

# Sociedad, Ciencia, Tecnología y Matemáticas

## “Las Matemáticas y la Química: resolución de demandas sociales”

**Miguel A. Rodríguez Delgado**

**‘Profesor Titular de Química Analítica de la Universidad de La Laguna**

### **La Química hoy en día: beneficios y perjuicios**

Hoy en día nos encontramos en una sociedad en la que se producen constantes desarrollos en todos los ámbitos de la ciencia, desarrollos dirigidos a conseguir un mayor bienestar social, lo que habitualmente se conoce como la Sociedad del Bienestar. En este sentido, la Química se une a otras disciplinas científicas con objeto de obtener resultados y/o información segura y de calidad. Así en el mundo de la Química se han producido grandes avances no sólo a nivel científico: se desarrolla nueva instrumentación cada vez más sofisticada que proporciona información con más rapidez y seguridad, los sistemas robotizados se utilizan cada vez más en análisis rutinarios, se producen desarrollos metodológicos dirigidos a incrementar esa seguridad en la información química, se sintetizan nuevas sustancias que puedan proporcionar efectos beneficiosos sobre la salud; pero además se producen avances a nivel de la información que se genera en los laboratorios y/o industrias: se desarrollan sistemas de gestión de calidad, se implantan sistemas LIMS para el manejo de la información que se genera en el laboratorio, se realizan ejercicios de intercomparación con objeto de contrastar la información generada en los distintos laboratorios utilizando siempre criterios estadísticos, etc. Resulta evidente que esta información generada en los laboratorios es fundamental para la toma de decisiones que pueden afectar a nuestra sociedad, en tanto que aspectos normativos, legislativos y/o judiciales se pueden sustentar en la misma. A título de ejemplo cabría citar las recientes Olimpiadas celebradas en el 2004 en Atenas, donde fué práctica habitual realizar análisis de dopaje de los deportistas mediante análisis de muestras de orina recogidas tras la competición. No cabe duda que gracias a

los desarrollos espectaculares que se han producido en el último cuarto del siglo pasado éstos análisis demandados por el Comité Olímpico Internacional se realizan de una forma rápida y segura, e incluso se utilizan sistemas de gestión de esa información obtenida en los laboratorios que permite gestionar desde la toma de muestra hasta el informe final y la posterior toma de decisiones.

Sin embargo, las personas que forman parte de esta sociedad del bienestar se encuentran con un doble paradigma cuando piensan en la química: por un lado en nuestra sociedad se asocia la Química con problemas fundamentalmente medioambientales, sanitarios o alimentarios y por otro lado, se intentan minimizar estos efectos e incrementar la seguridad y rapidez de la información utilizando sistemas químicos que nos proporcionen información y que permiten actuar reduciendo los riesgos de los productos químicos tóxicos y/o poner de manifiesto los beneficios que algunos productos puedan tener sobre nuestra salud. En este sentido, informes recientes (Noviembre 2003) reflejan que de las 2 millones de muertes que se producen a nivel laboral en el mundo, 440000 se producen por la exposición de los trabajadores a agentes químicos, mientras por otro lado, desarrollos recientes, como puede ser los biosensores basados en reacciones químicas selectivas y específicas en algunos casos se ponen al servicio de la población en los distintos ámbitos con objeto de ayudar a conseguir beneficios sociales (actualmente existen biosensores medioambientales, de tóxicos en alimentos o en el ámbito sanitario). El químico utilizando las herramientas químicas, debe de satisfacer las demandas de la Sociedad, que incluye la evaluación de los productos químicos en distintos tipos de muestra, llevar a cabo medidas encaminadas a reducir los riesgos de productos potencialmente tóxicos, etc, pero también resulta evidente, que dicha evaluación debe realizarse con un reto final y es asegurar la calidad de la información que se genera en los laboratorios con el objetivo final de asegurar la correcta toma de decisiones y evitar la adopción de medidas erróneas.

