



Ministerio de Ciencia,
Tecnología e Innovación
Argentina



Sistemas Nacionales

PLAN ESTRATÉGICO PARA LA ESPECTROMETRÍA DE MASAS EN LA REPÚBLICA ARGENTINA

PLAN ESTRATÉGICO 2022-2027



Sistemas Nacionales
Espectrometría de Masas

FEBRERO 2022

AUTORIDADES

Ministro de Ciencia, Tecnología e Innovación

Daniel Fernando Filmus

Secretario de Articulación Científico-Tecnológica

Juan Pablo Paz

Subsecretario de Coordinación Institucional

Pablo Nuñez

Directora Nacional de Planificación de Recursos Físicos

Julieta Cortina

COLABORADORES

Carolina Pérez

Francisco Monterubbianesi

Gabriela Gorjón

Nicolás Wolcöff

Sabrina Fischberg

Sandra Vovk

Silvana Beltrán

Stella Maris Nigro

RESUMEN EJECUTIVO

Al igual que otros sistemas nacionales de grandes equipos, el sistema nacional de espectrometría de masas (SNEM) cubre una gran variedad de equipos y técnicas asociadas, distribuidos en todo el país, con distintos niveles de actualización, obsolescencia, etc. Este plan estratégico se elaboró a partir de un análisis técnico-científico realizado por los miembros del consejo asesor, divididos según las distintas especialidades que abarca la técnica. Cada especialidad tomó como información de base la actual disponibilidad de equipos en el país, su nivel de obsolescencia, la cantidad de RRHH capacitados que los operan, sus colaboraciones con otros centros de I+D, entidades públicas y privadas, etc. Por otro lado, se procedió a relevar nuevas técnicas y equipos en uso actualmente en el mundo (estado actual del arte para cada especialidad), incluyendo la aparición de nuevas especialidades basadas en espectrometría de masas (MS), aún cuando estas todavía no estén firmemente establecidas en el país (visión prospectiva del SNEM). Luego se procedió con la sistematización de toda esta información, su recopilación en un único documento que refleje el estado actual del SNEM, sus necesidades, sus prioridades, con lo cual se llegó a la formulación del presente Plan Estratégico plurianual (2022- 2024), que contempla aspectos que van desde la necesidad de renovación de equipos obsoletos, adquisición de equipos que brinden tecnología de punta en MS, distribución de equipos en función de necesidades científicas y de crecimiento de centros que todavía hacen poco uso de la técnica, terminando con una fuerte sugerencia sobre la necesidad de formar RRHH altamente capacitados para abarcar la amplia variedad de especialidades donde se utiliza MS en la actualidad.

En general se observó un importante grado de obsolescencia de equipos, con muchos de ellos fuera de servicio, otros sin atención técnica por sus fabricantes, otros discontinuados y al borde de la extinción del servicio técnico, etc. Por ello, este plan estratégico sugiere utilizar aproximadamente un **25% de los recursos para renovar equipos** que están en esta situación. Otro aspecto importante que se observó fue la falta de actualización tecnológica de la mayor parte de los centros que forman parte del SNEM, también consecuencia de la utilización de equipos ya obsoletos, que no permiten realizar muchas de las modernas técnicas que permite la espectrometría de masas, incluyendo aplicaciones bio-médicas (incluyendo algunas técnicas de diagnóstico), en alimentos (incluyendo detección de fraudes, certificación de origen, calidad nutricional, funcionalidad, etc.), forenses (distintos peritajes, drogas de abuso, toxicología forense, etc.), geológicas (minería, hidrología superficial y subterránea, etc.), biológicas (incluyendo biotecnología, fisiología, bioquímica, etc.), ambientales (contaminación, remediación, impacto ambiental en biota y humanos, impacto de procesos productivos y urbanísticos sobre el ambiente, etc.). A todas estas áreas de demanda se suman las ya tradicionales aplicaciones en investigación básica (descubrimiento de nuevos productos, estudio de los procesos físicos, químicos y biológicos que rigen la vida, nanotecnología, materiales, etc.). Por lo tanto, este plan estratégico propone utilizar aproximadamente un **55% de los recursos para equipos de última generación con el fin de**

actualizar las prestaciones actuales, poniéndolas al nivel que hoy se usa en el resto del mundo. Finalmente, se propone utilizar aproximadamente un **20% de los recursos destinados a la compra de equipos para fomentar el uso de esta técnica** en lugares donde todavía no se está haciendo, o para mejorar prestaciones en lugares donde se hace un uso muy básico de la misma.

Un aspecto que no pasó desapercibido en la elaboración de este plan estratégico fue la necesidad de contar con RRHH altamente calificados para poder llevar a cabo satisfactoriamente las distintas técnicas asociadas. Para esto se propone un plan de cursos teórico-prácticos muy ambicioso, tendiente a asegurar la formación de los profesionales necesario para hacer un uso correcto del equipamiento a adquirir en todo el país.

Un aspecto también importante de este plan estratégico lo constituye la previsión de compra de equipamiento accesorio, adicional a los equipos de base (actuales o a adquirir en el futuro). Este equipamiento en general se dedica a mejorar las prestaciones del equipo de base, a aumentar sus posibilidades, expandiendo el uso de la técnica hacia nuevas fronteras, impulsando el apoyo al crecimiento social y productivo del país desde el SNEM.

CONSEJO ASESOR

El Consejo Asesor es el órgano inmediato de representación, discusión y coordinación de las actividades, proyectos y programas del Sistema Nacional de Espectrometría de Masas (SNEM), así como de asesoramiento al Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación (MINCYT) y al Consejo Interinstitucional de Ciencia y Tecnología (CICYT) sobre políticas destinadas a la mejora permanente del funcionamiento del sistema.

Los integrantes del Consejo Asesor son representantes de los organismos del CICYT con injerencia y/o expertos en la materia, designados por el MINCYT.

COORDINADORES

- Rosa ERRA-BALSELLS – CONSEJO INTERUNIVERSITARIO NACIONAL (CIN)
- Daniel A. WUNDERLIN – CONSEJO INTERUNIVERSITARIO NACIONAL (CIN)

INTEGRANTES

- Estela Soledad CERUTTI – CONSEJO INTERUNIVERSITARIO NACIONAL (CIN)
- Guillermo R. LABADIE – CONSEJO INTERUNIVERSITARIO NACIONAL (CIN)
- Javier BRECCIA – CONSEJO INTERUNIVERSITARIO NACIONAL (CIN)
- Jorge COLMAN LERNER – CONSEJO INTERUNIVERSITARIO NACIONAL (CIN)
- María Rosa REPETTI – CONSEJO INTERUNIVERSITARIO NACIONAL (CIN)
- Mario ARENA – CONSEJO INTERUNIVERSITARIO NACIONAL (CIN)
- Pablo D. GONZALEZ – CONSEJO INTERUNIVERSITARIO NACIONAL (CIN)
- Patricia Luna PIZARRO – CONSEJO INTERUNIVERSITARIO NACIONAL (CIN)
- Patricia SCIPIONI – CONSEJO INTERUNIVERSITARIO NACIONAL (CIN)
- Rosana ROMANO – CONSEJO INTERUNIVERSITARIO NACIONAL (CIN)
- Adriana ZÚÑIGA – CONSEJO INTERUNIVERSITARIO NACIONAL (CIN)
- Eduardo GAUTIER – COMISIÓN NACIONAL DE ENERGÍA ATÓMICA (CNEA)
- Antonio D. UTTARO – CONSEJO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS Y TÉCNICAS (CONICET)
- Gabriela CABRERA – CONSEJO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS Y TÉCNICAS (CONICET)
- Ethel COSCARELLO – CONSEJO DE RECTORES DE UNIVERSIDADES PRIVADAS (CRUP)
- Nicolás SPEGAZZINI – CONSEJO DE RECTORES DE UNIVERSIDADES PRIVADAS (CRUP)
- Mario CARIGNAN – INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO PESQUERO (INIDEP)
- Nora MONTOYA – INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO PESQUERO (INIDEP)
- Diego CRISTOS – INSTITUTO NACIONAL DE TECNOLOGÍA AGROPECUARIA (INTA)

- Livia NEGRI – INSTITUTO NACIONAL DE TECNOLOGÍA AGROPECUARIA (INTA)
- Fernando RACO – INSTITUTO NACIONAL DE TECNOLOGÍA INDUSTRIAL (INTI)
- Patricia GATTI – INSTITUTO NACIONAL DE TECNOLOGÍA INDUSTRIAL (INTI)
- Fernando REINA – MINISTERIO DE DEFENSA
- Javier BOCCHIO – MINISTERIO DE DEFENSA
- F. Andrés LOPEZ – SERVICIO GEOLÓGICO MINERO (SEGEMAR)
- Liliana GONZALEZ – SERVICIO GEOLÓGICO MINERO (SEGEMAR)

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN EJECUTIVO	3
CONSEJO ASESOR	5
GRÁFICOS E IMÁGENES	8
ACRÓNIMOS, SIGLAS Y ABREVIATURAS.....	9
i. INTRODUCCIÓN	13
ii. DIAGNÓSTICO	14
III. RECOMENDACIONES	34
ANEXO I	36
Propuesta de adquisición/recambio de equipos de Espectrometría de Masas	36
Propuesta de formación de RRHH EN ESPECTROMETRÍA DE MASAS	39
Propuesta de adquisiciones complementarias/Mejoras DE equipos MS.....	40

GRÁFICOS E IMÁGENES

1 Equipos GC-MS adheridos a SNEM (antigüedad promedio 15 años).	17
2 Equipos ICP-MS adheridos a SNEM (antigüedad promedio 12 años).....	18
3 Equipos LC-MS adheridos a SNEM (antigüedad promedio 11 años).	19
4 Distribución de los equipos adheridos al SNEM, por técnica.	20

ACRÓNIMOS, SIGLAS Y ABREVIATURAS

AMS: del inglés Accelerator Mass Spectrometry

BID: Banco Interamericano de Desarrollo

CEQUIBIEM: Centro de Estudios Químicos y Biológicos por Espectrometría de Masas

CIN: Consejo Universidades Nacionales

CNEA: Comisión Nacional de Energía Atómica

CONICET: Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas

DART: del inglés Direct Analysis at Real Time (método de ionización)

DESI: del inglés Desorption Electrospray Ionization (método de ionización)

EC: Electroforesis Capilar (técnica analítica separativa)

ESI: del inglés Electro Spray Ionization (método de ionización)

ESI-IM-MS: del inglés Electro Spray Ionization-Ion Mobility-Mass Spectrometry

FCEN: Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires.

