc.

La aproximación QSAR/QSPR ha ido evolucionando a lo largo de los años, desde un modelo de regresión simple con pocas variables empíricas, es decir, modelos tipo Hansch [14], hasta transformarse en una herramienta realmente importante y que es aplicable a un amplio rango de problemas químicos, biológicos, medicinales y farmacológicos [4]. En la actualidad muchos investigadores de QSAR/QSPR tratan en general de sugerir mejoras en la teoría, tales como (i) proponer descriptores moleculares noveles y más poderosos, (ii) indicar estrategias noveles para derivar los modelos matemáticos QSAR/QSPR. El resultado de lo primero es la ya mencionada sobrea-bundancia de descriptores. Lo segundo conduce a un continuo mejoramiento de la metodología.

En conclusión, todo estudio QSAR/QSPR busca lograr establecer relaciones estructura-actividad/propiedad que resulten adecuadas para predecir propiedades de sustancias químicas, y asistir a los grupos experimentales en sus estudios; aplicar los modelos desarrollados para su propósito fundamental, que es la

predicción de estructuras químicas sin datos experimentales de su propiedad; con la ayuda de los paralelismos QSAR/QSPR, poder derivar alguna clase de interpretación a nivel molecular de los fenómenos estudiados y si fuera posible proveer alguna información de los mecanismos involucrados; demostrar que el avance logrado en los últimos años en el diseño de modelos QSAR/QSPR permitiría diseñar estructuras moleculares que conduzcan a propiedades específicas deseadas; comprensión detallada de las metodologías matemáticas predictivas que puedan llegar a emplearse a la hora de modelar cualquier tipo de propiedad fisicoquímica o biológica de sustancias; desarrollar herramientas alternativas para el análisis de datos y que sean de fácil aplicación, y que además complementen las metodologías estándares existentes en la literatura. Una meta de investigación importante hoy día es estudiar la manera de modelar nuevos sistemas químicos, tales como nanosistemas, líquidos iónicos, mezclas complejas, o macromoléculas complejas. Existe poca investigación difundida en la literatura sobre el tratamiento de este tipo de problemas mediante QSAR/QSPR.

El trabajo de investigación QSAR/QSPR desarrollado en los últimos años involucra el estudio de diferentes propiedades fisicoquímicas y biológicas, en diferente tipo de familias de

compuestos químicos. Para ello, la información experimental precisa de la propiedad medida en conjuntos moleculares homogéneos o heterogéneos se extrae de la literatura reciente, o por otro lado se utiliza información suministrada por grupos experimentales con los cuales se colabora en estos estudios. En estas bases de datos multidisciplinarias, se establecen modelos predictivos de utilidad para los fines específicos de cada problema estudiado. No obstante, la finalidad de todas estas investigaciones desarrolladas es siempre conseguir mejorar la metodología general de trabajo que permita perfeccionar los modelos matemáticos obtenidos, para así poder predecir cualquier propiedad/actividad imaginable en conjuntos moleculares de interés.

#### REFERENCIAS

[1] C. Hansch, A. Leo, *Exploring QSAR. Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology*, American Chemical Society, Washington D. C., 1995

[2] T. Puzyn, J. Leszczynski, M. T. D. Cronin, *Recent Advances in QSAR Studies: Methods and Applications, Challenges and Advances in Computational Chemistry and Physics*. Springer, Netherlands, 2010

[3] E. Benfenati, *Theory, guidance and applications on QSAR and REACH*, Orchestra, 2012.

[http://ebook.insilico.eu/insilico-ebook-orchestra-benfenati-ed1\\_rev-June2013.pdf](http://ebook.insilico.eu/insilico-ebook-orchestra-benfenati-ed1_rev-June2013.pdf)

[4] K. Roy, *Quantitative Structure-Activity Relationships in Drug Design, Predictive Toxicology, and Risk Assessment*, IGI Global, 2015

[5] J. C. Dearden, *Int. J. Quant. Struct. Prop. Relat.* 2016, 1(1), 1

[6] C. Hansch, T. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 1616

[7] O. Ivanciuc, *Graph Theory in Chemistry and Drug Design*, CRC Press, New York, 2009

[8] R. Todeschini, V. Consonni, *Molecular Descriptors for Chemoinformatics*, Wiley-VCH, Weinheim, 2009.

[9] H. Wiener, *J. Am. Chem. Soc.* 1947, 69(1), 17

[10] A. R. Katritzky, L. Mu, M. Karelson, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 1997, 37, 756

[11] A. R. Katritzky, U. Maran, M. Karelson, V. S. Lobanov, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 1997, 37, 913

[12] T. M. Nelson, P. C. Jurs, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 1994, 34, 601

[13] B. E. Mitchell, P. C. Jurs, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 1996, 36, 58

[14] H. Kubinyi, *QSAR: Hansch Analysis and Related Approaches*, Wiley-Interscience, New York, 2008

[15] CODESSA-QSPR/QSAR Software, <http://www.codessa-pro.com>.

- [16] Dragon, [https://chm.kode-solutions.net/products\\_dragon.php](https://chm.kode-solutions.net/products_dragon.php)
- [17] PaDEL 2.20 (Pharmaceutical Data Exploration Laboratory), <http://www.yapcsoft.com>
- [18] H. Hong, Q. Xie, W. Ge, F. Qian, H. Fang, L. Shi, Z. Su, R. Perkins, W. Tong, *J. Chem. Inf. Model.* 2008, 48, 1337
- [19] Fragmentor, Laboratoire de Chémoinformatique, Chimie de la Matière Complexe (SMS UMR 7140), Université de Strasbourg, France
- [20] EPI Suite, U.S. EPA. <https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/download-epi-suite-estimation-program-interface-v411>
- [21] CORAL, <http://www.insilico.eu/coral>
- [22] J. R. Valdés-Martini, Y. Marrero-Ponce, C. R. García-Jacas, K. Martínez-Mayorga, S. J. Barigye, Y. Silveira Vazd'Almeida, H. Pham-The, F. Pérez Giménez, C. A. Morell, *J. Cheminform.* 2017, 9, 35
- [23] Y. Martínez-López, Y. Marrero-Ponce, S. J. Barigye, E. Teran, O. Martínez-Santiago, C. H. Zambrano, F. J. Torres, *Mol. Divers.* 2020, 24, 913
- [24] H. Gonzalez-Díaz, C. R. Munteanu, *Topological Indices for Medicinal Chemistry, Biology, Parasitology, Neurological and Social Networks*, Transworld Research Network, New York, 2010
- [25] J. Devillers, *Genetic Algorithms in Molecular Modeling (Principles of QSAR and Drug Design)*, Academic Press, New York, 2012
- [26] D. J. Livingstone, *Artificial Neural Networks: Methods and Applications (Methods in Molecular Biology)*, Humana Press, New York, 2009b
- [27] R. Brüggemann, L. Carlsen, *Partial Order in Chemistry and Environmental Sciences*, Springer, Heidelberg, 2006
- [28] N. R. Draper, H. Smith, *Applied Regression Analysis*, Third Edition, John Wiley&Sons Inc., New York, 1998
- [29] P. R. Duchowicz, E. A. Castro, F. M. Fernández, *MATCH Commun. Math. Comput. Chem.* 2006, 55, 179
- [30] OECD, <http://www.oecd.org/fr/securitechimique/risques/38130292.pdf>
- [31] A. Golbraikh, A. Tropsha, *J. Mol. Graph. Model.* 2002, 20, 269
- [32] P. Gramatica, *QSAR Comb. Sci.* 2007, 26, 694
- [33] C. Rücker, G. Rücker, M. Meringer, *J. Chem. Inf. Model.* 2007, 47, 2345
- [34] K. Roy, S. Kar, P. Ambure, *Chemom. Intell. Lab. Syst.* 2015, 145, 22
- [35] K. Roy, R. N. Das, P. Ambure, R. B. Aher, *Chemom. Intell. Lab. Syst.* 2016, 152, 18





# La Fábrica de Alcohol Devoto Rocha en Campana, una Industria Química Pionera en el siglo XIX.

Claudio Salvador

## INTRODUCCION

### LAS ACTIVIDADES INDUSTRIALES DE LOS DEVOTO

Las actividades de Antonio Devoto (Italia, 1833, Buenos Aires, 1916) y sus hermanos, desarrolladas a fin del siglo XIX e inicios del siglo XX, los ubicaron entre los más acaudalados empresarios de la Argentina. Comenzaron con actividades comerciales, progresaron rápidamente, y sumaron rubros como comercio exterior, finanzas, bancos, industrias, inmobiliarias, extractivas, y también de servicios.

Las actividades industriales abarcaron:

- ✓ Fósforos
- ✓ Frigorífico
- ✓ Fábrica de alcohol
- ✓ Curtiembre

Algunas de estas fábricas esta-

ban integradas verticalmente con otras industrias: por ejemplo; la destilería de alcohol tenía incorporada una planta de ácido sulfúrico. En varios casos estas fábricas producían no solo para la planta madre, sino también para vender al mercado.

La industria más importante de los Devoto fue la fabricación de fósforos.

Diversos trabajos han aportado datos sobre las actividades empresariales de los Devoto en general; dentro de ellas, las industriales fueron estudiadas en cierta medida.

Los autores Barbero [1], Tosi [2], Costa [3], Azzi y de Titto [4], reseñan algunas de las industrias.

Sobre la fábrica de fósforos se ha trabajado mucho, se estudió su trayectoria con detalle en varias publicaciones. Resulta lógico por su importancia, y porque en cierta forma llega hasta la actualidad.

En el otro extremo, casi no se ha indagado la historia de la curtiembre. Si bien su vida no fue tan larga, tuvo mucha importancia en su momento.

El objeto de este trabajo es profundizar los temas menos conocidos de las actividades industriales de los Devoto, considerar la curtiembre Gaggino y Lauret, y sobre todo la fábrica de alcohol, y reseñar muy brevemente los más conocidos, para poder analizar en conjunto las características de los Devoto como industriales.

Comenzamos por rescatar algunos pocos datos de las empresas más conocidas de los Devoto.

#### Frigorífico "El Argentino"

Sus actividades se iniciaron en 1905. Antonio Devoto fue su Presidente.

Fue uno de los grandes frigoríficos sobre el Riachuelo, junto con La Blanca y La Negra.

El Frigorífico Argentino se ubicó en Valentín Alsina, tuvo una superficie cubierta de 120.000m<sup>2</sup>; trabajaba con ovinos y bovinos que llegaban por ferrocarril.

Elaboraba carne congelada; posteriormente trabajó también carne enfriada (chilled beef).

En los años 1920 fue vendido a la firma americana Wilson, en las llamadas “guerras de las carnes”, disputas por el negocio en las que participaban poderosas empresas americanas e inglesas.

#### **Fábrica de Fósforos**

En 1888 se constituyó la Compañía General de Fósforos, a partir de un acuerdo oligopólico entre las empresas Bolondo y Lavigne, con fábrica en Barracas, Lavaggi, ubicada en Belgrano, y Dellachá, establecida en Avellaneda.

Devoto era socio de Bolondo y Lavigne.

Las empresas buscaban evitar competir, pero no se limitaron a repartir mercados, sino que asociaron las empresas; y un tiempo después reestructuraron la producción, concentrando toda la fabricación de fósforos en Avellaneda, y las actividades gráficas en la calle California, Barrio de Barracas, en la Ciudad de Buenos Aires.

Siguieron una expansión vertical, y horizontal: Tuvieron planta papelerá propia en Bernal, y una

hilandería en el mismo lugar para abastecer la fabricación del fósforo de cera, cuando todavía no era común producir hilados en la Argentina. Trabajaba con algodón chaqueño y adquirieron una planta en La Plata para producir estearina.

También tuvieron fábricas de fósforos en Paraná, Entre Ríos, y en Montevideo, Uruguay.

En forma simplificada podemos decir que, en los años 1920 ante la presión de grandes grupos internacionales, vendieron la fabricación de fósforos a un grupo sueco-inglés, manteniendo una porción minoritaria, y concentraron las demás actividades en una empresa gráfica y papelerá, La Fabril Financiera, a partir de las plantas propias que se separaron de la fosforera.

La fábrica de fósforos actual, Compañía General de Fósforos Sudamericana, fue la continuadora de la iniciada por Devoto. Esta Compañía, ubicada en José León Suárez, es hoy la principal empresa del rubro para la producción de fósforos de madera.

La Fabril Financiera fue muy importante durante buena parte del siglo XX, sufrió los distintos problemas económicos del país (<https://biblio.unq.edu.ar/biblioteca/fabril-financiera/>). En la década de 1990 fue absorbida por Bancos.

#### **Planta de ácido sulfúrico**

Se instaló una planta de cámara de plomo, proceso usual entonces.

Mientras se construía, se traía ácido desde Buenos Aires. La planta producía 3000 Kg/día.

Procesaba pirita, a partir de la cual se obtenía anhídrido sulfuroso: se oxidaba a sulfúrico por acción de gases nitrosos, que después se regeneraban.

El proceso hoy resultaría primitivo, pero en la Argentina del siglo XIX era un logro. El ácido sulfúrico poseía una amplia aplicación en muchas industrias, que todavía no se habían o recién se iniciaban.

El proceso era continuo, y comprendía la cámara de plomo donde se formaba el ácido, y las torres llamadas de Glover y Gay Lussac. Para concentrar el ácido obtenido se lo hervía en una cápsula de platino.

Por otro lado, el hecho de disponer de un ácido fuerte como el sulfúrico permitía también producir otros ácidos, como el nítrico o el clorhídrico, a partir de las respectivas sales minerales, nitratos y cloruros.

#### **La fábrica de alcohol**

##### *Inicios en Barracas*

Hasta los años 1870/80 en Argentina se usaba alcohol importado. Su precio era alto, y la calidad no era buena. La demanda crecía para la elaboración de bebidas alcohólicas.

Una sociedad mayorista decidió intentar su producción local,

instalaron una planta en Barracas, que debía trabajar a partir del maíz; pero surgieron desacuerdos, y la sociedad se disolvió sin haber logrado producir alcohol.

En 1879 se formó la sociedad Devoto Rocha y Compañía, presidida por Tomás Devoto, acompañado por su hermano Cayetano, Manuel Cadret, Osvaldo Rocha, Emilio Pellet, entre otros.

Compraron la fábrica de Barracas, intentaron hacerla funcionar, pero no tuvieron éxito inicialmente. Operaban los equipos, pero no lograban producir alcohol.

Después de distintos cambios de responsables, pusieron al Sr. E. Pellet a cargo de la producción, quien se capacitó en Europa, y se dedicó en forma importante a la fábrica, lo que le permitió lograr el objetivo.

La fábrica de Barracas estaba ubicada en Santa Rosalía 388. (Actual Río Cuarto). El dato aparece en la Guía Kraft de 1887 y otras [5].

Chueco [6,7] en su primer tomo de Los Pioneers de la Industria Nacional, en 1886, describe la fábrica de Barracas y también la de Campana que recién se iniciaba.

### LA GRAN FÁBRICA DE ALCOHOL

Fumiere [8], en "Historia de una industria de Campana" aporta

información sobre este emprendimiento.

La fábrica de Devoto encontró al principio resistencia a aceptar el producto. Pero estos se fueron

para el proceso, sino tener planta propia.

Para decidir la localización analizaron la conveniencia de estar cerca del centro de

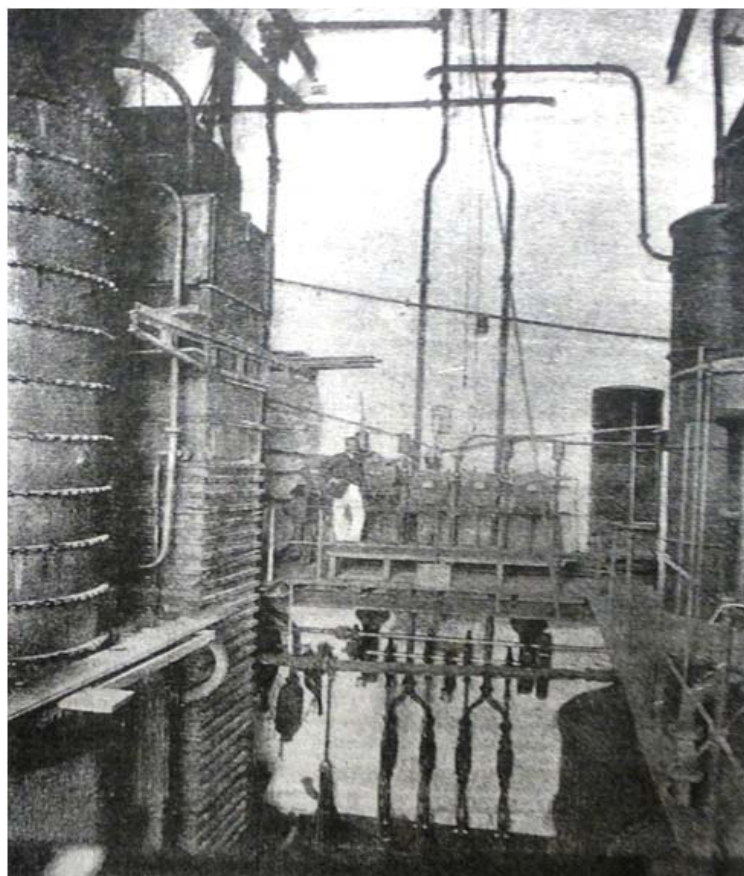


Figura 1. Vista de la planta de destilación

imponiendo, ganaron mercado, y en consecuencia debieron aumentar la producción.

En 1883, procedieron a comprar una destilería en Chivilcoy que estaba en decadencia. Finalmente decidieron encarar la instalación de una fábrica a gran escala.

El objetivo era tener el establecimiento más grande del país, y no depender del abastecimiento de ácido sulfúrico,

consumo. Buenos Aires, pero también cerca de la zona maicera, que proveía materia prima; y sobre todo una vía navegable, para llegar directamente en barco con los materiales, descargar en la fábrica, y evitar transportes.

Las opciones eran La Plata y Campana. Después de evaluar cada alternativa, optaron por Campana.

En 1883 compraron un terreno de 100 x 800 m en Campana, sobre el río, en un extremo de la ciudad. La planta debía producir 10.000 litros diarios de alcohol.

Pellet y Cayetano Devoto prepararon un anteproyecto, y en un viaje a Europa compraron las máquinas y equipos necesarios para la fábrica, incluyendo una planta de ácido sulfúrico.

Se rellenaron los terrenos, y en 1884 se construyeron los edificios.

Llegaron equipos de Inglaterra, Francia, Alemania, Bélgica.

Finalmente, se construyó una casa para el Director. En 1885 la fábrica estaba lista para trabajar. Se puso en marcha, incorporando unas 100 personas.

**EL PROCESO**

El sector de producción estaba dividido en varias secciones:

- ✓ Recepción de maíz, cocedores; sala de neutralizado
- ✓ Sala de máquinas, sala de destilación.
- ✓ Sala de fermentación.

Los sectores auxiliares eran: depósitos de maíz, calderas, envasado, depósito, pozos de agua.

El edificio de producción tenía un cuerpo central elevado, y dos naves laterales más bajas, formando un conjunto armonioso. El sector elevado era la destilería.

Los pasos del proceso eran:

- ✓ Cocción y molienda del maíz.
- ✓ Adición de ácido sulfúrico.

El maíz se lograba descomponer en los sacarificadores, a presión. Se neutralizaba, y se pasaba a los tanques de fermentación, donde la glucosa se transformaba en alcohol por acción microbiológica.

El líquido, con 8 a 12 % de alcohol, se pasaba a la destilería. Las columnas de deflegmación lograban un alcohol de más de 80°. Posteriormente las columnas de platos lo llevaban a una concentración de 96°.

La planta consumía 1000 ton/mes de maíz.

**CAMBIOS EN EL PROCESO**

Durante años la planta trabajó sin sobresaltos, consumiendo grandes cantidades de maíz. A veces faltaba materia prima, y se debía

recurrir al trigo como sustituto.

Con el tiempo se hicieron algunas mejoras en los equipos.

En ese tiempo se incrementó el uso de alcohol en la creciente industria licorera. En Campana, los Rocha, accionistas de la fábrica de alcohol, junto con Eliseo Cusenier comenzaron a producir licores.

Pero un gran cambio fue impuesto por la legislación: se debió reemplazar el uso del ácido.

El Estado intervino para exigir (con o sin razón) que el alcohol para uso en bebidas no fuera producido por el proceso con ácido sulfúrico.

Por tanto, la fábrica de Campana debió modificar sus procesos.

Para obtener glucosa a partir del almidón, había disponibles dos vías: con ácido, o con enzimas. En cualquier caso, después se

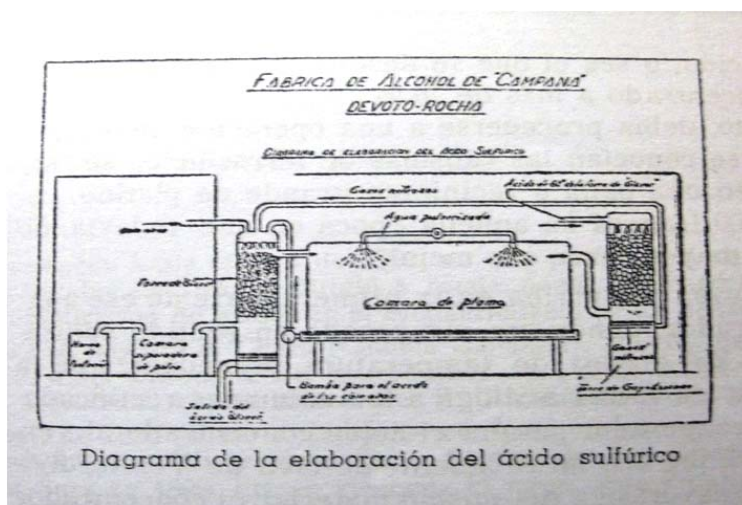


Figura 2.



procedía a la fermentación micro-biológica de la glucosa para producir alcohol.

Se debió instalar una planta de “malta verde”, e inactivar la fábrica de ácido, que finalmente se dismanteló.

Desapareció la chimenea con el grabado “1885” y se construyeron nuevos galpones.

Se colocaron baterías de cocedores con cubas, refrigeradores y trituradores. Varios de los equipos empleados procedían de Chivilcoy.

Se debía hacer germinar el grano de maíz en forma acelerada, incrementando la temperatura, movimiento, y el rociado con agua.

Buena parte de las sustancias nitrogenadas se convertían en diastasas (enzimas vegetales, que posibilitan la conversión del almidón en glucosa).

Se enviaba el grano a los cocedores, con agitación, se dejaba reposar, y se mandaba a triturar.

Así se obtenía infusión de malta, y finalmente el almidón quedaba convertido en azúcar.

El líquido pasaba al sector fermentación, se agregaba levadura, y seguía el proceso.

En 1897 se decidió aumentar la producción; se construyó un nuevo galpón donde estaba la fábrica de ácido y otras instalaciones.



Figura 3.

El nuevo galpón tenía 15 m por 40; se colocaron cocedores, maceradores, bombas, así como otras instalaciones auxiliares.

Se completó el montaje y se llegó a probar con agua, aunque nunca se alcanzó a procesar maíz. En 1898 cesó la producción de la fábrica.

### EL CIERRE

La razón del cierre es compleja: desde 1890 el gobierno aplicó impuestos a la producción de alcohol; al principio fue módico; después creció; en 1897 estaba en 0,60\$ el litro.

En 1898, ante un nuevo aumento, que lo llevó a 1\$, la dirección de la empresa decidió el cierre de la fábrica, ya que consideraban que no podían competir con la producción ilegal.

En 1900 se dismanteló la planta. Algunos equipos se vendieron a la destilería de Mattaldi, varios elementos a distintas fábricas y otros fueron vendidos como chatarra.

El predio pasó por distintos propietarios, se instaló una fábrica de papel que funcionó durante 13 años para luego pasar a manos de YPF.

Gracias a la labor de la Junta de Estudios Históricos de Campana. Estos cambios quedaron registrados en la historia de la región, tal como se detalla en el libro “Historia de una Industria de Campana” de Jorge Fumiere, 1941 [8]. Este libro fue una base importante para este trabajo.

### EL CONTEXTO DE LA PRODUCCIÓN DE ALCOHOL

La situación de la producción de alcohol tiene varios matices que han sido bastante estudiados en distintos trabajos como los de Moyano [9] y de Guy et al. [10].

Por un lado: había una fuerte competencia entre las destilerías que trabajaban con maíz, en Buenos Aires y litoral, entre ellas la de Devoto Rocha, y las fábricas del interior, que obtenían el alcohol por fermentación de la melaza, subproducto de la



fabricación del azúcar. Al trabajar con un subproducto, el alcohol era más económico.

Daniel Moyano [9] estudió este tema en: "El alcohol de melaza. Análisis sobre el desarrollo y consolidación de una actividad 'derivada' de la agroindustria azucarera tucumana (1880-1910)."

El resumen de esta contribución dice:

*"En el presente trabajo expon-dremos sucintamente el despla-zamiento de la tradicional produc-ción de aguardiente desarrollada en unidades preindustriales a manos de las destilerías anexas a los ingenios azucareros, a partir de la década de 1880.*

*Seguidamente, analizaremos el impacto que significó para esta industria la implementación del régimen de impuestos internos en Argentina, en 1891, y sus sucesivos incrementos hasta 1899. Por último, examinaremos la disputa entablada entre las destilerías de melaza y de granos por lograr posiciones en el mercado hasta el definitivo "triumfo" del alcohol de melaza, en los inicios del siglo XX".*

Sin entrar en detalles, queda claro que además de las producciones clandestinas, que este trabajo también considera, existió una competencia, el alcohol de melaza. Los ingenios desde la década de 1880 venían modernizando la producción de alcohol, particularmente habían incorporado equipos continuos de

destilación fraccionada en reemplazo de los antiguos alambiques discontinuos.

Finalmente triunfó la alternativa del interior basada en melaza, particularmente en Tucumán, sobre las destilerías del alcohol a partir de maíz del litoral.

*"En 1892 se podían contabilizar 19 destilerías de granos en Buenos Aires, Santa Fe y Entre Ríos, algunas de importantes dimensiones. Este número podría resultar insignificante frente a las 71 destilerías de melaza situadas en diferentes provincias, de las cuales 3 correspondían a Tucumán.*

*Sin embargo, las primeras las duplicaban en producción (30 millones de litros frente a 12 millones), y se aseguraba que poseían una capacidad de producción que doblaba la fabricación efectiva. Además, ofrecían un artículo mejor rectificado que los derivados de las melazas. De ahí que el fuerte de las destilerías norteñas estuviera, por entonces, en la venta de "caña tucumana", que cotizaba a buen precio en las plazas de Buenos Aires y Rosario".*

Con respecto al impuesto al alcohol fue el inicio del impuesto a la producción; hasta ese momento se aplicaban tasas aduaneras, pero no este tipo de impuestos, que provocaron discusiones de todo tipo, incluso sobre la constitucionalidad de los mismos.

