

Información (bio)química de calidad

Eva Aguilera-Herrador, Miguel Valcárcel

Resumen: El producto del Análisis, tercer componente básico de la Química, es la información (bio)química, la cual puede ser de muy variada naturaleza. En este artículo se pretende ofrecer una visión actual y futura de la Química Analítica ampliando sus referencias tradicionales y enfatizando en los denominados compromisos de calidad entre la metrología y la resolución de problemas teniendo siempre presente la calidad de la información generada.

Palabras clave: Química Analítica, información (bio)química, compromisos de calidad, metrología, resolución de problemas.

Abstract: The output of the Analysis, the third basic component of Chemistry, is the (bio)chemical information, which can be of different types. The main purpose of this article is to show a present and future vision of Analytical Chemistry by expanding the traditional references and considering the named “quality compromises” between metrology and problem solving, taking always into account the quality of the information generated.

Keywords: Analytical Chemistry, (bio)chemical information, quality compromises, metrology, problem solving.

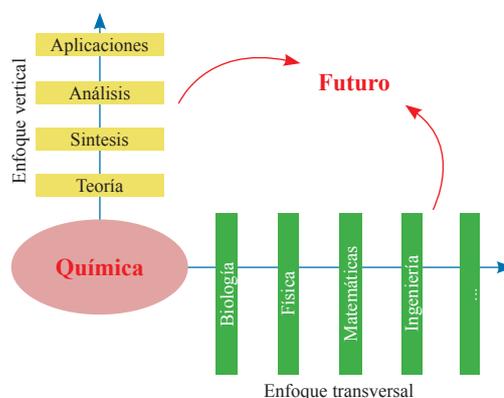
Introducción

Los avances científicos y tecnológicos se encuentran casi siempre en las denominadas interfases entre áreas, subáreas y disciplinas científico-técnicas. Estas interfases no han de entenderse como barreras, sino como lugares de encuentro, crisoles de conocimientos y experiencias diferentes y complementarias, caldos de cultivo que conducen a dichos avances. En el ámbito de la Química se pueden diferenciar dos tipos de interfases: a) *Interfases internas* entre las áreas básicas de la Química (Q. Física, Q. Orgánica, Q. Analítica, Q. Inorgánica y Q. Aplicada), que deben tender a desvanecerse si se consideran como barreras que impiden los avances; así es como ocurre en países tecnológicamente avanzados; y b) *Interfases externas* con otras áreas, como Biología, Física, Matemáticas, Ingeniería, etc.

Una de las tendencias de futuro de la Química es intensificar las actividades científico-técnicas en la gran variedad de interfases mediante la conjunción de un doble enfoque vertical (interno) y transversal (externo), tal como se materializa en el Esquema 1.

Nadie duda que la interdisciplinariedad es una incuestionable vía de progreso. A modo de ejemplo, puede usarse el papel

trascendental de la Química en la evolución desde la Biología Clásica (Genética de las poblaciones, Citología/Histología, Bioquímica Clásica, Botánica, Zoología, etc.) en diferentes etapas hasta la Biología Molecular, que supone ya una de las vías más claras de progreso científico en la Biología.



Esquema 1. El doble enfoque de la Química Actual basado en las interfases interna y externa que se debe establecer para el progreso.

Las reacciones químicas son la base de los procesos naturales que ocurren en los seres vivos: el rol de la Química es indiscutible. Un ejemplo reciente de la débil barrera que separa a la Química de la Biología es el premio Nobel de Química concedido a Tsien, Chalfie y Shimomura por sus trabajos sobre la proteína GFP; tanto ésta como en sus versiones mutadas han servido de base para observar, identificar y codificar otras proteínas y péptidos en células; es decir, se trata de una herramienta para fines info-analíticos en el ámbito de la Bioquímica y la Biología Molecular.¹

Con la mirada hacia adelante pueden considerarse desafíos de la Química, entre otros, los siguientes: 1) La Química de la Vida; 2) La Química Sostenible en el ámbito medioambiental (Química Verde); 3) La Nanoquímica; 4) Las nuevas tecnologías en el sentido más amplio de la palabra; 5) La fuente informativa fiable y eficiente; y 6) La divulgación adecuada e inteligente de lo que es y supone la Química en el ámbito social y económico.



E. Aguilera-Herrador¹



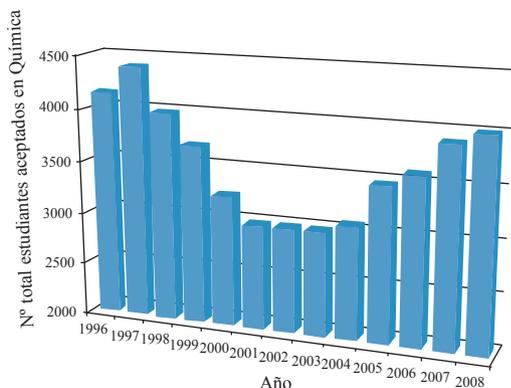
M. Valcárcel²

¹ Technical University of Wien
Inst. Chemical Technology and Analytics, Austria
C-e:a92aghee@uco.es

² Universidad de Córdoba
Dpto. Química Analítica Campus de Rabanales
C-e:qalvacam@uco.es

Recibido: 20/09/2010. Aceptado: 26/10/2010.

Qué duda cabe que la divulgación ha sido un punto débil de la Química, lo que ha podido propiciar que la sociedad tenga una impresión negativa de la misma. Ello se ha reflejado en el notable descenso de estudiantes de nuevo ingreso en estudios de Química en las últimas décadas. En Gran Bretaña esta discriminación se frenó al inicio del siglo XXI y en 2004 ya empezó a crecer el número de estudiantes de nuevo ingreso (ver Esquema 2).² En España se ha producido el mismo fenómeno, pero con un desfase de 4-5 años, de tal forma que actualmente el número de estudiantes de primer curso universitario de Química (2009-2010) ha crecido en casi todas las universidades españolas.



Esquema 2. Evolución del número de estudiantes de nuevo ingreso en los estudios de Química en Gran Bretaña. Adaptado de la referencia 2.

Los estudios universitarios de Química están en expansión debido a la minimización de la mala imagen social de la Química y al creciente grado de empleabilidad de los egresados. La Química se encuentra entre las 15 titulaciones más demandadas en España, según el informe de Infoempleo en 2008.³

En enero de 2006 la revista Química e Industria publicó un artículo en su sección “claves” sobre “Las fronteras de la Química en el siglo XXI”, en el que eminentes químicos españoles resumían magistralmente las tendencias más significativas de la Química,⁴ que vienen a coincidir con los desafíos antes mencionados, con la excepción de no considerar a la Química como una fuente informativa fiable y eficiente tanto para uso interno como externo.

En el presente artículo se pretende racionalizar y enfatizar la importancia de una información (bio)química de calidad para tomar decisiones correctas y a tiempo tanto en el ámbito interno químico (ej. síntesis) como externo (ej. potabilidad de un agua). Es una faceta que no ha sido plenamente reconocida entre los químicos europeos, pero su impacto es de gran trascendencia teórica y práctica en otros países desarrollados como USA y Japón.

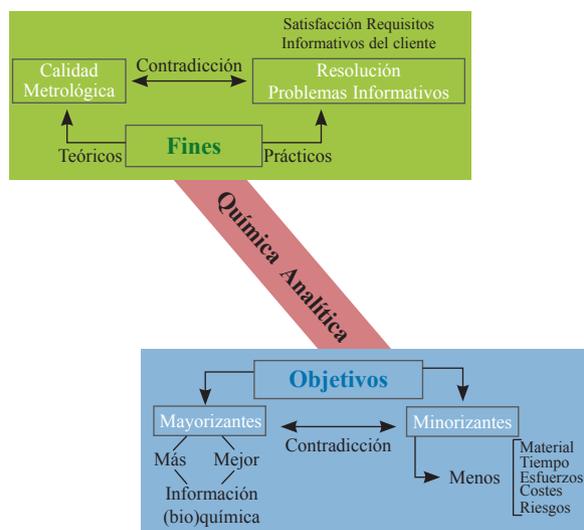
La iniciativa de los países del Tercer Mundo para la declaración de las Naciones Unidas del año 2011 como Año Internacional de la Química⁵ es muy prometedora, ya que se reconoce tanto el importante rol de la Química para contribuir a lograr un mundo mejor como la necesidad de mejorar la deteriorada imagen social que actualmente tiene. Este artículo pretende contribuir a esta celebración considerando al Análisis como tercer componente básico de la Química, además de la Teoría y la Síntesis.