FT-ICR: del inglés Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance (analizador)

FIIR: del inglés Fourier Transform Infrared (técnica analítica)

GC: del inglés Gas Chromatography (técnica analítica separativa)

GC-IMS: Cromatografía gaseosa acoplada a un espectrómetro de masas, que cuenta con el accesorio para hacer Ion Mobility mass spectrometry.

GC-MS: GC acoplada a Mass Spectrometry

Glicómica: análisis de hidratos de carbono por MS

HPLC: del inglés High Performance Liquid Chromatography (escala mL- μ L) (técnica analítica separativa)

IANIGLIA: Instituto Argentino de Nivología, Glaciología y Ciencias Ambientales

IBR: Instituto de Biología de Rosario

ICP: del inglés Inductively Coupled Plasma (método de ionización)

ICP-MS: ICP acoplado a Mass Spectrometry

IM: del inglés Ion Mobility (accesorio para distinción de moléculas de igual peso molecular por análisis estructural 3D)

INDyA: Instituto Nacional de Datación y Arqueometría

INGEIS: Instituto Nacional de Geocronología y Geología Isotópica

INIDEP: Instituto Nacional de Desarrollo Pesquero

INTA: Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria

INTI: Instituto Nacional de Tecnología Industrial

INV: Instituto Nacional de Vitivinicultura

IMMS: del inglés Ion Mobility Mass Spectrometry

IRMPD: del inglés Infra Red Multiple Photon Dissociation (técnica de fragmentación)

IRMS: del inglés Isotopic Ratio Mass Spectrometry

LC: del inglés Liquid Chromatography (técnica analítica separativa)

LC-MS: LC acoplada a Mass Spectrometry

Lipidómica: análisis de lípidos por MS

LT: del inglés Lineal Trap, analizador

LT-Orbitrap: dos analizadores en tándem, Lineal Trap y Orbitrap

MALDI: del inglés Ultraviolet Matrix- Assisted Laser Desorption-Ionization (método de ionización)

MALDI-MS: MALDI Mass Spectrometry

MALDI-TOF: espectrómetro de masa MALDI con analizador TOF.

MALDI-TOF/TOF: espectrómetro de masa MALDI con dos analizadores TOF en tándem.

Metabolómica: análisis de metabolitos por MS

MINCyT: Ministerio Nacional de Ciencia y Tecnología

MS: del inglés Mass Spectrometry

MS/MS: del inglés, indica posibilidad instrumental para fragmentación de moléculas

MSⁿ: ej., n=2, sinónimo de MS/MS

MSI: del inglés Mass Spectrometry Imaging

nanoHPLC: High Performance Liquid Chromatography (escala nanoL) (técnica analítica separativa)

NEA: Noreste Argentino

NOA: Noroeste Argentino

Ómica: del griego Omics. En forma extendida se usa actualmente como sufijo combinada con el nombre de familias de sustancias para indicar su análisis estructural por MS (ej. de ómicas: proteómica, glicómica, lipidómica, petrolómica, foodómica, etc.) u otra técnica analítica.

OPO/OPA; del inglés Optical Parametric Oscillator/Optical Parametric Amplifier (accesorio en IRMPD; opera de 2300 to 4000 cm^{-1})

OrbiTrap: del inglés Orbit Trapping (analizador)

PE: Plan Estratégico

PESI: del inglés Probe Electrospray Ionization (método de ionización)

PMÉs: Programas de Modernización de Equipamiento

PPLs: Proyectos de Plataformas Tecnológicas

Proteómica: análisis de proteínas por MS

Q: del inglés Cuadrupol (analizador)

Q-TOF: del inglés Cuadrupol en tándem a TOF (analizador)

QQQ: dos analizadores Q en tándem con una celda CID intercalada entre ambos, con un Q a su salida (indicada por la Q intermedia)

Q-Orbitrap: dos analizadores, Q y Orbitrap en tándem.

RMN: Resonancia Magnética Nuclear (técnica analítica)

REMPI: del inglés Resonance-Enhanced Multi Photon Ionization (método de ionización y fragmentación)

SAEM: Sociedad Argentina de Espectrometría de Masas

SEGEMAR: Servicio Geológico Minero Argentino

ESI: del inglés Electro Spray Ionization (método de ionización)

SNEM: Sistema Nacional de Espectrometría de Masas

SPME: del inglés Solid-Phase Extraction Membrane

SIMS: del inglés, Secondary Ions Mass Spectrometry (método de ionización)

TIMS: del inglés Thermal Ionization Mass Spectrometry

TOF: del inglés Time of Flight (analizador)

TOF-SIMS: analizador TOF acoplado a la cámara de ionización SIMS

UBA: Universidad de Buenos Aires

UNC: Universidad Nacional del Córdoba

UNL: Universidad Nacional del Litoral

UNR: Universidad Nacional de Rosario

I. INTRODUCCIÓN

La espectrometría de masas, MS (del inglés Mass Spectrometry) es la técnica analítica que permite obtener como información sobre el peso molecular, o el peso atómico, de un analito. Para el caso de moléculas orgánicas MS permite también obtener su patrón de fragmentación (MS^n), brindando información sobre su estructura química. En el caso de átomos, MS permite identificar los patrones isotópicos para un dado elemento (o conjunto de elementos) bajo estudio.

MS se basa en el estudio del comportamiento de los analitos ionizados (ya sea bajo vacío o a presión atmosférica), bajo la acción de campos eléctricos y/o magnéticos, aplicación de coadyuvantes que facilitan la ionización, etc. Por lo tanto el paso clave es la generación de los iones moleculares/ atómicos mediante procesos que no alteren ni el peso ni la estructura primaria de dicho analito. Los iones moleculares pueden generarse en estado gaseoso, o en un medio líquido que luego se evapora dejando iones en estado gaseoso. Cualquiera que sea la forma de producir los iones, estos son luego sometidos a distintos procesos que pueden producir su separación bajo un campo magnético, su fragmentación (en el caso de iones moleculares), y su detección final.

En condiciones normales de presión y temperatura los diversos materiales orgánicos o inorgánicos, pueden ser sólidos, líquidos o gaseosos. Por lo tanto la tecnología para volatilizarlos / ionizarlos es diferente según el caso, sumándose a esta complejidad que los materiales sólidos pueden ser a su vez termoestables o termolábiles, puede tratarse de átomos, moléculas pequeñas, moléculas de gran porte, macromoléculas naturales o sintéticas, con comportamientos peculiares en cada caso que deben tenerse en cuenta cuando se va a estudiar algo por MS.

Esta diversidad explica una de las características de esta técnica analítica, que es la variedad de equipos comerciales existentes en el mercado, genéricamente agrupados como espectrómetros de masas, que se adaptan a las características especiales de los distintos tipos de muestras antes señalados. Es así que algunos equipos MS son adecuados para la volatilización-ionización confiable y reproducible de ciertas familias de materiales moleculares y no lo son para otras. Esto también explica por qué no existe un equipo único, multipropósito, apto para todo tipo de análisis que, independientemente del costo, reemplazaría a todas las demás propuestas comerciales.

Por esta razón, en el mercado se ofrecen equipos aptos para el análisis de cada familia de analitos, que generalmente permiten acceder a una de las múltiples opciones analíticas antes mencionadas, siendo pocos los equipos que permiten cierto grado de diversidad en su uso.

Para sumar complejidad a este panorama, debemos mencionar que cada variedad instrumental en MS es ofrecida con diferente grado de sensibilidad, exactitud y resolución. Por lo que un equipo con poca sensibilidad puede ser útil para controles rutinarios en empresas o laboratorios, donde la cantidad de muestra no es un problema, mientras que, para el análisis de contaminantes ambientales, tóxicos o adulterantes en alimentos, biomoléculas particulares en fluidos biológicos, elementos traza en muestras geológicas o paleontológicas, etc. se van a requerir equipos de alta sensibilidad, resolución, precisión, etc.; todo esto de la mano de un mayor costo del equipo más sensible con relación al equipo base.

Finalmente, cabe remarcar que el acelerado avance tecnológico en estos equipos hace que su vida útil sea de alrededor de 5 a 10 años, transcurridos los cuales las empresas generalmente discontinúan los modelos, actualizan su software, hardware y firmware, dejando de proveer no solo asistencia técnica, insumos y repuestos específicos, pasando a ofrecer nuevas alternativas mejoradas con relación al equipo inicial. La edad promedio actual del conjunto de equipos adheridos a SNEM es de 14 años, lo que señala la clara obsolescencia tecnológica que enfrenta el país para esta técnica.