Se fueron extendiendo a otros productos como tabaco, azúcar, etc.

Por otro lado, no todo era "sana competencia": también existieron varias acciones empresariales, válidas, por cierto, pero que conviene reseñar.

Al principio las destilerías de alcohol de maíz intentaron fijar cuotas. Pero solo cuatro empresas entraron en el acuerdo; posteriormente formaron un "Sindicato" comandado por Pellet, de Devoto Rocha y Cía. junto con Bemberg, que trataban de comprar grano para exportar los excedentes, y limitar la producción. Pero las destilerías del interior, que no usaban maíz, complicaban esta maniobra; Bemberg trató de llegar a acuerdos con ellos.

En 1895 el Sindicato adquirió 30.000.000 de litros de alcohol a los ingenios tucumanos.

Pero los nuevos aumentos de impuestos hicieron imposible cualquier acuerdo, y varias destilerías cerraron o quebraron.

Por otro lado, las medidas del Estado apuntaban a desalentar la producción de alcohol para combatir el alcoholismo, sin resultados.

El gobierno de Pellegrini barajó la posibilidad de expropiar las destilerías y crear el "Estanco del alcohol" para hacerse cargo desde el Estado de la producción y control.

Los productores de alcohol hicieron causa común con los de tabaco, que también se veían afectados por medidas de este tipo, y resistieron las medidas del gobierno.

No obstante, Pellet mantenía contacto con Pellegrini y lo asesoraba.

Las medidas no se concretaron, pero siguieron situaciones complejas.

Hacia 1904 seguían produciendo alcohol unas 30 plantas de melaza, pero solo 1 de maíz.

Como se puede ver a partir de estos pocos datos, el problema fue sumamente complejo, y abarca varios aspectos. La fábrica desapareció, pero la historia no era tan lineal como parece en algunos estudios. Pellet, en representación de Devoto Rocha tuvo una importante participación en las distintas etapas de este problema.

#### **GAGGINO Y LAURET: LA PRIMERA GRAN CURTIEMBRE INDUSTRIAL DE LA ARGENTINA**

##### **¿Qué es una curtiembre?**

Una curtiembre es una fábrica que procesa pieles o cueros crudos, extraídos de animales faenados, y los transforma en un material estable apropiado para manufacturar calzado y prendas de cuero.

Para eso debe eliminar el pelo, la epidermis, grasas y otras estructuras, y dejar limpia la dermis, estructura proteínica valiosa; posteriormente se debe estabilizar la dermis, mediante el proceso denominado curtido; y finalmente aplicar grasas, colorantes y otros productos que confieren las características requeridas.

En Argentina y en el mundo, hasta buena parte del siglo XIX, en las curtiembres se seguían aplicando los mismos métodos desarrollados en épocas previas. El trabajo era manual, las tareas de limpieza de la piel combinaban trabajos manuales en caballetes, con cuchillas, con procesos primitivos de aplicación de productos naturales en baños de agua, como afrecho, y uso de agua en abundancia para limpiar.

El curtido se realizaba en piletas, por medio de cortezas molidas de árboles apropiados, y podía durar meses, o incluso más de un año.

Por último, se realizaban también a mano aplicaciones de grasas, teñido, etc. en mesas.

Los cueros eran apropiados para talabartería, usos militares, suelas para zapatos, etc.

En Argentina, hasta avanzado el siglo XIX buena parte del calzado se importaba.

Desde ya, la cantidad de cueros curtidos en el país era menor, y la gran mayoría de los cueros se exportaban crudos.

En el último cuarto del siglo XIX varios factores confluyeron para producir un cambio de modelo.

Se comenzaron a usar motores en muchas industrias, entre ellas



Figura 4.

las curtiembres; el uso de potencia permitió reemplazar las cortezas por quebracho molido; se introdujeron rápidamente máquinas y productos químicos que se desarrollaban en Europa y Estados Unidos.

Por otra parte, comenzó una importante producción industrial de calzado que requería cueros apropiados; sin embargo, varias fábricas avanzaron en la producción de calzado argentino con suelas nacionales, pero recurriendo a cueros para capelladas de muy buena calidad importados de Francia y otros países.

Esta situación motorizó la producción local de cueros para capellada para tratar de abastecer a la creciente industria de calzado.

Al aparecer las curtiembres industriales (o transformarse las artesanales existentes), las producciones cambiaron sustancialmente: las curtiembres artesanales podían procesar 1000 ó 2000 cueros al año. Las curtiembres industriales tenían capacidades de 500 ó 1000 cueros al día.

Con estos cambios, el tiempo de proceso pasó de meses (o más de un año), a pocos días.

Las grandes curtiembres industriales se fueron instalando cerca de los mataderos, o sobre arroyos, siempre en las afueras de la ciudad.

#### **La curtiembre Gaggino y Lauret**

Lauret, técnico francés, se estableció a principio de la década de 1870 en la esquina de Caseros y 24 de noviembre, en un pequeño galpón, equipado con pipas y herramientas.

Estaba por tanto exactamente enfrente de los corrales y mataderos.

Se dedicó al becerro, con el objetivo de obtener un producto similar al francés, que entonces era la referencia obligada.

Enviaba muestras a Francia, de donde recibía también algunas mercaderías, para comparar y perfeccionarse.

En el crecimiento de la curtiembre tuvo importancia la asociación con el uruguayo Julio Gaggino, en 1887; Gaggino se ocupaba de las ventas y la administración y Lauret de las compras de materia prima y la producción industrial. La sociedad se constituyó como Gaggino Lauret y Cía., y era socio también Ernesto Casaban.

El libro "Las Industrias del Cuero en la República Argentina" de Félix de Ugarteche, 1927, reseña datos de esta curtiembre hacia 1890, y le adjudica acertadamente el papel de líder a fin del siglo XIX [11].

Ocupaba toda la manzana entre 24 de Noviembre, Caseros, Caridad (hoy Urquiza), y Rondeau y cubría una superficie de 8.500 m<sup>2</sup>.

Lauret fue el técnico que inició en nuestro país el curtido al cromo, al principio para cabras y cueros

chicos después para otros cueros.

Poco después otras curtiembres adoptaron esta tecnología.

El curtido al cromo revolucionó la industria del curtido, permitió lograr en horas lo que requería meses, y obtener mejores propiedades y nuevas aplicaciones para el cuero curtido.

Es un elemento clave en la transformación de la curtiembre artesanal en industrial.

#### **Los Devoto en la curtiembre**

La curtiembre Gaggino Lauret y Cía., era grande, se había transformado en industrial, y tenía una posición sólida, pero buscaron crecer más; para eso se estableció en 1891 una sociedad con Devoto Rocha y Cía. como socios comanditarios.

Así consolidaron su posición y se aseguraron acceso al crédito.

Rápidamente siguieron creciendo, y reequipando la fábrica con las más modernas tecnologías accesibles.

Decía Chueco [7] en 1896: "En 1890 la superficie bajo techo del grande establecimiento medía solo trece mil metros cuadrados; hoy el espacio cubierto pasa de treinta mil metros cuadrados. El aumento en el número de las máquinas, en la cantidad de operarios empleados, en el valor de los productos elaborados, está con corta diferencia en la misma proporción que el aumento de la superficie cubierta. En todo es

algo más del doble en tan solo cuatro años”.

“Hasta ahora el establecimiento de Gaggino y Lauret y Cía. ha elaborado todas las clases de pieles... pero sobresaliendo en tres artículos: la suela, el becerro betunado y el charol”.

Si bien el objetivo de esta curtiembre era como se indicó abastecer a la industria local, también destinó parte de la producción a la exportación.

Ya en el siglo XX, se constituyó como Sociedad Anónima; el Presidente de la firma era Cadret, empresario del grupo Devoto.

A pesar de la importancia que tuvo, la curtiembre Gaggino y Lauret no es muy recordada ni en el rubro curtidor, ni en Parque de los Patricios, ni en las actividades empresariales de los Devoto. Ni siquiera entre los hinchas de Huracán, a pesar de que la sede del club está en el lugar que ocupaba la nave principal de la curtiembre.

### CONCLUSIONES

Todos los hermanos Devoto tuvieron destacada actividad industrial, tanto Antonio como Bartolomé, como Tomás y Cayetano, que por medio de Devoto Rocha y Cía. llevaron adelante las actividades aquí descritas, curtiembre y fábrica de alcohol.

Todas las actividades fueron muy importantes, tanto por el volumen de producción como por el

adelanto tecnológico que lograron en sus rubros.

En algunos casos los Devoto iniciaron las fábricas, en otros compraron o se asociaron a empresas en funcionamiento.

Pero en todos los casos, el establecimiento de los Devoto trataba de ser uno de los mayores de su rubro, y si era posible, el mayor de todos.

Los Devoto no fueron tecnólogos; en estas actividades, como en las más conocidas, también actuaron como capitalistas, brindaron financiación, aportaron capacidad administrativa y comercial. Pero se asociaron a empresarios de perfil técnico, como Lauret, o contrataron gerentes especializados.

La actividad industrial en esos años era difícil; se debían vencer problemas técnicos, las reglas de juego que imponía el estado eran cambiantes; actuaban poderosos intereses monopólicos y oligopólicos.

En general los Devoto no se desgastaban compitiendo; preferían buscar acuerdos; y si no lo lograban, vendían o cerraban las fábricas.

Tanto la curtiembre como la fábrica de alcohol tuvieron vida importante, pero relativamente corta; pero no siguieron en otras manos, sino que desaparecieron físicamente.

Es notable la diferencia con el frigorífico, que cambió de manos,

pero siguió muchos años, y la fábrica de fósforos, que nació en el siglo XIX y sigue en la actualidad.

Las actividades industriales de los Devoto fueron muy tempranas; se iniciaron en las décadas de 1880 y 90. Fueron realmente pioneros de la industria.

Nota: este trabajo fue extractado de una presentación del autor en el Congreso de Historia de Villa Devoto, 2016, dedicado al centenario de la muerte de Antonio Devoto.

### REFERENCIAS

- [1] María Inés Barbero, Estrategia de empresarios italianos en Argentina, El Grupo Devoto, Anuario. CEED N° 1, Facultad de Ciencias Económicas, UBA. Año 1, 2009, 10-42.
- [2] Tosi, Edgardo Oscar, Historia de Villa Devoto 1889-1916, Tomo I, Buenos Aires, 2010.
- [3] Costa, Susana, Evolución económica de los hermanos Devoto, Devoto historia, Junta de Estudios Históricos de Villa Devoto, 2016, N° 38.
- [4] Azzi, María Susana, Titto, Ricardo, Pioneros de la Industria argentina, Buenos Aires, El Cronista Comercial, 2008.
- [5] Guía Kraft, números varios entre 1887 y 1922.
- [6] Manuel Cosme Chueco, Los “pioneers” de la industria nacional, Tomo 1, Buenos Aires, La Nación, 1886.
- [7] Manuel Cosme Chueco, Los “pioneers” de la industria

nacional, Tomo 2, Buenos Aires, Peuser, 1896.

[8] Fumiere, Jorge, Historia de una Industria de Campana, Biblioteca Pública Municipal de Campana, 1941.

[9] Moyano, Daniel, El alcohol de melaza. Análisis sobre el desarrollo y consolidación de una actividad 'derivada' de la agro-industria azucarera tucumana (1880-1910), H-industri@, 2014. N° 13, 1-35.

[10] Guy, Donna J., Seibert, Sibila, La política de Carlos Pellegrini en los comienzos de la

industrialización en Argentina 1873-1906, Desarrollo Económico, (abril- junio 1979), 19(73), 3-23.

[11] Ugarteche, Félix, Las Industrias del Cuero en la República Argentina, Buenos Aires, Canals, 1927.

**Referencias complementarias:**

[12] Blitz Demetrio, Libro de estudios de la Provincia de Buenos Aires, Editorial Álbum argentino, 1913.

[13] Dorfman, Adolfo, Historia de la Industria Argentina, Buenos Aires, Hyspamerica, 1986.

[14] Prignano, Ángel, La historia del fósforo en la Argentina, Acervo Editorial, Buenos Aires, 2007.

[15] Salvador, Claudio, Historia de la Industria Curtidora Argentina, Buenos Aires, Editorial Dunken, 2013.

[16] Salvador, Claudio, La Nueva sede del gobierno de la ciudad de Buenos Aires, Merlo (prov. Bs. As.), el autor, 2016

[17] Scardin, Francisco, La Argentina y el trabajo, Buenos Aires, 1906.



# Herramientas y Conocimientos de la Nanociencia y Nanotecnología en Salud, Medio Ambiente e Industria

María Elena Vela

## RESUMEN

La posibilidad de modificar estructuras desde el nivel atómico y molecular para el diseño de materiales con propiedades específicas ha ampliado enormemente la disponibilidad de herramientas y recursos de conocimiento para numerosas aplicaciones en el campo de la electrónica, biomedicina, vehículos farmacéuticos y materiales nanoestructurados entre muchas otras más del mercado global de la Nanotecnología.

En este artículo se comentarán algunos aspectos relacionados con técnicas tales como la Microscopía de efecto túnel (STM), la Microscopía de Fuerzas Atómicas (AFM) y aplicaciones derivadas, que permiten caracterizar y estudiar tanto materiales inorgánicos como sistemas biológicos aportando importantes contribuciones y cambios innovadores en el ámbito tecnológico-industrial en el campo de la Nanociencia y Nanotecnología (N&N).

Paralelamente a los grandes avances y logros alcanzados en las aplicaciones N&N, se han ido planteando cuestiones referentes a sus impactos en medio ambiente y en la salud lo cual impone un rol cada vez más importante a los estudios empleando las técnicas relacionadas al área Nano y de los conocimientos a nivel de ciencia básica para avanzar hacia nuevos materiales y formulaciones que, respetando cuestiones éticas y de bioseguridad, puedan cumplir con los objetivos planteados.

## INTRODUCCION

Los desarrollos y avances de la investigación en Nanociencia y Nanotecnología (N&N) han colaborado a mejorar y a introducir cambios innovadores tanto en el

---

Instituto de Investigaciones Fisicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata-CONICET, Diagonal 113 y 64, 1900 La Plata, Argentina.

E-mail: mevela@inifta.unlp.edu.ar

ámbito tecnológico-industrial como en el de la medicina, ciencias biológicas, química-física e ingenierías. La posibilidad de modificar estructuras desde el nivel atómico y molecular para el diseño de materiales con propiedades específicas ha ampliado enormemente la disponibilidad de herramientas y recursos de conocimiento para numerosas aplicaciones.

En este artículo se comentarán algunos aspectos relacionados

con el equipamiento y procedimientos de la Nanociencia y Nanotecnología en aplicaciones específicas.

## IMÁGENES EN LA NANOESCALA. MICROSCOPIAS ELECTRÓNICAS Y NANOSCOPIOS

El control de la organización de la materia a nivel atómico requiere el conocimiento de la estructura en la escala de las dimensiones

atómica y molecular. Los microscopios electrónicos de transmisión (TEM) y de barrido (SEM) permiten obtener detalles estructurales y realizar estudios morfológicos de materiales inorgánicos y biológicos desde las escalas de los micrones (1 micrón ( $\mu$ )= 0,001  $\mu$ m) hasta los nanómetros (1nm= 0,001 $\mu$ m) [1]. Estas técnicas requieren que la muestra sea observada en condiciones de ultra alto vacío (UHV) lo cual puede ser un inconveniente para muestras biológicas que sufran cambios irreversibles en este ambiente. Por otra parte, las microscopías de barrido por sonda (SPM), basadas en un principio de operación totalmente diferente, permiten la obtención de imágenes tridimensionales en las mismas escalas que las mi-

croscopías electrónicas pero las mediciones se pueden realizar en aire, atmósfera controlada y en medios líquidos de distinta composición, con alta resolución espacial y en tiempo real. Es así como los nanoscopios SPM se han convertido en una herramienta sumamente versátil en el área de los materiales, en las ciencias biológicas y en la medicina.

#### MICROSCOPIA DE EFECTO TÚNEL (STM) Y DE FUERZAS ATÓMICAS (AFM)

Estas dos microscopías pertenecen a la clasificación más general de las técnicas microscópicas de barrido por sondas (SPM). Ambas se basan en la interacción de sondas a distancias muy próximas a la superficie (del orden de los nanómetros). En

el microscopio de efecto túnel (STM) se establece una corriente del orden de los nanoamperes entre una sonda metálica que suele ser un alambre de platino con terminación muy aguda, y una muestra que debe ser conductora. Esta corriente depende de la distancia punta-muestra de tal manera que, para sostener el valor establecido para la operación, esa distancia se debe acomodar durante el barrido de la punta sobre la superficie y de esa manera se puede registrar un mapa de coordenadas en los tres ejes X-Y-Z que permite construir la imagen tridimensional de la superficie en estudio. Los elementos piezoeléctricos que integran el montaje de la punta permiten desplazamientos del orden de los 0,1 nm con lo cual

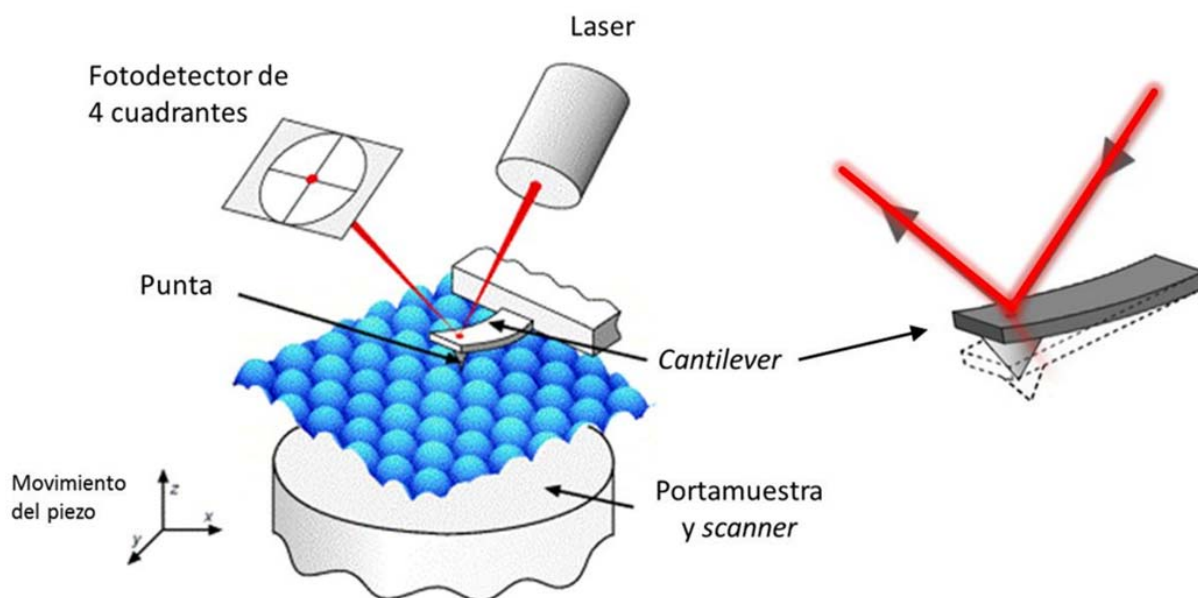


Figura 1. Esquema básico del funcionamiento del microscopio AFM. La punta montada solidariamente al cantiléver constituye la sonda que recorre la superficie de la muestra. El haz de luz láser que incide en la parte posterior del cantiléver permite seguir las deflexiones nanométricas que realizan el relevamiento de la topografía y construcción de la imagen 3D.

es posible obtener imágenes en escalas atómicas.

A partir de la creación del STM (1981) y el microscopio de fuerzas atómicas (AFM) (1986) se realizaron importantes progresos en estas técnicas que fueron el punto de partida para todos los avances y desarrollos en el área

de la Nanociencia y Nanotecnología (N&N). Por una parte, tanto el STM como el AFM operando en condiciones de ultra-alto vacío han sido empleados en estudios sobre gran variedad de materiales inorgánicos y alcanzaron resoluciones asombrosas permitiendo comprender, por

ejemplo, la adsorción de moléculas en superficies con seguimiento en tiempo real del proceso y así conocer sus implicancias en el campo de la catálisis. [1] En cuanto al AFM resultó ser una herramienta fundamental en el estudio de procesos biológicos por la posibilidad que ofrece de

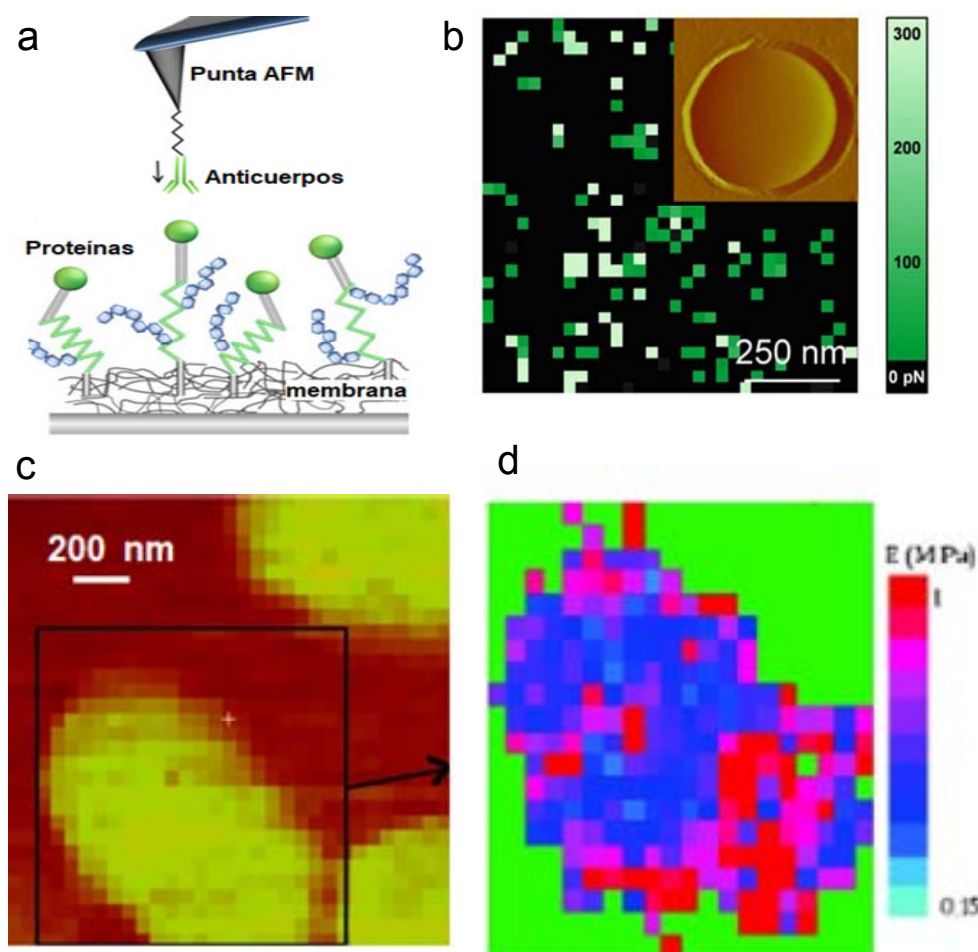


Figura 2. a) Esquema acerca de la aproximación de una punta funcionalizada con anticuerpos específicos de una proteína de membrana. Cada evento de interacción específico será reconocido a través de una deflexión del cantiléver y permitirá construir el mapa de reconocimiento molecular mostrado en b) donde las fuerzas típicas de interacción anticuerpo-proteína están en el orden de los 200 picoNewton (pN). [3] c) imagen de bacterias de *Bordetella pertussis* adheridas a una superficie. d) Mapa de propiedades nanomecánicas. Cada pixel representa el valor local del módulo de Young en Megapascals (MPa). [5] Las regiones de mayor rigidez corresponden a agrupamientos superficiales de adhesinas según correlaciones establecidas con imágenes de reconocimiento molecular [4]

operar en medios líquidos de composición similar a la de los medios fisiológicos y a distintas temperaturas ambientales pudiendo analizar desde células vivas hasta moléculas simples (proteínas o ADN). [2]

En el AFM una punta de silicio o nitruro de silicio de radio de curvatura de unos pocos nanómetros adherida a un fleje (cantiléver) flexible se acerca a la superficie de la muestra y se establece una fuerza de interacción. Si se fija un valor constante para esta fuerza a lo largo del recorrido en X-Y de la punta sobre la muestra, las aproximaciones o alejamientos de la punta sobre la muestra se pueden medir a través de las deflexiones del cantiléver al que está adherida mediante el registro de un haz de luz láser que incide sobre él (Fig. 1). De esta manera se construye un mapa X-Y-Z de la topografía de la muestra con resolución nanométrica.

A diferencia de las microscopías electrónicas, la preparación de la muestra para mediciones de rutina en AFM son sencillas en la mayor parte de los casos y sin alteración de las propiedades de células, bacterias, membranas celulares, proteínas como tantos otros ejemplos. Por otra parte, dependiendo de la naturaleza de la fuerza de interacción punta-muestra se pueden estudiar distintas características de la superficie analizada tales como la presencia de dominios magnéti-

cos, campos eléctricos, fricción, propiedades nanomecánicas y también realizar reconocimiento molecular y cuantificación de fuerzas ligando-receptor.

### **TÉCNICAS Y APLICACIONES DERIVADAS DEL AFM**

#### **Espectroscopía de fuerzas y reconocimiento molecular**

La punta sensora del AFM puede ser modificada para enlazar sustancias que interactúen específicamente con determinadas “contrapartes” de la superficie. Ejemplo típico de esta situación es el reconocimiento de determinadas proteínas en la superficie de células con anticuerpos específicos inmovilizados en la punta del AFM. En esta modalidad del AFM la punta va recorriendo la superficie de la muestra y al modo de una caña de pescar en puntos establecidos por la programación del experimento, acerca el “anzuelo” (anticuerpo específico) a la superficie (Figura 2.a). En caso de que se establezca la interacción buscada esa señal es detectada en el equipo pudiendo localizar sus coordenadas X-Y en la superficie como también cuantificar la fuerza de interacción según el eje perpendicular a la superficie (Figura 2.b). Esta opción del AFM denominada Espectroscopía de Fuerzas de Reconocimiento Molecular permite obtener mapas donde se localizan espacialmente las moléculas de interés y además monitorear en tiempo real fenómenos dinámicos que

puedan ocurrir ante determinados estímulos. [3] Como ejemplo podemos mencionar el estudio de la distribución de adhesinas en superficies de bacterias de *Bordetella pertussis*, patógeno responsable de la tos convulsa. Estas adhesinas están relacionadas con la formación de biofilms en la etapa virulenta de la enfermedad. Estudios combinados de las propiedades nanomecánicas de la pared bacteriana mediante AFM y de la espectroscopía de fuerzas con puntas funcionalizadas mostraron la presencia de nanodominios de estas adhesinas que permiten interpretar los mecanismos de persistencia de la bacteria en los biofilms y la propagación de la enfermedad. [4, 5] (Figura 2. c y d).