La Química Analítica hoy y mañana

La Química Analítica ha evolucionado espectacularmente en las últimas décadas tanto en España como en Europa. Para alcanzar el ámbito que le corresponde en el seno de la Química se han tenido que redoblar los esfuerzos de los químicos analíticos para *desfacer entuertos* y así desterrar progresivamente la mala imagen que tienen de ella muchos colegas (ej. marchas analíticas). De hecho, hay muchos indicadores (ej. % de profesorado numerario respecto al total de la Química, número medio de sexenios concedidos por la CENAI, etc.), que demuestran avances incontestables. El problema radica en la concepción de la Química Analítica, que si se enfoca correctamente debe equipararse a otras áreas de la Química (Q. Orgánica, Q. Física y Q. Inorgánica).

La Química Analítica se puede definir escuetamente con cuatro aproximaciones simples y complementarias entre sí:⁶ A) Es la disciplina que asume la responsabilidad del Análisis, que es, además de la Teoría y la Síntesis, el tercer componente básico de la Química, diferenciado nitidamente de la faceta aplicada de la Química, que está relacionada con los componentes básicos; B) Es la disciplina cuya diana es la generación de información (bio)química; C) Es la disciplina de las medidas (bio)químicas; y D) Es la disciplina de la Química relacionada directamente con la metrología en Química y Bioquímica. De la conjunción de estos enfoques básicos se deducen otras definiciones^{7,8} más amplias y convencionales, cuyo desarrollo rebasa los propósitos de este artículo.

En el Esquema 3 se muestran de forma gráfica los *finis-diana*, así como los *objetivos* más concretos de la Química Analítica. Ambos complementan su definición. Son dos los fines químico-analíticos: 1) Alcanzar la máxima calidad metroológica (máxima exactitud, mínima incertidumbre); y 2) Resolver problemas analíticos, es decir, alcanzar la satisfacción informativa del cliente que demanda la información. Por otra parte, la Química Analítica tiene objetivos mayorizantes, los cuales pueden resumirse en la búsqueda de información analítica más amplia y de mayor calidad, y

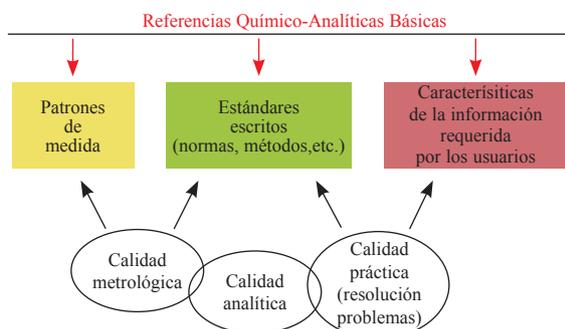


Esquema 3. Visión sintética de los fines y objetivos de la Química Analítica hoy y mañana.

también objetivos minorizantes, que se resumen en el empleo de menos material, menor tiempo, con menores esfuerzos humanos, menos costes y menos peligros para el operador y medioambiente (ej. métodos “verdes” de análisis).⁹

Uno de los aspectos clave de la Química Analítica es la contradicción tanto entre los dos fines entre sí como entre los objetivos, tal como se ha mostrado en el Esquema 3, que conducen a decisiones que son compromisos bien establecidos entre la calidad y la resolución del problema analítico y entre los objetivos mayorizantes y minorizantes. No puede tener el mismo enfoque la determinación de la humedad de un pienso que la determinación de la ley de una partida de oro de importación. Estos *compromisos de calidad analítica*¹⁰ son la esencia de la relación entre la teoría y la práctica en la Química Analítica.

Los *estándares básicos* en Química Analítica han sido desde hace siglos los patrones de medida (medir es comparar) y los estándares escritos (ej. métodos oficiales de análisis). A ellos, y de acuerdo con el Esquema 3, debe añadirse un tercer estándar frecuentemente olvidado: la información requerida por el cliente con todas sus características y el conocimiento del fin con el que se van a emplear. Esto se refleja en el Esquema 4, en el que puede observarse también la integración de los conceptos de calidad en Química Analítica relacionados con sus respectivas referencias.¹¹

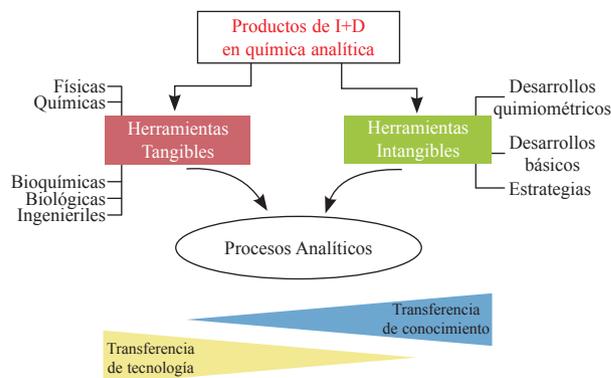


Esquema 4. Los tres estándares básicos de la Química Analítica y su relación con los dos conceptos complementarios de la calidad analítica.

La Química Analítica, como toda disciplina científica tiene unos *fundamentos propios* que la consagran como independiente. Se pueden resumir en las siguientes palabras clave: información, metrología, trazabilidad, propiedades analíticas, procesos analíticos y problema analítico. Asimismo, tiene una serie de fundamentos compartidos con otras áreas de la Química, con la Física, con las Matemáticas, con la Biología y con la Informática, entre otras.

Si se tiene en cuenta la nueva definición de “producto” de la ISO, la Química Analítica como disciplina tiene una serie de *productos de I+D+I* que le confieren esta identidad propia. En el Esquema 5 se resumen los “productos” de I+D y la transferencia diferenciada de conocimiento y de tecnología, aunque la mayoría de las veces es difícil establecer una distinción entre ellas.¹²

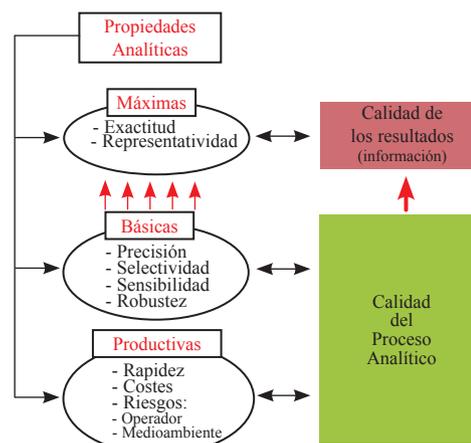
Los “productos” pueden ser herramientas tangibles de variada naturaleza: física (ej. instrumentos de medida), química (ej. nuevos reactivos, sorbentes, disolventes, etc.), bioquímica (ej. enzimas inmovilizadas, anticuerpos), biológica (ej. tejidos naturales como componentes de electrodos) e ingenieriles (ej. extracción de fluidos supercríticos a escala analítica).



Esquema 5. Diagrama de los “productos” (herramientas, procesos) analíticos derivados de la I+D en Química Analítica, así como de la transferencia de tecnología y conocimiento (de la referencia 12).

Los “productos” intangibles de I+D de la Química Analítica, tales como los desarrollos quimiométricos (ej. tratamiento de datos espectrales para que la espectroscopia NIR sea tan útil como método directo de análisis), nuevos métodos de calibración, procedimientos prácticos para medir las incertidumbres, guías y normas escritas (requisitos de calidad para laboratorios de rutina contenidos en la ISO 17025) y estratégicos (ej. sistemas de vanguardia retaguardia, que se comentarán posteriormente). Un aspecto clave de la Química Analítica es la transferencia de tecnología, fundamentalmente de herramientas tangibles (ej. métodos, instrumentos) y de transferencia de conocimiento (ej. tratamiento quimiométrico de datos) a los laboratorios de rutina, a los laboratorios de I+D, a otras áreas de la Química, y a otras disciplinas (ej. Bioquímica, Ingeniería, etc). Los objetivos de I+D+I en Química Analítica pueden centrarse en la mejora de los procesos analíticos ya descritos, o en el desarrollo de nuevos métodos originados por nuevas necesidades informativas.