II. DIAGNÓSTICO

1. LA ESPECTROMETRÍA DE MASAS EN EL PAÍS

La técnica denominada MS incluye una amplia variedad de arreglos tecnológicos posibles (equipos comerciales en su mayoría, y aún algunos de diseño experimental), optimizados para cubrir las aplicaciones analíticas demandadas en las más diversas disciplinas científicas y técnicas, que van desde el estudio de nuevas moléculas orgánicas o bioorgánicas, hasta el análisis de suelos, minerales, atmósfera, hidrósfera, biósfera, petróleo y otros materiales fósiles, muestras antropológicas, materiales sintéticos y naturales, polímeros y biopolímeros (naturales y sintéticos), nanopartículas, alimentos, contaminantes, forenses, etc.

El desarrollo de la espectrometría de masas en Argentina comenzó en la década de los 60's y ha continuado hasta la actualidad, aunque con intermitencias asociadas a las variaciones presupuestarias disponibles para la compra de equipos, cuyos costos actuales oscilan entre 60.000 a varios millones de dólares para los equipos más sofisticados.

Los Programas de Modernización de Equipamiento (PMEs), Proyectos de Plataformas Tecnológicas (PPLs) lanzados por MINCyT con fondos del Banco Interamericano de Desarrollo (BID), y otros programas financiados por organismos estatales (INTI, INTA, CONEA, etc.), sumado a algunos esfuerzos de las Universidades Nacionales, permitieron un crecimiento cualitativo y cuantitativo de la MS en el país, permitiendo la adquisición de nuevo equipamiento de envergadura, acorde al moderno estado del arte de la técnica en el ámbito mundial, aunque ninguno con tecnología de alta complejidad. Así, puede decirse que Argentina tiene accesible solo una parte de la moderna tecnología disponible, aun cuando la cantidad relativa de equipos de última generación es todavía insuficiente, mientras que la mayoría de los equipos registrados hasta ahora en el SNEM muestran un avanzado estado de obsolescencia tecnológica (muchos equipos fueron adquiridos entre 2003 y 2008, es decir han sobrepasado el tiempo de obsolescencia antes señalado).

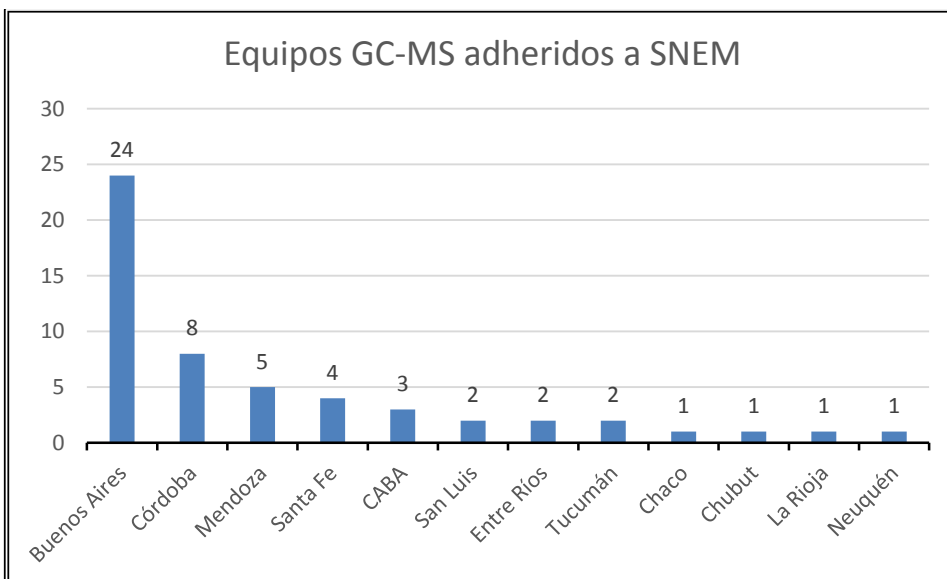
A pesar de los elevados costos operativos y de mantenimiento de esta técnica, se ha logrado establecer, a través del SNEM, una base operativa que teóricamente podría cubrir un 30-40% de las necesidades de análisis de MS del país. Este bajo porcentaje se debe, simultáneamente, al grado de obsolescencia señalado, sumado a la creciente demanda de uso de MS por parte de áreas históricamente no demandantes, dentro de las cuales podemos mencionar las biociencias (biomédicas, veterinarias, producción agropecuaria en general) en sus aspectos de investigación básica y tecnológicas, las nanociencias, las ciencias forenses, sociales (antropología y otras), seguridad alimentaria (tóxicos, toxinas, adulterantes, aditivos, etc.). De modo que, para cubrir satisfactoriamente un 60-70% de la demanda, aún restan saltos cuali-cuantitativos importantes, incorporando más y mejores equipos, renovando los obsoletos y, especialmente, aumentando la cantidad de especialistas en el área para cubrir la demanda existente para esas nuevas demandas analíticas, sin descuidar las actuales.

2. IMPACTO DEL SNEM EN LA ARTICULACIÓN DE LAS INSTITUCIONES

El Sistema Nacional de Espectrometría de masas (SNEM), creado por iniciativa del MINCyT en el año 2012, ha permitido agrupar en un único foro de discusión a la mayoría de las instituciones oficiales que utilizan equipos de MS para diversos fines (investigación, desarrollo, servicios, análisis regulatorios, control de materiales, etc.). En el Consejo Directivo del SNEM están representados el CONICET, Universidades Nacionales (CIN), INTA, INTI, SEGEMAR, CNEA, INIDEP y el mismo Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva. Esto ha permitido una articulación horizontal entre todos los participantes, que ha redundado en una muy positiva sinergia de ideas, estrechando vínculos de cooperación inter-institucional e inter-personal. Incluso, muchos de los participantes en el SNEM han dado origen a la creación de la Sociedad Argentina de Espectrometría de Masas (SAEM), a través de la cual se pueden canalizar mayores interacciones, realización de congresos, cursos, etc., promoviendo un mayor crecimiento de la MS y sus diversas aplicaciones en el país.

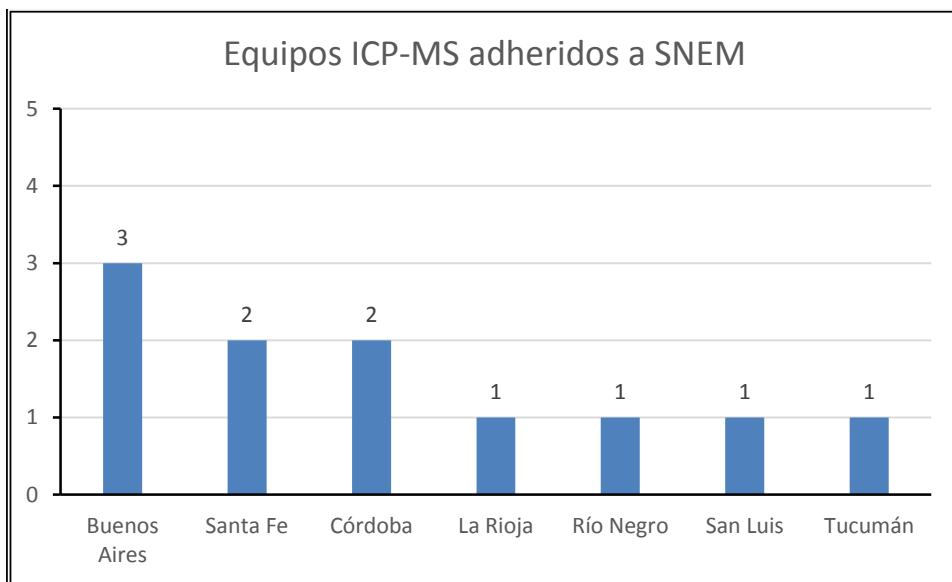
3. ANÁLISIS GLOBAL DE LO OCURRIDO EN EL TIEMPO

La MS se inició en el país con la compra de equipos de introducción directa de muestras que, en general, se dedicaron a la determinación del peso molecular y la estructura de compuestos volátiles/ semi-volátiles y termoestables en química orgánica, para análisis isotópico y para determinar impurezas inorgánicas en muestras sólidas. Inmediatamente le siguió la compra de equipos de cromatografía gaseosa (GC) acoplados a espectrómetros de masas (GC-MS) que, en la actualidad, constituyen la mayoría de los equipos disponibles en el país, con una razonable distribución geográfica e institucional. Un equipo GC-MS permite introducir mezclas de compuestos termoestables y volátiles (o semi-volátiles), separar los componentes de esa mezcla, y analizar c/u de ellos por MS (bajo sus distintas variantes). Los equipos de GC-MS han ido cambiando sus prestaciones, hasta llegar a los actuales equipos que son más sensibles y robustos en su operación con relación a los originales (casi 40 años atrás). En la siguiente figura se muestra la distribución de 54 equipos GC-MS adheridos a SNEM por provincia.