### **Calidad: Cualimetría**

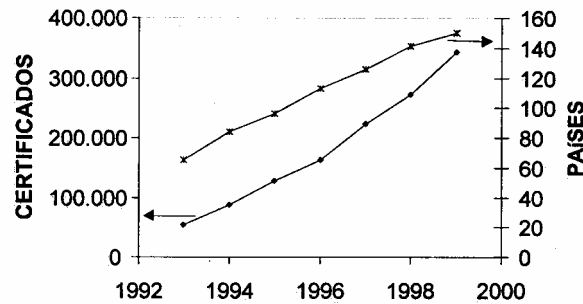
La calidad es hoy en día un recurso estratégico enmarcado dentro de una sociedad cada vez más competitiva y que cada vez se extiende más ha distintos ámbitos ya sean profesionales (mejores resultados, información más precisa, segura y

contrastada), productivos (mejores productos concretada en mayor y mejor calidad objetiva y subjetiva del consumidor) y sociales (mejor calidad de vida). Sin embargo, generalmente se asocia el origen del término calidad como un recurso estratégico dentro del ámbito empresarial, pero es una realidad que la calidad tiene una consideración cada vez mayor y es una constante preocupación para dirigentes, clientes y población en general, convirtiéndose en un factor decisivo para competir en una sociedad cada vez más competitiva, Figura 1.



**Figura 1.-** La competitividad factor decisivo en nuestra sociedad

Los laboratorios no se sustraen a ello, y han abordado este aspecto de calidad de resultados o de información a partir del desarrollo de sistemas que garanticen la calidad de la información amparándose en reglamentaciones internacionales como pueden ser las normas ISO. La Figura 2 muestra la evolución del número de certificados ISO 9000 expedidos desde 1993 a 1999, observándose una tendencia creciente no sólo en el número de países sino en el número de certificaciones dentro de cada país exponencial, ya hoy en día el poseer una certificación ISO prácticamente es un requisito básico que permite asegurar que el producto elaborado o el servicio prestado se ajusta a unas características básicas previamente pactadas por el cliente.



**Figura 2.-** Evolución a nivel mundial del número de certificados ISO 9000 y del número de países que están implicados en dichas certificaciones.

El planteamiento inicial, es decir, la resolución de problemas planteados por la sociedad, o en particular por industrias o clientes no se puede encuadrar sino bajo el lema del cumplimiento de un aseguramiento de la calidad de la información. Toda organización debe establecer un sistema de calidad apropiado a sus actividades, a sus características y a sus objetivos en materia de calidad. Una organización que quiera obtener una certificación de un sistema de la calidad o una acreditación de sus actividades deberá diseñar e implantar un sistema de calidad conforme a la normativa que esté vigente. La Figura 3 muestra los elementos básicos de cualquier sistema de calidad, fijada por su política de calidad y lógicamente determinada por los compromisos y objetivos del organismo en materia de calidad. El cumplimiento de esta política de calidad resulta fundamental para incrementar no sólo los beneficios empresariales, sino además incrementa la confianza de los ciudadanos que son los clientes.



**Figura 3.-** Elementos básicos de un sistema de calidad

La liberalización del comercio en áreas geográficas cada vez más grandes ha provocado que la comparabilidad de los resultados analíticos sea una de las metas más importantes a lograr. Para alcanzarla los organismos internacionales competentes han desarrollado un sistema de garantía de calidad que se basa fundamentalmente en el ámbito voluntario, la normalización, la certificación, la acreditación y la calibración. Los conocimientos y herramientas que sirven para desarrollar y evaluar la calidad del análisis químico fundamentalmente pero que se extiende también a otros campos, han sido agrupadas bajo el nombre de *Cualimetría*. Pero hablamos de calidad y cómo realmente se define la misma. La ISO define la calidad como “la totalidad de los rasgos y características de un producto, proceso o servicio que inciden en su capacidad de satisfacer necesidades reguladas o implícitas”. En esta definición se observa como la calidad está dirigida a la resolución de demandas ya sean reguladas internacionalmente o implícitas del cliente y afectan al producto, proceso o servicio, es decir afecta en definitiva, a la toma de decisiones en relación a los mismos.