La *calidad analítica* se mide a través de los indicadores de calidad, que en este contexto se denominan propiedades analíticas. Hasta 1993 no han tenido un tratamiento sistemático y conjunto.¹³ En el Esquema 6 se muestra un diagrama que relaciona los indicadores (propiedades) y la calidad de los



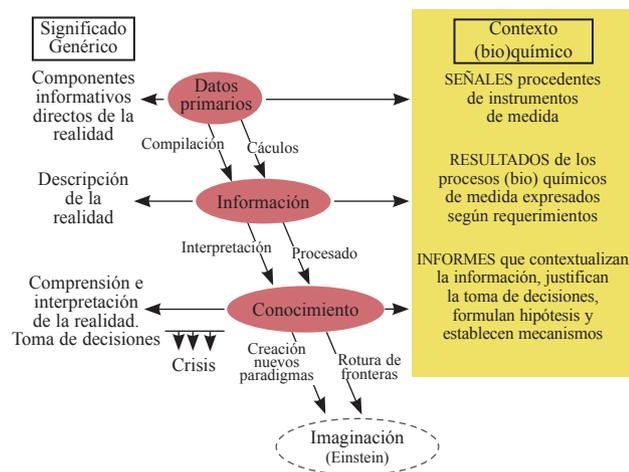
Esquema 6. Panorámica general de la calidad analítica (de los resultados y el proceso) a través de los indicadores de calidad (propiedades analíticas) máximas, básicas y productivas.¹³ Para detalles, ver texto.

procesos analíticos y de los resultados. La calidad de los resultados analíticos se mide a través de la exactitud y representatividad, siendo ambas propiedades máximas independientes e indispensables. Estas propiedades máximas se fundamentan en las cuatro propiedades básicas: precisión, selectividad, sensibilidad y robustez, que son indicadores de calidad del proceso analítico de medida. Las propiedades productivas (rapidez, bajos costes y riesgos) son características del proceso analítico, que pueden llegar a ser más importantes que las propiedades máximas y básicas, lo que supone una rotura de los paradigmas mejor establecidos en la Química Analítica.

La secuencia datos–información–conocimiento

La *información* ha sido un aspecto esencial de la sociedad y la economía en la transición de los siglos XX y XXI. Así, se considera: a) Un elemento básico en I+D+I; b) El “cuarto poder” de la sociedad, además de los poderes clásicos: judicial, legislativo y ejecutivo; y c) El cuarto componente de una economía moderna, además de los clásicos: capital, materia prima y trabajo.

No obstante, la importancia de la información ha sido sobrepasada por el denominado *conocimiento*, cuya gestión¹⁴ se considera una clave económico–social en el siglo XXI, como reconoce la Unión Europea en la Declaración de Lisboa. Obviamente el conocimiento se basa en la información. Su definición así lo indica: “conjunto de experiencias, saberes, valores, información en contexto, percepción e ideas que crean determinada estructura mental en el(los) sujeto(s) para evaluar e incorporar nuevas ideas, saberes y experiencias”.



Esquema 7. Significado genérico de la secuencia datos, información y conocimiento y su adaptación al contexto químico.¹⁴

En realidad, existe un planteamiento jerárquico¹⁵ entre los datos, la información y el conocimiento, que se muestra en el Esquema 7, donde se expone tanto el significado genérico como el adaptado al contexto químico.

Los *datos primarios* son componentes informativos directos de la realidad (objetos, hechos) tangibles o intangibles.

Mediante su compilación y cálculo se obtiene la *información*, que supone la descripción de la realidad. Mediante el procesado e interpretación de la información se alcanza el *conocimiento*, que tiene dos connotaciones: la comprensión e interpretación de la realidad y la toma de decisiones fundamentadas y a tiempo.

En tiempo de crisis (no sólo económica, sino de ideas, de estancamiento intelectual, etc.) Einstein¹⁶ asegura que sólo la *imaginación* es más importante que el conocimiento (intelecto), tal como aparece en el Esquema 7. Es todo un reto lanzado hace casi un siglo que sigue plenamente vigente tanto en ciencia y tecnología como en economía y en política. No cabe duda que un futuro prometedor pasa por la rotura de las “fronteras” actuales del conocimiento, la implantación de nuevos paradigmas, la búsqueda de relaciones sinérgicas entre áreas dispares, etc.

La información (bio)química

Definición

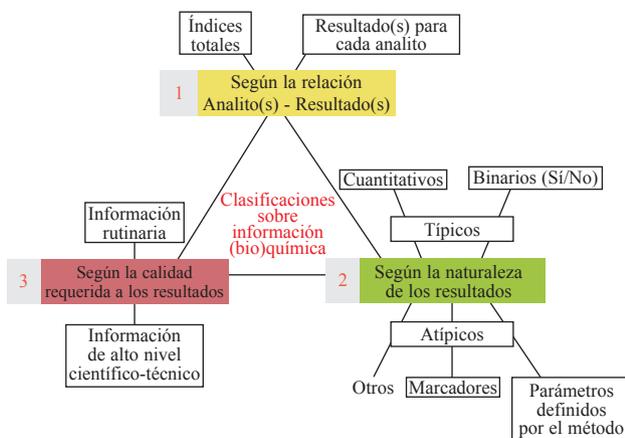
Al mencionar la información (bio)química debe aclararse que, por una parte, al ser el Análisis el tercer componente básico de la Química existe por tanto una equivalencia entre información “(bio)química” y “analítica” y, por otra parte, que se distingue análisis químico y/o bioquímico dependiendo de la naturaleza del analito (ej. cloruros o proteínas), de la muestra (suelo o líquido cefalorraquídeo) y las herramientas utilizadas en el proceso analítico (ej. reactivo orgánico o enzimas inmovilizadas).

La información (bio)química se emplea para describir objetos o sistemas naturales y/o artificiales con el fin de comprender procesos y mecanismos, para apoyar a la I+D+I interdisciplinar y, en definitiva, para tomar decisiones fundamentadas y eficientes en ámbitos científicos, técnicos, económicos y sociales.

La información (bio)química tiene misión de enlace entre los datos primarios y el conocimiento, tal como se ha mostrado en el Esquema 7 en la adaptación de la secuencia datos–información–conocimiento al contexto (bio)químico. En el ámbito químico, los eslabones de esta secuencia toman nombres específicos. Los datos primarios son *señales* ópticas, eléctricas, mágicas, térmicas, etc., que proporcionan los instrumentos de medida en la segunda parte del proceso analítico. Los denominados *resultados* analíticos proceden de la compilación y tratamiento de los datos primarios (señales). Por último, los *informes* corresponden al conocimiento que contextualizan e interpretan la información (bio)química, formulan hipótesis, establecen mecanismos y se toman decisiones fundamentadas y a tiempo. Así pues, en el contexto (bio)químico la secuencia señales–resultados–informes sustituye a la genérica del Esquema 7. La aportación final de Einstein es totalmente aplicable al campo de la Química, ya que podrían describirse épocas de “sequía” en originalidad que han alcanzado un punto de inflexión gracias a la imaginación de algunos químicos privilegiados. No es el lugar para una descripción de este tipo, pero una “historia” de la Química estructurada en rotura de fronteras/paradigmas sería de gran interés para las nuevas generaciones de jóvenes científicos.

Tipos de información analítica

Se ha hecho un esfuerzo para sistematizar los diferentes tipos de información analítica que pueden distinguirse según criterios complementarios (no excluyentes).¹⁵ Se expone a continuación en el Esquema 8 una aproximación simplificada al tema procurando abarcar todas las posibilidades a través de varias clasificaciones, que responden a los criterios de la naturaleza de los resultados, su asignación a uno o varios analitos y al nivel de calidad asignada para que sean la base del conocimiento y se tomen decisiones fundamentadas y a tiempo.



Esquema 8. Clasificaciones de la información (bio)analítica según tres criterios. Para detalles, ver texto.

Según la primera clasificación, los resultados pueden estar discriminados por analito (un analito–un resultado), lo que ocurre generalmente si en el proceso analítico está involucrada una separación cromatográfica (ej. cromatografía de líquidos, LC, o de gases, GC), y electroforética (ej. electroforesis capilar de zona, CZE) o se trata de un proceso muy selectivo (ej. inmunoensayo). Pero es creciente el interés por los denominados “índices totales”,¹⁷ que se definen como mesurandos que describen un grupo de especies (bio)químicas (analitos) que tienen una naturaleza/estructura similar (ej. grasas, polifenoles, PAHs, PCBs, etc.) y/o muestran un comportamiento operacional similar (ej. toxinas, adulterantes, disruptores del endocrino, antioxidantes, etc.). Más del 50% de la información requerida actualmente para tomar decisiones es de estas características. Se ha desarrollado un gran número de procesos analíticos para ofrecer este tipo de resultados. Probablemente el mayor problema sea alcanzar el soporte metrológico adecuado.