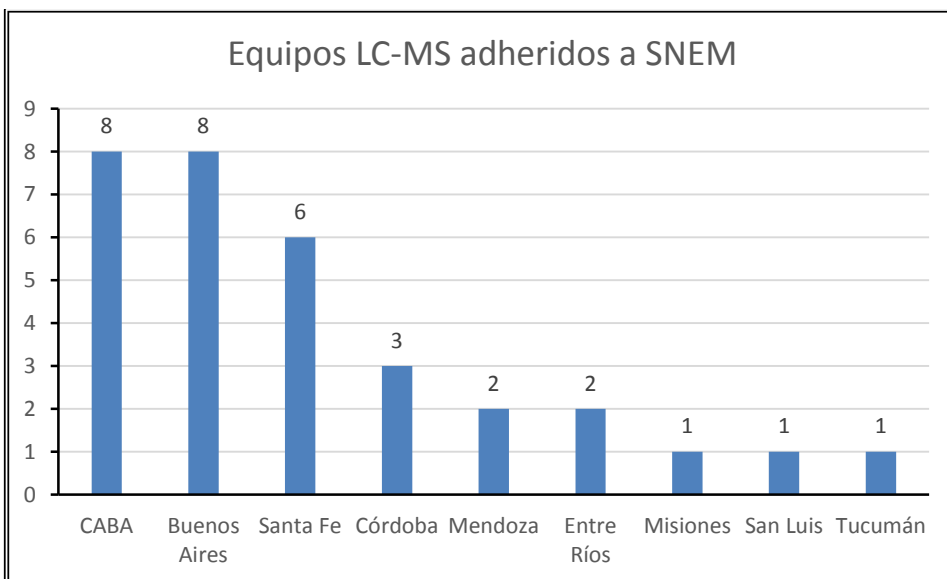
1 Equipos GC-MS adheridos a SNEM (antigüedad promedio 15 años).

Con el transcurso del tiempo, los equipos de MS fueron creciendo en prestaciones, sumándose equipos de plasma inductivo (ICP) acoplados a espectrómetros de masas (ICP-MS), cuyo principal uso estuvo inicialmente asociado a la minería, extendiéndose luego al análisis de metales y metaloides en matrices ambientales, alimentos, biológicas, etc. También se incorporó un equipo de ionización térmica acoplado a espectrometría de masas (TIMS), que funciona en la Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA), permitiendo el análisis de relaciones isotópicas de diversos elementos químicos. En esta misma línea, el INGEIS (CONICET/UBA) incorporó instrumental para el estudio de relación isotópica de isótopos estables (IRMS), con los cuales se puede determinar la relación de los isótopos estables en distintos elementos volátiles (hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre). Al comienzo, los equipos IRMS fueron utilizados en geocronología (datación geológica), pero luego su aplicación se extendió al análisis de alimentos, muestras antropológicas, biológicas, forenses, etc. En la siguiente figura se muestran los 11 equipos ICP-MS adheridos al SNEM distribuidos por provincia.



2 Equipos ICP-MS adheridos a SNEM (antigüedad promedio 12 años).

Posteriormente, y gracias al desarrollo de fuentes de ionización a presión atmosférica, se pudo acoplar la MS a equipos de cromatografía líquida (LC-MS), lo cual permitió expandir el campo de acción previamente establecido por GC-MS a moléculas polares en general y, particularmente, a compuestos termolábiles, biomoléculas pequeñas (aminoácidos, vitaminas, etc.) y macromoléculas de origen sintético (polímeros) o biológico (proteínas, péptidos, etc.). El advenimiento de LC-MS ha permitido la expansión de la MS a disciplinas como bioquímica y biología, donde actualmente son muy valoradas en estudios proteómicos, metabolómicos, etc. Esta técnica también tuvo amplia repercusión en estudios sobre contaminación ambiental y forense, sumado al tradicional uso para evaluación de moléculas pequeñas (química orgánica), a lo cual se suman fármacos, toxinas, etc. En la siguiente figura se muestran los 32 equipos LC-MS adheridos al SNEM distribuidos por provincia.

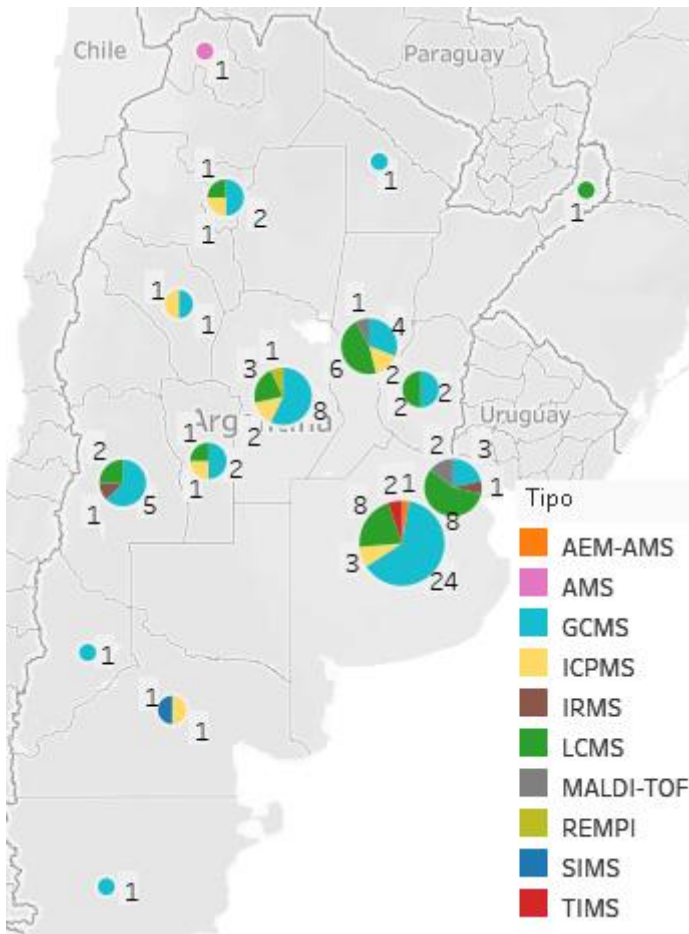


3 Equipos LC-MS adheridos a SNEM (antigüedad promedio 11 años).

Un caso particular de la MS lo constituyen los equipos que utilizan ionización inducida por aplicación de láser ultravioleta (MALDI), técnica de gran utilidad en diversas áreas como proteómica, glicómica, y, especialmente, en estudios de macromoléculas termo-sensibles no polares, o formando parte de mezclas complejas, ya sean de origen sintético o biológico (macromoléculas, polímeros y biopolímeros; componentes y exudados de virus, bacterias, diatomeas, hongos, etc.), incluyendo nanomateriales, que pueden caracterizarse mediante perfiles, huellas dactilares e imágenes, en especial cuando MALDI se acopla a analizadores de tiempo de vuelo (TOF, del inglés Time of Flight), los que permiten obtener MS de alta resolución.

Existen equipos MALDI-TOF de baja resolución con posibilidades analíticas muy limitadas, pero de uso extendido para caracterización de virus y bacterias (entre otros).

En el siguiente cuadro se muestran los equipos adheridos a SNEM discriminados por tipo de técnica:



4 Distribución de los equipos adheridos al SNEM, por técnica.

De la comparación entre las distintas técnicas anteriormente descritas, puede apreciarse el dominio de GC-MS, tanto por su versatilidad y facilidad de uso, como por la antigüedad de la técnica en relación a otras. LC-MS le sigue en cantidad, a pesar de ser una de las últimas técnicas desarrolladas. Esto se debería a la gran versatilidad y sensibilidad que se alcanza con estos equipos, y hubiese sido esperable que al día de hoy superasen en número a los CG-MS, aunque esto seguramente no se dio en Argentina por el mayor costo que tienen los equipos LC-MS con relación a los GC-MS, incluyendo el mayor costo de instalación y operación. ICP-MS es actualmente una técnica de referencia para todo lo que sea análisis de elementos (metales y metaloides), mientras que el resto de las técnicas tiene menos cantidad de equipos adheridos. En los gráficos no se muestran equipos IRMS, dado que aún está en trámite su adhesión a SNEM, pero

existen varios en instituciones oficiales como INGEIS (CONICET/UBA), Instituto Nacional de Vitivinicultura (INV), CNEA (2 en trámite de instalación y adhesión a SNEM), UNC (1 en trámite de instalación y adhesión a SNEM).

4. ESTUDIO DE LA SITUACIÓN DE CADA GRUPO DE TÉCNICAS, ACORDES AL MODERNO ESTADO DEL ARTE, QUE REQUIEREN EL USO DE MS EN EL PAÍS

4.1. PROTEÓMICA

En la actualidad existen dos centros adheridos al SNEM que se dedican al análisis específico de proteínas (CEQUIBIEM: FCEN-UBA; IBR: CONICET-UNR). El primero data del año 2004 con inicio de oferta de servicios tecnológicos especializados en 2007, inicialmente con el equipo MALDI-TOF/TOF y una posterior incorporación del equipo con cámara de ionización electro-spray (ESI) nano-HPLC-MS/MS (OrbiTrap), ambos de alta resolución, con capacidad para realizar análisis proteómicos bottom-up y top-down. CEQUIBIEM cuenta en la actualidad con personal altamente entrenado y con mucha experiencia en proteómica. El segundo centro (IBR), cuenta con un equipo nano-HPLC-MS/MS (OrbiTrap) de reciente adquisición, está en la etapa de experimentación y formación de sus propios recursos humanos, contando con el aporte de experiencia acumulada por los miembros del CEQUIBIEM.

Al día de hoy, el equipo MALDI-TOF/TOF de CEQUIBIEM está en el límite de su vida útil, con severos problemas de funcionamiento, siendo crítico para este centro su pronto reemplazo por un nuevo modelo con características más avanzadas.