### **DERIVACIONES DEL AFM. BIOSENSOR DE NANOMOVIMIENTOS**

Uno de los dispositivos derivados del AFM es un biosensor de nanomovimientos. Un biosensor está constituido por un elemento físico (sensor o transductor) que es capaz de transformar una señal biológica en una señal (eléctrica, óptica) medible. Los requerimientos desde áreas tales como la biomedicina, biotecnología, salud, diseño de fármacos y diagnóstico de enfermedades han impulsado fuertemente el desarrollo de biosensores.

El biosensor de nanomovimientos que se describirá a continuación

se basa en el seguimiento y cuantificación de las oscilaciones del cantiléver de AFM mediante un sistema de detección óptica de un haz de luz láser que incide sobre él (Fig. 3). [6][7] La actividad metabólica de células vivas adheridas a un cantiléver provoca fluctuaciones del mismo en escala nanométrica, las cuales pueden ser detectadas a través de la reflexión del haz láser en un arreglo instrumental típico de un AFM convencional. El arreglo experimental permite trabajar en condiciones fisiológicas pudiendo analizar la respuesta dinámica de células expuestas a distintos estímulos y sustancias en tiempo real. [6] La sensibilidad es tan alta que puede detectar movimientos a escala subnanométrica tales como los cambios conformacionales de proteínas.

Las fluctuaciones pueden ser causadas por diversas fuentes relacionadas con la actividad metabólica de las células eucariotas o procariontas, que combinan el consumo y disipación de energía con el movimiento local o la redistribución de moléculas. Esto incluye la reorganización de proteínas, movimientos relacionados con fenómenos de adhesión, producción y tráfico de vesículas, activación de canales iónicos, interacción de la membrana con el sensor o cambios conformacionales de proteínas individuales. [6] Por lo tanto, el equipo permite determinar la viabilidad

celular y la respuesta de los microorganismos vivos a los estímulos externos en un tiempo breve, esto es, antes de completar su ciclo de replicación y durante el proceso de reproducción mismo. Esto permite un método de determinación rápido de sensibilidad a antibióticos para diseñar el tratamiento adecuado, reduciendo el uso preventivo de antibióticos y el desarrollo de resistencia. Sería también el

método óptimo para la elección de antibióticos en pacientes con cuadros complejos y que requieran urgente tratamiento. [7]

**LAS NANOSCOPIAS  
DETERMINANDO  
ESTRUCTURA MOLECULAR EN  
SUPERFICIES.**

**PLATAFORMAS DE  
CONSTRUCCIÓN  
SUPRAMOLECULAR.**

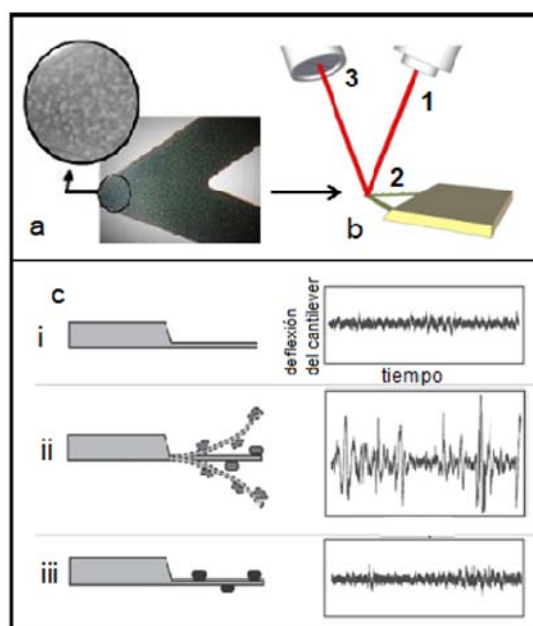


Figura 3. a) Detalle del ápice del cantiléver recubierto de bacterias. b) Detección óptica de las fluctuaciones del cantiléver cubierto por bacterias en contacto con un medio líquido de composición definida: 1 indica el haz de luz láser, 2 reflejo del haz en cantiléver, 3 incidencia del láser reflejado en un fotodetector. c) i) Cantiléver en reposo sin bacterias adheridas, ii) oscilaciones del cantiléver producidas por actividad metabólica de bacterias adheridas sobre él, iii) bacterias muertas luego de exposición a una solución bactericida. [7]



La posibilidad de esclarecer la estructura y naturaleza química de las superficies a nivel molecular mediante STM y AFM en combinación con equipamiento tal como la espectroscopía de fotoelectrones de rayos X (XPS), espectroscopía de efecto Raman amplificada por superficies (SERS), técnicas electroquímicas convencionales entre muchas otras más, abre una enorme cantidad de posibilidades para estrategias de construcción “bottom-up” de la nanotecnología donde los “ladrillos” fundacionales serían los anclajes de las moléculas a la superficie y los andamiajes se construyen con las post funcionalizaciones que habilitan las terminales de esas moléculas ancladas a la superficie. [8]

Una de las plataformas más conocidas y empleadas es la que se basa en la formación de monocapas autoensambladas (SAMs) de tioles sobre superficies de Au. [9] El enlace azufre-Au otorga robustez a la plataforma y las distintas funciones químicas terminales de los tioles, tales como grupos carboxílicos o amino expuestas del lado contrario al de la superficie, habilitan a través de reacciones de síntesis covalente, enlazar moléculas de distinta naturaleza dependiendo de la aplicación buscada. En el caso de muchas plataformas de biosensores, es posible de esta manera inmovilizar sobre las SAMs/Au a biomoléculas que, en contacto con determinadas sustancias,

produzcan un reconocimiento que

proteínas características del sue-

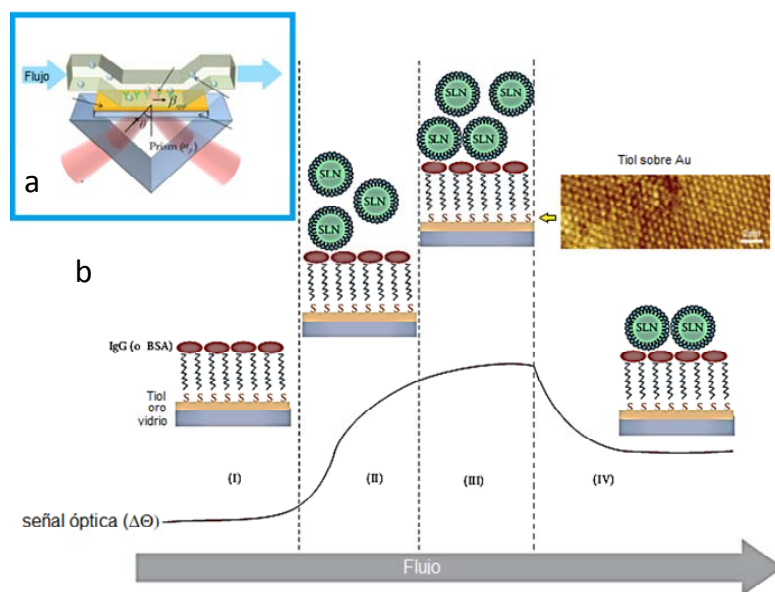


Figura 4. Registro de la señal óptica en un equipo basado en Resonancia de Plasmones Superficiales (SPR) en el estudio de interacciones entre un fármaco basado en nanopartículas lipídicas sólidas (SLN) y proteínas características del suero humano inmovilizadas sobre la plataforma de detección construida a partir de monocapas autoensambladas (SAMs) de tioles sobre Au. [9] a) Arreglo experimental donde se ve la ubicación de la plataforma sensora sobre la cual pasa el flujo de líquido que contiene las SLN. El cambio del ángulo del haz de luz láser permite cuantificar las interacciones entre las nanopartículas y los anticuerpos. [10, 11]

da lugar a la señal que será cuantificada y brindará los resultados buscados. Como ejemplo podemos mencionar el uso de un biosensor SPR (Surface Plasmon Resonance) donde se pueden detectar los cambios en el índice de refracción en las proximidades de una plataforma sensora construida a partir de una SAM/Au. La Figura 4.a muestra el esquema experimental para estudiar las interacciones de un fármaco diseñado para distribuir el principio activo encapsulado en nanopartículas sólidas lipídicas (SLN) con

ro humano. La identidad biológica de la nanopartícula una vez que ingresa en el flujo sanguíneo determina su eficiencia como vehículo farmacéutico. En la figura 4.b se muestra un caso donde las proteínas son inmovilizadas en la superficie de Au del biosensor a través de una estructura supra-molecular basada en SAMS. De esta forma quedan expuestas al flujo de las SLN y cuando ocurren fenómenos de interacción proteína/SLN la señal óptica se modifica y se puede cuantificar a través de ese sensograma. Esto

permite predecir la eficacia de este fármaco en cuanto a la formación de coronas proteicas en el suero humano que favorezcan o impidan su llegada al blanco biológico.

### NANOMATERIALES

El crecimiento enorme de esta área de aplicación de la Nanociencia y Nanotecnología involucra a productos manufacturados de composición y estructura muy diferente tal como lo son las nanopartículas de naturaleza orgánica o inorgánica; nanotubos y nanovarillas; grafeno, fullerenos, polímeros, dendrímeros, puntos cuánticos (quantum dots), nanoarcillas y numerosos diseños de superficies nanoestructuradas para mencionar solo algunos. A modo de ejemplo se pueden ver en la Figura 5.a una nanopartícula individual de Ag como representativa de nanomateriales usados con fines bactericidas en electrodomésticos y textiles. También se puede observar la estructura y rugosidad superficial de recubrimientos tales como polímeros conductores con propiedades anticorrosivas (Fig. 5.b) y aleaciones nanoestructuradas de Ni-W que optimizan la dureza y mejoran la resistencia frente a la corrosión de superficies de aceros (Fig. 5.c).

También se muestra como ejemplo en la Fig. 5.d una imagen de microscopía de efecto túnel (STM) de la superficie grafito

representativa de la estructura del grafeno, donde la distancia entre dos átomos de carbono contiguos es de 0.146 nm. Este nuevo nanomaterial tiene una dureza y conductividad eléctrica excepcionales y muchísimas aplicaciones aún en etapa de desarrollo. El diseño y caracterización de los nanomateriales empleados actualmente en la industria y en

salud requiere de las numerosas herramientas e instrumentos de N&N.

Está fuera del alcance de este artículo enumerar la enorme cantidad de nanomateriales y productos nanotecnológicos que se desarrollaron a partir de la investigación básica en este campo en los últimos 20-30 años.

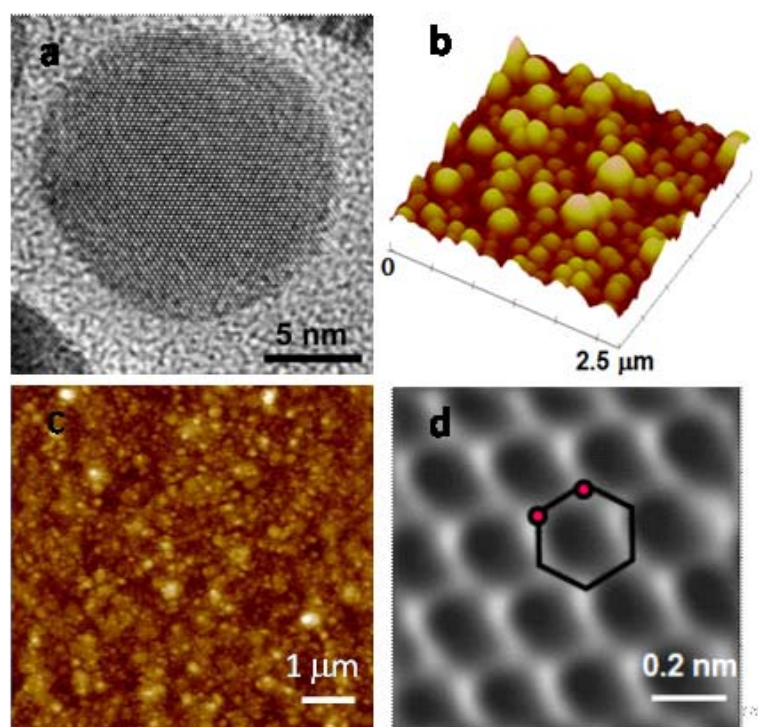


Figura 5. a) Imagen de microscopía electrónica de transmisión de alta resolución (HRTEM) de nanopartícula individual de Ag. [13] Se puede observar la resolución a nivel atómico. b) Imagen AFM tridimensional de polianilina depositada electroquímicamente sobre un electrodo metálico. [14] c) Imagen AFM de depósitos nanoestructurados de Ni-W sobre acero al carbono. La rugosidad de la superficie es muy baja y los granos depositados tienen entre 40-100 nm. [15] d) Imagen STM de grafito altamente orientado (HOPG) mostrando la estructura 2D típica de grafeno con distancias C-C (puntos rojos) de 0.146 nm.

Se prevé que el mercado global de la nanotecnología supere los US\$ 125 billones para 2024 con impactos importantes en áreas como electrónica, energía, biomedicina, cosmética, defensa, agricultura, industria automotriz, farmacéutica, y química entre otras.

[12]

### CONCLUSIONES

En este artículo se discutieron algunos ejemplos donde se buscó relacionar el conocimiento de la ciencia básica en N&N y sus aplicaciones. Tanto el equipamiento específico para estudios en la nanoescala como los procedimientos de construcción desde la escala atómica y molecular hacia la micro-macro escala son herramientas poderosas para las múltiples aplicaciones que se han implementado y las que aún se encuentran en curso.

Paralelamente a los grandes avances y logros alcanzados en las aplicaciones N&N, se han ido planteando cuestiones referentes a sus impactos en medio ambiente y en la salud lo cual impone un rol cada vez más importante a los estudios en el campo de la nanotoxicología y de la normativa en la comercialización que conduzca a un desarrollo sustentable de la actividad científica y tecnológica.

Una vez más se pone de relevancia la necesidad del empleo de las técnicas relacionadas al área Nano y de los conocimientos a nivel de

ciencia básica para avanzar hacia nuevos materiales y formulaciones que, respetando cuestiones éticas y de bioseguridad, puedan cumplir con los objetivos planteados.

### REFERENCIAS

- [1] M. A. van Spronsen, J. W. M. Frenken and I. M. N. Groot, *Chemical Society Reviews*, 2017, 46, 4347-4374.
- [2] J. Xiao and Y. F. Dufrêne. *Nature Microbiology*, 2016, 1, 16186.
- [3] S. El-Kirat-Chatel and A. Beaussart, in *Nanoscale Imaging: Methods and Protocols*, ed. Y. L. Lyubchenko, Springer New York, New York, NY, 2018, DOI: 10.1007/978-1-4939-8591-3\_24, pp. 403-414.
- [4] L. Arnal, G. Longo, P. Stupar, M. F. Castez, N. Cattelan, R. C. Salvarezza, O. M. Yantorno, S. Kasas and M. E. Vela, *Nanoscale*, 2015, 7, 17563-17572.
- [5] L. Arnal, D. O. Serra, N. Cattelan, M. F. Castez, L. Vázquez, R. C. Salvarezza, O. M. Yantorno and M. E. Vela, *Langmuir*, 2012, 28, 7461-7469.
- [6] A. C. Kohler, L. Venturelli, G. Longo, G. Dietler and S. Kasas, *The Cell Surface*, 2019, 5, 100021.
- [7] M. I. Villalba, P. Stupar, W. Chomicki, M. Bertacchi, G. Dietler, L. Arnal, M. E. Vela, O. Yantorno and S. Kasas, *Small*, 2018, 14.
- [8] B. Bhushan, *Springer Handbook of Nanotechnology*, Springer, Heidelberg Berlin New York, 4th edn., 2017.
- [9] C. Vericat, M. E. Vela, G. Corthey, E. Pensa, E. Cortés, M. H. Fonticelli, F. Ibañez, G. E. Benitez, P. Carro and R. C. Salvarezza, *RSC Advances*, 2014, 4, 27730-27754.
- [10] M. E. Di Ianni, G. A. Islan, C. Y. Chain, G. R. Castro, A. Talevi and M. E. Vela, *Journal of Nanomaterials*, 2017, Article ID 6509184, 2017.
- [11] C. Y. Chain, M. A. Daza Millone, J. S. Cisneros, E. A. Ramirez and M. E. Vela, *Frontiers in Chemistry*, 2021, 8, 605307.
- [12] <https://www.nano.gov>, <https://ec.europa.eu/jrc/en/research-topic/nanotechnology>.
- [13] J. V. Maya Girón, E. Zelaya, A. Rubert, G. Benítez, P. Carro, R. C. Salvarezza and M. E. Vela, *Journal of Physical Chemistry C*, 2013, 117, 24967-24974.
- [14] M. E. Vela, G. Andreasen, R. C. Salvarezza and A. J. Arvia, *Journal of the Chemical Society - Faraday Transactions*, 1996, 92, 4093-4100.
- [15] P. A. Orrillo, S. B. Ribotta, L. M. Gassa, G. Benítez, R. C. Salvarezza and M. E. Vela, *Applied Surface Science*, 2018, 433, 292-299.

# A Brillar mi Amor. De Nanocompuestos Poliméricos Luminiscentes a Detectores de Radiación

Luciana Mentasti<sup>1\*</sup>, Gastón Barreto<sup>1</sup> y Nora Eyler<sup>1</sup>.

## RESUMEN

Desde hace algunos años estamos trabajando en la síntesis de nanocompuestos poliméricos luminiscentes. Sintetizamos nanopartículas de  $\text{YVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  (Vanadato de Itrio dopado con Europio) y con ellas generamos nanocompuestos de polimetilmetacrilato. Utilizamos peróxidos cíclicos derivados de cetonas para iniciar la polimerización de metacrilato de metilo en presencia de las nanopartículas. ¿El resultado? Unos cilindros compactos, de aproximadamente 2-3 mm de diámetro y 1-2 cm de largo.

Repasemos. Dijimos nanocompuestos poliméricos luminiscentes. Nano- por el tamaño de las partículas, -compuestos porque son materiales “combinados” de tipo orgánico/inorgánico, poliméricos porque la matriz en la que se dispersan las nanopartículas es un polímero y... ¿luminiscentes?

Y así hace su ingreso el responsable de todas las miradas... el Europio. Es un elemento de la familia de las “tierras raras”, que al ser utilizado como dopante en ciertas estructuras en su forma catiónica  $\text{Eu}^{3+}$  emite luz roja cuando es irradiado con radiación ultravioleta o ionizante. De tierra no tiene nada.

Pero lo más interesante de este desarrollo es su aplicación tecnológica. Estos materiales pueden utilizarse como detectores para medir radiación en tratamientos de radioterapia en pacientes oncológicos. Al adosarlos a una fibra óptica nos permitirían hacer un seguimiento en tiempo real de la tasa de radiación que está llegando a los tejidos humanos (esta técnica se conoce como Dosimetría por Fibra Óptica). Esto optimizaría los tratamientos y podría evitar complicaciones por sobreexposición en los tejidos sanos de los pacientes.

¿El lado B de este trabajo? Como siempre... ¡los costos! Aunque no todo lo que brilla es oro, lo que brilla se cotiza...

## INTRODUCCION

Como se sabe, la radioterapia es una de las técnicas más efectivas y difundidas para el tratamiento del cáncer. El objetivo es lograr el control del crecimiento o la eliminación del tejido tumoral mediante la interacción de

partículas ionizantes (fotones, electrones, neutrones o iones pesados) con las células tumorales. Las radiaciones ionizantes destruyen las células cancerosas o ralentizan su crecimiento al dañar su ADN (ácido desoxirribonucleico). Las células cancerosas cuyo ADN está dañado

irreparablemente dejan de dividirse o mueren.

Paralelamente, en los tratamientos de radioterapia es fundamental minimizar las complicaciones en los tejidos sanos, ya que con ellos inevitablemente interaccionan también las partículas ionizantes para alcan-

zar el tejido tumoral. Para lograr la reducción de estas complicaciones y el control tumoral es necesario detallar mediante un programa de control cada uno de los pasos que intervienen en el proceso de tratamiento del paciente.

La radiación ionizante ha sido usada en radioterapia desde principios del siglo pasado, y desde entonces ha tenido un rápido desarrollo introduciendo nuevas técnicas de tratamiento. Existen básicamente dos modalidades de tratamiento: la teleterapia y la braquiterapia. La teleterapia consiste en el uso de haces de radiación ionizante externos al paciente generados a más de 20 cm, en tanto que la braquiterapia utiliza fuentes de radiación ionizante que se colocan de manera intersticial o intracavitaria [1]. En estas condiciones, los cálculos computacionales utilizados para la planifi-

cación del tratamiento pueden a veces no ser precisos. Por este motivo, resulta de interés medir directamente la energía de la radiación ionizante depositada en el tumor y zonas circundantes mediante sensores adecuados. Estos sensores deben ser lo suficientemente pequeños y robustos como para mediciones tipo catéter y resistir el uso rutinario en un centro de radioterapia. Si bien existen muchos tipos de detectores de radiación en el mercado, ninguno cumple con estas condiciones.

Varios grupos de investigación en el mundo han comenzado a buscar alternativas. Una de las más promisorias es una técnica innovadora denominada Dosimetría por Fibra Óptica (DFO), que se basa en el uso de un centellador de pequeño volumen ( $<1\text{mm}^3$ ) acoplado al extremo de una fibra óptica. Dicho extremo de la fibra se posiciona en un punto del paciente donde se desea monitorear la tasa de dosis durante el tratamiento. La emisión de centelleo es transportada por la fibra óptica hasta un detector de luz situado fuera de la sala de tratamiento y, a partir de la intensidad de la señal luminosa, se determina la tasa de dosis absorbida por el centellador.

La DFO, aún en etapa experimental a nivel mundial, presenta destacables ventajas con respecto a otras técnicas de dosimetría comerciales: bajo costo, resistencia mecánica ante uso clínico,

estimación de dosis en tiempo real, ausencia de conexiones eléctricas, etc. [2].

La emisión de luz que se origina cuando un material luminescente es expuesto a radiación ionizante se denomina radioluminiscencia (RL) o centelleo. Esta propiedad ha sido aprovechada para dar lugar al desarrollo de materiales para la detección de partículas ionizantes, denominados centelladores. En este marco es activa la búsqueda de nuevos materiales centelladores aplicables a esta técnica. Gran parte de los tratamientos de radioterapia se realizan en aceleradores lineales (LINAC). Para que la técnica de DFO sea aplicable en ese tipo de tratamiento es necesario que el centellador tenga un tiempo de decaimiento de su señal del orden de algunos milisegundos o inferior. Esto se debe a que la radiación de un LINAC consiste en un tren de pulsos de algunos microsegundos de duración cada uno, que ocurren con un período de 4-10 ms. Si la señal luminescente del centellador tiene un tiempo de decaimiento de algunos milisegundos, es posible medir su intensidad en los intervalos intermedios entre pulsos de radiación del LINAC.

#### **Nanopartículas de $\text{YVO}_4:\text{Eu}^{3+}$**

Hay muy pocos materiales centelladores con alta eficiencia que presentan tiempos de decaimiento del orden del milisegundo. Uno de ellos es el  $\text{YVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ , con

---

1Centro de Investigaciones en Física e Ingeniería del Centro de la Provincia de Buenos Aires (CIFICEN; UNCPBA-CICPBA-CONICET)

Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, Facultad de Ingeniería.

Av. Del Valle 5737, CP 7400. Olavarría, Buenos Aires, Argentina.

Email: Luciana Mentasti:  
lucianamentasti@gmail.com



un tiempo de decaimiento de alrededor de 3 ms.

El  $\text{YVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ , o Vanadato de Itrio dopado con Europio, es un centellador de aplicación industrial, comercialmente disponible en forma de polvo con tamaño de partícula superior a los 10  $\mu\text{m}$ . El Europio, un elemento de la familia de las tierras raras, le aporta una característica distintiva a este compuesto... y esa peculiaridad es precisamente la emisión de luz. En otras palabras, la presencia del catión  $\text{Eu}^{3+}$  en esta estructura hace que el compuesto emita luz roja cuando es irradiado con luz UV o con radiación de energía superior. Pero esto no es información nueva... de hecho ha sido ampliamente utilizado a nivel industrial como recubrimiento catódico luminiscente en pantallas de TV de tubos de rayos catódicos.

El desempeño del  $\text{YVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  micrométrico como detector de radiación en DFO ya ha sido estudiado [3] y de hecho sería posible utilizarlo salvo por una cuestión... uno de los problemas que posee este material es que su número atómico efectivo ( $\approx 24$ ) es superior al del tejido blando.

Esto implica que no interacciona con la radiación de la misma forma que los tejidos humanos. Pero bombos y platillos porque acá llega la hipótesis que da origen a este trabajo... Si se pudieran dispersar homogénea-

mente las partículas de  $\text{YVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  en una matriz que sí sea tejido-equivalente, se podrían desarrollar detectores que sean apropiados para esta aplicación.

Sigamos pensando en esta idea. Primero, matrices tejido-equivalente hay unas cuantas pero en particular interesa una que es muy conocida en el mundo de los polímeros y de hecho es el material del que están hechas las fibras ópticas... el polimetilmetacrilato (de ahora en más PMMA).

Segundo, ¿se podría dispersar el  $\text{YVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  como polvo micrométrico en la matriz de PMMA? En principio sí... pero vamos a pensar en algo que pasa en la cocina para entender qué es lo que implica. Cuando preparamos una torta con chips de chocolate el desafío principal es lograr que los chips queden distribuidos en toda la torta y que no se vayan al fondo. De hecho tienen que estar “en suspensión” hasta que la torta en el horno alcance una

consistencia rígida que de alguna manera los mantenga “atrapados”. Hay varias técnicas para lograr eso, pero en principio es importante que los chips sean de tamaño pequeño. Bueno... salvando las distancias con el  $\text{YVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  sucede algo parecido. Para lograr una distribución homogénea de las partículas en la matriz es importante que las partículas sean de tamaño pequeño. ¿Cuán pequeño? Todo lo que podamos.