La naturaleza de los resultados es el criterio que se utiliza para definir una doble serie de los mismos: los ordinarios o típicos y los no convencionales o atípicos. Los resultados ordinarios son de tipo cuantitativo y cualitativo. Los resultados cuantitativos son datos numéricos que reflejan la concentración-cantidad de analito, que deben acompañarse por el intervalo de incertidumbre (ej. contenido proteico en leche $12,3 \pm 0,2$ g/L). La respuesta binaria (SÍ/NO) correspondiente al análisis cualitativo se ha revitalizado como consecuencia de que este tipo de información es muy demandada por los clientes para tomar decisiones.¹⁸ Es curioso que el análisis cualitativo (ej. marchas sistemáticas) fue uno de los argumen-

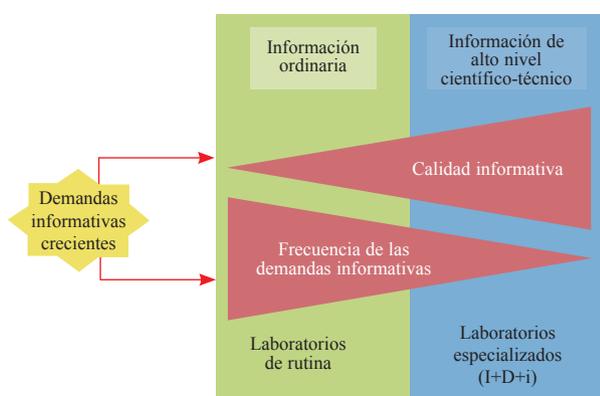
tos principales para minusvalorar a la Química Analítica en el pasado, mientras que ahora supone, por una parte, una proporción considerable de la información (bio)química demandada y, por otra, un reto para lograr su fiabilidad.

Es creciente el amplio número de resultados no convencionales o atípicos surgidos de las demandas informativas económico-sociales que precisan de un soporte científico-técnico básico. A continuación se van a describir dos de los más característicos. Los *parámetros definidos por el método aplicado* (MDP: Methods Defined Parameters) se emplean con frecuencia en el laboratorio de rutina y han sido objeto de escasa atención en I+D. Pueden definirse como mesurandos (parámetros) que sólo se pueden obtener utilizando un detallado protocolo de un método analítico, que generalmente es un proceso para generar un resultado (parámetro) que responde a una demanda informativa bien definida sobre un(unos) mismo(s) analito(s) en el mismo tipo de muestra en una determinada área.¹⁹ Son ejemplos característicos: “fracción de material extraíble con hexano”, “amargor en cervezas”, “elementos asimilables en suelos” o “metales que pueden desprenderse de una chatarra”. El mismo resultado (parámetro) no se obtiene mediante la aplicación de otro método y no se basa en patrones, salvo materiales de referencia certificados (MRC) preparados con este propósito. La mayoría de los MDP son índices totales expresados de forma cuantitativa (ej. 0,4 mg/Kg de fenoles totales en aguas, 0,02 mg/L de hidrocarburos en aguas) o pueden ser números empíricos (ej. amargor en cervezas) y también pueden ser transformados en respuesta binaria SÍ/NO si se establece un límite legal permitido.

Los *marcadores* son sustancias de notable interés en la Química Analítica actual debido a su impacto en la información requerida para tomar decisiones correctamente más allá de lo convencional.²⁰ Son interesantes sus relaciones contradictorias y complementarias con otras palabras clave, tales como trazadores, indicadores, índices, etc. Pueden desarrollarse muchas clasificaciones de marcadores en Química Analítica basadas en criterios complementarios, tales como: el fin para el que van a utilizarse, su naturaleza, composición, origen, concentración y su campo de aplicación. De todas ellas, las más relevantes son las que se refieren al uso (interno y externo respecto a la Química Analítica) y a su naturaleza radioactiva o no radioactiva. Así, se usan marcadores internos para mejorar la metodología analítica (ej. estándares internos en GC o el marcador cero para determinar el flujo electroosmótico en electroforesis capilar (EC)), pero la mayor parte del empleo de la palabra marcador se hace con fines informativos extrínsecos (ej. marcadores de tumores cancerosos, marcadores en saliva para heroína o cocaína, etc.).

La tercera clasificación del Esquema 8 se fundamenta en la calidad requerida a los resultados solicitados. Según se expone en el Esquema 9, existen dos tipos de información química: a) La denominada ordinaria corresponde a los resultados generados en laboratorios de rutina medioambientales, industriales, clínicos, agroalimentarios, etc.; y b) La información de alto nivel científico-técnico, de gran calidad, que corresponde a los resultados proporcionados por procesos analíticos multietapa con instrumentación sofisticada y cara, que generalmente están especializados e inmersos en departamentos de I+D+I de empresas públicas o privadas.

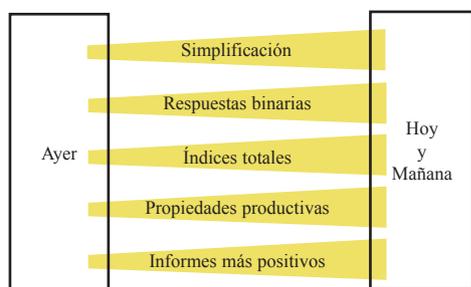
La evolución casi frenética de las actividades sociales y económicas ha propiciado una demanda de información creciente (casi asfixiante) de información (bio)química sobre objetos y sistemas. En este contexto (ver Esquema 9), la calidad de la información (bio)química crece desde la generada por los laboratorios de rutina a la que producen los especializados, pero la frecuencia de las demandas informativas decrece en el mismo sentido. En casos especiales, hay que buscar un compromiso entre la calidad informativa y la rapidez con que debe producirse. El panorama del Esquema 9 es esencial para enfocar adecuadamente todas y cada una de las connotaciones que tiene la información (bio)química.



Esquema 9. Contradicción entre la frecuencia de las demandas de información y la calidad de la misma. Para detalles, ver texto.

Evolución de la información (bio)química

De forma breve, se exponen lo que al entender de los autores suponen líneas genéricas de evolución de la información (bio)química de rutina, las cuales se materializan en el Esquema 10. Es obvio que la información (bio)química de alta calidad (ver Esquema 9) tiene unas tendencias no plenamente coincidentes con la información (bio)química de rutina. El “motor” de esta evolución es la demanda (información requerida), que ha cambiado, paulatina pero drásticamente en las últimas décadas, los paradigmas de la Química Analítica, que han sido sustituidos o complementados por otros.



Esquema 10. Evolución de la información (bio)química generada por los laboratorios de rutina.

A continuación se exponen estas tendencias, que no pretenden ser las únicas y excluyentes en el ámbito de la

información analítica de rutina, sino las que se consideran más relevantes:

1. *Simplificación.* Es de prever un aumento de la información más simplificada y útil, ya que la generada habitualmente está sobredimensionada y una gran parte de ella no se usa. Esta tendencia es de gran significación práctica, ya que aproximadamente un 40-50% de la información (bio)química generada por los laboratorios de rutina no se emplea para tomar decisiones, pero, eso sí, se archiva cuidadosamente para las auditorías de calidad (ISO 18025), que no cuestionan la utilidad de los resultados generados. Tal es el caso de la determinación de hidrocarburos en aguas, siendo el límite máximo permitido por una Directiva Europea de 0,1 $\mu\text{g/L}$ (ppb). El procedimiento tradicional es largo y tedioso (clean-up, cambio de disolvente, cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC-MS) y su resultado es un listado interminable de hidrocarburos alifáticos y aromáticos a niveles de ppm y ppb con sus respectivas incertidumbres). Es un resultado caracterizado por la sobre-información, para cuya obtención se emplean recursos temporales, humanos y económicos desproporcionados para el fin previsto. Un procedimiento simplificado (ej. extracción en Cl_4C y medida en FTIR) proporciona un índice total que es apto para el fin previsto (ej. declaración como no potables de las aguas cercanas a un aeropuerto).