La reciente generación del segundo centro especializado en proteómica (IBR), alivia un poco los requerimientos del sector científico-académico y médico-farmacéutico, pero no puede considerarse suficiente para cubrir la cantidad y diversidad de demanda que en la actualidad existe para esta técnica. Esto es así ya que un gran número de grupos pertenecientes al sistema científico nacional están involucrados en la investigación de aspectos científicos básicos y tecnológicos de la química de proteínas, polipéptidos, péptidos y similares. Por otro lado, la creación de nuevos centros en proteómica requiere que los involucrados en su génesis y administración evolutiva sean especialistas en proteínas, con lo cual se facilitan los aspectos pre-

analíticos del método, y permite enfocarse en el buen uso del equipamiento, la obtención y manejo de datos, elaboración de conclusiones coherentes, etc.

Con el soporte de ambas tecnologías de volatilización/ionización (MALDI y ESI), dentro de las técnicas basadas en Espectrometría de Masas, la proteómica enfrenta una evolución constante en cuanto a formas de abordaje de los experimentos, buscando obtener un mayor número de datos complementarios que hacen a la mejor descripción de las estructuras primarias, secundarias y terciarias de proteínas e, inclusive, el análisis de complejos proteicos. Esto ha llevado a la necesidad de incorporar en este campo equipos MS complementarios, del tipo Ion Mobility Mass Spectrometry (IM-MS). Esta última opción no puede ser abordada en el país por falta del equipamiento adecuado, del tipo ESI-IM-MS (del inglés electrospray ionization- ion mobility -mass spectrometry), dedicado a estudios proteómicos, constituyendo uno de los déficits detectados en este análisis.

Debido a la constante evolución de la proteómica y sus aplicaciones, se considera prioritario formar RRHH de nivel postdoctoral en el extranjero; mediante el trabajo de doctorados argentinos sobresalientes en laboratorios especializados, para que, a su retorno, puedan mejorar las actuales prestaciones y aumentar el número de centros capaces de realizar este tipo de servicios, incluyendo el asesoramiento al solicitante del servicio, evaluación de las distintas posibilidades de abordaje del mismo, adecuado tratamiento previo de la muestra a analizar, preparación de la muestra y, finalmente, en el análisis propiamente dicho junto a la evaluación de los resultados.

4.2. IMÁGENES (MAPAS MOLECULARES) Y PERFILES POR ESPECTROMETRÍA DE MASAS.

Imágenes (mapas moleculares) y perfiles. Desde su introducción, los espectrómetros de masas donde la volatilización/ionización ocurre por desorción han sido utilizados para el estudio directo de superficies de diferentes materiales intactos, que van desde obras de arte de todo tipo, material arqueológico, rocas, material sintético, hasta el estudio de tejidos animales y vegetales.

En cada caso se trata de obtener información que caracterice a la superficie intacta. Las dos variantes comerciales de MS más usadas con este fin son SIMS (del inglés, Secondary Ions Mass Spectrometry) y MALDI-MS (del inglés: Matrix Assisted Laser Desorption Ionization- Mass

Spectrometry). En los dos casos las cámaras de ionización requieren alto vacío. La técnica SIMS provee perfiles (conjunto de señales MS) característicos del material estudiado, mientras que MALDI genera mapas moleculares de la superficie en estudio (distribución y cantidad relativa de analitos en la superficie).

Alrededor del año 2005 se introdujeron tres métodos de ionización alternativos, que no requieren alto vacío ya que se las opera a presión atmosférica. Dos de ellas, denominadas DESI (del inglés, Desorption Electrospray Ionization) y PESI (del inglés, Probe Electrospray Ionization), respectivamente, tienen potencialidad como auxiliares en diagnóstico médico. Una tercera denominada DART (del inglés, Direct Analysis at Real Time), con características operativas similares (ionización a presión atmosférica) resulta más útil en otros campos como estudio de alimentos, envases, forense, etc.

Recientemente se adquirió un equipo SIMS (CNEA, Bariloche), que fue incorporado al SNEM en el año 2020. Además, un par de centros de investigación cuentan con cámaras DESI (solo uno adherido al SNEM), mientras que se registra un solo centro adherido a SNEM con una fuente DART. Como ya se describió en el punto 4.1 (Proteómica), en CEQUIBIEM hay un equipo MALDI-TOF/TOF que permite hacer MS/MS mediante fragmentación inducida. Esta característica permite realizar caracterización estructural de moléculas mediante MS y MS/MS de alta resolución. UNL también incorporó otro equipo similar en 2016. No obstante, cabe volver a remarcar que el equipo MALDI-TOF/TOF de CEQUIBIEM está en el límite de la obsolescencia.

SIMS constituye la plataforma más probada para la obtención de imágenes basadas en MS; siendo aún la técnica que genera la información más detallada de una superficie, en cuanto a resolución por unidad de superficie-tamaño de la muestra desorbida (50-100 nm; cada muestra mínima desorbida genera un pixel en la imagen final). SIMS tiene amplia aplicación en biomateriales (tejidos) y en materiales sintéticos; permitiendo su caracterización mediante comparación de perfiles de señales que, en general, no dan información sobre las moléculas individuales presentes en la superficie en estudio, aunque si se obtiene información global sobre el conjunto de moléculas que generan los iones secundarios detectados. No se trata en realidad de mapas moleculares, sino de un mapa basado en las diversas señales generadas a partir de distintas composiciones presentes en diversas regiones de la superficie bajo estudio. SIMS encuentra amplia aplicación en campos muy diversos, que van desde la dermatología y química capilar,

contaminación ambiental, toxicología, hasta evaluación de resistencia de coberturas de materiales (pinturas, barnices, plastificaciones, etc.). La técnica SIMS requiere RRHH especialmente formados, tanto en sus aspectos teóricos como experimentales.

En cuanto a MS basada en MALDI, cabe señalar que en los últimos años han aparecido en el mercado equipos de bajo costo, del tipo MALDI-TOF, pero con media a baja resolución. Estos equipos solamente actúan en modo MS, sin permitir fragmentaciones para obtener MS/MS; con lo cual solo permiten determinar el peso molecular (no se puede determinar estructura). Estos equipos MALDI-TOF económicos han sido diseñados para efectuar tipificación de virus y bacterias, analizando directamente colonias desde una cápsula de Petri o, a lo sumo, un análisis a partir de un crudo de extracción con mínima manipulación química. Si bien no hay equipos de estas características formando parte del SNEM, hay algunos en el país que pertenecen a laboratorios privados de análisis clínicos, donde se efectúan servicios tecnológicos a terceros y a laboratorios de virología de instituciones públicas (universidades nacionales, hospitales, etc.).

Con respecto al uso de la espectrometría de masas MALDI acoplada a equipos de alta resolución, en todas las variantes y modos posibles de análisis, el país no cuenta con un número crítico adecuado que permita dedicarlos al análisis de superficies (en inglés MALDI imaging o Mass spectrometry Imaging, MSI). Esto es porque, para obtener imágenes con una resolución adecuada, aún de pequeñas superficies, se requieren varias horas de trabajo (barrido y desorción del mayor número posible de posiciones de la superficie, generando una imagen que contenga una cantidad de píxeles apropiada para su estudio). En la actualidad hay solo dos equipos adheridos al SNEM (ver 4.1 proteómica), que son muy requeridos para proteómica y otras aplicaciones posibles del MALDI, con lo que resulta imposible adquirir la experiencia suficiente como para desarrollar el estudio de imágenes por esta técnica, incluyendo la generación de los RRHH adecuados, la compra y entrenamiento en los programas especiales que permiten transformar una señal MALDI-MS en imágenes, etc.

4.3. CARACTERIZACIÓN COMPLETA DIRECTA DE BIOSISTEMAS MACROMOLECULARES COMPLEJOS, BIOPOLÍMEROS, SISTEMAS MACROMOLECULARES Y POLÍMEROS SINTÉTICOS

Los equipos MALDI de alta resolución encuentran aplicación no solo para estudios proteómicos, sino que son esenciales para el análisis completo (peso molecular, fórmula molecular; estructura primaria por MS/MS) de macromoléculas polares y no polares, y mezclas complejas de polímeros

naturales (biopolímeros) y sintéticos que no se puede llevar a cabo con las demás variantes instrumentales. Además, en muchos casos son mezclas de una complejidad tal que no existen aún técnicas analíticas alternativas para la resolución de las mismas. Mediante MALDI se logran perfiles (conjunto de señales) que caracterizan al sistema analizado; permitiendo, además, la completa caracterización individual de los componentes (peso molecular y estructura por MS/MS) y su cuantificación relativa, sin previo aislamiento. A modo de ejemplo se pueden mencionar que esta técnica facilita el análisis de polisacáridos, glicocompuestos, lipocompuestos, péptidos y proteínas conjugadas; exudados de bacterias, de diatomeas, de algas, de diferentes criaturas acuáticas y terrestres, componentes de sistemas defensivos de animales (ej. sapos, alacranes y víboras), polímeros sintéticos polares y no polares, etc.

Esta aplicación de MS es de fundamental importancia en sistemas donde conviven biomateriales con materiales sintéticos, cuya completa caracterización individual, equivalente al nivel que se logra con la especie química pura, no es posible por otras vías analíticas. El requerimiento de esta aplicación de MALDI-MS de alta resolución por grupos de investigación científica y tecnológica, como en el ámbito productivo nacional, es actualmente muy deficiente, no contándose aún con un soporte adecuado. La oferta reciente en el mercado de equipos MALDI (IM)-TOF (MS/MS) de alta resolución, que incluyen como parte integrante del mismo el accesorio para realizar experimentos del tipo Ion Mobility (IM) Mass Spectrometry, pone de manifiesto la importancia creciente de este tipo de aplicación de la espectrometría de masas acoplada a MALDI.