Además, si hablamos en términos de cuánta luz emite, existe evidencia que sostiene que el  $\text{YVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  en escala nanométrica posee una mayor eficiencia específica que como monocristal o microcristal. Sin embargo, como ya se mencionó, comercialmente se ofrece como polvo micrométrico. ¿Y entonces?

Por todo esto, es interesante y necesario estudiar la síntesis de  $\text{YVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  como nanopartículas. Si de síntesis hablamos, hay muchas rutas posibles, pero los

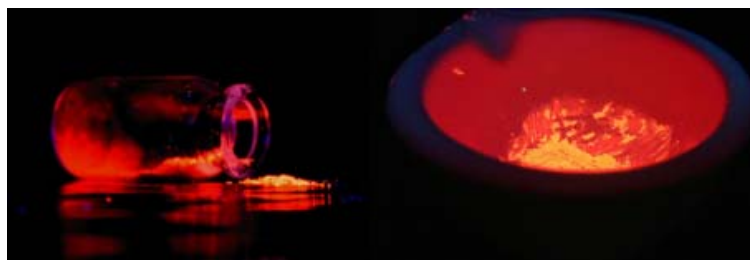


Figura 1. Nanopartículas de  $\text{YVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  expuestas a radiación UV (Izquierda: dentro de un vial, irradiadas de frente; Derecha: dentro de un recipiente de cerámica, irradiadas desde arriba).

métodos en solución se posicionan como los más adecuados porque permiten obtener menores tamaños de partícula. La síntesis por autocombustión es un método en solución poco convencional que se presenta como una alternativa simple y viable porque implica relativamente bajas temperaturas de trabajo y cortos tiempos de reacción [4, 5, 6].

Requiere de combustibles y oxidantes, y tiene lugar cuando los precursores alcanzan la temperatura de autoignición (spoiler alert: es el método que pusimos a punto para sintetizar nuestras nanopartículas de  $\text{YVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ ).

Nos permite obtener un compuesto puro, con una única fase cristalina, tamaño de alrededor de 200 nm y por supuesto alta eficiencia luminiscente (de hecho emiten más luz que los polvos micrométricos comerciales)... todo esto sin muchas complicaciones técnicas asociadas [7]. Es un sí rotundo. Pero por si quedan dudas, las fotos hablan por sí solas (Figura 1).

### ¿Qué significa funcionalizar?

Volvamos a pensar en la preparación de la torta con chips de chocolate... Un truco que se suele utilizar para que los chips no se vayan para abajo (además de que sean de pequeño tamaño) es pasarlos por harina antes de incorporarlos a la preparación de la torta. ¿Por qué hacemos eso? Porque el principal ingrediente de la mezcla es precisamente la

harina... y de esa manera modificamos la superficie de los chips para que sea más parecida a la preparación y por lo tanto no se separen yéndose al fondo.

Bueno... con las nanopartículas sucede algo similar. Resulta que son de naturaleza inorgánica y entonces poco tienen que ver, químicamente hablando, con el PMMA (que pertenece a la familia de los compuestos orgánicos). Por esta razón, para lograr una distribución homogénea de las nanopartículas dentro de la matriz polimérica se las funcionaliza con ligandos afines a la matriz. Dicho de otra manera, se les hace un tratamiento superficial para compatibilizarlas con el polímero.

Hay distintas familias de compuestos químicos que se utilizan para funcionalizar partículas inorgánicas, entre ellos se destacan los ácidos carboxílicos, los polímeros de bajo peso molecular y los silanos. Los silanos son compuestos que tienen genéricamente tres partes: una cabeza con grupos hidrolizables que se enlazan a las

partículas inorgánicas (por reacciones de condensación a través de los grupos  $-\text{OH}$  presentes en la superficie de las partículas), una cadena carbonada y una cola con un grupo funcional compatible con la matriz orgánica [8]. Como una especie de puente: partícula-silano-polímero.

Los silanos tienen una ventaja fundamental respecto a otros ligandos y es su alta selectividad química. No va cualquier partícula ni cualquier polímero con cualquier silano. El silano que se necesita se elige, entre muchas opciones, de acuerdo a las características químicas de los compuestos [9]. Como una especie de góndola de supermercado en donde elegimos el vino de acuerdo con lo que vamos a comer. El silano elegido para esta aplicación es uno que llamamos TMSPM (su nombre completo es 3-trimetoxisilil-propil metacrilato... así que entenderán el porqué de la abreviación). Sin más preámbulo... el TMSPM:

Miremos un poco más de cerca la

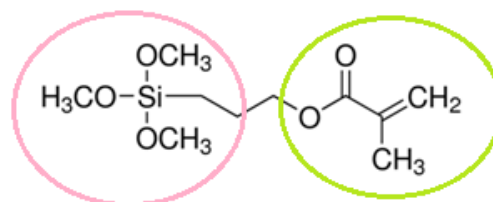


Figura 2. - Estructura química del TMSPM

(Color rosa: cabeza con grupos hidrolizables que se anclan a las nanopartículas; Color verde: cola funcional compatible con la matriz polimérica.)

estructura... los grupos metoxisilano (-SiOCH<sub>3</sub>) son los que se anclan a las nano-partículas SIEMPRE Y CUANDO (y las mayúsculas son porque es condición fundamental) estén hidrolizados previamente, es decir en forma de silanoles (-SiOH). Esto se logra con un tratamiento previo en medio básico. En el mundo de los silanos, estos grupos hidrolizables pueden ser metoxi o etoxi. Cuanto más corta es la cadena carbonada, más reactivos son, por lo que usamos un metoxisilano. Por otra parte, en el otro extremo de la molécula hay un grupo metacrílico que tiene dos potenciales aplicaciones: además de compatibilizar las partículas con el PMMA por afinidad química, el doble enlace C=C podría formar parte de las reacciones de polimerización radicalarias. Pero sí, sí, nos estamos adelantando a la sección que sigue.

La selección del ligando con que se va a funcionalizar es crucial para lograr una buena dispersión y estabilización de las nanopartículas en la matriz polimérica. En la Figura 3 se ven dos films distintos realizados con nanopartículas de YVO<sub>4</sub>:Eu<sup>3+</sup> funcionalizadas por métodos diferentes. Por un lado, usando TMSPM, y por el otro generando inicialmente un recubrimiento de SiO<sub>2</sub> (para aumentar la cantidad de grupos -OH disponibles en la superficie) y

luego realizando un tratamiento con ácido oleico.

El film de la izquierda es nuestro ancho de espadas. No solo que la intensidad de la emisión luminiscente es homogénea en toda la superficie sino que además es mucho más apreciable (si no

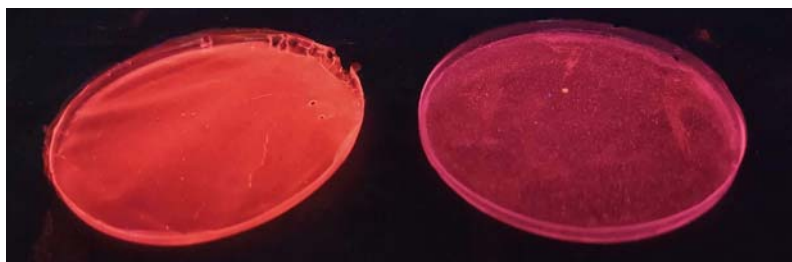


Figura 3. Nanocompuestos YVO<sub>4</sub>:Eu<sup>3+</sup>/PMMA irradiados con luz UV (Izquierda: nanopartículas funcionalizadas con TMSPM; Derecha: nanopartículas con SiO<sub>2</sub> y recubiertas con ácido oleico).

confían en la foto créannos que lo es... hicimos análisis que lo confirman). Además, estructuralmente no se observan aglomeraciones de partículas ni segregaciones de fase... y algo que es muy importante es que sigue siendo translúcido cuando no se lo irradia. El film de la derecha, bueno... la foto habla por sí sola (¡tiene todas las partidas perdidas!)

#### Y ahora sí, nanocompuestos poliméricos luminiscentes

Entonces tenemos nanopartículas de YVO<sub>4</sub>:Eu<sup>3+</sup> funcionalizadas con TMSPM para incorporar a una matriz de PMMA. Hay dos requisitos clave: lograr una buena distribución de ellas en la matriz polimérica y no tener pérdidas

significativas de intensidad de emisión luminiscente [10].

Hay dos caminos bien diferenciados para generar los nanocompuestos. Por un lado, se podría fundir un PMMA comercial de características químicas conocidas, incorporar las parti-

culas, mezclar, moldear y enfriar para lograr que las mismas queden ocluidas dentro de la matriz. La segunda opción (spoiler alert: es la que usamos así que lean con atención) implica una polimerización in-situ. Es decir, se parte del monómero (metilmetacrilato, o MMA), se incorporan las partículas, se homogeniza la solución y luego se incorpora un agente que inicie la reacción de polimerización. Nosotros utilizamos un peróxido cíclico sintetizado en nuestro laboratorio, el triperóxido de dietilcetona TPDEC [11,12] (no les contamos el nombre sistemático completo porque no los queremos espantar) que se activa térmicamente. En la reacción de polimerización a partir de metilmetacrilato se

obtiene el polimetilmetacrilato (se van enganchando moléculas de MMA por apertura del doble enlace C=C y se generan cadenas larguísimas... como una especie de mancha-cadena entre moléculas). Obtenemos entonces una matriz de PMMA con las nanopartículas dentro.

¿Y entonces? Para qué tanta vuelta si obtenemos lo mismo, pensarán. Bueno, casi pero no. En términos de composición sí... pero en el primer caso las partículas quedan ocluidas por un mero atrapamiento mecánico... mientras que en el segundo (como ya adelantamos) se pueden generar interacciones físicas y enlaces químicos que terminen anclando las nanopartículas a la matriz polimérica. Esta técnica, además de promover mejores dispersiones de partícula, disminuye las posibilidades de que con el tiempo se generen segregaciones y separaciones de fase.

Entonces...

nanopartículas+funcionalización+monómero+iniciador+temperatura=nanocompuesto. ¿Y la emisión luminiscente? ¡Por suerte muy bien! La matriz de PMMA es transparente y muy cristalina, por lo que no interfiere prácticamente en la emisión luminiscente de las nanopartículas. Eso sí... cuidado porque en un rango en la región del UV absorbe radiación y emite luz azul (nuestras caras de sorpresa cuando en un experimento fallido vimos que la matriz



*Figura 4. Nanocompuestos  $YVO_4:Eu^{3+}/PMMA$  irradiados con luz UV (Con forma de cilindro, apoyado sobre un vidrio de reloj e irradiado desde arriba).*

emitía en el violeta fundamentan esta aclaración).

Una cosa no menos importante... la forma. Como se mencionó en la introducción es importante que los centelladores sean de pequeño volumen. Además, se prefiere que su forma volumétrica sea lo más simétrica posible (para que la emisión en todas las direcciones sea comparable). Por otro lado, como se tiene que adosar al extremo de una fibra óptica, conviene que el diámetro sea el mismo o parecido al de las fibras. Por último, su fabricación tiene que seguir siendo técnicamente lo más simple posible. Conclusión: se obtienen cilindros de 2-3 mm de diámetro y 1-2 cm de largo. Esos cilindros se ven así (Figura 4).

No negamos ni afirmamos haber tenido esta foto de fondo de pantalla en nuestras computadoras.

**Listo el pollo... ¿Pelada la gallina?**

Casi... pero no. Afortunadamente siempre hay nuevos desafíos que hacen que no nos cansemos de estos cilindritos que emiten luz.

En la actualidad, nuestros esfuerzos están prácticamente orientados a deshacernos (o evitar que se formen) de las burbujas que se generan cuando se polimeriza el MMA. Todavía no tenemos en claro si es por la alta volatilidad del monómero, por la alta temperatura de trabajo, por el iniciador o por las nanopartículas (otro spoiler... creemos que puede haber aportes de todas estas variables) pero la verdad es que se generan burbujas en el proceso de polimerización que quedan ocluidas dentro de la matriz. Esto se traduce en huecos en el producto final que limitan la homogeneidad de la matriz y debilitan mecánicamente el centellador.

Párrafo aparte para los costos... si bien la síntesis de estos nanocompuestos no requiere de equipamiento muy especializado (que es uno de los objetivos

principales de la línea de trabajo) es una limitante real el precio de la sal precursora de  $\text{Eu}^{3+}$ , que es la estrella de estos detectores. Pero sin Europio no hay luz... y sin luz no hay detector.

Eso sí, lo que tienen de costosos también lo tienen de vistosos y llamativos (vamos compensando las malas noticias porque estamos llegando al final). Siempre son modelos de las mil y una fotos que se nos ocurre sacarles, como polvos, films, cilindros y cualquier otra forma que se les ocurra. Eso sí, no nos hacemos responsables si suben súbitamente los precios de las pulseras fosforescentes de los cotillones... quizás el mundo de los centelladores no sea el escenario perfecto para tanto brillo.

### CONCLUSIONES

Se han obtenido resultados muy alentadores a partir de una síntesis novedosa de nanopartículas de  $\text{YVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  funcionalizadas con TMSPM, y su posterior incorporación a una matriz de PMMA, asegurando una buena distribución en ella, y sin pérdidas significativas de emisión luminiscente.

Si bien aún resta ajustar algunos parámetros, la obtención de cilindros simétricos de 2 mm de diámetro y 2 cm de largo, compatibles con el tamaño del extremo de una fibra óptica nos permite afirmar que es posible la aplicación en radioterapia del

conocimiento adquirido en el laboratorio.

### REFERENCIAS

[1] R. Nath, L.L. Anderson, J.A. Meli, A.J. Olch, J.A. Stitt, J.F. Williamson, Code of practice for brachytherapy physics: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 56,

Medical Physics, 24,1997, 1557-1598.

[2] N. Chiodini, A. Vedda, I. Veronese, Rare Earth Doped Silica Optical Fibre Sensors for Dosimetry in Medical and Technical Applications, Advances in Optics, 2014 2014 9.

[3] N. Martínez, A. Rucci, J. Marcazzó, P. Molina, M. Santiago, W. Cravero, Characterization of  $\text{YVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  scintillator as detector for Fiber Optic Dosimetry, Radiation Measurements, 106 2017 650-656.

[4] D. Sevic, M.S. Rabasovic, J. Krizan, S. Savic-Sevic, M. Mitric,

M. Gilic, B. Hadzic, N. Romcevic, Characterization and luminescence kinetics of  $\text{Eu}^{3+}$  doped  $\text{YVO}_4$  nanopowders, Materials Research Bulletin, 88 2017 121-126.

[5] S. Ekambaram, K.C. Patil, M. Maaza, Synthesis of lamp phosphors: facile combustion approach, Journal of Alloys and

Compounds, 393 2005 81-92.

[6] H. Zhang, X. Fu, S. Niu, Q. Xin, Synthesis and luminescent properties of nanosized  $\text{YVO}_4:\text{Ln}$  ( $\text{Ln}=\text{Sm}, \text{Dy}$ ), Journal of Alloys and Compounds, 457 2008 61-65.

[7] L. Mentasti, N. Martínez, I.A. Zucchi, M. Santiago, G. Barreto, Development of a simple process to obtain luminescent  $\text{YVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  nanoparticles for Fiber Optic Dosimetry, Journal of Alloys and Compounds, 2020 154628.

[8] G.T. Hermanson, Chapter 13 - Silane Coupling Agents, in: G.T. Hermanson (Ed.) Bioconjugate Techniques (Third Edition),

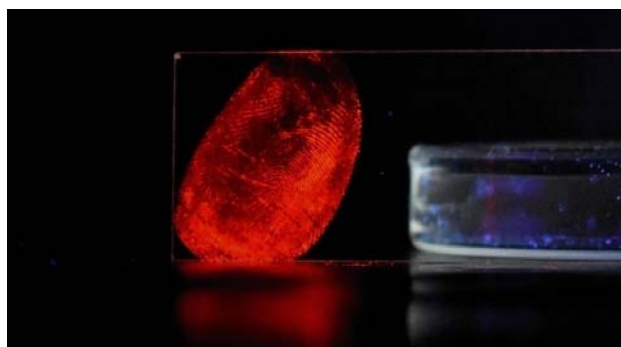


Figura 5. Huella dactilar con polvo de  $\text{YVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  irradiada de frente con luz UV (De fondo, un cristizador con restos de polimetilmetacrilato).



Academic Press, Boston, 2013, pp. 535-548.

[9] B.A. Miura, N.H. Ferreira, P.F. Oliveira, E.H. de Faria, D.C. Tavares, L.A. Rocha, K.J. Ciuffi, E.J. Nassar, Functionalization of luminescent  $\text{YVO}_4:\text{Eu}^{3+}$  nanoparticles by sol-gel, *Journal of Luminescence*, 159 2015 93-99.

[10] D. Hreniak, J. Doskocz, P. Głuchowski, R. Lisiecki, W. Stręk, N. Vu, D.X. Loc, T.K. Anh, M. Bettinelli, A. Speghini, Enhance-

ment of luminescence properties of  $\text{Eu}^{3+}:\text{YVO}_4$  in polymeric nanocomposites upon UV excitation, *Journal of Luminescence*, 131 2011 473-476.

[11] K. Delgado Rodríguez, F.J. Enríquez-Medrano, D. Grande, G.P. Barreto, A. Cañizo, N. Eyler, G. Merino, G. Morales, Thermal decomposition of diethyl ketone triperoxide in methyl methacrylate: Theoretical and experimental study of the initial

solvation state and its influence on the polymerization process, *Journal of Applied Polymer Science*, 133 (4) 2016 42905.

[12] G.N. Eyler, A.I. Cañizo, E.E. Alvarez, L.F.R. Cafferata, Improved procedure for the preparation of diethyl ketone triperoxide and kinetics of its thermal decomposition reaction in solution,

*Tetrahedron Letters*, 34, 1993 1745-1746.

# Humedales en Acción Su Función en la Remoción de Contaminantes

Jezabel E. Primost<sup>a\*</sup>, Leticia Peluso<sup>b</sup>, Maria C. Sasal<sup>c</sup>, Carlos A. Bonetto<sup>a</sup>

## RESUMEN

Los humedales están siendo cada vez más reconocidos tanto por sus características particulares como por sus funciones ecosistémicas. Sin embargo, en las últimas décadas, la extensión de humedales naturales viene disminuyendo en todo el mundo a un ritmo acelerado, debido al impacto de las actividades humanas. En este artículo analizamos y enfatizamos sobre una de las funciones más importantes: la redepuración del agua debido a remoción de contaminantes, que comprende diversos procesos biológicos y físico-químicos, que se traducen en bienes y servicios ecosistémicos muy valiosos. Para entender esta función, profundizamos en una investigación en el Delta del Paraná, uno de los deltas más importantes del mundo, donde se observó el rol de los humedales de su planicie de inundación en la retención y remoción de nutrientes y contaminantes. La pérdida de humedales en todo el mundo implica la pérdida de sus funciones, por lo que en distintas regiones se vienen realizando esfuerzos para su preservación y restauración, siendo la depuración del agua uno de los servicios más valiosos económicamente que brindan estos ecosistemas. En nuestro medio es necesario profundizar el conocimiento, la concientización y la valoración, con la finalidad de promover su preservación.

## ECOSISTEMAS EN PELIGRO

Los humedales son ecosistemas estrechamente vinculados al

agua, que es el componente esencial que los conforma. Sin conectividad con agua, no existe humedal. Aunque existen diversas definiciones, el término humedal hace referencia a ecosistemas que permanecen en condiciones de inundación de forma permanente o semipermanente, siendo característicos los suelos con rasgos de hidromorfismo, con predominio de procesos anaeróbicos, y con biota adaptada a estas condiciones [1].

En estos ecosistemas, existe una alta biodiversidad y redes alimentarias únicas, donde habitan especies vegetales, animales, hongos y microorganismos, que presentan características particulares para desarrollarse en condiciones de inundación o de alternancia de períodos de anegamiento y sequía. Aunque los humedales siempre han brindado servicios a la humanidad, el reconocimiento sobre sus características y funciones, ha

<sup>a</sup> Instituto de Limnología Dr. Ringuélet (ILPLA, CONICET-UNLP), Bv 120 y 62, CP: 1900. La Plata, Bs As, Argentina. [jezabel.primost@gmail.com](mailto:jezabel.primost@gmail.com)

<sup>b</sup> Centro de Investigaciones del Medio Ambiente (CIM, CONICET-UNLP), Bv 120 N° 1489 entre 61 y 64, CP: 1900. La Plata, Bs As, Argentina

<sup>c</sup> INTA EEA Paraná, Ruta 11, km 12,5, 3101 Oro Verde, Entre Ríos, Argentina

intensificado la necesidad de contar con información confiable sobre su estado y su extensión. Actualmente se estima que la extensión total de los humedales en el mundo oscila entre 1.500 y 1.600 millones de hectáreas [2]. Las mayores áreas de humedales se encuentran en Asia (un 32% del área mundial), América del Norte (un 27%) y América Latina y el Caribe (un 16%). Las áreas de los humedales de Europa (un 13%), África (un 10%) y Oceanía (un 3%) son más pequeñas [3].

La extensión de humedales ha ido disminuyendo significativa y progresivamente desde la década del '70. Según el Índice de Extensión de los Humedales, entre 1970 y 2008 el área se redujo un 35% aproximadamente a escala mundial, siendo la región de América Latina y el Caribe la más preocupante, con una

servicios ecosistémicos que presentan, con una tasa hasta 3 veces mayor que la pérdida de bosques [4,5].

¿Cuál es la causa de tal disminución? El avance de la agricultura, la industria, la urbanización, la ganadería, entre otras actividades, convierten las áreas de humedales en áreas secas para desarrollo, modifican la hidrología y los procesos bio-físicoquímicos asociados, y/o generan impactos directos e indirectos debido al permanente vertido de efluentes con contaminantes orgánicos e inorgánicos, que se transportan o llegan a través de arroyos, ríos, lagos y mares a estos ecosistemas [3].

La creciente intensificación agrícola ha generado un mayor uso de fertilizantes a escala mundial y una mayor carga difusa

superficiales, degradando su calidad, superando los estándares para consumo o protección de biota acuática [7].

## UN ABANICO DE HUMEDALES Y DE FUNCIONES

Existen distintos tipos de humedales distribuidos en todo el mundo, que varían según el clima; la forma del paisaje (topología); la geología; el origen, movimiento y abundancia del agua (hidrología). Todas estas condiciones determinan sus características y extensión. A grandes rasgos, se reconocen cinco tipos de humedales principales: **marinos** (humedales costeros, lagunas costeras, arrecifes de coral); **estuarinos** (deltas, marismas de marea y manglares); **lacustres** (humedales asociados con lagos); **ribereños** (humedales adyacentes a ríos y arroyos) y **palustres** (como marismas, pantanos y ciénagas). Sin embargo existen clasificaciones más específicas, como la que establece la Convención Ramsar sobre Humedales [8] en la que se distinguen 42 tipos de humedales. Las características ecológicas de los humedales están dadas por la combinación de los componentes, procesos y beneficios/servicios del ecosistema que caracterizan al humedal en un determinado momento.

De acuerdo a los diferentes tipos y a sus características naturales

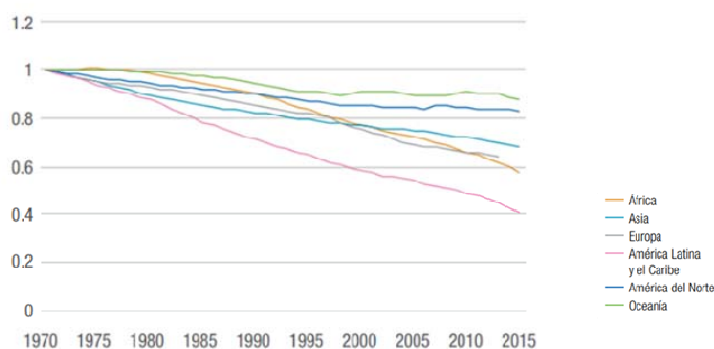


Figura 1. Índice de extensión de humedales naturales por región (Fuente: Dixon et al., 2016).

disminución de hasta el 60% [3] (Fig. 1). Las tendencias globales muestran una importante degradación, tanto en la disminución del área, como en las funciones y

de nutrientes hacia los cursos de agua [6]. Se estima que el 25 % del nitrógeno aplicado en los cultivos agrícolas escurre en forma de nitrato hacia las aguas

únicas, los humedales desempeñan una variedad de funciones resultantes de la estructura y procesos (físicos, químicos y/o biológicos) que en ellos ocurren. Las funciones genéricamente se clasifican como funciones ecológicas, de regulación hidrológica y de regulación biogeoquímica, que se traducen en servicios de aprovisionamiento (provisión de alimento, agua, etc.), servicios de regulación (como la regulación de inundaciones, sequías y enfermedades), servicios de apoyo (formación de suelo, ciclado de nutrientes, etc.) y servicios culturales (recreacional, espiritual, religioso, etc.) [9].

### **UNA FUNCIÓN IMPRESINDIBLE**

#### **Mantener o mejorar la calidad de agua**

Los humedales almacenan y absorben agua, retienen y transportan nutrientes y sedimentos, así como también remueven contaminantes mejorando la calidad del agua, pero... ¿cómo lo logran?

La vegetación juega un rol fundamental. Dependiendo de cada tipo de humedal, la vegetación puede tener características muy variadas, pero en general, las plantas proporcionan procesos físicos, químicos y biológicos que permiten que actúen como trampas o filtros biológicos.

Precipitan, absorben, adsorben o descomponen compuestos químicos al fijarlos en sus raíces, tallos y hojas, meta-bolizarlos en la rizosfera (zona cercana a las raíces en donde se desarrolla la vida microbiana), eliminarlos, o convertirlos en compuestos menos tóxicos y más estables que los compuestos originales. En este sentido, los humedales pueden reducir la concentración y/o toxicidad de contaminantes orgánicos e inorgánicos de suelos, sedimentos, agua y aire, a partir de procesos bioquímicos realizados por las plantas y microorganismos asociados, que conducen a la reducción, mineralización, degradación, volatilización y estabilización de los diversos tipos de contaminantes [10]. Un proceso de gran importancia que ocurre en los humedales es la desnitrificación, que constituye la principal vía de eliminación de nitrógeno (permitiendo eliminar hasta un 90% de la carga de nitrato entrante). En este proceso, las bacterias anaerobias (como pseudomonas, azospirilo), reducen las especies oxidadas de nitrógeno y lo convierten finalmente a formas gaseosas como  $N_2O$  y  $N_2$  (el gas más abundante del aire) mediante enzimas específicas [11]. La capacidad de desnitrificar está relacionada con la cantidad de sustrato biodegradable presente (relación carbono orgánico/nitrógeno) y, si bien es un proceso

que se da en condiciones anaeróbicas propicias en los humedales con suelos saturados, en aguas oxigenadas con muchas partículas en suspensión, el proceso también ocurre en estos espacios microanaeróbicos.