#### **¿Por qué es posible aplicar criterios de calidad en Química Analítica?**

La Química es una ciencia metrológica y, aunque al contrario que en otras ciencias como la Biología, el número de variables a controlar en el sistema es limitado, sin embargo es necesario aplicar criterios de calidad a lo largo del procedimiento analítico, sustentado en lo que se denomina como Buenas Prácticas de Laboratorio y en la Estadística, que aseguren la calidad de la información generada en los laboratorios, Figura 4. Esta aplicación de criterios de calidad se realiza a lo largo de todo el procedimiento analítico

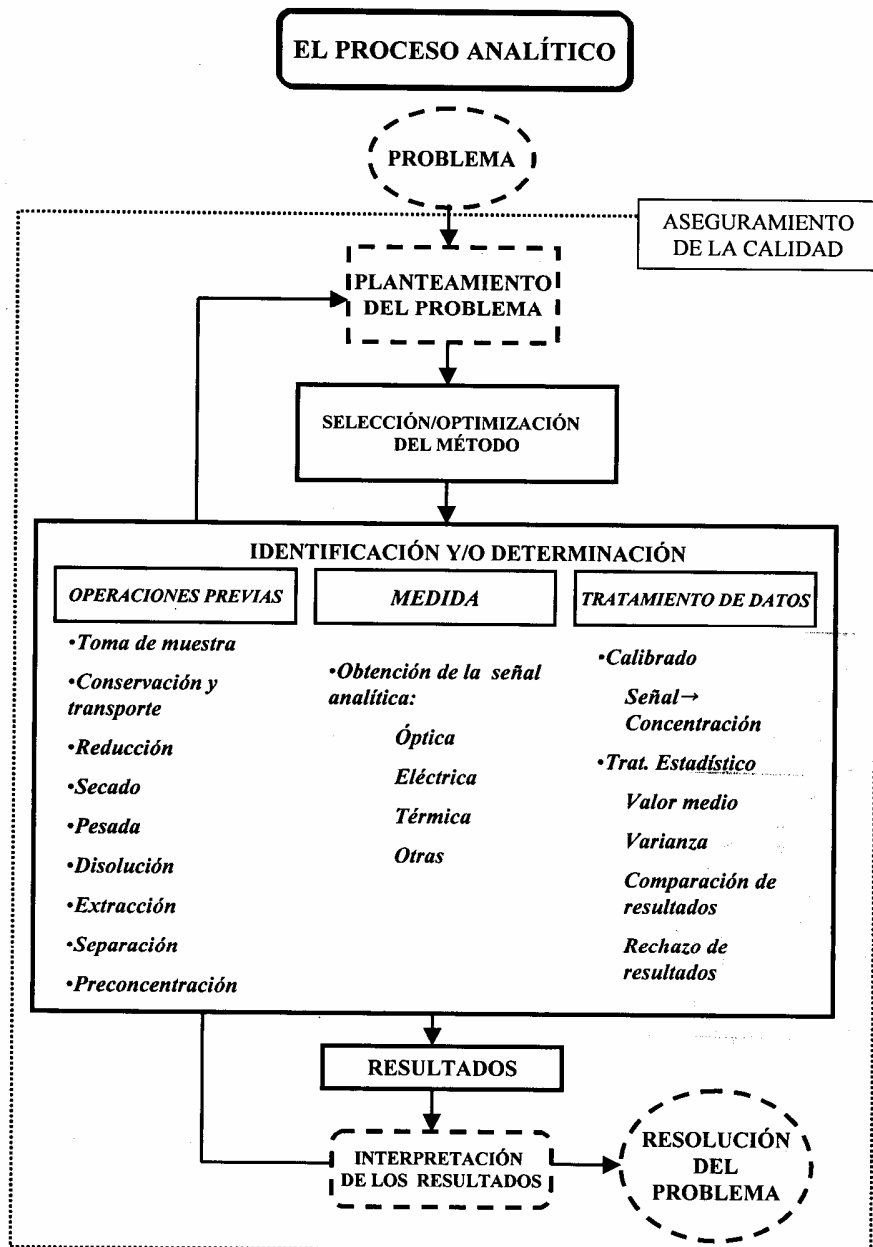


Figura 4.- Planteamiento del problema analítico

y la no consecución de los objetivos inicialmente planteados requerirá una evaluación continua de todas las etapas del procesos en aras a conseguir los objetivos inicialmente formulados.