2. *Análisis cualitativo.* Las respuestas binarias se han revitalizado como consecuencia de las demandas informativas de los clientes, que visualizan esta información más útil para tomar decisiones rápidas y a tiempo respecto a la información cuantitativa clásica. Por ejemplo, los controles para la exportación de productos hortofrutícolas dependen, entre otros factores, de la presencia o no de residuos de plaguicidas, cuyo nivel máximo permitido por la UE es de 0,05 ng/Kg. El procedimiento analítico tradicional, denominado de “multirresiduos”, es largo y complejo (extracción líquido-líquido, preconcentración, clean-up, evaporación a sequedad, determinación por LC-MS) y el resultado es un listado de plaguicidas de diversas familias (ej. compuestos organoclorados, organofosforados, epinefrinas, etc.), que no responde a la cuestión clave planteada: ¿la concentración de plaguicidas de esta partida de pimientos es inferior al límite legal permitido para que se pueda exportar? El procedimiento simplificado (extracción e introducción directa en un espectrómetro de masas) ofrece como resultado una respuesta binaria SÍ/NO, que es la esperada para que el camión salga o no. El problema de esta respuesta cualitativa es su fiabilidad, ya que no pueden producirse falsos negativos.

3. *Índices totales.* En la clasificación 1 del Esquema 8 se contemplaba la posibilidad de que un resultado correspondiera a un conjunto de analitos con estructura y/o comportamiento común. Es un tipo de información genérica muy diferente a la clásica (que es cuantitativa y diferenciada por analito). En los dos ejemplos anteriores se ha hecho uso de los índices globales. Otro ejemplo de la demanda creciente de índices totales es la caracterización del

carácter antioxidante de los alimentos (ej. vinos, aceites de oliva, galletas, etc.). El procedimiento tradicional es multietapa (largo y complejo) y origina una lista discriminada de diferentes tipos de antioxidantes (ej. polifenoles, tocoferoles, resveratrol, etc.) que no proporcionan directamente lo que se busca: un valor global indicativo del carácter antioxidante del alimento. El procedimiento que actualmente se aplica es extremadamente simple: se introduce el alimento (tanto sólido como líquido) en un analizador y en pocos minutos ofrece un índice total de antioxidantes que es apto para el fin previsto. Hay que hacer constar que el concepto tradicional de una propiedad analítica clave, como es la selectividad (ver Esquema 6), cambia de enfoque y paradigma. Esta propiedad ha sido la que más ha marcado la evolución de la Química Analítica en el último siglo.

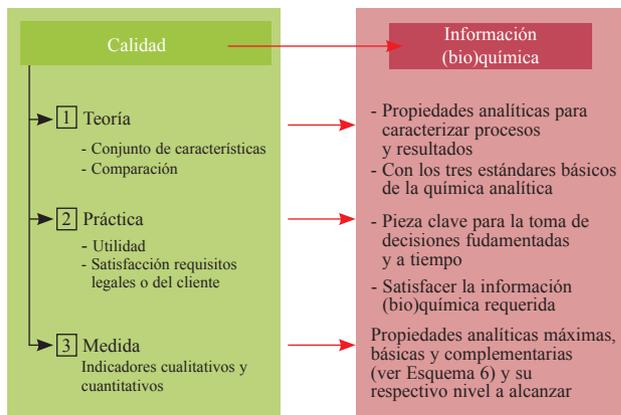
Importancia de propiedades productivas. El cambio más importante que se ha producido respecto a la información (bio)química clásica nace de la consideración de las propiedades analíticas (ver Esquema 6) en su conjunto y teniendo en cuenta sus relaciones complementarias y contradictorias,¹³ que pueden ser tan o más relevantes que cada propiedad considerada de forma aislada. Al ser las propiedades máximas (y por ende las básicas) contradictorias respecto a las productivas, es importante que el problema analítico opte por un compromiso entre las contradicciones de los fines y objetivos de la Química Analítica (ver Esquema 4), de tal forma que se tenga en cuenta el estándar químico-analítico frecuentemente olvidado: la información requerida con todas sus características. Un ejemplo de prevalencia de las características productivas (ej. rapidez, comodidad, etc.) frente a las máximas (ej. exactitud) lo constituyen los point-of-care-testing (POCTs),²¹ siendo el más conocido de ellos el glucosímetro, que permite el control “casero” de la glucosa en sangre y evita así las esperas en los laboratorios clínicos de los enfermos diabéticos. Estos glucosímetros han supuesto un notable incremento de la calidad de vida de estos enfermos. Con una simple gota de sangre se conoce en 1-2 minutos el nivel de glucosa en sangre de forma aproximada, con un nivel de error (10-15%) que sería inaceptable desde un punto de vista metrológico clásico de la Química Analítica: la simplicidad y comodidad del análisis predomina sobre la exactitud.

4. **Empleo de enfoques más positivos al transmitir la información (bio)química.** En general, el químico (a diferencia de otras profesiones) tiende a enfatizar las connotaciones negativas al ofrecer la información (bio)química. Tal es el caso del empleo de “incertidumbres” (heredado de la metrología física) asociado a los datos cuantitativos. Esta palabra puede causar interpretaciones equivocadas en los receptores de la información (economistas, funcionarios, gestores, jueces, etc.), que interpretan que el resultado tiene asociada una duda y, por tanto, no es fiable. Si se sustituye el término “incertidumbre” por el de “intervalo de confianza”, que técnicamente tiene el mismo sentido, éste será mucho mejor aceptado e interpretado por los clientes no expertos.²² Igual ocurre al denominar como falsos

positivos y falsos negativos los errores de la respuesta binaria. Es obvia la necesidad de una revisión terminológica de la información (bio)química para sustituir palabras con connotaciones negativas por otras que enfatizen aspectos positivos, aunque tengan igual significado.

La calidad de la información (bio)química

Una definición coherente y completa de la calidad y sus implicaciones pasa por la integración de tres enfoques, tal como se representa en el Esquema 11.



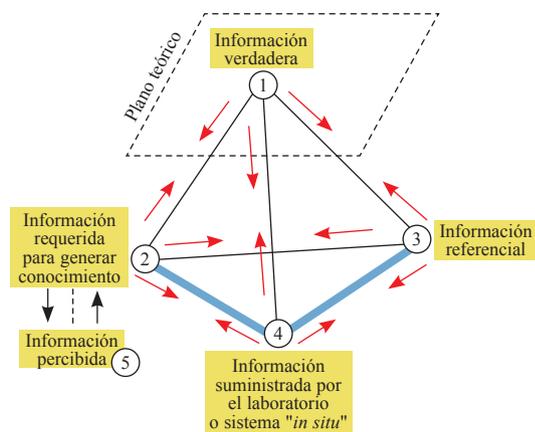
Esquema 11. Aplicación del concepto integral de calidad a la información (bio)química. Para detalles, ver texto.

En el plano teórico, la calidad se basa en un conjunto de propiedades, características o atributos y debe implicar siempre comparación. En el plano práctico, la calidad significa utilidad, aptitud para el fin previsto, satisfacción de requisitos legales o del cliente. Pero no puede haber calidad sin medición, que se concreta en indicadores tanto cuantitativos como cualitativos (de percepción). En el ámbito de la información analítica estos tres enfoques se concretan en el plano teórico en las propiedades analíticas¹² y la comparación con los tres estándares analíticos básicos (ver segundo apartado); en el plano práctico se concreta en la coherencia entre la información producida y requerida (estándar básico); los indicadores de calidad cualitativos y cuantitativos se corresponden con los tres tipos de propiedades analíticas y sus relaciones entre sí (ver Esquema 6).

La información analítica se puede clasificar según el nivel de calidad en cinco tipos, de los que cuatro están situados en los vértices de un tetraedro, tal como se representa en el Esquema 12.

Los lados de este tetraedro muestran las cinco relaciones tensionadas entre los cuatro tipos según la calidad de la información (de 1 a 4) y los dos tipos relativos al cliente (2 y 5). Se comentan a continuación los cinco tipos de información química según su nivel de calidad:

1. **Información verdadera**, que es la información intrínseca del objeto o sistema en estudio y es inasequible para los analistas. Corresponde a la veracidad y no tiene incertidumbre asociada.