Pero además de estos procesos biogeoquímicos imprescindibles en los humedales, existen también otros procesos y condiciones de tipo físicoquímicos que complementan la función de retención/filtración de compuestos.

Dependiendo del tipo de vegetación, las características topográficas, la composición del suelo, la hidrología y/o condiciones climáticas, en los humedales se favorecen procesos como la sedimentación de partículas y contaminantes asociados. La presencia de vegetación produce la disminución de la velocidad del agua y facilitan que las partículas presentes en el agua caigan por gravedad y queden retenidas en el sedimento, generando un efecto similar a una trampa de partículas, nutrientes y contaminantes asociados [12]. Pero esto no es todo: en los humedales (particularmente en el agua y sedimentos) también ocurren procesos de óxido-reducción, complejación, precipitación, descomposición química y fotoquímica, adsorción a sustratos orgánicos y otros procesos fisicoquímicos. Por ejemplo, el fósforo presenta reacciones de adsorción-precipitación con el aluminio, hierro, calcio y

minerales propios de la arcilla, además del consumo por parte de la vegetación.

Todos estos procesos hacen de los humedales verdaderas plantas depuradoras que pueden regular, mantener o mejorar la calidad del agua, siempre que no se supere la capacidad de sus funciones, o en tanto no se los altere o destruya.

Existe un umbral de daño a partir del cual se pueden comprometer los procesos o las funciones ecológicas de los humedales. El enriquecimiento con nutrientes de manera prolongada trae como consecuencia, además, el aumento de la producción de gases de efecto invernadero, pérdida de biodiversidad y desequilibrios

para la biota. A medida que la magnitud de las intervenciones humanas se incrementa, es más factible que este umbral sea superado. Los límites de carga de N y P son discutidos actualmente y hay poca información en relación a esto. Algunos autores proponen niveles críticos de carga. Por ejemplo Verhoeven y colaboradores [13] sugieren que por encima de 10 kg fósforo/ha.año y 25 kg nitrógeno/ha.año los humedales pueden ser afectados en una o más funciones [13].

Actualmente se construyen humedales para el tratamiento de fuentes puntuales de contaminación, típicamente de residuos industriales, mineros y cloacales. El

potencial de depuración del agua por parte de los humedales naturales ha conducido a reproducir o imitar con gran éxito este servicio en humedales artificiales (o construidos), sobre todo para el tratamiento de aguas residuales de diversas características y fuentes de contaminación. Si bien la bibliografía indica que la mayoría de los estudios de humedales construidos han sido desarrollados en Europa y Estados Unidos, esta tecnología se viene estudiando y aplicando cada vez más en el resto de los países.

## EL DELTA DEL PARANÁ

### La remoción de contaminantes a escala regional

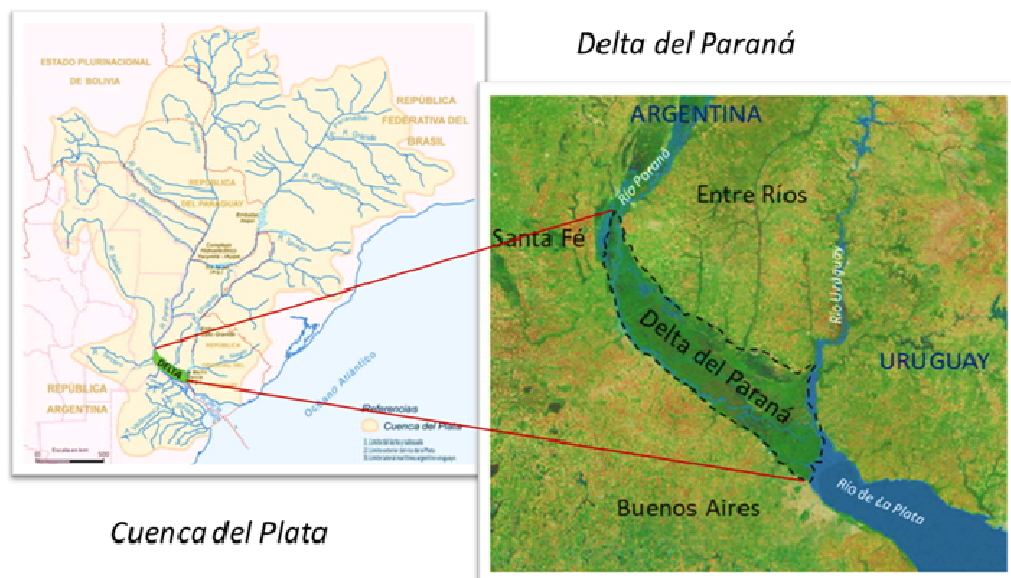


Figura 2. Localización del macrosistema de humedales Delta del Paraná.



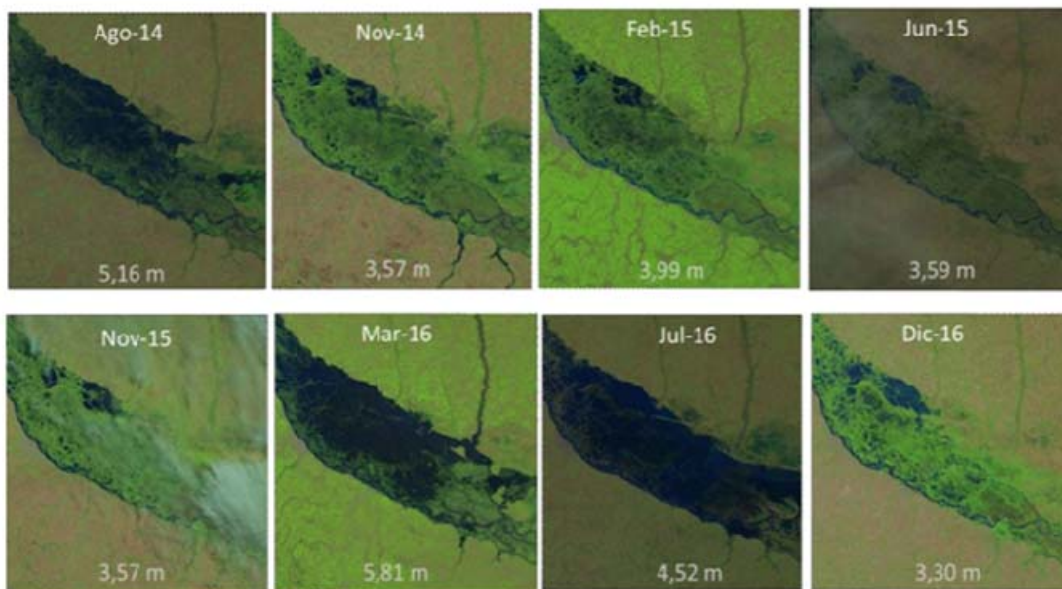


Figura 3. Imágenes satelitales del área de estudio en cada campaña de muestreo. El área oscura muestra la extensión de superficie cubierta por agua. Debajo se indica la altura hidrométrica del Río Paraná en cada caso.

En Argentina tenemos distintos tipos de humedales asociados a la Cuenca del Plata, a la región del Chaco, a la región Pampeana, a la Patagonia, a la Puna y a la Zona Costera Patagónica, que incluyen lagunas alto andinas, mallines, turberas, pastizales inundables, bosques fluviales, esteros, bañados y marismas. En conjunto cubren aproximadamente el 21,5% del territorio nacional [14].

Particularmente, en el tramo final de la Cuenca del Plata (la segunda cuenca más importante de Sudamérica) se ubica el Delta del Paraná, uno de los deltas más importantes del mundo. Este sistema Deltaico, se caracteriza por la presencia de un complejo macrosistema de humedales de origen fluvial, con una planicie de

300 km de largo y entre 20 y 40 km de ancho (Fig. 2). Está conformado por depósitos aluviales, arroyos, ríos y lagunas de diferentes tamaños, que se interconectan según la dinámica fluvial del Río Paraná fundamentalmente, con sus sucesivas fases de aguas altas y bajas. En los últimos años ha cobrado importancia el valor y el reconocimiento de este macrosistema por su relevancia ecológica y por los servicios ambientales que brinda a la sociedad. Sin embargo, muy poco se conoce sobre las características respecto a la calidad de agua y la función ecosistémica de retención y eliminación de nutrientes y contaminantes en este sistema de humedales.

En este sentido, nos propusimos realizar una investigación que tuvo como objetivo estudiar pará-

metros fisicoquímicos, materia orgánica, sólidos y nutrientes de aguas superficiales en el Delta del Paraná (Delta entrerriano), y su relación con los pulsos de inundación del Río Paraná, los ingresos de afluentes y las actividades productivas y extractivas regionales, con el fin de evaluar el servicio ecosistémico de los humedales en el mantenimiento y/o mejora de la calidad del agua [15,16].

Para ello, seleccionamos 20 sitios en distintos sectores del Delta teniendo en cuenta criterios de selección relacionados a: la hidrología, el aporte de los cursos que atraviesan la provincia de Entre Ríos y desembocan en la región de estudio, la sectorización y unidades de paisaje, las actividades regionales, la accesibili-

dad, los centros poblacionales y las áreas protegidas. Realizamos 8 campañas de muestreo (Fig. 3) en los 20 sitios seleccionados durante 3 años, llevadas a cabo entre 2014 y 2017. A partir de este estudio pudimos observar que los niveles de los parámetros estudiados en las aguas del Delta se encontraron dentro de los niveles guía de protección de biota acuática y otros usos del agua, siendo similares o menores a otros importantes Ríos y Deltas del mundo, aunque mayores que en zonas con bajo impacto antrópico como el Amazonas y el Orinoco. Observamos que la interacción del agua del Río Paraná con los humedales del valle de inundación del Delta del Paraná favorece los procesos de retención y/o remoción de compuestos. En la figura 4 se

observa que algunos componentes, como por ejemplo los sedimentos en suspensión, fósforo (P) soluble y nitrato ( $-\text{NO}_3^-$ ) disminuyen en las crecientes (conectividad alta) y son menores en sectores inferiores que en el superior del delta, mostrando el efecto de la retención en los humedales. A diferencia de otras cuencas más impactadas, como la del Río Mississippi, los niveles de nutrientes y sólidos en suspensión disminuyeron (o no aumentaron) aguas abajo en el trans-curso de circulación del agua (sector superior-medio-inferior) a través del humedal a pesar de los aportes de afluentes y ciudades. Esto permitió evidenciar la importante función ecosistémica de los humedales como depuradores de agua que aún conservan, a pesar de las cargas

externas de nutrientes y contaminantes que viene recibiendo hace décadas en toda la cuenca [17, 18, 19] en un contexto donde se incrementan los cambios en el uso del suelo, aumenta el desarrollo productivo y avanza la urbanización.

Los humedales, y particularmente las llanuras de inundación, eliminan nitrógeno principalmente mediante desnitrificación, asimilación microbiana y absorción de las plantas, mientras que la eliminación de fósforo se logra a través de sedimentación, adsorción a sustratos orgánicos, precipitación y absorción biológica [20]. A partir de los resultados hallados sugerimos que la dinámica de nutrientes se comporta de tal modo al interactuar el agua del río con la llanura de inundación (Fig.5).

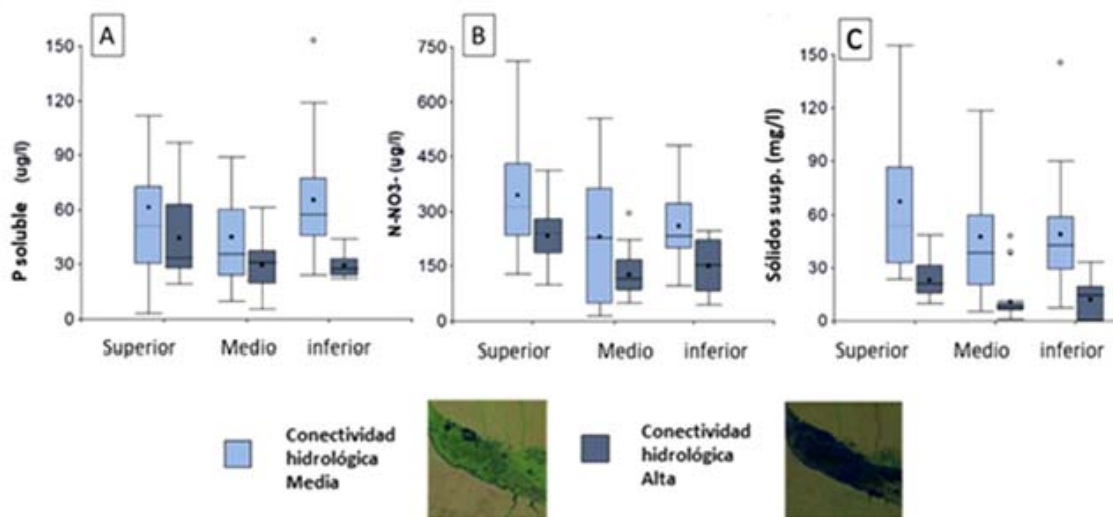


Figura 4. Variación de la concentración de sólidos y nutrientes en las aguas del Delta del Paraná, en distintos sectores y con distinta conectividad hidrológica.

Las evidencias sugieren que la remoción de nutrientes por la llanura aluvial del Paraná hasta ahora ha podido contrarrestar las crecientes cargas de origen agrícola en la cuenca durante las últimas décadas. Esto representa un valiosísimo servicio ecosistémico para atenuar las cargas de contaminantes y mantener la calidad del agua y su integridad ecológica.

Sin embargo, el delta del Paraná está recibiendo cada vez más las presiones antrópicas externas, sobre todo de la agricultura, la urbanización y la industria/extracción. En efecto, observamos mayores niveles de sólidos, materia orgánica y nutrientes en 2 sitios que se encuentran muy cercanos a urbanización y/o cabeceras agrícola-ganaderas. Si bien los humedales mejoran la

calidad del agua de acuerdo a sus funciones y características, inversamente, una degradación acentuada de la calidad del agua podría degradar la integridad de los humedales.

**VALORARLOS PARA NO PERDERLOS**

Muchos humedales en el mundo se han secado y convertido en áreas agrícolas o urbanas debido, entre otras causas, al conocimiento insuficiente de su valor ecológico. Algunos ejemplos lo constituyen las principales áreas de humedales templados del norte de Europa, que presentan importantes presiones y alteraciones por estar altamente industrializados y urbanizados, con modificaciones por canalizaciones, represas, agricultura y por enriquecimiento de nutrientes

como el Río Rin y su Delta, el Río Po y su Delta, Danubio, Sena, Loire, Volga y otras importantes zonas de humedales [21,22]. También es el caso del delta del río Kizilirmak, el río más largo de Turquía, que desemboca en el Mar Negro y se encuentra altamente impactado por los cambios en el uso del suelo y la contaminación [23]. El Río Mississippi y su Delta, en América del Norte, es un claro ejemplo del impacto antrópico, muy disturbado por acciones humanas con niveles altísimos de nutrientes, con una degradación significativa en la calidad del agua y una importante fragmentación de los humedales, principalmente a causa de la agricultura. El aumento de nutrientes, especialmente nitratos, ha causado hipoxia en una extensa área en el



Figura 5. Esquema de la interacción del agua del río Paraná con los humedales de la llanura de inundación en el delta. Procesos de retención y eliminación de nutrientes y sólidos.

Golfo de México, adyacente al Delta del Mississippi, con graves consecuencias ambientales y económicas para la región. La situación ha llevado a invertir dinero y esfuerzos en la implementación de distintas alternativas tecnológicas para la disminución de nutrientes y la restauración de los humedales [24,25].

Algunos autores demostraron la importante contribución de los humedales al valor monetario mundial de los servicios ecosistémicos de los biomas naturales. Las estimaciones del valor mundial de los servicios de los ecosistemas de los humedales alcanzan los 47,4 billones de dólares internacionales al año, lo cual representa el 43,5 % del valor de todos los biomas naturales [26].

Dentro de estos servicios, el abastecimiento de agua de calidad es de los servicios con mayor valor agregado. Por ejemplo, el humedal Boeng Cheung Aek en Phnom Penh (Camboya) brinda servicios por un valor de 30 millones de dólares estadounidenses al año en tratamiento de aguas residuales, producción de cultivos, pesca y suministro de agua [27]. Se puede mencionar también el río Charles en Massachusetts, EE.UU., donde la conservación de 3.800 ha. de humedales reduce el daño por inundaciones en un estimado de 17 millones USD al año [28]. En un humedal en Carolina del Sur,

EEUU, se encontró que el humedal removió una cantidad de contaminantes de la cuenca circundante igual a la de una planta de tratamiento de agua. El ahorro de costos de proteger el humedal se estimó en 5 millones de dólares. [29]. Cada vez más se reconoce que mantener los servicios de los humedales es generalmente más económico que convertirlos para otros usos. Resulta de máxima importancia entender que la degradación paulatina y creciente de los humedales por el avance antrópico, puede conducir a un estado ecológico deteriorado, muchas veces muy difícil de revertir. Al disminuir la extensión de humedales, las funciones que cumplen estos ecosistemas se ven limitadas, deterioradas o eliminadas. Especialmente, la calidad del agua tanto para consumo, uso doméstico, recreativo, riego o para el desarrollo de la biota acuática, está siendo cada vez más afectada, por eso es necesario seguir profundizando en el conocimiento, la concientización y la valoración de los humedales, integrar y relacionar los conocimientos con herramientas de gestión con la finalidad de promover su preservación.

#### REFERENCIAS

- [1] W. Mitsch, J. Gosselink, *Wetlands*, 5th edition. 2015.
- [2] Davidson, N.C., Finlayson, C.M. Updating global coastal wetland areas presented in Davidson and Finlayson (2018). *Marine & Freshwater Research*. 2019.
- [3] N.C. Davidson, How much wetland has the world lost? Long-term and recent trends in global wetland area. *Marine and Freshwater Research*, 2014, 65:934-941.
- [4] P.A. Keddy, L.H. Fraser, A.I. Solomeshch, W.J. Junk, D.R. Campbell, M.T.K. Arroyo, C.J.R. Alho, *Wet and Wonderful: The World's Largest Wetlands Are Conservation Priorities*. *BioScience*, 2009, 59:39-51.
- [5] R. de Groot, L. Brander, S. van der Ploeg, R. Costanza, F. Bernard, L. Braat, M. Christie, N. Crossman, A. Ghermandi, L. Hein, S. Hussain, P. Kumar, A. McVittie, R. Portela, L. C. Rodriguez, P. ten Brink, P. van Beukering, *Global estimates of the value of ecosystems and their services in monetary units*. *Ecosystem Services*, 2012, 1(1):50-61.
- [6] J. N. Galloway, A. R. Townsend, J. W. Erisman, M. Bekunda, Z. Cai, J. R. Freney, L. A. Martinelli, S. P. Seitzinger, M. A. Sutton, *Transformation of the Nitrogen Cycle: Recent Trends, Questions, and Potential Solutions*. *Science*, 2008, 320 (5878): 889-892.
- [7] J. A. Czuba, A. T. Hansen, E. Foufoula-Georgiou, J. C. Finlay, *Contextualizing Wetlands Within a River Network to Assess Nitrate Removal and Inform Watershed Management*. *Water Resources*

Research, 2018, 54(2):1312-1337.

[8] Manual de la Convención de Ramsar: Guía a la Convención sobre los Humedales (Ramsar, Irán, 1971), 6a. edición. Secretaría de la Convención de Ramsar, Gland (Suiza), 2013.

Esta Convención es la más importante a nivel mundial en lo que refiere a la conservación y el uso racional de los humedales. Fue ratificada por Argentina en 1992, y la conforman 171 estados parte. Un aspecto importante es que presenta una lista de sitios de humedales denominados "Sitios Ramsar", en los cuales se llevan adelante acciones para su conservación y/o uso racional con el fin de mantener las características ecológicas. En la actualidad existen más de 2300 sitios Ramsar declarados en todo el mundo, de los cuales 23 pertenecen a Argentina, abarcando casi el 2% de todo el territorio nacional.

[9] P. Kandus, R.D. Quintana, P.G. Minotti, J.P. Oddi, C. Baigún, G. González Trilla, D. Ceballos, Ecosistemas de humedal y una perspectiva hidrogeomórfica como marco para la valoración ecológica de sus bienes y servicios en: P. Lathera, E. Jobbágy, y J. Paruelo, (Eds.):

Valoración de Servicios Ecosistémicos, 2011, 265- 292

[10] P. F. Wang, J. Qian, Effects of vegetations on the removal of contaminants in aquatic environments: A review. *Journal of Hydrodynamics*, 2014. Ser. B, 26, 497–511.

[11] S. Seitzinger, J.A. Harrison, J.K. Böhlke, A.F. Bouwman, R. Lowrance, B. Peterson, C. Tobias, G.V. Drecht, Denitrification across landscapes and waterscapes: a synthesis. *Ecological Applications* 2006, 16:2064-2090.

[12] D., Moreno-Mateos, C., Pedrocchi, F.A., Comín. Effects of wetland creation on water quality in a semiarid catchment degraded by intensive agricultural use. *Ecol. Eng* 2010. 36, 631-639.

[13] J. T. A Verhoeven., B. Arheimer, C. Yin, M. M. Hefting. Regional and global concerns over wetlands and water quality. *Trends in Ecology & Evolution*, 2006, 21:96-103.

[14] P. Kandus, P. Minotti, A.I. Malvárez, Distribution of wetlands in Argentina estimated from soil charts. *Acta Scientiarum*, 2008, 30:403-409.

[15] J.E. Primost, Dinámica de nutrientes en aguas superficiales del Delta del Paraná. Impactos del desarrollo productivo regional en la sustentabilidad del ecosistema. Tesis doctoral, UNLP, 2019.

<http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/96796>

[16] J. E. Primost, L. Peluso, M.C. Sasal, C.A. Bonetto, Nutrient dynamics in the Paraná River Delta: Relationship to the hydrologic regime and the floodplain wetlands. *Limnologica*, 2022, 94, 125970.

[17] A.E. Ronco, A. Almada, C. Apartin, D. Marino, M. Abelando, C. Bernasconi, J. Primost, J.M. Santillán, P. Amoedo, G. Bulus Rossini. Monitoreo ambiental de los principales afluentes de los Río Paraná y Paraguay. *Actas III Congreso Internacional sobre Cambio Climático y Desarrollo Sustentable*, Universidad Nacional de La Plata, 2011.

[18] L. Peluso L, M. Abelando, C. Apartin, P. Almada, A.E. Ronco, Integrated ecotoxicological assessment of bottom sediments from the Paraná basin, Argentina. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2013, 98:179-186.

[19] M.C. Sasal, M.G. Wilson, D.J. Bedendo, G. Schulz, Capítulo Provincia de Entre Ríos en: *El Deterioro del Suelo y del Ambiente en la Argentina* (Casas, R. y G. Albarracín, eds.). PROSA, FECIC, INTA, 2015, 111- 120.

[20] C. Craft, W. Casey, Sediment and nutrient accumulation in floodplain and depressional freshwater wetlands of Georgia, USA. *Wetlands*, 2000, 20:323-332.

[21] M. Meybeck, Global analysis of river systems: from Earth system controls to Anthropocene



syndromes. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 2003, 358:1935-1955.

[22] J. W. Day, A. Yañéz Arancibia, W. J. Mitsch, A. L. Lara-Dominguez, J. N. Day, J.-Y. Ko, R. Lane, J. Lindsey, D. Z. Lomeli, Using Ecotechnology to address water quality and wetland habitat loss problems in the Mississippi basin: a hierarchical approach. *Biotechnology Advances*, 2003, 22(1):135-159.

[23] A., Samsunlu, L., Akca, C., Kinaci, N., Findik, A. Tanik, Significance of wetlands in water quality management - past and present situation of Kizilirmak Delta, Turkey. *Water Science and Technology*, 2002 46(8), 145-152.

[24] Day, J. W., D. F. Boesch, E. J. Clairain, G. P. Kemp, S. B. Laska, W. J. Mitsch, K. Orth, H. Mashriqui, D. J. Reed, L. Shabman, C. A. Simenstad, B. J. Streever, R. R. Twilley, C. C. Watson, J. T. Wells, D. F. Whigham, Restoration of the Mississippi Delta: Lessons from Hurricanes Katrina and Rita. *Science*, 2007, 315(5819):1679-1684.

[25] N.C. Davidson, How much wetland has the world lost? Long-term and recent trends in global wetland area. *Marine and Freshwater Research*, 2014, 65:934-941.

[26] N.C., Davidson, A.A., van Dam, C.M., Finlayson, R.J., McInnes. Worth of wetlands: revised global monetary values of coastal and inland wetland

ecosystem services. *Marine and Freshwater Research*, 2019.

[27] C., Ro, C., Sovann, B., Bun, C., Yim, T., Bun, S., Yim, K.N., Irvine. The economic value of peri-urban wetland ecosystem services in Phnom Penh, Cambodia. *IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science* 2020. 561: 012013.

[28] J.B. Zedler, S. Kercher. Wetland Resources: Status, Trends, Ecosystem Services, and Restorability. *Annual Review of Environmental Resources*, 2005, 30, 39-74.

[29] US. EPA. Constructed Wetlands for Wastewater Treatment wild life habitat, 17 case studies. EPA 832-R-93-005, US EPA OWM, 1993, Washington, DC.

# Desarrollo de la Química de Productos Naturales en Argentina

Alicia B. Pomilio

**E**l desarrollo de la especialidad de Química de los Productos Naturales en Argentina, está asociado a los inicios de la Química en nuestro país, que, a su vez, requiere analizar los aspectos históricos de la Ciencia en Argentina.

## INICIOS DEL DESARROLLO DE LA CIENCIA EN ARGENTINA.

### APORTE DE LOS JESUITAS

El desarrollo de la Ciencia en Argentina se remonta a las universidades virreinales y a los científicos jesuitas de los siglos XVI a XVIII en el entonces Virreinato del Río de la Plata [1]; continúa y se afianza con los astrónomos y naturalistas del siglo XIX [2].