4.4. MOLÉCULAS ORGÁNICAS PEQUEÑAS Y TERMOESTABLES (GC-MS).

Es la técnica, dentro del SNEM, con mayor área de cobertura en el país con 79 equipos distribuidos en 12 provincias, aunque la antigüedad promedio de los equipos es de 15 años. Se detectan casos de instrumentos que llegan a las tres décadas de uso. La mayor densidad de GC-MS se concentra en el Buenos Aires y el área central del país (ver gráfico equipos GC-MS adheridos a SNEM).

Se observa, asimismo, una gran disparidad de capacidades y equipos con muy variadas prestaciones. Un problema para la mayoría de los centros adheridos es la obsolescencia de los equipos, falta de repuestos y personal técnico calificado para su reparación. Esto produce que, en ocasiones, la reparación tenga un costo aproximado al 50% del valor de un equipo nuevo, poniendo en duda la eficiencia del gasto. La falta de repuestos para equipos considerados

obsoletos en el mercado, conlleva el riesgo de perder la disponibilidad de la técnica para algunos centros que cuentan solamente con uno o dos instrumentos.

En la mayor parte de los casos se observa falta de actualización de programas y déficit de sistemas de muestreo automático que permita una utilización más versátil de la técnica. Finalmente, se observa un déficit de GC-MS de alta sensibilidad y alta resolución (cuadrupolo en tándem por ejemplo, MS-MS, Orbitrap). Esto redundaría en una pobre capacidad analítica en muestras ambientales, alimentos, impurezas de fármacos, etc.

También se observa falta de equipos GC-IMS (Ion Mobility mass spectrometry) para análisis de compuestos volátiles. En muchos casos esta técnica sustituye con creces a otras para análisis de flavors y compuestos volátiles (VOCs) (aplicaciones para alimentos, esencias, ambiente, procesos fermentativos, biotecnología, etc.), aunque no hay equipos de este tipo en el país, y dada nuestra característica de productor de alimentos deberíamos contar con este tipo de instrumentos, tanto para investigación como para control de productos y procesos.

En cuanto a la formación de RRHH que manejan GC-MS (en sus diferentes variantes), también el número es importante. No obstante, se observan déficits de RRHH calificados en centros geográficos con menor nivel de desarrollo científico-técnico (Patagonia, NEA, NOA, etc.).

Para esta área se considera prioritario formar RRHH utilizando los centros más desarrollados que hoy existen en el país, difundiendo la técnica hacia el interior.

En cuanto a los equipos, se considera imprescindible encarar un plan de reemplazo y modernización progresivo, incluyendo equipos de última generación, con software y hardware acorde al moderno estado del arte, incluyendo MS de alta resolución, posibilidad para hacer MSⁿ y sistemas de introducción de muestras múltiples (directa, líquida, gaseosa, espacio de cabeza, SPME, purga y trampa, etc.).

También se observa un fuerte déficit en MS de sector magnético, útiles para algunas aplicaciones como análisis de dioxinas y furanos en muestras ambientales y alimentos. En este caso, sería recomendable la adquisición de equipos con cámara de colisión acoplada para mejorar sus

prestaciones analíticas y de análisis estructural, y fomentar la creación de Centros de referencia para este tipo de análisis.

Como corolario de este análisis, puede asegurarse que es prioritario dar respuesta a las solicitudes de adquisición de equipos CG-MS de última generación en los centros que requieran el reemplazo de equipamiento obsoleto, dando preeminencia a aquellos que cuentan solo con uno o dos instrumentos de larga data. Los nuevos equipos deberían venir provistos de auto muestreadores del tipo X-Y-Z (combi pal y similares) para permitir análisis de muestras líquidas, gaseosas y aún sólidos por métodos de inyección directa (gases o líquidos) o por SPME (gases, líquidos y sólidos). También es deseable que los equipos vengan con una opción de introducción directa de muestras a la cámara de ionización, para poder procesar muestras poco volátiles o no muy termoestables, etc.

Por otro lado, sería recomendable que algunos centros con experiencia en CG-MS puedan acceder a equipos de mayor porte (QQQ, Q-Orbitrap, trampa lineal-Orbitrap, etc.). Para regiones de vacancia se recomienda comenzar con equipos simples del tipo GC-MS por simple cuadrupolo, hasta que el centro genere su experiencia en el uso de los mismos y estén preparados para avanzar a técnicas de mayor complejidad. Claramente, con el compromiso de formar RRHH y de hacer las adecuaciones necesarias desde el punto de vista de la infraestructura para la instalación de los equipos.

4.5. MOLÉCULAS ORGÁNICAS PEQUEÑAS-INTERMEDIAS, POLARES Y/O TERMOLÁBILES (LC-MS).

La cantidad de equipos LC-MS adheridos al SNEM y operativos es de 46, con la mayor parte de ellos repartidos entre CABA y las provincias de Buenos Aires y Santa Fe (ver gráfico equipos LC-MS adheridos a SNEM). Además de contar con menor cantidad de este tipo de instrumentos que de GC-MS, muchos de los LC-MS tienen problemas de funcionamiento, mantenimiento, sensibilidad, etc. Seis de ellos tienen MS de alta resolución (aunque la mayor parte están dedicados a proteómica, ver 4.1), pero la mayoría son equipos de baja resolución y sensibilidad moderada. También la formación de RRHH en esta técnica presenta deficiencias, aunque no tan marcadas como en el caso de proteómica. Pese a ser equipos más nuevos en promedio que GC-MS, muchos

LC-MS han quedado ya desactualizados, o se ha discontinuado su fabricación, lo que ocasiona problemas a la hora de solucionar fallas, roturas, etc. El soporte técnico en el país es más limitado aún que para GC-MS. Es notable que, igual que en el caso de GC-MS, el promedio de antigüedad de los equipos es superior al tiempo de vida media estimado para ellos (10 años).

Por eso, en esta área se observa la necesidad de una progresiva actualización y mejora del equipamiento instalado. Entre los equipos que muestran mayor déficit se puede mencionar a los equipos de alta resolución (TOF, Orbitrap, etc.), incluyendo equipos de muy alta resolución y alta sensibilidad como los FT-ICR. También hay un número importante de prestaciones que no pueden realizarse por no disponerse en el país de los accesorios adecuados. Pueden citarse entre éstas el acoplamiento de movilidad iónica a LC-MS para el análisis de isómeros (moléculas con diferente estructura e igual fórmula molecular), y el acoplamiento a OPO/OPA (IRMPD) que permite el análisis estructural de iones producidos por ESI-MS (hay sólo uno en un equipo no comercial no adherido)

Para esta área se considera prioritario tener formados los RRHH antes de proceder a la compra de nuevos equipos. La formación puede brindarse en los centros nacionales que ya poseen este tipo de instrumentos, sin requerir de recurrir a formación en el exterior, salvo casos particulares.

Igual que en el caso de GC-MS, sería recomendable que algunos centros con experiencia en LC-MS puedan acceder a equipos de mayor porte y prestaciones (QQQ, Q-Orbitrap, trampa lineal-Orbitrap, IM, etc.). Para regiones de vacancia se recomienda comenzar con equipos simples del tipo LC-MS por simple cuadrupolo, hasta que el centro genere su experiencia en el uso de los mismos y estén preparados para avanzar a técnicas de mayor complejidad. Claramente, con el compromiso de formar RRHH y de hacer las adecuaciones necesarias desde el punto de vista de la infraestructura para la instalación de los equipos.

4.6. METABOLÓMICA

Esta disciplina contempla el análisis de mezclas complejas de moléculas pequeñas y medianas, de polaridad y estabilidad muy diversa. Se trata del estudio cuali-cuantitativo de analitos del metabolismo primario y secundario, hormonas y otras moléculas de señalización, presentes en

tejidos o células de diferentes organismos vivos. Tales perfiles metabolómicos son dinámicos en respuesta a factores físicos y químicos del ambiente, requiriéndose para su detección e identificación, instrumental que posea un amplio rango dinámico, alta sensibilidad y resolución, lo cual es provisto por MS en tándem con otros métodos separativos (LC, GC, EC). Los equipos que mejor se adaptan a estas características son aquellos que involucran detectores de masas del tipo Orbitrap, en virtud de la alta resolución y sensibilidad que los modernos equipos de este tipo brindan para estudios de este tipo. Equipos del tipo FT-ICR también son apropiados para este tipo de estudios, aunque su costo de operación y mantenimiento es mucho mayor que para los equipos basados en Orbitrap. En cualquier caso hay que decir que los equipos con tecnología LC-MS (Orbitrap) que existen en el país se dedican fundamentalmente a proteómica (ver 4.1), y no hay equipos de este tipo dedicados a estudios metabolómicos por MS. Tampoco hay equipos GC-MS con tecnología Orbitrap en el país, pese a que GC es una técnica interesante para estudios metabolómicos.

Como en el caso de la proteómica, la metabolómica requiere la intervención de investigadores formados en esta área, provenientes de varias disciplinas como fisiología, bioquímica, química, espectrometría de masas, RMN, estadística multivariada, etc. En la actualidad, los estudios metabolómicos (incluyendo glicómica y lipidómica) son desarrollados por muy pocos laboratorios de nuestro país, los que no siempre cuentan con el instrumental necesario, ni la masa crítica de recursos humanos formados en tal área. Esta circunstancia hace que estos laboratorios se vinculen frecuentemente con grupos de investigación de otros países para poder tener acceso a instrumentos y “know-how” no disponibles en Argentina.