Esquema 12. Tipos de información analítica según su nivel de calidad. (1) se encuentra en el ámbito teórico, en contraste con todas las demás (triángulo 2-3-4). El triángulo 1-2-4 es el de la resolución de problemas, mientras que el 1-3-4 es el de la metrología química.

2. *Información referencial*, que es la información especial asociada a los estándares de referencia más conocidos: los patrones de medida (materiales de referencia). En general, se trata de información de alta calidad, fruto de experimentación no rutinaria, compleja y cara (ej. ejercicios interlaboratorio). Es conveniente que la garantía de calidad de la información la ofrezca una entidad independiente de reconocido prestigio internacional. Tal es el caso de los MRC, que tienen certificada determinada información. Uno de los problemas más acuciantes de la Química Analítica es que sólo están cubiertas del 3 al 5% de las necesidades de patrones, por lo que hay que recurrir a otras estrategias (ej. calibración mediante el método de la adición estándar). Este tipo de información es la que se considera como la verdadera en la práctica.
3. *Información rutinaria*, que es la generada por los laboratorios de rutina o por los crecientes sistemas "in situ" fuera del laboratorio.
4. *Información requerida*, que es la que precisa el cliente o destinatario de la información para tomar decisiones fundamentadas y a tiempo. Es el tercer estándar básico de la Química Analítica, frecuentemente olvidado, pero que es clave teniendo en cuenta sus fines y objetivos (ver Esquema 4).
5. *Información percibida* por el usuario, que puede ser igual, superior o inferior a la esperada. Por ejemplo, si se requiere conocer la concentración de mercurio y se ofrece no sólo el mercurio total sino la concentración discriminada de las especies del mismo (ej. mercurio inorgánico, metilmercurio, fenilmercurio, etc.), el usuario quedará sobre-satisfecho, ya que podrá tomar decisiones más fundamentadas en el ámbito de la contaminación medioambiental.

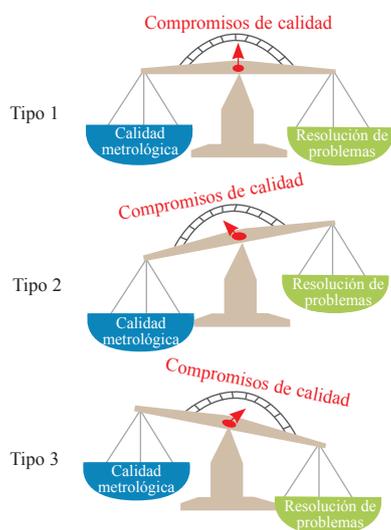
La relación entre los cinco tipos de información es obvia.²³ La información verdadera (1) se sitúa en un plano teórico y a ella tienden los demás tipos de información (2, 3, 4, Esquema 12). Existen dos relaciones de gran interés para

la definición de la Química Analítica: A) La información requerida y la suministrada (2-4, Esquema 12), que representa la resolución o no de los problemas informativos (analíticos); si coinciden se ha alcanzado el fin práctico de la Química Analítica (ver Esquema 3); y B) La información referencial y la suministrada rutinariamente (3, 4, Esquema 12); si coinciden se alcanza el fin metrológico de la Química Analítica (ver Esquema 3). Nótese gráficamente que las contradicciones entre ambos fines se plasman en las dos direcciones opuestas a las que debe tender la información generada rutinariamente, que también se expresa en el Esquema 3. Es interesante hacer constar la diferenciación entre la información requerida y la que se origina (2, 5, Esquema 12). Desde el punto de vista del laboratorio, lo más conveniente es que sean iguales. Si la suministrada es menor que la requerida el fracaso es evidente. Si la suministrada es mayor que la requerida el usuario queda muy satisfecho, pero el laboratorio debe plantearse si está justificado el exceso de inversión de recursos humanos y materiales. Obviamente el precio euros/muestra debería ser mucho más alto.

Existen, pues, dos *facetas contradictorias* (metrología y resolución de problemas, Esquema 3) de la Química Analítica, que se encuentra en la interfase de las mismas.¹⁰ Los aparentes *conflictos* que se generan son: 1) Relaciones contradictorias entre propiedades máximas (exactitud y representatividad) y básicas (precisión, robustez, sensibilidad, selectividad) con las productivas (rapidez, costes y riesgos);¹³ 2) No considerar como referencia básica la requerida por el usuario/cliente, además de las referencias tradicionales (patrones y estándares escritos); y 3) Los diferentes conceptos de excelencia analítica: el intrínseco (relacionado con la metrología) y el extrínseco (relacionado con la resolución de problemas). Pero estos aparentes conflictos deben generar *sinergias* para una mejora integral de la calidad de la información (bio)química. Estas sinergias pueden generarse por diferentes vías complementarias no excluyentes, tales como: 1) Reconocer explícitamente una mayor flexibilidad para abordar metrológicamente las medidas (bio)químicas introduciendo en los documentos oficiales aproximaciones adecuadas a la práctica de la Química; 2) Aceptar metrológicamente como resultados las respuestas binarias, los índices totales y los parámetros definidos por el método, además de los resultados cuantitativos; 3) Abordar distintas alternativas más prácticas para el cálculo de las incertidumbres en los procesos (bio)químico-analíticos; 4) Diferenciar entre la incertidumbre de un resultado cuantitativo del de la respuesta binaria; 5) Usar palabras sin connotaciones negativas que puedan malinterpretarse por los usuarios, de acuerdo con la opinión de Thomas;²² 6) Emplear sistemáticamente la certificación de instrumentos usados en las medidas (bio)químicas, que es una práctica usual en metrología física; 7) Dedicar recursos de I+D+I para el desarrollo de MRC para el mayor número posible de pares "muestra (matriz)-analito (mesurando)"; 8) Explotar las posibilidades que ofrece la norma ISO 17025:1999, que contiene los requisitos de gestión y técnicos para acreditar laboratorios, al objeto de buscar nexos de unión entre la metrología y la resolución de problemas; de ahí, la coherencia entre el "servicio al cliente" (requisito de gestión 4.7 de la norma ISO 17025) y la

“validación de métodos” (requisito 5.4 de la ISO 17025); 9) Considerar que la Química Analítica no empieza en las puertas del laboratorio ni puede terminar en un “boletín de resultados”; por una parte es necesario su participación en el diseño del muestreo y, por otra, debe ser co-responsable de la generación del conocimiento (interpretación de los resultados, ver Esquema 7); y 10) La postura de las personas que están a cargo de la metrología y de los análisis (bio)químicos de rutina, que deben tener una actitud permeable y buscar los puntos de enriquecimiento mutuo más que enfatizar los que son aparentemente divergentes.

Desde un enfoque práctico, los *compromisos de calidad* entre la metrología y la resolución de problemas se pueden materializar en tres situaciones representadas en el Esquema 13.



Esquema 13. Tres tipos genéricos de compromisos de calidad en función del balance entre la calidad metrológica y la resolución de problemas.

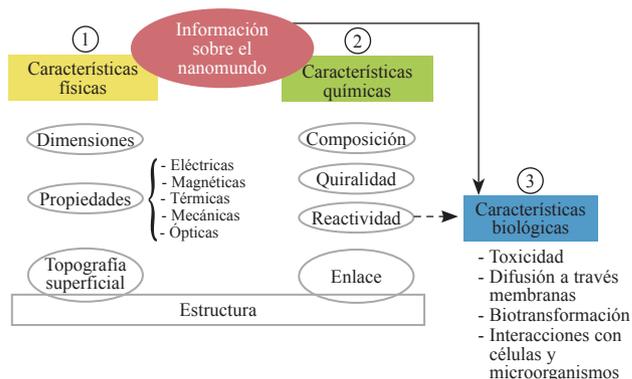
En el tipo 1 existe una aproximación compensada entre la calidad metrológica y la resolución de problemas, tal es el caso de la determinación de las proteínas en leche, con la que se puede alcanzar una calidad metrológica razonable a la vez que se satisface el interés informativo del cliente. En el tipo 2 la calidad metrológica debe prevalecer, como en el caso de la determinación de drogas en los fluidos de un atleta, ya que variaciones en las décimas influyen en la decisión sobre dopaje. En el tipo 3 predomina la resolución de problemas en detrimento de la calidad metrológica, tal es el caso del empleo de los glucosímetros ya mencionados para monitorizar el nivel de glucosa en la sangre de los clientes. Es un procedimiento que se caracteriza por su rapidez y comodidad, que resuelve “*in situ*” el problema informativo de los diabéticos, pero en el que los resultados tienen asociada una incertidumbre de $\pm 10\text{-}20\%$, lo que sería metrológicamente inadmisibles.