---

Departamento de Bioquímica Clínica, Área Hematología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Universidad de Buenos Aires, Av. Córdoba 2351, C1120AAF Buenos Aires, Argentina.

abpomilio@sinectis.com.ar;

pomilio@ffyb.uba.ar.

En el siglo XVII los jesuitas son responsables de fundar la Universidad de Córdoba y el Colegio de Montserrat (1687), introduciendo la enseñanza de las Matemáticas, en realidad un marco físico-matemático, que comprendía Astronomía, Mecánica y Óptica, entre las disciplinas de los Colegios de la Orden en los que hubiera Filosofía [2],[3]. Le dieron también gran importancia a la aplicación de las Matemáticas a las Ciencias [3], creando Observatorios Astronómicos [4], [5] e incorporando Laboratorios de Física, de Biología observacional y de Química en sus Colegios. Se destaca la contribución de los jesuitas a la Geofísica, incluida la Sismología y el Magnetismo terrestre, y la prolifera labor en Entomología, con raíces remotas en Europa, pero que se desplegó en Argentina en una línea sucesoria de tres jesuitas argentinos [6], [7].

Los jesuitas mostraron una gran dedicación a la enseñanza

de las Ciencias, quizás basada en el hecho que la Compañía admitía carreras científicas, a diferencia de otras congregaciones. Por eso, se considera que es la única institución dentro de la Iglesia Católica que ha evidenciado una tradición científica sólida, confirmando la tradición secular de compromiso jesuita con la Ciencia [8].

El mayor inconveniente que tuvieron que sobrellevar a fines del siglo XIX y comienzos del siglo XX fue que las carreras científicas de los jesuitas se desarrollaban por lo general dentro del marco de las instituciones de la Compañía, con la ventaja del financiamiento garantizado, pero el problema de la endogamia académica, la falta de crítica externa y las publicaciones en revistas locales de la misma Compañía [1].

Sin embargo, el rol de los jesuitas fue clave pues la Ciencia en las Misiones Jesuíticas difería de la Ciencia que hacían los

mismos jesuitas en el resto del mundo. En las Misiones todo era más dinámico, por los nuevos aportes posibles en Historia Natural, Botánica Médica, Astronomía y Cartografía, con respecto a las Universidades europeas, más conservadoras, en las cuales se enseñaba Filosofía de la Naturaleza, actualmente denominada Ciencia, con un patrón aristotélico, escolástico, con poca innovación. Pero estas últimas se retroalimentaban de lo que acontecía en las Misiones [2], [8].

Dado que las Misiones estaban dentro de la red de la Compañía de Jesús, había fluidas vías de comunicación con un nodo central en Roma, por lo que todas las investigaciones u observaciones científicas de las Misiones se transmitían desde el Virreinato a la Royal Society, que era la institución científica más relevante de la época [9].

La ciencia jesuita fue de gran valor cultural por la articulación, la incorporación del conocimiento local, en especial nativo. Esto se manifiesta en la Farmacopea; un jesuita Farmacéutico escribía sobre plantas nativas, por ejemplo, y estos conceptos eran transferidos rápidamente al conocimiento europeo. Pero también hubo intercambio fluido entre los jesuitas y los guaraníes, ya que surgió una Farmacopea escrita en guaraní. En este sentido los jesuitas fueron los primeros especialistas en Productos Naturales con aplicación biomé-

ca en nuestro país. Todo esto hasta su expulsión de América en 1767.



*Figura 1. Personas destacadas que contribuyeron al progreso de la Ciencia en el Virreinato del Río de la Plata. De izquierda a derecha: Pedro de Cevallos, Primer Virrey del Río de la Plata (1749-1819); Médico Miguel O'Gorman, Primer Protomédico (1780-1816); Médico Agustín Eusebio Fabre, Cirujano (1749-1820); Dr. Cosme Mariano Argerich, (1758-1820).*

#### RELEVANCIA DEL PROTOMEDICATO

En el siglo XVIII, el Rey Carlos III de España creó el Virreinato del Río de La Plata (1776), y designó como primer Virrey a Pedro de Cevallos (Fig. 1). En el viaje de Cevallos en 1776 al Virreinato, lo acompañaban el Médico Cirujano aristócrata irlandés Michael O'Gorman (se recibió de médico en Francia, en las Universidades de Reims y Paris, y revalidó su título en Madrid. Una vez graduado pasó a Inglaterra para estudiar todo lo concerniente a la vacuna antivariólica) (Fig. 1), el Intendente General de Ejércitos y Superintendente de la Real Hacienda Manuel Ignacio Fernández, Tomás de Rocamora (fundador de los primeros pueblos entrerrianos), el Oficial Diego de Alvear y el Alférez Santiago de Liniers, además de cirujanos como el Cirujano Mayor del Ejército Francisco Puig y boticarios como el Boticario Mayor del

Ejército Luis Blet. Puig y Blet son los que desde 1779 tienen la tarea de registrar los títulos y

licencias de médicos y paramédicos en el Virreinato, para contrarrestar la actividad ilícita de curanderos, realizando así las tareas de un Protomedicato no oficial [10]-[12].

Al Rey Felipe II se debe la organización de los Protomedicatos (tribunales médicos) en España y la exigencia de que hubiera un Protomedicato y tres Examinadores en toda población de importancia. Por tal motivo, Cevallos solicita la autorización real para crearlo oficialmente en Buenos Aires y, al ser concedida, le corresponde al segundo Virrey Juan José Vértiz y Salcedo fundar oficialmente el Protomedicato del Virreinato el 17 de agosto de 1780, siendo electo el Dr. Miguel Gorman (prefería que su apellido se simplificara, lo cual no fue compartido por parientes contemporáneos y descendientes) como Protomédico del Tribunal Real del Protomedicato (Fig. 1); en realidad su título era: "Protomédico

General y Alcalde Mayor de todos los facultativos en Medicina, Cirugía y Farmacia en todos los distritos del Virreinato". El Protomedicato del Río de la Plata funcionó hasta el 11 de febrero de 1822; en ese año fue reemplazado por el Instituto Médico Militar, que luego pasaría a ser el Departamento de Medicina de la Universidad de Buenos Aires [11], [12].

En el Protomedicato, O'Gorman fue acompañado por el Dr. Francisco Argerich (uno de los primeros médicos españoles titulados en Buenos Aires, donde fue médico de los jesuitas y otras órdenes religiosas), el Licenciado en Medicina Cirujano José Alberto Capdevila y Pallares (español, graduado en la Universidad de Cervera y examinado por el Real Colegio de Cirugía de Barcelona), y el Dr. Benito González Rivadavia (originalmente Benito González

Rivadavia; más conocido como Benito Rivadavia, nacido en Galicia, abogado y comerciante español que ejerció cargos públicos en el Virreinato del Río de la Plata y actuó como militar ante las Invasiones Inglesas. Se recibió de abogado en la Universidad Mayor Real y Pontificia San Francisco Xavier de Chuquisaca; padre de Bernardino Rivadavia) [13].

#### PRIMERA ESCUELA DE MEDICINA EN ARGENTINA. DESARROLLO DE LA CIRUGÍA Y LA OBSTETRICIA

El Protomedicato tuvo la autorización por resolución real del 1 de julio de 1798 para organizar los estudios médicos, creando las Cátedras de Medicina y Cirugía anexas al Protomedicato. El Virrey Antonio Olaguer y Feliú designó a Gorman Protomédico y Catedrático de Medicina, y a Capdevila Catedrático de Cirugía,

este último fue reemplazado por el Dr. Agustín Eusebio Fabre (Fig. 1) (se graduó en el Colegio de Cádiz; director de la Escuela de Anatomía desde 1800 a 1815), que inició su enseñanza de Cirugía en 1801 [14].

Así se creó en 1801 la primera Escuela de Medicina en la Argentina, con un plan de estudio presentado por Argerich y Fabre (Fig. 1) al Virrey Gabriel Miguel Avilés y del Fierro, que se basaba en el de la Universidad de Edimburgo.

En cumplimiento de una Real Cédula fechada en Madrid, el 10 de Junio de 1659, los jesuitas, se comprometían en dejar el lugar que ocupaban en la Plaza Mayor y por ese motivo el 25 de Mayo de 1661 se trasladaron a la manzana comprendida entre las actuales calles Perú, Moreno, Bolívar y Alsina (actual "Manzana de la Luces"). Por Bolívar, conti-



Figura 2. Personas destacadas que aportaron a la Creación de la Universidad de Buenos Aires y a la enseñanza de la Química. De izquierda a derecha: Presbítero Dr. Antonio Sáenz, 1er. Rector de la Universidad de Buenos Aires (1821-1825); Dr. Louis Jacques Thénard; Dr. Miguel Puiggari (1851-1889); Dr. Pedro N. Arata (1849-1922).

guo a la Iglesia, edificaron el Colegio. Justamente la Escuela de Medicina funcionó en esa manzana, utilizando las aulas del Colegio de los Jesuitas. El Lic. Fabre dictaba clases de Anatomía, Clínica Quirúrgica y Partos y en 1805 inició la primera Cátedra de Obstetricia [11], [12].

En 1802, O’Gorman nombró como reemplazo suyo en la cátedra de medicina a un joven médico rioplatense, al Dr. Cosme Mariano Argerich quién se había doctorado en Barcelona (Fig. 1). Argerich nacido en Buenos Aires, fue el primero de diecisiete hijos del médico cirujano catalán Francisco de Argerich; se recibió de Doctor en Medicina del Gremio y Claustro, en la Real y Pontificia Universidad de Cervera; fue Secretario del Protomedicato. Para 1803 se convirtió en el Secretario del Tribunal de ese organismo en el que siguió, en 1811, como Conjuez; uno de los Hospitales de la Ciudad de Buenos Aires lleva su nombre en su reconocimiento [14].

### INICIO DE LA ENSEÑANZA DE LA QUÍMICA EN EL SIGLO XIX.

#### CREACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES.

Fue el Dr. Cosme Argerich quien abrió el curso del 2do año de Medicina en 1802 y por ello inauguró, por primera vez, el dictado de un Curso de Química de nivel universitario [14].

En 1806 hubo un proyecto de establecer una Escuela de Química en Buenos Aires, con el impulso de Diego Paroissien, pero las autoridades le negaron el permiso. Después de la muerte de Argerich, recién se volvió a enseñar Química en Buenos Aires cuando se creó la Universidad de Buenos Aires.

El Congreso ya había aprobado la creación de una Universidad en Buenos Aires el 22 de Mayo de 1819, por resolución con la firma del Presbítero José Luis de Chorroarín. Pero se crea finalmente por Decreto del 9 de Agosto de 1821, la Universidad de Buenos Aires, primera Univer-

sidad Nacional instalada en Buenos Aires, dado que los jesuitas ya la habían tenido anteriormente en el Colegio de los Jesuitas y en la Ciudad de Córdoba [15].

La Universidad Nacional se inauguró en el templo de San Ignacio, el 12 de agosto de 1821, siendo su fundador y primer Rector el Presbítero Dr. Antonio Sáenz (Fig. 2). La universidad se instaló en la calle Perú y Alsina, en la famosa manzana (Fig. 3) [16].

Con el fin de asegurar la calidad y el nivel de la enseñanza de la Química y la Física en la Universidad, el 15 de Mayo de 1822,



Figura 3. Sede de la Universidad de Buenos Aires. “Manzana de las Luces” (1777-1857).



Rivadavia, quien en esos momentos era Ministro de Gobierno y Relaciones Exteriores de la Provincia de Buenos Aires durante el gobierno del General Martín Rodríguez, se comunicó con una firma de París para realizar la compra de un Laboratorio Químico y de una Sala de Física Experimental, por intermedio del Conde de Tracy. Para el material de laboratorio contó con la asistencia del Catedrático de Química Louis Jacques Thénard (Fig. 2), destacado químico francés, que en ese momento era Profesor en el Collège de France, donde trabajó con Joseph Louis Gay Lussac. Algo similar ocurrió con sus asesores físicos, los destacados Directores del Observatorio Astro-nómico de París François Arago (destacado matemático, físico y astrónomo francés) y Jean Baptiste Biot (físico, astrónomo y matemático francés), este último conocido por su influencia sobre los trabajos de Pasteur [11], [12].

El 17 de Abril de 1822 fue nombrado Profesor de Química el Dr. Manuel Moreno para dictar el curso de estudios preparatorios, que inició en 1823. El Dr. Manuel Moreno, político y médico argentino, estudió Medicina en la Universidad de Maryland de EE.UU.; era el hermano menor de Mariano Moreno [14], [17].

Moreno continuó enseñando Química hasta marzo de 1828. Recién en 1854 se designa por

concurso al Dr. Miguel Puiggari en esa Cátedra (Fig. 2). Puiggari, nacido en Barcelona, fue Profesor de Química y Física en el Colegio Nacional (1868), de Química Analítica en la Facultad de Ciencias (1875) y de Química Farmacéutica en la Facultad de Ciencias Médicas (1884) [14].

En marzo de 1870, el Dr. Puiggari propone como suplente al joven Pedro Arata (Fig. 2), quien era uno de sus discípulos más aventajados. La propuesta no fue aceptada, a pesar de sus antecedentes.

Pedro Narciso Arata (Fig. 2) nació en la ciudad de Buenos Aires el 29 de octubre de 1849; hijo de don Nicolás Arata, de nacionalidad italiana y de doña Emilia Unzué, argentina. Fue enviado a Italia para iniciar sus estudios, donde adquirió un profundo conocimiento del latín. De regreso al país, se recibió de Licenciado en Farmacia en la Universidad de Buenos Aires y se graduó de Doctor en la Facultad de Medicina con una tesis sobre el "Análisis Inmediato de los Vegetales". Fue Profesor Titular de Química en la Universidad de Buenos Aires. En 1880, la Facultad de Ciencias Naturales lo designó Profesor y Académico [11], [12].

Conviene recordar, que durante la Presidencia del General Roca (1881), las Facultades de Ciencias Matemáticas y Ciencias Naturales se fusionan en una sola

entidad, adoptando el nombre de Facultad de Ciencias Físico-Matemáticas. Diez años después, durante la Presidencia de Carlos Pellegrini (1891), se la designa Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, que posteriormente se conoce como Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires [15].

En Junio de 1872 un grupo de estudiantes universitarios del entonces Departamento de Ciencias Exactas (Juan Dillón, Santiago Barabino, Luis A Huergo, Valiente Noailles y Estanislao S. Zeballos) liderados por Estanislao Zeballos, promovieron la creación de la que después sería la Sociedad Científica Argentina (SCA). El 28 de julio de 1872 se nombra la primera comisión directiva de la SCA, que tiene como Presidente al Ing. Luis A Huergo. En enero de 1876, SCA comienza a editar los Anales de la Sociedad Científica Argentina, continuando en la actualidad. La SCA es una de las entidades pioneras en nuestro medio vinculada al saber, que se ocupa de la Ciencia en todos sus aspectos [18].

En 1880 se crean el Departamento Nacional de Higiene y la Comisión Nacional de Obras de Salubridad, que luego se convertiría en Obras Sanitarias de la Nación [19]. En 1883 se funda el primer organismo estatal dedicado a tareas de asesoramiento y

fiscalización en aspectos químicos de los alimentos: la Oficina Química Municipal de la Ciudad de Buenos Aires. Su organización fue encomendada al Dr. Pedro N. Arata [20], para ello visitó el Laboratorio Químico Municipal de París, creado en 1878. Con posterioridad, se creó la Oficina Química Nacional, el laboratorio más prestigioso de Química durante el siglo XIX según el primer historiador de la Química en la Argentina, Enrique Herrero Ducloux [21], [22]. En 1892, se fundó la Oficina Sanitaria Argentina, también llamada Instituto Nacional de Higiene, dependiente del Departamento Nacional de Higiene [23].

El Dr. Arata contemporáneamente con el Dr. Parodi hasta 1887, con el Dr. Puiggari hasta 1890 y con el Dr. Kyle hasta 1903, creó el Instituto de Agronomía y Veterinaria en 1904, desempeñando el cargo de Rector y Profesor; ese Instituto se transformó posteriormente en la actual Facultad de Agronomía y Veterinaria, de la cual fue su primer Decano. El Dr. Arata escribió un tratado de Química Orgánica: "Apuntes de Química" en tres densos volúmenes [14].

Fue un investigador reconocido en Europa. Realizó como investigador una importante labor científica en el campo de los Productos Naturales. Entre varios trabajos, aisló en 1877 la bacarina, compuesto tóxico de *Baccharis coridifolia* ("mío-mío") (familia:

Asteraceae) que aún produce muerte de ganado, ovejas y caballos por ingestión [11], [12].

A fines del siglo XIX, la Química pasa a ser una Carrera diferenciada en la enseñanza superior con la creación, en 1896, del Doctorado en Química en la entonces llamada Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales (FCEFYN) de la UBA [23], [24].

En 1898 se funda el Laboratorio del Ministerio de Agricultura y Ganadería de la Nación, como un "instituto de investigación" [22], [25].

#### LA QUÍMICA EN EL SIGLO XX

La Química durante todo el siglo XIX (1801-1896) estuvo directamente relacionada con la Medici-

na y la Farmacia [23], pero logra su identidad en el siglo XX. Los comienzos del siglo XX tienen un nombre destacado: Dr. Enrique Herrero Ducloux – Químico y Educador por excelencia. El Dr. Herrero Ducloux (1877-1962) fue el primer Doctor en Química de Argentina (Fig. 4); su Tesis de Doctorado la realizó en el campo de los Productos Naturales sobre la Química de la planta "pata del monte", *Ximenia americana* L.; su padrino de tesis fue el Dr. Atanasio Quiroga, Académico y Profesor Titular de Química Analítica [26]. Eligió un tema que continuaba la tradición de los Académicos Titulares Dr. Domingo Parodi y Dr. Pedro N. Arata en el siglo anterior sobre estudios químicos de plantas en Argentina.



Figura 4. Personas destacadas en la Química de Argentina en el siglo XX. De izquierda a derecha: (Arriba) Dr. Enrique Herrero Ducloux (1877-1962); Dr. Luis C. Guglielmelli (1884-1937); Dr. Enrique V. Zappi (1890-1979); Dr. Bernardo Alberto Houssay (1887-1971), Premio Nobel en Medicina 1947; (Abajo) Dr. Ramón Enrique Gaviola (1900-1989); Dr. Luis Federico Leloir (1902-1984), Premio Nobel de Química 1970; Dr. Venancio Deulofeu (1906-1987); Dr. César Milstein (1927-2002), Premio Nobel en Medicina 1984.

La Tesis fue aprobada el 26 de noviembre de 1901 en la entonces Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires. Es por ello que el 26 de noviembre es el día del Químico y/o del Doctor en Química [26].

En las bodas de oro de su doctorado se le hizo un homenaje organizado por una Comisión presidida por el Dr. Abel Sánchez Díaz, actuando como secretario el Dr. Pedro A. Berdoy. En el salón Florentino Ameghino de la Sociedad Científica Argentina, el 26 de Noviembre de 1951, Posteriormente la Comisión, realizó una publicación [27].

El Dr. Herrero Ducloux fue el Primer Presidente de la Asociación Química Argentina (AQA), que fuera fundada en 1912 como Sociedad Química Argentina (SQA), por profesores y egresados del Doctorado en Química, diferenciándose así de la Asociación Farmacéutica Bonaerense, creada en 1856. En 1920 se denominaría Asociación Química Argentina (AQA) como continúa siendo, único organismo reconocido internacionalmente como representante de la Química en Argentina [28]. En AQA se crearon revistas nacionales como: *Anales de la Asociación Química Argentina* (desde 1913) e *Industria y Química* (desde 1935), y se realizaron encuentros científicos como: los Congresos Nacionales de Química (desde

1919), los Congresos Sudamericanos de Química, las Sesiones Químicas Argentinas y, por último, las Sesiones Rioplatenses de Química. Además, la AQA creó una biblioteca; en 1930 se adhirió a la *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC; sigla correspondiente a Unión Internacional de Química Pura y Aplicada) y procedió al reconocimiento de los investigadores, instituciones y empresas dedicadas al desarrollo de las Ciencias Químicas mediante el otorgamiento de Premios [28].

A la fecha, el Doctorado en Química tiene 121 años, y la AQA, 110 años.

Pero lo más destacado del Dr. Herrero Ducloux es que, habiendo nacido en España, vino desde muy pequeño a la Argentina y cursó primario y secundario en Santa Fe, donde concluyó la primera etapa del Magisterio. Ejerció como docente en varios colegios de Rosario, al mismo tiempo que era Secretario de la Dirección Provincial de Escuelas. Posteriormente, y ya en Buenos Aires, estudió en la Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales (Universidad de Buenos Aires), donde se doctoró en el área de Productos Naturales, como ya se mencionara, y después fue Profesor, pero también extendió sus investigaciones a otros campos, como el estudio del meteorito Toba, las aguas de Buenos Aires, el pan

introduciéndose así en el campo bromatológico y, además, realizó estudios microquímicos sobre el "doping"; escribió también "Datos químicos sobre gases de guerra y sustancias auxiliares" y un "Codex Alimentarius" [29]-[31].

Luego pasó a la Universidad Nacional de La Plata (UNLP), donde en 1900 diseña la hoja de roble que queda como emblema de esa Universidad, simbolizando firmeza, vigor y perennidad; el Dr. Herrero Ducloux eligió el roble por ser un árbol consagrado a Zeus en la mitología griega, directamente relacionado con Pallas Atenea, Diosa de la Sabiduría, la Ciencia, el Arte y la Industria. En La Plata, organiza la Escuela de Química y Farmacia en el Instituto del Museo, que en 1919 pasa a ser la Facultad de Ciencias Químicas y en 1923, se transforma en Facultad de Química y Farmacia entregando títulos de Doctor en Química, Doctor en Química y Farmacia, Perito Químico y Farmacéutico. El Dr. Herrero Ducloux fue el primer Decano de esa Facultad, actualmente Facultad de Ciencias Exactas de UNLP. Allí siguió su trabajo de investigación y docencia universitaria [22], [25], [30].

El Dr. Herrero Ducloux recomendó a los profesores universitarios que, además de las actividades docentes, fueran investigadores científicos, y que incorporaran sus hallazgos al contenido de sus

enseñanzas. Estas exigencias formaban parte del modelo humboldtiano de universidad, que en sus diversas modalidades fue el más influyente para el desarrollo de una educación de avanzada a fines del siglo XIX. De esta forma quedaban unidos, por primera vez en la Argentina, la docencia de cátedra, la investigación y el laboratorio.

Enrique Herrero Ducloux fue Presidente de la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales de Argentina y Presidente del Consejo Profesional de Química de la Provincia de Buenos Aires [26].

Intenta además satisfactoriamente reconstruir la historia de la Química en la Argentina mediante sus dos trabajos que abarcan los períodos 1810-1910 [21] y 1872-1922 [22], que complementa [25]. Contribuye además con las biografías de Juan José Kyle (su maestro), Pedro N. Arata, Miguel Puiggarí, Enrique J. Poussart, R.P. Eduardo Vitoria, Ángel Gallardo, Joaquín V. González y Félix Aguilar con obras de divulgación científica, así como traducciones de publicaciones alemanas [26]. En 1923 crea y dirige la Revista de la Facultad de Ciencias Químicas.

Además incursionó en Educación, llegando a publicar varios libros, en su mayor parte sobre Didáctica de la Enseñanza, en especial sobre Química y Física, referidos a los diferentes niveles en la educación argentina.

También artículos de divulgación [32]. En 1919, el primer Congreso de Química de Argentina estaba dividido en cuatro áreas: Profesional, Científica, Técnica y Didáctica, una de las cuales incluía los trabajos en Educación en Química y estaba a cargo del Dr. Herrero Ducloux. En 1924 fue Presidente del Primer Congreso Sudamericano de Química.

La otra figura que cronológicamente tuvo un papel importante en el desarrollo de la Química Orgánica, fue el Dr. Luis C. Guglielmelli (Fig. 4), quién a diferencia de Arata, se dedicó a la Síntesis Orgánica. Guglielmelli se graduó de Farmacéutico en 1905 y en 1912 de Doctor en Química. En 1919, se lo designó Profesor Titular en la segunda Cátedra de Química Orgánica recién creada en la Escuela de Farmacia de Buenos Aires. Fue también Profesor Titular de dicha materia en la escuela del Doctorado en Química de la Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales de la UBA y también en la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad Nacional de la Plata [11], [12].

Integra el grupo de precursores el Dr. Enrique V. Zappi (1890-1979) (Fig. 4), quién fuera Profesor de Química Orgánica en la Escuela del Doctorado en Química de la Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales (UBA). El Dr. Zappi escribió su Tratado de Química Orgánica (6 volúmenes) [11], [12].

En 1919, se creó la carrera de Ingeniería Química en la ciudad de Santa Fe, con lo cual intenta rivalizar con Buenos Aires y con La Plata por convertirse en el centro hegemónico de la Química en el país [23]. En 1928, los primeros egresados de la Facultad de Ingeniería Química de Santa Fe decidieron formar un centro que agrupara a los Ingenieros Químicos. Surgió de esta manera la Asociación Argentina de Ingenieros Químicos (AAIQ).

Luego, a mediados de la década de 1940, surgieron nuevas Carreras Químicas, como Química Industrial y Licenciatura en Química, y también carreras vinculadas a ella, como Ingeniería en Combustible e Ingeniería en Petróleo e instituciones donde fue posible constatar actividades vinculadas a la enseñanza e investigación de la Química [23].

La Química fue percibida como uno de los instrumentos principales para transformar la sociedad tradicional en moderna [23].

En el siglo XX se destaca la intensa labor desarrollada por el Dr. Bernardo Houssay (Fig. 3) (primer Premio Nobel en Ciencias de Argentina) y el Dr. Enrique Gaviola (Fig. 4) (primer astrofísico argentino de renombre internacional) [33], quienes no sólo realizaron investigación destacada cada uno en su especialidad, sino que además diseñaron una política científica para el desarro-

llo de la Ciencia en Argentina [34], [35].

Se reconoce como padre de la Química Orgánica en Argentina al Dr. Venancio Deulofeu (Fig. 4), quien habiendo realizado la carrera de Química, presentó su Tesis Doctoral bajo la dirección del Dr. Alfredo Sordelli, un químico destacado en Química Biológica y Medicina. A solicitud del Dr. Bernardo Houssay, el Dr. Deulofeu se hizo cargo de la Cátedra de Química Biológica en la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (1931-1948). Fue el Dr. Deulofeu quien, de común acuerdo con el Dr. Luis Federico Leloir (Premio Nobel de Química en 1970) (Fig. 4), formó el Departamento de Química Orgánica, escindiéndolo de Química Biológica, en la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires.