Parte del instrumental disponible en Argentina con capacidad para realizar metabolómica se encuentra en la región centro del país (Buenos Aires-CABA, Santa Fe y Córdoba), donde se han comenzado a realizar algunos estudios autónomos, lo cual marca el inicio de esta área científica-tecnológica en el país, siendo necesario para su desarrollo la incorporación de nuevo equipamiento, preferentemente del tipo Orbitrap con la mayor resolución, pero también equipos de cuadrupolo en tándem (triple cuadrupolo) para mejorar el espectro de equipos LC-MS y GC-MS disponibles para las distintas variantes de estudios metabolómicos, aumentando la sensibilidad, versatilidad y tipo de moléculas factibles de ser estudiadas. Esto no excluye la presencia de otros equipos como RMN de alta performance, FTIR y otras técnicas complementarias para algunos

estudios metabolómicos. La incorporación de estos equipos permitirá incorporar nuevos laboratorios con capacidad en metabolómica, permitiendo disponer de especialistas locales en el área, sumado a la formación de nuevos recursos humanos que puedan expandir este tipo de estudios en la extensa geografía del país. Tanto en CABA como en Rosario y Córdoba hay equipos de que trabajan con metabolómica basada en MS y RMN, con equipos asociados a los respectivos sistemas nacionales. En estos centros se han logrado los primeros análisis metabolómicos, combinando el uso de RMN, LC-MS/MS e incluso GC-MS. De esta incipiente experiencia, puede concluirse que la incorporación de equipos de GC-MS/MS (triple cuadrupolo o trampa lineal-Orbitrap) también sería de gran utilidad para expandir el rango de compuestos a analizar, por ejemplo, permitiendo el estudio de metabolitos secundarios volátiles, o aún compuestos no volátiles previa derivatización, por esta técnica.

4.7. ESPECTRÓMETROS DE MASAS PARA COMPUESTOS INORGÁNICOS.

Se observa un notorio aumento de equipos respecto a la evaluación de 2015.

AMS (Acelerador espectrómetro de masas).

Hay dos en el país adheridos al SNEM. Uno antiguo en el Centro Atómico Ezeiza de CNEA y otro recientemente adquirido por el Instituto de Datación y Arqueometría (INDyA) en Palpalá, Jujuy. Es la técnica más poderosa, sensible y selectiva para medir radio nucleídos de vida media larga a niveles de abundancia isotópica natural

REMPI-TOF

En el Instituto de Investigaciones Físicoquímicas de Córdoba (INFIQC) disponen de un espectrómetro de masas con analizador TOF experimental para estudios físicoquímicos, induciendo excitación vibracional selectiva por multifotónica (equipo “made at home”, no comercial).

IRMS (Espectrómetro de masas de isótopos estables)

Hay dos centros adheridos que disponen de estos equipos, el Instituto Nacional de Geocronología y Geología Isotópica (INGEIS) en la Ciudad de Buenos Aires y en el Instituto

Argentino de Nivología, Glaciología y Ciencias Ambientales (IANIGLIA) en San Rafael, Mendoza.

Los equipos IRMS permiten medir las relaciones de isótopos estables tales como: D/H, $^{18}\text{O}/^{16}\text{O}$, $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$, $^{15}\text{N}/^{14}\text{N}$, $^{34}\text{S}/^{32}\text{S}$, Ar, Kr, Xe.

Se emplea en estudios hidrológicos, geológicos, ambientales, biológicos, forenses, alimentos, etc. Las relaciones isotópicas de los isótopos estables naturales de H, C, N, O y S son trazadores ambientales ampliamente utilizados en hidrología para evaluar el origen y destino de masas de agua superficiales y subterráneas. En estudios ambientales se puede estudiar el cambio en la composición isotópica de CO_2 atmosférico relacionados al cambio climático (CO_2 natural vs. el CO_2 procedente de combustibles fósiles); también se pueden medir variaciones isotópicas en hielo, árboles, sedimentos y corales como una forma de observar los cambios ocasionados a lo largo del tiempo por efecto de la quema de combustibles fósiles. También el estudio de la proporción isotópica de ^{15}N en plantas y animales sometidos a contaminación antrópica permite el estudio de las fuentes de contaminación, y la determinación objetiva del efecto antrópico sobre los sistemas contaminados.

Estudios de orígenes de alimentos y de posible adulteración en los mismos son posibles mediante el análisis de la composición de isótopos estables en alimentos primarios y procesados; también la diferenciación entre alimentos orgánicos y convencionales es posible por esta técnica, sumado al valor regulatorio que tiene el estudio de ^2H y ^{13}C en azúcares, proteínas, grasas y agua provenientes de plantas con distinto ciclo fotosintético (agregado de azúcar de caña en vino, de jarabes de maíz en miel, etc.). En biología ^{15}N se utiliza en la actualidad para determinar fehacientemente cadenas tróficas, situaciones de estrés hídrico en plantas. En veterinaria se puede determinar la alimentación del ganado a partir del estudio de ^2H , ^{13}C , ^{15}N y ^{18}O . En forense se puede determinar el origen de drogas de abuso, o aún sintéticas por medio de IRMS en conjunción con otras técnicas.

En CNEA tienen dos equipos cuya instalación se ha demorado debido a la pandemia. En la UNC se acaba de adquirir otro equipo IRMS, con lo que la cantidad de estos equipos ha subido notablemente desde el último relevamiento. No obstante, faltaría acoplarles equipos como cromatógrafos gas-líquido (GC) y líquido-líquido (HPLC) en tándem, para permitir separación de compuestos y poder estudiar las relaciones individuales de distintos compuestos en mezclas

(mezclas de azúcares, mezclas de aminoácidos, etc.). En la actualidad las determinaciones isotópicas en ambiente, alimentos y forenses están incorporando estas técnicas combinadas (GC-MS/IRMS o HPLC-MS/IRMS), y sería deseable tenerlas disponibles en el país. En este aspecto el plan estratégico debería contemplar adquisiciones complementarias para los equipos de IRMS, permitiéndoles adquirir equipos GC y/o HPLC, con las correspondientes interfaces de combustión/ pirólisis en línea, para permitir su conexión al equipo IRMS y, de ese modo, aumentar y mejorar las prestaciones de los equipos ya establecidos.

TIMS (espectrómetro de masas por termoionización)

En CNEA tienen dos equipos en el Centro Atómico Constituyentes (CAC) que se utilizan para análisis isotópico de metales y metaloides con alta precisión y exactitud. Estos equipos se pueden usar para análisis isotópico de elementos de interés nuclear como U, Pu, B, Zn, Gd, Li; Geocronología como análisis de las series: Rb-Sr, U-Pb, Nd-Sm; Isótopos estables: variación de los mismos: Li, B, Hf, Sr, Ge; muestras ambientales: U, Pu y en arqueología: Cu, Fe, Sr, Pb, etc.

ICP-MS (espectrómetro de masas con fuente de plasma acoplado inductivamente)

Existen 13 equipos de baja resolución (cuadrupolares) adheridos al sistema, distribuidos en distintas provincias (ver gráfico equipos ICP-MS adheridos a SNEM). Se conoce la existencia de varios otros equipos no adheridos, algunos no instalados aun.

Permiten el análisis químico e isotópico (limitado) de metales y metaloides. Se utilizan en el análisis de tejidos biológicos, alimentos, muestras geológicas, ambientales (tanto en aguas como en suelos y sedimentos), farmacológicas, nucleares, metales, aleaciones, etc.

Cabe destacar la inminente incorporación al sistema nacional de un espectrómetro de masas ICP multicolector de alta resolución, con sistema de ablación láser para el ingreso de la muestra. Este equipo de última generación tendrá características únicas en el país que, hasta el momento, representan un déficit a nivel nacional ya señalado por esta comisión en el plan estratégico 2015. El equipo pertenece al Servicio Geológico Minero Argentino (SEGEMAR) y su instalación se vio interrumpida debido a las medidas nacionales contra el COVID-19. Este equipo ICP-MS

(multicolector), permite el estudio de relaciones isotópicas, de manera similar a IRMS, pero con una amplia gama de elementos de la tabla periódica, con mayor facilidad que TIMS.

Aquí se nota ausencia de equipos ICP-MS de triple cuadrupolo, que son útiles para las determinaciones de elementos traza, incluyendo una moderna técnica para evaluación de relación isotópica de estroncio $^{87}\text{Sr}/^{86}\text{Sr}$ sin necesidad de separación previa de estroncio y rubidio, lo que ralentiza todas las actuales técnicas de medición de este conjunto isotópico tan útil en geología por TIMS o ICP-MS multicolector. Las aplicaciones de ICP-MS de triple cuadrupolo son cada día mayores en análisis de alimentos, forense, geología, hidrología, biología, etc. Sería importante incorporar al menos un equipo ICP-MS de triple cuadrupolo en el país.

Igual que en el caso de IRMS, los equipos ICP-MS en sus distintas variantes requerirían de apoyo para la compra de periféricos que permitan separación de elementos previo al plasma (HPLC iónico y similares), con los que se podría hacer especiación (determinar el estado de oxidación del elemento, considerando que distintos estados de oxidación conllevan muy diversa toxicidad; ej. Cr^{+3} vs. Cr^{+6} , etc.). Otro periférico que sería importante incorporar son equipos de ablación láser (similares al adquirido recientemente por SEGEMAR). Este periférico permite generar una “pluma” multielementos desde un material (sintético o biológico); esa pluma es luego dirigida al plasma donde se produce la ionización, y el posterior análisis por MS. La técnica de ablación láser presenta la particularidad de ser mínimamente destructiva (solo impacta en una superficie muy pequeña, preservando el resto intacto).

Los dos periféricos antes mencionados (HPLC y ablación láser) son muy útiles en estudios forenses, antropológicos, geológicos, toxicológicos, ambientales, seguridad alimentaria, envases, films, etc.