Un enfoque global más completo de la calidad analítica puede encontrarse en la referencia 25, donde se abordan temáticas complementarias a las tratadas en este artículo.

Retos de la generación de la información (bio)química

Se comentan a continuación aquellos aspectos que suponen *desafíos* para los que se dedican a suministrar información (bio)química de calidad. Se han obviado los potenciales desarrollos de herramientas tangibles (ej. instrumentación, reactivos, etc.) para simplificar el apartado.

1. *Balance fundamentado entre la metrología y la resolución de problemas en cada demanda informativa.* Si se tienen en cuenta los dos tipos genéricos de información (bio)química que se representan en el Esquema 9 es obvio que los retos sean diferentes, con el objetivo común de satisfacer al usuario demandante de la información. Para la denominada “información rutinaria” el reto es alcanzar los compromisos de calidad, lo que supone una adaptación de los procesos analíticos al fin previsto. Para las demandas de información de alto nivel científico-técnico, para la identificación y la cuantificación de sustancias (bio)químicas en procesos de I+D+I (ej. materias primas, productos intermedios, productos finales en una síntesis orgánica) es necesario un alto nivel metrológico (alta exactitud y pequeña incertidumbre), como es obvio. Sólo en este caso será imprescindible la instrumentación sofisticada y cara (ej. EC-MS, GC-MS, LC-MS o ésta acoplada a plasma inducido LC-ICP-MS, etc), además de un tratamiento exhaustivo de la muestra.



Esquema 14. Tipos de información sobre el nanomundo.

2. *Información de objetos/sistemas lejanos al nivel macroscópico ordinario.* Del análisis destructivo (o no) de objetos/sistemas de tamaño coherente con la realidad humana (ej. análisis de alimentos, control de la contaminación ambiental, análisis clínicos, etc.) al análisis de objetos/sistemas inasequibles directamente para el hombre. Son ejemplos representativos la materia nanoestructurada y todos los aspectos relacionados con el espacio exterior a la Tierra. Ambos se comentan sucintamente a continuación.

El *análisis del nanomundo* es un verdadero reto para la Química Analítica. Se trata de un área en la que la extracción de la información de la materia nanoestructurada debe tener un planteamiento multidisciplinar.²⁶ Hay que tener en cuenta el triple enfoque que puede tener la información de la misma, según se muestra en el Esquema 14. La información puede

ser de tres tipos: física (la más desarrollada), química y bioquímica-biológica. Son necesarios muchos esfuerzos en el ámbito (bio)químico para lograr información fiable. La nanometrología (física y química) es una asignatura pendiente en este contexto. La tendencia actual es la utilización de forma simultánea de tecnologías informativas físicas (ej. microscopio de fuerzas atómicas, AFM) y químicas (ej. espectroscopio de infrarrojo y Raman, electroquímica). Ya existen instrumentos comercializados AFM-Raman y es de esperar un gran auge en este campo dada la importancia e impacto creciente de la nanotecnología.

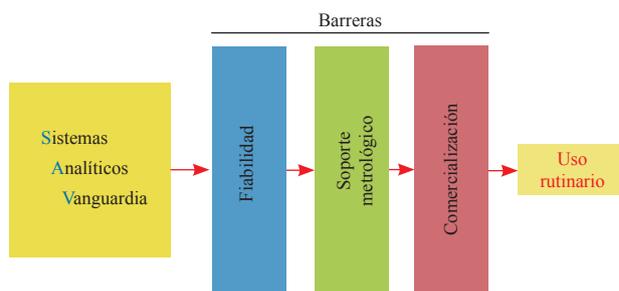
La extracción de información relacionada con el espacio exterior a la Tierra constituye un reto importante en el otro extremo pendular del nanomundo. Aquí se precisan instrumentos miniaturizados que requieran poca energía y un mantenimiento casi nulo. En este contexto pueden contemplarse tres planteamientos: A) Análisis (espectroscópico) remoto desde vehículos espaciales en órbita. Son ejemplos característicos el empleo de un espectrómetro miniaturizado de rayos X en el vehículo "Messenger" de la NASA (USA)²⁷ y un espectrómetro de masas miniaturizado (0,5 Kg) para analizar el polvo cósmico;²⁸ B) Análisis desde robots situados en superficies de planetas en estudio. Tal es el caso de los esfuerzos realizados para confirmar la presencia de agua en Marte²⁹ o el diseño de un espectrómetro de masas con ionización de la muestra por láser,³⁰ que es parte del programa MOMA; C) Control (a través de la monitorización) de las atmósferas interiores y exteriores de los vehículos espaciales en órbita, para lo que se han diseñado tubos multisorbentes³¹ y estándares de gases para la calibración instrumental.³² Un desarrollo detallado de la evolución y del estado actual del tema desborda los límites de este artículo.

3. Rotura de las fronteras tradicionales del laboratorio (bio) químico. Este enfoque puede tener dos interpretaciones complementarias:

- a. Tal como se ha indicado anteriormente, la información (bio)química a suministrar sobre objetos y sistemas no puede centrarse exclusivamente en el proceso analítico,⁷ sino que debe enmarcarse primero en la resolución de problemas de demanda de información (bio)química.³³ Esto implica tanto la participación en el muestreo (que es ya un requisito de la norma ISO 17025:1999) al menos en su diseño y control, y también que la generación de conocimiento a partir de los resultados (ver Esquema 7) tenga un planteamiento multidisciplinar, donde la opinión (bio) química tenga el peso que le corresponda para la interpretación, contextualización y toma de decisiones.
- b. Otra tendencia que se está imponiendo es el denominado análisis "in situ" con sistemas autoanalizadores que generan los datos que acumulan, los impriman o los envían al laboratorio central. En el ámbito industrial, el seguimiento "in situ" de procesos se puede realizar "in line" y "on line". En el ámbito clínico se utilizan los sistemas POCTs.²¹ En otros ámbitos toman diferentes denominaciones. En este contexto, los verdaderos sensores (ej. electrodo de pH) tienen un gran porvenir. El problema no es que se suministren datos, sino que éstos se correspondan a la realidad. Dos puntos débiles a superar son tanto la autocalibración como la fiabilidad de los resultados.

- 4. Estrategias de vanguardia-retaguardia. Tal como se constata en el Esquema 9, la demanda de información (bio)química está creciendo de forma espectacular en los últimos años. Consecuencia de ello es que los laboratorios de análisis no están capacitados para responder con fiabilidad y a tiempo a esta demanda creciente. Por ello, es imprescindible un nuevo enfoque o estrategia (herramienta intangible entre los productos de I+D+I de la Química Analítica, Esquema 5), tanto para minimizar el impacto negativo del tratamiento de muestra como para alcanzar los compromisos de calidad antes mencionados. Es curioso el hecho de que se estaba y se está aplicando esta estrategia sin una mención expresa a la misma. Consiste en la combinación de los sistemas de vanguardia y retaguardia que se comentan a continuación.

Los sistemas de vanguardia son en realidad sistemas de criba o "screening"^{35,36} que están bien definidos y ampliamente usados en muchas áreas donde se necesita información rápida para tomar decisiones. Fundamentalmente son características de los mismos: 1) Simplicidad (escaso o nulo tratamiento de muestra); 2) Bajo coste por muestra; 3) Rapidez de respuesta; 4) Generalmente ofrecen resultados binarios, índices totales, parámetros definidos por el método, etc., con prioridad frente a los datos cuantitativos discriminados; y 5) Fiabilidad de la respuesta (correspondencia entre la información ofrecida y la realidad). Posiblemente el punto más débil es el nivel de las propiedades analíticas de los resultados y del proceso (ej. es normal aceptar incertidumbres del 5 al 15%). No cabe duda de que es una opción muy atractiva para la extracción de información de objetos y sistemas, sobre todo si existe "presión" de una alta frecuencia de muestreo. Los sensores fiables constituyen el ejemplo más representativo, siempre que puedan introducirse en la muestra sin tratar. También los desarrollos comerciales de sistemas directos de análisis no sofisticados y complejos son representativos de los sistemas de screening. No obstante, tal como se muestra en el Esquema 15, estos sistemas tienen que superar una serie de barreras difíciles para su implantación en el empleo rutinario. No cabe duda que se trata de un reto importante para la información (bio)química hoy y mañana.