Al Dr. Deulofeu se debe el desarrollo de la especialidad en Productos Naturales en Argentina y gran parte de Iberoamérica con el enfoque moderno. Formó un número importante de discípulos en distintas áreas de la Química Orgánica [36] en varios puntos del país. En la presente publicación no serán enumerados, porque resulta difícil no faltar en nombrar a alguno de los químicos destacados que actuaron y, otros que aún actúan, en Investigación y en la Industria.

Sólo se mencionará otro grande de la Química que surgió de esa conjunción entre la Química Orgánica y la Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires, como ha sido el Dr. César Milstein (Premio Nobel de Medicina en 1984) (Fig. 4).

El 5 de febrero de 1958 se crea el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) y en esa fecha cada año se celebra ese acontecimiento. Este año, al cumplirse 64 años de su creación, CONICET volvió a ser elegida como la mejor Institución Gubernamental de Ciencia de Latinoamérica, ubicándose primera en Latinoamérica en el Ranking SCImago, que evalúa a más de 7000 instituciones y universidades centradas en la investigación científica en todo el mundo. Además, en 2021 el CONICET se posicionó como la mejor institución en Ciencia del país [37].

En el ámbito de instituciones gubernamentales, pero a nivel global, CONICET se ubicó en el puesto 26 de entre 1587 instituciones. Además, se posicionó en el puesto número 13 en el mundo en lo que respecta al indicador Investigación e Impacto Social en instituciones de gobierno en el mundo [37].

Actualmente, el CONICET se compone de más de 11.000

investigadores e investigadoras, más de 10.800 becarios y becarias de doctorado y postdoctorado, más de 2.700 miembros de la Carrera de Personal de Apoyo a la Investigación y el Desarrollo y más de 1.300 administrativos y administrativas. Trabajan distribuidos a lo largo del país en cada uno de los 16 Centros Científico Tecnológicos, los 11 Centros de Investigaciones y Transferencia, el Centro de Investigación Multidisciplinario y los más de 300 Institutos en codependencia con Universidades Nacionales y otras instituciones ligadas al Sistema Científico Tecnológico Nacional. También hay científicos y científicas de CONICET que se desempeñan en prestigiosos organismos de ciencia y tecnología de Argentina y en empresas públicas y privadas [38].

Los logros de excelencia de los equipos de investigación se reflejan en las publicaciones científicas en revistas internacionales con referato, en los Premios Nacionales e Internacionales, en la formación de recursos humanos y en la transferencia científico-tecnológica [38].

#### **CARACTERÍSTICAS Y OBJETIVOS DE LA ESPECIALIDAD EN PRODUCTOS NATURALES**

Desde tiempos remotos se han utilizado las plantas, algunos animales y minerales como fuente de agentes terapéuticos, general-



mente como tisanas, ungüentos, concentrados y otras preparaciones farmacéuticas con mezclas de distinto origen, como aún se hace en la Fitomedicina, tomando conocimientos de la Fitoterapia, Fitoquímica, Farmacobotánica, Farmacognosia y aportes de la Química Médica.

Etnias de los diferentes continentes aportaron su cultura, especialmente los pueblos precolombinos, y parte de ese conocimiento ancestral, en gran parte chamánico, se encuentra compendiado en la Etnofarmacología y Etnomedicina. Aún hoy perdura en la “memoria” de los pueblos, especialmente de América, la utilización de plantas para el tratamiento de diversas dolencias, acrecentada por el poco acceso a los medicamentos tradicionales o alopáticos, e independientemente de las advertencias de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre su uso [39].

Pero también las plantas, las bacterias, los hongos y algunos animales, junto con la fauna y flora marina, han sido y son la fuente de los medicamentos alopáticos, siguiendo las etapas que hoy se consideran típicas en el campo de los Productos Naturales, como especialidad dentro de la Química Orgánica. En particular, la cantidad de compuestos bioactivos presentes en las plantas superiores y su diversidad estructural, hacen que continúen siendo la fuente “inagotable” de inspiración en la

búsqueda de nuevos esqueletos y estructuras químicas con subestructuras responsables de la bioactividad observada en animales, particularmente en mamíferos, incluido el hombre. De esto trata la especialidad de Productos Naturales, teniendo en cuenta toda la información acumulada a través del tiempo y con la ayuda de Botánicos Taxónomos para ubicar y determinar la especie botánica activa a estudiar, hecho que permitirá que la investigación pueda ser repetida y continuada en cualquier laboratorio del mundo.

La especialidad de Productos Naturales está directamente entroncada con la Química y en particular con la Química Orgánica y la Química Biológica. Asimismo, en la determinación de la bioactividad y estudios relacionados, importa la Farmacología, la Química Fisiológica, la Bioquímica Clínica y la Clínica Médica [40]. En los últimos tiempos ha surgido su relación con la Transcriptómica y Metabolómica.

La Química de los Productos Naturales comprende la investigación de metabolitos secundarios o “metabolitos especiales” de fuentes naturales de origen vegetal, animal, marino, fúngico y microbiano [40].

Todos los compuestos orgánicos provenientes del metabolismo secundario o también llamado metabolismo especial son Productos Naturales, independien-

temente de su peso molecular (PM). Muchos de estos compuestos son producidos en ese organismo vivo como respuesta ante condiciones externas, como: estrés hídrico, térmico, de superpoblación y radiante, siendo en general señales químicas frente a herbivoría, plagas, patógenos y simbiosis con otros organismos. Gran parte de los Productos Naturales presentan PM bajo o intermedio y están representados por terpenoides y sus glicósidos, alcaloides, agliconas naturales, O- y C-glicósidos de flavonoides, o bien, O-glicósidos acilados en distintas posiciones, biflavonoides, proantocianinas diméricas y oligoméricas, principalmente [40]. También se incluyen compuestos de alto PM, como por ejemplo: glicopéptidos, ciclopéptidos, péptidos y proteínas que se forman bajo circunstancias determinadas y que no son consecuencia del metabolismo de base o primario. Por ejemplo: glicopéptidos por presencia de endofitos en plantas vasculares o en ectoendomicorizas de hongos superiores con árboles [41]-[43].

El material vegetal o de otra fuente, objeto de estudio, tiene que ser primeramente identificado por taxónomos especialistas, siendo necesario guardar ejemplares del material estudiado en instituciones reconocidas internacionalmente. En las publicaciones se detalla el nombre del taxónomo y el número de depósito del material (germo-

plasma, o de herbario en el caso de plantas) y en qué institución se ha depositado. En el caso de productos naturales de origen vegetal, se requieren trabajos en colaboración con especialistas en Taxonomía, Botánica, Biología General y Ecología para comprender las interacciones entre organismos y las señales químicas como respuesta al estrés.

Las etapas requeridas en la Química de Productos Naturales para obtener los compuestos orgánicos de interés de la fuente natural adecuadamente identificada, consisten en: 1) Extracción, 2) Aislamiento, 3) Purificación, 4) Determinación estructural.

La etapa de extracción y los distintos tipos de técnicas extractivas son objeto de estudio en Química Analítica, Química Orgánica y Química Biológica. Lo más común es el uso de extracción sólido-líquido tipo Soxhlet, pero también pueden usarse: extracción líquido-líquido, extracción líquido-líquido a gota a presión, extracción con fluidos supercríticos, entre otras.

Las etapas de aislamiento y purificación involucran la utilización de técnicas cromatográficas como: cromatografía líquida de alta resolución (en inglés: *high performance liquid chromatography*: HPLC) y cromatografía gas-líquido (CGL) y técnicas electroforéticas, como electroforesis capilar de alta reso-

lución (HPCE: del inglés: *high-performance capillary electrophoresis*) totalmente automatizada con distintos modos, cromatografía líquida a presión atmosférica y a mediana presión, y control de las fracciones obtenidas mediante cromatografía en capa delgada (del inglés *thin-layer-chromatography*: TLC), CGL y HPLC. Se estudian en Química Analítica y Química Orgánica y algunas en Química Biológica. Estos procesos en mayor escala o en escala industrial se estudian en Química Industrial y en Ingeniería Química.

La elucidación estructural se puede realizar por métodos químicos y por técnicas espectroscópicas como resonancia magnética nuclear (RMN) ( $^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -RMN mono y bidimensional (2D) con distintas metodologías bidimensionales), y espectrometría de masa (EM) como por ejemplo: EM de impacto electrónico (IE-EM), EM por bombardeo de átomos rápidos, conocido con la sigla FAB del inglés *fast-atom bombardment* (FAB positivo y negativo), ESI-EM/EM, MALDI-TOF, espectrometría de masa en condiciones ambientales con ionización por desorción con electrospray (DESI-EM; DESI: *desorption electrospray ionization*) [44], ultravioleta (UV), infrarrojo (IR), que se estudian y provienen de Química Orgánica, pero que se han extendido a Química Biológica y Bioquímica Clínica.

Además, se integran las diversas tecnologías: electroforesis capilar acoplada a espectrometría de masa (EC-EM), electroforesis capilar acoplada a resonancia magnética nuclear (EC-RMN), cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masa tándem (HPLC-EM/EM).

Esta última etapa de identificación estructural ha dado lugar al desarrollo de la llamada Química Estructural, Química Orgánica Estructural, Química Orgánica Molecular, así como también Química Molecular Medicinal cuando se incluye la bioactividad y su relación con la estructura. En muchas Universidades de Europa y EE.UU., el término Química de los Productos Naturales ha sido reemplazado por alguna de las denominaciones mencionadas.

Ya elucidadas las estructuras químicas, en el caso de ser nuevas es deseable confirmarlas mediante síntesis o hemisíntesis, es decir prepararlas en el laboratorio con la estereoquímica correcta y proceder a la comparación del producto sintético y del producto natural.

Si no se conoce la actividad biológica del o de los compuestos aislados y purificados, se puede proceder a realizar un screening farmacológico. La Farmacología y la Química Biológica están involucradas en las búsquedas sistemá-

ticas de bioactividad y en los bioensayos que se realizan con los compuestos, así como en la relación entre la estructura química y la actividad biológica.

Habiendo establecido la bioactividad se puede estudiar la relación experimental de estructura-actividad (modificación química del producto natural y observación de la respuesta biológica obtenida), lo cual permite determinar qué partes, o subestructuras, de la molécula son las responsables de la actividad observada. A veces, la estereoquímica y el análisis conformacional requieren un estudio aparte y específico.

A partir de este conocimiento y si la actividad lo justificara, se puede hacer el estudio de compuestos químicos equivalentes y/o análogos químicos, así como también el estudio de relación cuantitativa de estruc-

tura-actividad, conocido por la sigla QSAR del inglés *quantitative structure-activity relationship*, sobre la familia o subfamilia de compuestos.

También se pueden efectuar investigaciones con vistas a ahondar en su estructura electrónica. Sin duda que realizar estudios de Estructura Electrónica, Análisis Conformacional y aplicación de QSAR requiere conocimientos de Físico-Química, Física Molecular, Química Teórica y/o Química Computacional.

La vinculación de los Productos Naturales con la Bioquímica, Farmacia y Bioquímica Clínica ya ha sido informado anteriormente [40].

### TENDENCIAS EN LA INVESTIGACIÓN DE PRODUCTOS NATURALES

Dada la naturaleza de la investigación en Productos Naturales

resulta importante tener en cuenta los siguientes aspectos [40]:

- Integrar las investigaciones en grupos multidisciplinarios de investigación. Con el objeto de:
- Responder los interrogantes vinculados con la Biología y/o la Bioquímica, y también con la Farmacología: Explicar el mecanismo de acción o mostrar cuál es el comportamiento de un Producto Natural aislado de una planta, hongo, alga, animal marino o bacteria, a nivel celular o en otro organismo.
- Realizar estudios “holísticos” para evitar etapas de separación. Ejemplos: Espectros RMN y EM de extractos completos y analizarlos comparativamente y estadísticamente por análisis de componentes principales (*principal component analysis*: PCA), entre otros.

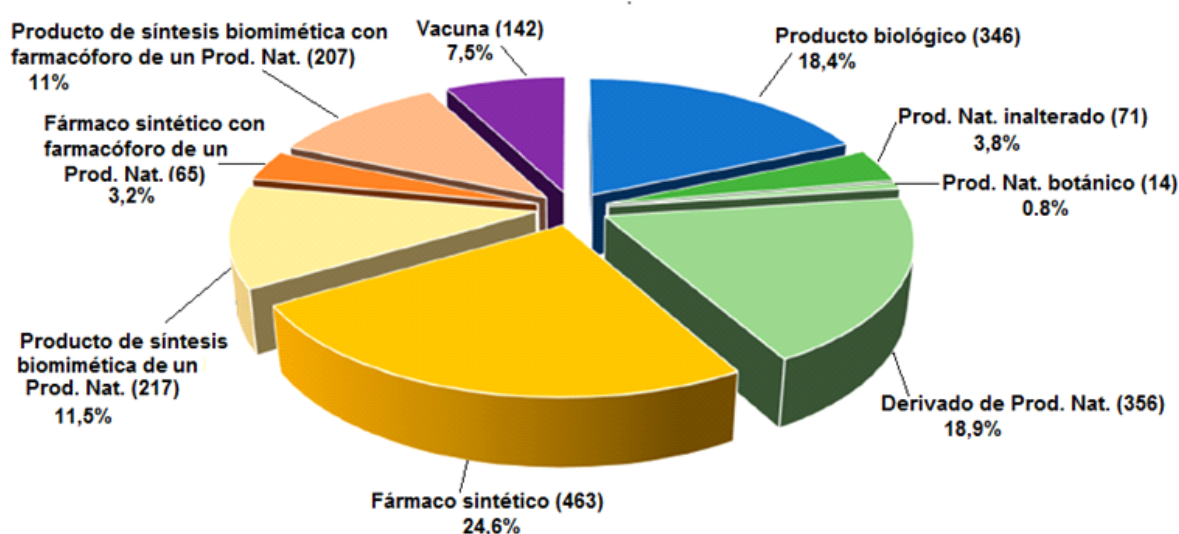


Figura 5. Nuevos medicamentos aprobados desde 1 enero de 1981 hasta 30 de setiembre de 2019. Total = 1881. Prod. Nat. = Producto Natural. Entre paréntesis se muestra el número de compuestos para cada categoría [45].

- Combinar técnicas separativas con detección espectral de alta resolución. Ejemplos: HPLC-EM/EM; EC-RMN.

### APORTES A LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Los procesos químicos que ocurren en los seres vivos dan lugar a la biosíntesis de un enorme número de compuestos, muchos de los cuales exhiben efectos biológicos de alta selectividad. Por ese motivo, estos productos naturales han constituido durante siglos la principal fuente de agentes medicinales.

Los productos naturales pueden aprovecharse como medicamentos de varias maneras distintas, las más importantes son:

- Como tales una vez aislados del organismo que los contiene.
- Después de la síntesis en el laboratorio de una sustancia con la estructura química de un producto natural.
- Después de haber realizado una modificación química del producto natural para obtener mayor actividad biológica y/o menor toxicidad.
- Indirectamente a través de la utilización del producto natural en desarrollos mediante la biotecnología.

Las plantas superiores ocupan un lugar destacado entre las fuentes renovables de productos

naturales debido a su relativamente fácil recolección y su capacidad para el desarrollo sustentable. El reino vegetal es un enorme reservorio de compuestos, la mayoría de los cuales esperan ser descubiertos, puesto que se estima que hasta ahora menos del 10% de las especies vegetales han sido estudiadas exhaustivamente.

Los Productos Naturales, en realidad compuestos químicos bioactivos provenientes de fuentes naturales, han dado origen a varios medicamentos alopáticos de relevancia internacional y continúan siendo una fuente invaluable de estructuras activas novedosas [40].

Los productos naturales han resultado ser fuentes de nuevos fármacos durante las casi cuatro décadas desde 01/1981 hasta 09/2019. Para todos los agentes terapéuticos aprobados, se consideran los casi 39 años desde el 1 de enero de 1981 al 30 de septiembre de 2019 para todas las enfermedades en todo el mundo y desde ~1946 (la más temprana identificada hasta ahora) al 30 de septiembre de 2019 para todos los fármacos antitumorales aprobados en todo el mundo [45]. En la Fig. 5 se ve la contribución a los medicamentos según el origen de cada tipo de fármaco; los productos naturales inalterados, sus derivados, los productos de síntesis biomimética de un producto natural y los

productos sintéticos con fármacos de un producto natural suman alrededor de 68 %, lo cual refleja la importancia que siguen teniendo en el campo terapéutico.

Sólo se cuenta la primera aprobación de cualquier medicamento, independientemente de cuántos "biosimilares" o aprobaciones adicionales se identificaron posteriormente. Se ha usado la subdivisión de fármaco por síntesis biomimética de un producto natural, la designación "producto natural botánico" se refiere a esas "mezclas definidas" botánicas ahora reconocidas como entidades farmacéuticas por la Administración de Alimentos y Fármacos de EE.UU. (FDA: *Food and Drug Administration*) y organizaciones similares [45].

De acuerdo a los datos recientes [45] la utilización de productos naturales y/o variaciones sintéticas utilizando sus estructuras novedosas, para descubrir y desarrollar la entidad farmacológica final, sigue viva y en buen estado. Por ejemplo, en el área de compuestos antitumorales, durante el período de 1946 a 1980, de los 75 compuestos de PM bajo, 40 compuestos (53,3%) son productos naturales inalterados o derivados de productos naturales. En el período de 1981 a la fecha, las cifras equivalentes para los compuestos que son productos naturales de los 185 compuestos con PM bajo son 62 (33,5%),

aunque a estos se pueden agregar los 58 compuestos de síntesis biomimética con fármaco-foro de un producto natural y los compuestos de síntesis biomimética de un producto natural, lo que eleva la cifra a 64,9%.

En varias áreas, la influencia de las estructuras de productos naturales es muy marcada; en particular, el área de los agentes antiinfecciosos depende de los productos naturales y sus estructuras. Si bien las técnicas de química combinatoria han tenido éxito como métodos para optimizar estructuras y se han utilizado con mucho éxito en la optimización de muchos agentes aprobados recientemente, todavía se han podido identificar sólo dos compuestos combinatorios *de novo* (uno de los cuales es un poco especulativo) aprobados como fármacos en estos 39 años, aunque también hay un medicamento que se desarrolló utilizando la "metodología de unión de fragmentos" ("*fragment-binding methodology*") y se aprobó en 2012 [45].

Se tienen en cuenta también las entidades farmacológicas candidatas actualmente en ensayos clínicos como "moléculas clave" y algunos informes preliminares muy interesantes sobre las fuentes naturales de nuevos antibióticos según el requisito de nuevos agentes para combatir los genes de resistencia transmitidos por plásmidos (*plasmid-borne resistance genes*). Se debe

destacar y reconocer que un número significativo de fármacos/molécula tipo provenientes de productos naturales, en realidad, son producidos por microorganismos y/o provienen de interacciones microbianas con el "huésped de donde se aisló"; por lo que esta área de investigación de productos naturales es necesario que se expanda significativamente [45].

De los productos naturales bioactivos de origen marino en el período 1965-2003, la fuente más importante provino de esponjas (31%) y corales (24%), seguidos por microorganismos (15%), ascidias (6%), moluscos (6%), algas marrones (5%), algas rojas (4%), algas verdes (1%) y otros (8%) [46]. Asimismo, son fuente de medicamentos fitoterápicos o fitomedicamentos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que el 80% de la población mundial utiliza la medicina tradicional con fines terapéuticos [47]. Pero, en realidad, los fitomedicamentos contemplan el uso de extractos o fracciones bioactivas, destacando la importancia de la sinergia de los compuestos en la acción terapéutica, mientras que la Química de los Productos Naturales se dedica más a la búsqueda, aislamiento e identificación estructural de los compuestos más activos para lograr un medicamento de uso alopático. Asimismo, es de interés modificar químicamente la

estructura activa para lograr mayor acción farmacológica y menores efectos secundarios.

#### **ALGUNOS EJEMPLOS DE INVESTIGACIONES EN EL CAMPO DE PRODUCTOS NATURALES**

##### **Compuestos con estructura compleja provenientes de plantas.**

Se investigó la presencia de proantocianinas diméricas y oligoméricas en plantas, y su relación con los alimentos funcionales. Las estructuras nuevas son confirmadas por síntesis total o parcial. Varios biflavonoides presentan estructuras químicas de relevancia con estereoquímica que exige un minucioso estudio conformacional, con análisis de aspectos topológicos geométricos y electrónicos. Además, muestran una bioactividad acentuada, de la cual hemos estudiado su capacidad como anticarcinógenos [48], [49].

Se obtuvieron nuevas estructuras de antocianinas aciladas mediante análisis de datos espectroscópicos [50].

Otras familias objeto de investigación correspondieron al campo proteico, como es el caso de la lisiloxidasa (LOX) y proteínas tipo LOX, en su rol como amino-oxidasas, propiedades moleculares y catalíticas, pero también en cuanto a su función e importancia clínica [51].

Además interesó estudiar las monoamino-oxidasas (MAOs) que



son flavoproteínas que tienen flavín-adenín-dinucleótido (FAD) como co-factor (nucleótido derivado de la vitamina B<sub>2</sub>), que tienen un rol en el mantenimiento de la homeostasis de monoaminas y catecolaminas y de desintoxicación [52]. También se analizaron las metiltransferasas en el metabolismo humano y las implicancias clínicas de las llamadas metiltransferasas de moléculas pequeñas [53].

#### **Estudios de relación cuantitativa de Estructura- Actividad**

**(QSAR: del inglés: *Quantitative Structure-Activity Relationship*) y de Propiedad – Actividad**

**(QSPR: del inglés *Quantitative Structure-Property Relationship*)**

Se obtuvieron modelos QSAR de productos naturales con bioactividad [54]-[59].

Se analizaron modelos QSPR por primera vez en alimentos [60]-[64].

#### **Estudio de la Estructura Electrónica y Análisis Conformacional. Estudios Topológicos.**

Se efectuaron cálculos de los mapas del potencial electrostático molecular de proantocianidinas diméricas del tipo A, comenzando con los rotámeros Z-1 y Z-2 de la estructura central de estos compuestos; también se determinaron las interacciones entre los sustituyentes y la correspondiente reactividad. Se estudiaron

las propiedades estructurales y electrónicas de los isómeros Z de (4 $\alpha$ →6", 2 $\alpha$ →O→1")-fenilflavanos con diferentes sustituyentes y distinto grado de solvatación [65]; se analizaron las entalpías de disociación de enlaces y los potenciales de ionización [66]. También se llevó a cabo un estudio conformacional de (+)-catequina [67], con modelado de la polarizabilidad y momento dipolar eléctrico [68], así como capacidad antioxidante de flavanos y catequina [69], [70]. También se encaró la investigación de la estructura electrónica de antocianidinas [71].

#### **Análisis de las Condiciones Experimentales de la Reacción de Fenton Frente a Distintos Sustratos.**

#### **Influencia de los Iones Presentes.**

Se abordó el estudio de la actividad antioxidante de los Productos Naturales con objetivos terapéuticos y también para el reemplazo de los antioxidantes sintéticos en alimentos. Interés analizar concienzudamente la reacción de Fenton involucrada en los procesos redox que tienen lugar *ex vivo* e *in vivo* [72], [73].

#### **Valor de la Micología Como Complemento de los Análisis Químicos y Bioquímicos. Estudio de Diferentes Micetismos.**

Se han realizado varias investigaciones en el laboratorio

de la autora sobre las conformaciones, estructuras y estudios *ab initio* de los ciclopéptidos de *Amanita phalloides* y derivados sobre su reactividad cruzada con otras toxinas y estudios QSAR y de bioactividad de estos y otros ciclopéptidos [40].

También se han estudiado los diferentes micetismos que se registran en nuestro país por ingestión de hongos, que provenientes de otros continentes, se han extendido a otras zonas quizás por tratarse de Basidiomicetos ectomicorrícicos con árboles caducifolios y también perennes (Coníferas) que al ser introducidos en otros continentes contribuyeron a la dispersión de los hongos, algunos comestibles y otros de alta toxicidad. Esto ha pasado por ejemplo con gran parte del continente americano, y un especial ejemplo es la Argentina, por la introducción de árboles de Europa, Estados Unidos, Australia y Japón.

Para cada síndrome se da a conocer el tiempo de latencia, la sintomatología, las toxinas y el mecanismo de acción (cuando se conocen), y por último las especies de macromicetos involucradas. A veces, si es necesario, se discute la toxicodinamia y las metodologías de análisis.

Además, se discuten los tratamientos generales, y más en detalle, los tratamientos para

contrarrestar los micetismos debidos a amatoxinas y a giromitrina. Esta información es considerada de valor para el conocimiento de los bioquímicos clínicos, así como de médicos toxicólogos y personal de salud de unidades de emergencia.

Se analizaron las intoxicaciones debidas a la ingestión de carpóforos de hongos Basidiomicetos ectomicorrícicos en base al tiempo de incubación o período de latencia, que es el tiempo transcurrido desde la ingestión hasta la aparición de los síntomas, clasificando a los micetismos en: A) Toxíndromes tardíos, B) demorados o retrasados y C) tempranos o precoces. Los síndromes tardíos y los demorados son considerados los más graves [74]-[77]. De acuerdo a todo lo tratado, urge la realización de más investigación y de mejor divulgación del tema en el mundo biomédico, así como la adopción de protocolos de intervención claros y de fácil acceso a todos los profesionales de la salud.

#### **Estudio de Estructuras Más Complejas: Ciclopéptidos**

Los péptidos cíclicos o ciclopéptidos se encuentran en hongos superiores, plantas superiores, mamíferos, bacterias, arañas, entre otros. Pueden actuar como antibióticos, toxinas, reguladores del transporte iónico, inhibidores de la fijación de proteínas, inhibidores enzimáticos e inmunosupresores. Presentan

las siguientes bioactividades: antimicrobiana, anti-inflamatoria, insecticida y acaricida, hepatotóxica, antineoplásica, uterotónica, estrogénica, sedante, antimalárica, nematicida, inmunosupresora e inhibitoria de la enzima de conversión de angiotensina I. Poseen efectos inhibitorios sobre tirosinasa y formación de melanina. Son inhibidores de proteínasas e instrumentos de investigación. Se llevó a cabo el aislamiento y la detección de ciclopéptidos en distintos géneros y especies de hongos superiores (Basidiomicetos). También se hizo la determinación conformacional de los mismos y la relación de los mapas del potencial electrostático molecular y momentos dipolares con la toxicidad [41]-[43].