TOF-SIMS (espectrómetro de masas con fuente de iones secundarios)

El SNEM tiene adherido un espectrómetro de masas con ionización por iones secundarios y analizador por tiempo de vuelo, que funciona en CNEA-Bariloche. Este equipo se puede usar para análisis de trazas e isotópico en muestras sólidas; estudios de perfiles de composición en profundidad de las muestras; análisis de micro y nanomuestras, etc.

III. RECOMENDACIONES

Sobre la base de la experiencia acumulada por este Consejo Asesor del SNEM, la información recolectada durante estos años y el diagnóstico realizado, consideramos importante hacer una serie de recomendaciones, algunas de las cuales tienen el carácter de urgente y sumamente prioritario para el desarrollo exitoso de este Plan Estratégico (PE).

1. Priorizar el pronto reemplazo de equipamiento de alta performance obsoleto, o al borde de la obsolescencia, presente en institutos/ centros con alta demanda de servicios de alta tecnología. Estos centros cuentan con experiencia probada que les permite estar preparados para recibir equipos de última generación, poniéndolos rápidamente en funcionamiento en reemplazo de los obsoletos, haciendo un uso racional y óptimo de los mismos.
2. Aumentar fuertemente la disponibilidad de cursos teóricos-prácticos de formación de recursos humanos calificados para las distintas técnicas y aplicaciones de MS. En este sentido, es importante no otorgar equipos de gran envergadura a centros que no cuenten con una capacitación apropiada para el manejo de los mismos. También sería deseable que los centros que reciban equipos básicos se comprometan a formar a su personal mediante la asistencia y aprobación de estos cursos. Sería deseable también que los centros ya establecidos, que reciban nuevos equipos de gran envergadura sean los encargados de organizar y dictar estos cursos de formación.
3. Asegurar el adecuado funcionamiento del equipamiento que integran al SNEM, su mantenimiento preventivo y correctivo, adecuación de instalaciones especiales, etc.
4. Aumentar las prestaciones de los equipos adheridos al SNEM. Posiblemente una política de promoción de las capacidades ante investigadores, organismos reguladores y empresas pueda atraer mayor atención sobre los equipos disponibles, y generar los fondos necesarios para llevar adelante lo indicado en el ítem 3. En este esquema, el sistema actual de turnos podría ser revisado/ mejorado, pero también utilizado como un parámetro para medir la eficiencia en el funcionamiento de los distintos centros adheridos al SNEM.

Este PE tiene como meta superar los déficits detectados, promoviendo el desarrollo de nuevas áreas de vacancia en investigación **de trascendencia estratégica** para el país: proteómica, metabolómica, perfilado químico, huella dactilar, imágenes basadas en MS, análisis de isótopos estables y diagnóstico molecular; tendiendo al reemplazo de equipamiento obsoleto, a la adquisición de nuevo equipamiento acorde al actual estado del arte de MS, con consideración de las demandas regionales relevadas a través del SNEM.

Asimismo, se pretende poner a disponibilidad el nuevo equipamiento a un mayor número de investigadores a través de su adhesión futura al SNEM, mejorar la calidad de las investigaciones, desarrollos tecnológicos y controles regulatorios en el país por efecto del acceso a equipamiento de última generación, compatible con el que actualmente se usa en las regiones más desarrolladas. Todo lo anterior redundará en una mejora de la competitividad del país mediante la posibilidad de realizar más y mejores controles sobre materias primas y productos destinados a comercio interno y/o a exportación, al control de los elementos importados, a la mejora en las regulaciones existentes para el control de alimentos, fármacos, productos industriales, mejora en los diagnósticos por aplicación de técnicas basadas en MS, etc.

Este PE se compone de un Plan de compras de equipos, un Plan de formación de RRHH y un Plan de Adquisiciones Complementarias (para completar y/o potenciar los equipos actualmente disponibles en el país; los cuales se detallan en el **Anexo I**.



ANEXO I

PROPUESTA DE ADQUISICIÓN/RECAMBIO DE EQUIPOS DE ESPECTROMETRÍA DE MASAS

Técnica MS	Compras por Trienio				TOTALES 2022-2027	DISTRIBUCION POR PRIORIDADES		
	2022-2024		2025-2027			U\$S	Reemplazo Equipamiento. Obsoleto *	Adquisición Técnicas de Punta **
	Cantidad	U\$S	Cantidad	U\$S				
GC-MS baja resolución	40	4.000.000	40	4.000.000	8.000.000	5.000.000	0	3.000.000
GC-MS alta resolución	3	1.200.000	3	1.200.000	2.400.000	0	2.400.000	0
GC-MS alta sensibilidad	2	1.000.000	4	2.000.000	3.000.000	500.000	2.000.000	500.000

GC-MS sector magnético	1	400.000			400.000		400.000	
GC-MS ion mobility (volátiles)	1	400.000	1	400.000	800.000	0	800.000	0
LC-MS baja resolución	25	4.500.000	25	4.500.000	9.000.000	3.000.000	3.000.000	3.000.000
LC-MS Ion mobility alta resolución Metabolomica	3	2.400.000	2	1.600.000	4.000.000		4.000.000	
LC-MS Orbitrap Metabolomica, forense, alimentos, fisiología, otras áreas	7	5.600.000	8	6.400.000	12.000.000	4.000.000	4.000.000	4.000.000
Nano LC-MS Orbitrap. alta resolución Proteómica	2	2.000.000	2	2.000.000	4.000.000		4.000.000	0
MALDI-TOF MS/MS alta resolución (ómicas, imagen, perfiles, huellas dactilares)	2	2.000.000	2	2.000.000	4.000.000	2.000.000	2.000.000	0
ICP-MS baja resolución	1	200.000	4	800.000	1.000.000	500.000	0	500.000

ICP-MS alta sensibilidad (triple cuadrupolo)	1	800.000	1	800.000	1.600.000	0	1.600.000	
ICP-MS alta resolución	1	1.000.000	1	1.000.000	2.000.000		2.000.000	
ICP-MS multicolector	1	1.300.000	1	1.300.000	2.600.000		2.600.000	
IRMS-isótopos estables	1	500.000	2	1.000.000	1.500.000		1.500.000	
FTICR-ESI			1	1.500.000	1.500.000		1.500.000	
FTICR-MALDI			1	1.500.000	1.500.000		1.500.000	
	91	27.300.000	98	32.000.000	59.300.000	15.000.000 % 25,3	33.300.000 % 56,2	11.000.000 % 19,5

* Reemplazo de equipos con importante grado de obsolescencia algunos fuera de servicio, sin atención técnica por sus fabricantes por estar discontinuados.

** Equipamiento de última generación con el fin de actualizar las prestaciones actuales, poniéndolas al nivel que hoy se usa en el resto del mundo. De radicación preferente en centros con suficientes antecedentes y experiencia para su uso inmediato y eficiente.

*** Compra de equipos para fomentar el uso de la espectrometría de masas en lugares donde todavía no se está usando, o para mejorar prestaciones en lugares donde se hace un uso muy básico de la misma.

PROPUESTA DE FORMACIÓN DE RRHH EN ESPECTROMETRÍA DE MASAS

Técnica MS	CURSOS por trienio				TOTALES
	2022-2024		2025-2027		
	Cursos	U\$S	Cursos	U\$S	
GC-MS	10	100.000	10	100.000	
LC-MS	10	100.000	10	100.000	
METABOLOMICA	3	45.000	3	45.000	
PROTEÓMICA	5	75.000	5	75.000	
MALDI-MS (ómicas, imagen, perfiles, huellas dactilares)	3	45.000	3	45.000	
Quimiometría (múltiples técnicas MS)	2	30.000	2	30.000	

ICP-MS	5	50.000	5	50000	
IRMS	5	50.000	5	50000	
OTRAS TÉCNICAS AVANZADAS	3	60.000	3	60000	
INTRODUCCIÓN A MS - TEMAS COMUNES A TODAS LAS MS (virtuales y/o presenciales)	15	150.000	15	150000	
ENTRENAMIENTO TEÓRICO-PRÁCTICO EN EL MANEJO DE EQUIPAMIENTO in situ (cursos especiales en facilidades nuevas)	6	200.000	6	200.000	
	67	905.000	67	905.000	1.810.000

PROPUESTA DE ADQUISICIONES COMPLEMENTARIAS/MEJORAS DE EQUIPOS MS

Técnica MS	Adquisiciones Complementarias y/o mejoras		TOTALES
	2022-2024	2025-2027	

	Cantidad	U\$S	Cantidad	U\$S	Totales
GC-MS (todas las técnicas, alta y baja resolución, ion mobility, alta y baja sensibilidad, etc.)	40	4.000.000	40	4.000.000	8.000.000
LC-MS baja resolución	25	2.500.000	25	2.500.000	5.000.000
LC-MS Ion mobility y orbitrap (alta resolución, Metabolómica, perfilado, etc.)	7	5.600.000	7	5.600.000	11.200.000
nanoLC-MS Orbitrap alta resolución Proteómica	2	2.000.000	2	2.000.000	4.000.000
MALDI-TOF MS/MS alta resolución (ómicas, imagen, perfiles, huellas dactilares)	2	1.500.000	2	1.500.000	3.000.000
ICP (todas las técnicas, alta y baja resolución, alta y baja sensibilidad, etc.)	5	1.500.000	5	1.500.000	3.000.000
IRMS	2	2.000.000	2	2.000.000	4.000.000
Otras técnicas nuevas			2	200.000	200.000
	83	19.100.000	85	19.300.000	38.400.000