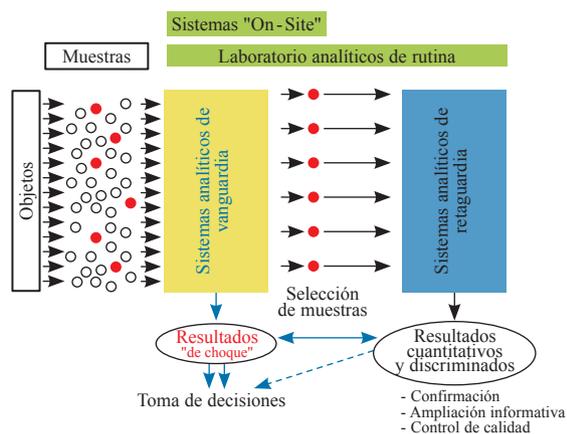


Esquema 15. Obstáculos reales para la implantación de los sistemas de vanguardia (screening) en laboratorios de rutina.

Los sistemas de retaguardia son en realidad sistemas analíticos que llevan a cabo el proceso analítico convencional. Se caracterizan por: 1) Operaciones preliminares (ej. disolución, extracción en fase líquida y sólida, cambio de disolvente, etc.) exhaustivas, lentas y requieren una amplia participación del operario; 2) Empleo de instrumentación sofisticada y cara

tanto en su adquisición como en mantenimiento (ej. GC-MS, LC-MS, LC-ICP-MS, EC-MS, etc.); 3) Proporcionan niveles de sensibilidad y, sobre todo, de selectividad que confieren al resultado una elevada exactitud; 4) Uso de sistemas potentes de toma (de miles de datos) y tratamiento de datos para ofrecer la respuesta requerida; y 5) Son procesos analíticos lentos y caros, pero ofrecen resultados (generalmente cuantitativos y discriminados por analitos) de alta calidad (ej. exactitud).

La aportación de nuestro grupo de trabajo en esta estrategia es la combinación secuencial de ambos sistemas, tal como se expone en el Esquema 16. Un elevado número de muestras se someten al sistema de vanguardia (screening) y en un corto intervalo de tiempo se obtienen respuestas de tipo binario para cada muestra y/o índice total. Son los denominados resultados de choque, que sirven para tomar decisiones urgentes. En realidad, el sistema de vanguardia actúa como selector de muestras-diana (ej. nivel de toxicidad superior al permitido). Son estas muestras las que se someten al sistema analítico de retaguardia, que ofrece resultados clásicos (cuantitativos y asignables a cada analito) de gran calidad.



Esquema 16. Estrategias analíticas de vanguardia-retaguardia. Adaptado de la referencia 34. Para detalles, ver texto.

Estos resultados pueden usarse con tres fines complementarios: A) Confirmación de la respuesta del sistema de vanguardia, que es trascendental cuando se trata de evitar falsos positivos en respuestas cualitativas. En este ámbito, el gran problema son las respuestas NO, ya que las correspondientes muestras no se someten al sistema de retaguardia; B) Ampliación informativa, ya que un SÍ o un índice global (resultados de un sistema de “screening”) puede transformarse en un listado de analitos con su concentración e incertidumbres asociadas; y C) Control de calidad de los sistemas de vanguardia a través de un plan sistemático de muestreo para garantizar la calidad de los resultados de choque ofrecidos por los sistemas de “screening”.

Agradecimientos

Los autores desean hacer constar que este artículo se inscribe en el contexto de los proyectos de “excelencia” del MICINN (CTQ2007-60426) y de la Junta de Andalucía (FQM-2300), organismos a los que agradecen su apoyo.

Bibliografía

1. C. Arnaud, *C&EN News (ACS) October 13* **2008**, 86, 7.
2. “University chemistry numbers bounce back”. *RSC News February* **2009**, 5.
3. L. Sevilla, *Informe Infoempleo* **2008**. <http://www.infoempleo.com> (Acceso en enero de 2011).
4. P. Francescutti, *Química e Industria* **2005-2006**, 562, 17–26.
5. G. Hess, *C&EN News (ACS) January 12* **2009**, 87, 6.
6. R. Kellner, J. M. Mermet, M. Otto, H. D. Widmer, M. Valcárcel, *Analytical Chemistry* (2nd edition), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
7. M. Valcárcel en *Principles of Analytical Chemistry*, Springer-Verlag, Heidelberg, **2000**, pp. 1–35.
8. M. Valcárcel, *Trends Anal. Chem.* **1997**, 16, 124–131.
9. S. Armenta, S. Garrigues, A. de la Guardia, *Trends Anal. Chem.* **2008**, 27, 497–511.
10. M. Valcárcel, B. Lendl, *Trends Anal. Chem.* **2004**, 23, 527–534.
11. M. Valcárcel, A. Ríos, *Anal. Chim. Acta.* **1999**, 400, 425–432.
12. M. Valcárcel, B. M. Simonet, S. Cárdenas, *Analyst.* **2007**, 132, 97–100.
13. M. Valcárcel, A. Ríos, *Anal. Chem.* **1993**, 65, 781A–787A.
14. “Guía práctica de gestión del conocimiento”. **2008**. UNE 412001 IN, AENOR.
15. M. Valcárcel, B. M. Simonet, *Trends Anal. Chem.* **2008**, 27, 490–495.
16. A. Einstein, en *Wikiquote La colección libre de citas y frases célebres* http://es.wikiquote.org/wiki/Albert_Einstein (Acceso en enero de 2011).
17. J. R. Baena, M. Gallego, M. Valcárcel, *Trends Anal. Chem.* **2003**, 22, 641–646.
18. M. Valcárcel, S. Cárdenas, M. Gallego, *Crit. Rev. Anal. Chem.* **2000**, 30, 345–361.
19. B. M. Simonet, B. Lendl, M. Valcárcel, *Trends Anal. Chem.* **2006**, 25, 520–527.
20. J. R. Baena, M. Gallego, M. Valcárcel, *Trends Anal. Chem.* **2002**, 21, 878–891.
21. E. Aguilera-Herrador, M. Cruz-Vera, M. Valcárcel, *Analyst.* **2010**, 135, 2220–2232.
22. J. D. R. Thomas, *Analyst.* **1996**, 121, 1519.
23. M. Valcárcel, A. Ríos, *Trends Anal. Chem.* **2000**, 19, 593–598.
24. “General requirements of the competence of testing and calibration laboratories”. **1999**. ISO 17025:1999, ISO, Geneva, Switzerland.
25. M. Valcárcel, A. Ríos, *Trends Anal. Chem.* **1994**, 13, 17–23.
26. M. Valcárcel “Los nanotubos de carbono como objetos y herramientas en la Nanociencia y Nanotecnología analíticas”. *Discurso leído el 26 de mayo*. **2010**. Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, Madrid. ISBN: 0214-9540.
27. C. E. Schlemm et al., *Space Sci. Rev.* **2007**, 131, 393–415.
28. D. E. Austin, T.J. Ahrens, J. L. Beauchamp, *Rev. Sci. Instrum.* **2002**, 73, 185–189.
29. E. K. Wilson, *C&E News (ACS) December 1* **2008**, 86, 59–61.
30. B. Sallé, J. L. Lacour, E. Vors, P. Fichet, S. Maurice, D. A. Cremers, R. S. Wiens, *Spectrochim. Acta B.* **2004**, 59, 1413–1422.
31. M. L. Matney, S. W. Beck, T. F. Limero, J.T. James, *AIHAJ.* **2000**, 61, 69–75.
32. G. G. Rhoderick, W. J. Thor III, W. R. Miller Jr. F. R. Guenther, E. J. Gore, T. O. Fish, *Anal. Chem.* **2009**, 81, 3809–3815.
33. M. Valcárcel, A. Ríos, *Trends Anal. Chem.* **1997**, 16, 385–393.
34. M. Valcárcel, S. Cárdenas, *Trends Anal. Chem.* **2005**, 24, 67–74.
35. M. Valcárcel, S. Cárdenas, M. Gallego, *Trends Anal. Chem.* **1999**, 18, 685–694.
36. M. Valcárcel, S. Cárdenas, *Anal. Bioanal. Chem.* **2005**, 381, 81–83.