#### **Proteínas Circulares o Ciclóti-dos.**

Se conocen también ciclopéptidos que poseen de 14 a 70 aminoácidos [78]. Hay antibióticos de origen bacteriano, defensinas de mamíferos como RTD-1, así como un inhibidor de tripsina SFTI-I de semillas de girasol con una secuencia y conformación similares a los inhibidores de Bowman-Birk que son inhibidores de serínproteasas de semillas de Fabaceae y otras, que están involucrados en los mecanismos de defensa de las plantas y también tienen potencial como agentes quimiopreventivos del cáncer [79].

#### **Interacción entre Familias de Compuestos**

La Ecología Química es una rama emergente que se ocupa de las interacciones biológicas mediadas por compuestos orgánicos. Por lo tanto, se estudia la producción y la caracterización química de compuestos de señalización, sus mecanismos de emisión y transmisión, su detección en organismos receptores, la transducción de estas señales y las respuestas conductuales o de desarrollo que provocan, mediadas por agentes neuroendocrinos. Esto sucede en distinta clase de organismos que incluyen plantas, insectos, animales y el hombre. Uno de los grandes precursores ha sido Jerrold Meinwald, quien fuera un Químico Orgánico dedicado a Mecanismos y Síntesis Orgánica, que luego se dedicó a la Química de Productos Naturales que extendió a la Ecología Química [80]. Dado que esta disciplina es amplia, se nutre de los avances en Química Analítica y Sintética, Química de Proteínas, Genética, Neurobiología, Ecología y Evolución; es decir es abarcativa respecto a los campos de las Ciencias Químicas y Biológicas.

Varios de estos aspectos estaban anteriormente integrados con la Química de los Productos Naturales, pero el avance del conocimiento llevó a la diferenciación entre ambas áreas. Las interacciones que trata la Ecología Química son las que

subyacen y generan el entorno biótico en el que vivimos [81].

### **Diversas Bioactividades de los Compuestos en Estudio. Si se Contraponen, Modificar la Estructura para que Prevalzca la Actividad Deseada.**

La actividad antimicrobiana y la inmunosupresora son dianas para la Química Medicinal. En los péptidos antimicrobianos existen actividad hemolítica y actividad antimicrobiana. Por lo tanto, para su uso clínico se deben modificar, mediante la formación de análogos, para disminuir la actividad hemolítica [82]. Las aplicaciones que actualmente se conocen de estos péptidos antimicrobianos se pueden resumir en: a) Antifúngicos (contra *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*); b) antiparasitarios (contra *Malaria*, *Leishmania*, *Trypanosoma*); c) antivirales (contra virus del *Herpes*, virus de la influenza, *HIV*); d) antibacterianos (contra bacterias Gram positivas y negativas. Ejemplo: Indolicidina cíclica. Aplicación Clínica: para el tratamiento de Acné, Candidiasis [43], [82].

### **Estudio de Metabolismo de Productos Naturales *in Vivo*.**

Se realizan estudios metabólicos mediante imágenes en cámara *gamma* y SPECT. De esta manera se estudian: a) Vías metabólicas *in vivo*. Biodistribución; b) pasaje de la Barrera Hemato-Encefálica (BHE). Se

utilizan  $^{99m}\text{Tc}$  ( $t_{1/2}$ : 6 h),  $^{131}\text{I}$  ( $t_{1/2}$ : 7 días), entre otros radio-nucleídos. Se puede ver cuánto tarda en ser eliminado el compuesto en estudio de cada región de interés, como: cerebro, hígado y riñones, estableciendo la cinética del compuesto *in vivo* sin sacrificar animales.

Un ejemplo es el de estudios clínicos y de radiomarcación de biomarcadores de la hipermetilación indólica en alteraciones de la percepción humana [83].

### **Biomarcadores de Neurodegeneración**

Los biomarcadores de enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, se buscan en líquido céfalo-raquídeo, sangre, orina, lágrimas o bien, fluido ocular. Son compuestos de bajo PM, pero también hay proteínas y péptidos que reflejan los diferentes procesos afectados por esta enfermedad. Una de las técnicas utilizadas para su búsqueda y determinación es la espectrometría de masa (84, 85). Se han comparado la enfermedad de Alzheimer con COVID-19 en los aspectos de neuroinflamación, estrés oxidativo y ferroptosis [86].

### **CONCLUSIÓN**

Se ha tratado de mostrar que los Productos Naturales se iniciaron en tiempos remotos en nuestro país, pero como rama de la Química Orgánica tuvieron un mayor desarrollo desde comien-

zos del siglo XX, con el objetivo principal de lograr obtener esqueletos y estructuras novedosas que sirvan de base para el desarrollo de nuevos fármacos alopáticos. El investigador en Química de Productos Naturales sabe que debe hoy encarar investigaciones multidisciplinarias para lograr esclarecer algunos aspectos de los compuestos orgánicos puros obtenidos que lo acerquen a conocer su mecanismo de acción y la posibilidad de aplicación práctica de los mismos.

### **AGRADECIMIENTOS**

A mis maestros, colegas y colaboradores. A.B.P. es Investigadora Superior de CONICET.

### **REFERENCIAS**

- [1] Udías Vallina A. Contribución de los Jesuitas a la Ciencia en los Siglos XVI al XVIII. *Arbor* 2000; 167 (657): 207-228.  
<http://arbor.revistas.csic.es>
- [2] Udías A. S.J. Jesuit Contribution to Science. Cham: Springer, 2014.
- [3] Dear P. Jesuit mathematical science and the reconstitution of experience in the early seventeenth century. *Studies in History and Philosophy of Science* 1987; 18: 133-175.
- [4] Udías A. Observatories of the Society of Jesus, 1814-1998. *Archivum Historicum Societatis Iesu* 2000; 69: 151-178.
- [5] Santos M.S. y Girola R. Historia del Observatorio Nacional

- de Física Cósmica San Miguel, Provincia de Buenos Aires. En: Romero G.E., Cellone S.A., Cora S.A. Historia de la Astronomía Argentina. La Plata: Asociación Argentina de Astronomía, 2009; pp. 47-51.
- [6] de Asúa M. Furlong y la Historia de la Ciencia en Argentina. *Stromata* 2015; 71 (1): 29-40.
- [7] de Asúa M. El Máximo y lo mínimo. La tradición de entomología jesuítica en la Argentina (siglo XX). En: Jesuitas en las Américas. Presencia en el tiempo. Troisi Melean J.C. y Amantino M. (compiladores), Buenos Aires: Teseo Press, 2018.
8. Sequeiros L. Udías Vallina A. Los jesuitas y la Ciencia. Una tradición en la Iglesia. *Pensamiento. Revista de Investigación e Información Filosófica* 2016; 72 (271): 440-442.  
<https://revistas.comillas.edu/index.php/pensamiento/article/view/7006>
- [9] Navarro Brotóns V. Los jesuitas y la renovación científica en la España del siglo XVII. Ediciones Universidad de Salamanca. *Studia Historica: Historia Moderna* 1996; 14: 15-44.
- [10] Lesser R. Los orígenes de la Argentina. Editorial Biblos, 2003.
- [11] Sproviero J. Antecedentes sobre la evolución de la Química Orgánica en el Río de La Plata. *Ciencia e Investigación* 2009; 59 (3): 18-24.
- [12] Sproviero J. Antecedentes sobre la evolución de la Química, en particular de la Química Orgánica en el Río de la Plata. En: Galagovsky L.R. (directora) *La Química en Argentina*. Asociación Química Argentina. Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de Argentina. Capítulo 12, 2011; pp. 77-83.
- [13] Beltrán J.R. Historia del Protomedicato de Buenos Aires. Buenos Aires: El Ateneo, 1937.
- [14] Torres Nicolini A., Quiroga S., Perissinotti L. Tres médicos en el inicio de la Química Argentina. En: Galagovsky L.R. (directora) *La Química en Argentina*. Asociación Química Argentina. Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de Argentina. Capítulo 10, 2011; pp. 65-69.
- [15] Katz M. 11. La Ciencia en la Argentina en los albores del siglo XX. En: Galagovsky L.R. (directora) *La Química en Argentina*. Asociación Química Argentina. Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de Argentina. 2011; pp. 71-76.
- [16] Buchbinder P. Historia de las Universidades Argentinas. Buenos Aires, Editorial Sudamericana, 2005.
- [17] Halperin Donghi L. Manuel Moreno en la Ciencia Argentina. *Ciencia e Investigación* 1967; 23: 305-310.
- [18] SCA. Historia de la Sociedad Científica Argentina. Sociedad Científica Argentina (SCA). <http://cientifica.org.ar/historia-de-la-sociedad-cientifica-argentina/>. Acceso en abril 2022.
- [19] González Leandri R. Breve historia del Departamento Nacional de Higiene. Estado, gobernabilidad y autonomía médica en la segunda mitad del siglo XIX. En: Bohoslavky E. y Soprano G. (comps.), *Un Estado con rostro humano. Funcionarios e instituciones estatales en Argentina (desde 1880 hasta la actualidad)*. Buenos Aires, Prometeo, Universidad de General de Sarmiento, 2010; pp. 59-85.
- [20] Revista Farmacéutica. *Necrológica de Pedro Arata*. *Revista Farmacéutica* 1922; 65 (11): 661-671.
- [21] Herrero Ducloux E. Los estudios químicos en la República Argentina (1810-1910). Buenos Aires, Universidad de Buenos Aires, 1912.
- [22] Herrero Ducloux E. Evolución de las ciencias en la República Argentina. *Las Ciencias Químicas (1872-1922)*. Buenos Aires, Sociedad Científica Argentina, 1923.
- [23] Matharan G. Momentos Constitucionales en el Desarrollo de la Química en la Argentina (1801-1942). *Redes* 2019; 25 (48): 305-331.
- [24] Deulofeu V. La Creación y Evolución de la Carrera del Doctorado en Química. En: 80° Aniversario de la Creación del Doctorado en Química. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires, 1987-1977. Decanato, FCEN, UBA, 1977.

- [25] Herrero Ducloux E. Evolución de las ciencias en la República Argentina. III Las Ciencias Químicas. Buenos Aires: Editorial Coni Hnos, 1924.
- [26] Deulofeu V. Enrique Herrero Ducloux. Institucional. Historia. Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales (ANCEFN). Archivado en febrero de 2014. <https://web.archive.org/web/20140222153557/http://www.ancefn.org.ar/institucional/ducloux.html>. Acceso en abril 2022.
- [27] Comisión de Homenaje. Herrero Ducloux. El Químico. El Pensador. El Maestro. Comisión de Homenaje 1851-1951. Ediciones de Buenos Aires y de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP), 1952.
- [28] Revistas. Congresos. Premios. Asociación Química Argentina. [www.aqa.org.ar](http://www.aqa.org.ar).
- [29] Carrascosa A.V. Enrique Herrero Ducloux. Real Academia de Historia. España. <https://dbe.rah.es/biografias/11956/enrique-herrero-ducloux>. Acceso en abril 2022.
- [30] Universidad Nacional de La Plata, Facultad de Ciencias Exactas, Departamento de Ciencias Biológicas. Historia. <http://www.biol.unlp.edu.ar/historia-exactas.htm>. Enrique Herrero Ducloux. Archivado en octubre de 2009. <https://web.archive.org/web/20091023111611/http://www.biol.unlp.edu.ar/ducloux-h.htm>. Acceso en abril 2022.
- [31] Academia Nacional de Ciencias (Córdoba, Argentina). Enrique Herreo Ducloux. <https://www.anc-argentina.org.ar/es/institucional/academicos/todos-nuestros-academicos/enrique-herrero-ducloux/>. Acceso en abril de 2022.
- [32] Arreguine V. Enrique Herrero Ducloux. Journal of Chemical Education 1944; 21(9): 419.
- [33] Bernaola O. Enrique Gaviola y el Observatorio Astronómico de Córdoba. Su impacto en el desarrollo de la ciencia argentina. Buenos Aires: Saber y Tiempo; 2001.
- [34] Bunge M. Ciencia e ideología en el mundo hispánico. Buenos Aires: Interciencia; 2001.
- [35] de Asúa M. La Argentina y sus científicos. 2011. El Federal. <https://www.elfederal.com.ar/la-argentina-y-sus-cientificos/>
- [36] Comín J.Z. Venancio Deulofeu. Ciencia e Investigación 2009; 59 (3): 16-17.
- [37] Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Celebración del 64 Aniversario de su creación. 5 de febrero de 2022. <https://www.conicet.gov.ar/el-conicet-celebra-su-64-aniversario/>. Acceso en abril 2022.
- [38] Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Investigadores. Institutos de Investigación. Publicaciones Científicas. Premios. [www.conicet.gov.ar](http://www.conicet.gov.ar). Acceso en abril 2022.
- [39] Organización Mundial de la Salud (OMS). Estrategia de la OMS sobre Medicina Tradicional. 2014-2023. OMS, 2013. Impreso en Hong-Kong, China.
- [40] Pomilio A.B. Investigación en Química de Productos Naturales en Argentina: Vinculación con la Bioquímica. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana 2012; 46 (1): 73-82.
- [41] Pomilio A.B., Battista M., Vitale A. Semiempirical AM1 and *ab initio* parameters of the lethal cyclopeptides *alpha*-amanitin and its related thioether, S-sulphoxide, sulphone, and O-methyl derivative. Journal of Molecular Structure –Theochem 2001; 536 (2-3): 243-62.
- [42] Pomilio A.B., Battista M.E., Vitale A.A. Naturally occurring cyclopeptides: Structures and bioactivity. Current Organic Chemistry 2006; 10 (16): 2075-121.
- [43] Pomilio AB, Battista SM, Vitale AA. I. Quantitative structure-activity relationship (QSAR) studies on bioactive cyclopeptides. En: QSPR-QSAR Studies on Desired Properties for Drug Design. Castro E.A., Chief Editor; Kerala, India: Research Signpost. Pandalai S.G., Managing Editor; Chapter 1, 2011; pp. 1-34.



ISBN: 978-81-308-0404-0.

- [44] Pomilio A.B., Bernatené E.A., Vitale A.A. Espectrometría de masas en condiciones ambientales con ionización por desorción con electrospray. [Desorption electrospray ionization ambient mass spectrometry]. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* 2011; 45: 47-79.
- [45] Newman D.J., Cragg G.M. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. *Journal of Natural Products* 2020; 83(3): 770-803.
- [46] Blunt JW, Copp BR, Hu WP, Munro MHG, Northcote PT, Prinsep MR. Marine natural products. *Natural Product Reports* 2008; 25 (1): 35-94.
- [47] Organización Mundial de la Salud (OMS). *Medicina Tradicional – Necesidades Crecientes y Potencial. Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS.* Documento No. 2: pág. 1-6, Mayo de 2002, 1-6, OMS, Ginebra, Suiza.
- [48] Mercader A.G., Pomilio A.B. *Biflavonoids: Occurrence, Structural Features and Bioactivity.* Nova Science Publishers, Inc., New York, 2011. ISBN: 978-1-62100-354-0
- [49] Mercader A.G., Pomilio A.B. Naturally-occurring dimers of flavonoids as anticarcinogens. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry* 2013; 13 (8): 1217-1235.
- [50] Pomilio A.B., Mercader A.G. Natural acylated anthocyanins

- and other related flavonoids: structure elucidation of *Ipomoea cairica* compounds and QSAR studies including multidrug resistance. En: *Studies in Natural Products Chemistry. (Bioactive Natural Products)*, edited by Prof. Attaur-Rahman, published by Elsevier Science Publishers, The Netherlands. Chapter 9, Vol. 55, 2018; 293-322.
- [51] Pomilio A.B., Ciprian Ollivier J.O., Vitale A.A. Función e importancia clínica de la enzima lisil-oxidasa (LOX). *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* 2016; 50 (3): 1-20.
- [52] Pomilio A.B., Ciprian Ollivier J.O., Vitale A.A. Flavoproteínas que actúan como amino-oxidasas: estructura, función e importancia clínica. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* 2013; 47 (2): 279-305.
- [53] Pomilio A.B., Vitale M.G., Ciprian Ollivier J.O., Vitale A.A. *Metiltransferasas en el metabolismo humano. Implicancias clínicas de metiltransferasas de moléculas pequeñas.* *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* 2016; 50 (1): 77-98.
- [54] Pomilio A.B., Mercader A.G. QSAR studies of flavonoids and biflavonoids. Capítulo del libro: "New Developments and Applications of QSAR-QSPR Theory" Editor: Castro E.A.. *Physical Sciences, Editorial Research Signpost, Transworld Research Network.* A. Gayathri, Publication Manager. 2012. ISBN: 978-81-308-0495-8.
- [55] Mercader A.G., Pomilio A.B.

- 2D- and 3D-QSAR studies of flavonoids, biflavones and chalcones: antiviral, antibacterial, antifungal, and antimycobacterial activities. *Anti-Infective Agents (ex Anti-Infective Agents in Medicinal Chemistry)* 2012; 10 (1): 41-54.
- [56] Mercader A.G., Pomilio A.B. (Iso)Flav(an)ones, chalcones, catechins, and theaflavins as anticarcinogens: mechanisms, anti-multidrug resistance and QSAR studies. *Current Medicinal Chemistry* 2012; 19 (25): 4324-4347.
- [57] Lee A., Mercader A.G., Duchowicz P.R., Castro E.A., Pomilio A.B. QSAR study of the DPPH radical scavenging activity of di(hetero)arylamines derivatives of benzo[ $\beta$ ]thiophenes, halophenols and caffeic acid analogues. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* 2012; 116: 33-40.
- [58] Duchowicz P.R., Szewczuk N.A., Pomilio A.B. QSAR studies of the antioxidant activity of anthocyanins. *Journal of Food Science and Technology* 2019; 56 (12): 5518-5530.
- [59] Szewczuk N.A., Duchowicz P.R., Pomilio A.B. QSAR analysis for the inhibition of the mutagenic activity by anthocyanin derivatives. *International Journal of Quantitative Structure-Property Relationships* 2020; 5(4): doi: 10.4018/IJQSPR.20201001.0a1 (14 pages).

- [60] Pomilio A.B., Duchowicz P.R., Giraudo M.A., Castro E.A. Amino acid profiles and quantitative structure-property relationships for malts and beers. *Food Research International* 2010; 43 (4): 965-971.
- [61] Pomilio A.B., Giraudo M.A., Duchowicz P.R., Castro E.A. QSPR Analyses for aminograms in food: Citrus juices and concentrates. *Food Chemistry* 2010; 123 (3): 917-927.
- [62] Duchowicz P.R., Giraudo M.A., Castro E.A., Pomilio A.B. Quantitative Structure-Property Relationship Analyses of Aminograms in Food: Hard Cheeses. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* 2011; 107 (2): 384-390.
- [63] Duchowicz P.R., Giraudo M.A., Castro E.A., Pomilio A.B. Amino acid profiles and quantitative structure-property relationship models as markers for Merlot and Torrontés wines. *Food Chemistry* 2013; 140: 210-216.
- [64] Pomilio A.B., Mercader A.G., Duchowicz P.R.. Quantitative structure-property relationship (QSPR) studies of alcoholic and non-alcoholic beverages, including wines, beers, and citrus juices. En: Volume 3: *The Science of Beverages*. Grumezescu A.M., Holban A.M. (eds.), Chapter 3, Woodhead Publishing, Elsevier Inc., 2019; pp. 65-99. *Emerging Trends and Developments in Beverage Science*. (Multi Volume SET I-XX). ISBN: 978-0-12-815258-4.
- [65] Lobayan R.M., Bentz E.N., Jubert A.H., Pomilio A.B. Structural and electronic properties of Z isomers of (4 $\alpha$ - $\rightarrow$ 6", 2 $\alpha$ - $\rightarrow$ O- $\rightarrow$ 1")-phenylflavans substituted with R=H, OH and OCH<sub>3</sub> calculated in aqueous solution with PCM solvation model. *Journal of Molecular Modeling* 2012; 18 (4): 1667-1676.
- [66] Lobayan R.M., Bentz E.N., Jubert A.H., Pomilio A.B. Charge delocalization in Z-isomers of (4 $\alpha$ - $\rightarrow$ 6", 2 $\alpha$ - $\rightarrow$ O- $\rightarrow$ 1")-phenylflavans with R = H, OH and OCH<sub>3</sub>. Effects on bond dissociation enthalpies and ionization potentials. *Computational Theoretical Chemistry* 2013; 1006: 37-46.
- [67] Bentz E.N., Pomilio A.B., Lobayan R.M. Structure and electronic properties of (+)-catechin: aqueous solvent effects. *Journal of Molecular Modeling* 2014; 20 (2): 2105-2118.
- [68] Bentz E.N., Pomilio A.B., Lobayan R.M. Exploratory conformational study of (+)-catechin. Modeling of the polarizability and electric dipole moment. *Journal of Molecular Modeling* 2014; 20 (12), 2522.
- [69] Bentz E.N., Pomilio A.B., Lobayan R.M. Z-Isomers of (4 $\alpha$ - $\rightarrow$ 6", 2 $\alpha$ - $\rightarrow$ O- $\rightarrow$ 1")-phenylflavan substituted with R' = R = OH. Conformational properties, electronic structure and aqueous solvent effects. *Journal of Molecular Modeling* 2016; 22 (8): 187.
- [70] Bentz E.N., Pomilio A.B., Lobayan R.M. Donor-acceptor interactions as descriptors of the free radical scavenging ability of flavans and catechin. *Computational Theoretical Chemistry* 2017; 1110: 14-24.
- [71] Szewczuk N.A., Duchowicz P.R., Pomilio A.B., Lobayan R.M. Conformational study of the anthocyanidins pelargonidin, cyanidin, and delphinidin. Statistical weight of quinoidal structures, dipole moments, and molecular polarizability. 2022. Submitted.
- [72] Vitale A.A., Bernatene E.A., Vitale M.G., Pomilio A.B. New insights of the Fenton reaction using glycerol as experimental model. Effect of O<sub>2</sub>, inhibition by Mg<sup>2+</sup>, and oxidation state of Fe. *Journal of Physical Chemistry A* 2016; 120 (28): 5435-5445.
- [73] Vitale A.A., Bernatene E.A., Pomilio A.B. Inhibition of Fenton reaction of glucose by alcohols and tetrahydrofuran in catalytic concentrations: calculation of the stability constants of ROH/Fe<sup>2+</sup> complexes. *Current Physical Chemistry* 2022; 12(1): 76-87. doi:10.2174/1877946812666211217152703.
- [74] Pomilio A.B., Battista S.M., Alonso A. Micetismos. Parte 1: Síndromes con período de latencia tardía. Mushroom poisonings. Part 1: late-onset

- syndromes. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* 2018; 52 (4): 459-487.
- [75] Pomilio A.B., Battista S.M., Alonso A. Micetismos. Parte 2: Síndromes con sintomatología demorada y latencia muy larga. Mushroom poisonings. Part 2: delayed-onset syndromes with very long latency time. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* 2019; 53 (1): 79-107.
- [76] Pomilio A.B., Battista S.M., Alonso A. Micetismos. Parte 3: Síndromes tempranos gastro-intestinales. Mushroom poisonings. Part 3: early-onset gastrointestinal syndromes. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* 2019; 53 (2): 217-244.
- [77] Pomilio A.B., Battista S.M., Alonso A. Micetismos. Parte 4: Síndromes tempranos con síntomas complejos. Mushroom poisonings. Part 4: early-onset syndromes with complex symptoms. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* 2019; 53 (3): 361-396.
- [78] Craik D.J., Mylne J.S., Daly N.L. Cyclotides: macrocyclic peptides with applications in drug design and agriculture. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2010; 67 (1): 9-16.
- [79] Daly N.L., Chen Y.-K., Foley F.M., Bansal P.S., Bharathi R., Clark R.J., et al. The absolute structural requirement for a proline in the P3'-position of Bowman-Birk protease inhibitors is surmounted in the minimized SFTI-1 scaffold. *Journal of Biological Chemistry* 2006; 281 (33): 23668-23675.
- [80] Meinwald J. Personal reflections on receiving the Roger Adams Award in Organic Chemistry. *Journal of Organic Chemistry* 2005; 70 (13): 4903-4909.
- [81] Meinwald J., Eisner T. Chemical ecology in retrospect and prospect. *Proceedings of the National Academy of Science U.S.A.* 2008; 105(12): 4539-4540.
- [82] Pomilio A.B., Battista S.M., Vitale A.A. Antimicrobial and immunosuppressive activities of cyclopeptides as targets for medicinal chemistry. En: *Chemometrics Applications and Research: QSAR in Medicinal Chemistry*. Mercader A.G., Duchowicz P.R., Sivakumar P.M. (eds), Chapter 8, 2016; pp. 253-297. Apple Academic Press. ISBN: 978-1-77188-113-5
- [83] Vitale A.A., Pomilio A.B., Cañellas C.O., Vitale M.G., Putz E.M., Ciprian-Ollivier J.O. *In vivo* long-term kinetics of radiolabeled *N,N*-dimethyltryptamine and tryptamine. *Journal of Nuclear Medicine* 2011; 52(6): 970-977.
- [84] Pomilio A.B., Vitale A.A., Lazarowski A.J. Neuroproteomics chip-based mass spectrometry and other techniques for Alzheimer's disease biomarkers – Update. *Current Pharmaceutical Design*, 2022; 28(14), 1124-1151. doi: 10.2174/1381612828666220413094918
- [85] Pomilio A.B., Vitale A.A., Lazarowski A.J. Uncommon noninvasive biomarkers for the evaluation and monitoring of the etiopathogenesis of Alzheimer's disease. *Current Pharmaceutical Design* 2022; 28(14), 1152-1169., doi: 10.2174/138161282866622041301929.
- [86] Pomilio A.B., Vitale A.A., Lazarowski A.J. COVID-19 and Alzheimer's disease: neuroinflammation, oxidative stress, ferroptosis, and mechanisms involved. *Current Medicinal Chemistry*. Aceptado





- ❖ Enseñanza de temas de Química: estrategias didácticas y metodológicas en diferentes áreas.
- ❖ Contribución de la Química al Desarrollo Sostenible
- ❖ Educación en Química mediada por tecnologías
- ❖ Educación en Química en contexto y en interdisciplina (CTSA, STEAM, ApS)
- ❖ Perspectiva de género, diversidad y educación inclusiva en la enseñanza de la Química
- ❖ Estrategias de articulación de saberes químicos entre niveles educativos
- ❖ Evaluación de saberes químicos
- ❖ Formación del profesorado de Química
- ❖ Historia y epistemología de la Química y de su enseñanza
- ❖ Resultados de proyectos de investigación educativa y de extensión en Química