### Quimiometría

Como observamos en la Figura 4 la aplicación de la estadística resulta fundamental para la evaluación de los resultados, pero esta estadística aplicada a datos químicos ha dado lugar a otra disciplina científica directamente relacionada con la

Química, la denominada Quimiometría que se define como aquella disciplina científica directamente relacionada con la información química, que utiliza métodos matemáticos y estadísticos para diseñar o seleccionar procedimientos de medida y experimentos óptimos, y para proporcionar la máxima información química mediante el análisis de datos químico. En palabras dirigidas a no especialistas, la quimiometría estudia todo lo que está relacionado con el proceso de medida y que frecuentemente no forma parte de la instrumentación. Los estudios quimiométricos abarcan desde la validación de métodos analíticos, la selección y optimización de condiciones experimentales hasta la extracción de información en línea y a tiempo real sobre la composición cualitativa y cuantitativa de sistemas en evolución (procesos industriales, contaminación medioambiental o incluso procesos biológicos). No cabe duda que la quimiometría se ha convertido en una de las armas fundamentales para asegurar la calidad de la información obtenida en los laboratorios.

### **Diseño Experimental**

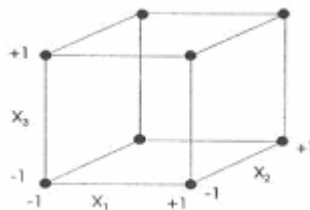
En muchas técnicas analíticas la respuesta del sistema de medida depende de una variedad de factores experimentales bajo el control del operador. Para una aplicación concreta, será importante establecer qué valores de estos factores aseguran que la respuesta del sistema sea la óptima. De esta forma, el proceso de búsqueda y localización del conjunto de valores de los factores que producen el mejor resultado posible en una medición o determinación analítica se conoce como *optimización*

Un factor podría definirse como cualquier aspecto de las condiciones experimentales que influye en el resultado obtenido en un experimento. Se pueden clasificar en controlados (si pueden ser alterados a voluntad del experimentador) o incontrolados, y pueden ser tanto cualitativos (si sus posibles “valores” no se pueden ordenar numéricamente) como cuantitativos. Los diferentes valores que toma un factor cuando se realiza un experimento se denominan *niveles* o *tratamientos*. La elección de estos niveles viene dada principalmente por la experiencia y conocimiento del experimentador así como por las limitaciones o restricciones del sistema físico o instrumento de trabajo.

El término diseño experimental se utiliza habitualmente para describir las etapas de identificación de los factores que pueden influir en el resultado de un experimento, las de diseño del experimento de modo que se minimicen los efectos de los factores

incontrolados así como las de utilización del análisis estadístico para separar y evaluar los efectos de los diversos factores implicados. Haciendo uso de tests de significancia se puede determinar qué factores son relevantes (influyentes) en el resultado y cuáles no. Dado que son muchos los factores que afectan a los resultados experimentales, se pueden necesitar diseños experimentales altamente complejos. Muchos son los tipos de diseño experimental existentes, de los cuales los más utilizados son el:

**Diseños de screening:** Se denominan a aquellos diseños en los que existen dos niveles para cada factor, de los cuales el más utilizado es el *diseño factorial completo* (*full factorial design*) a dos niveles (Figura 5), también denominado diseño  $2^k$ , siendo  $k$  es el número de factores. Si el número de factores de un experimento es pequeño, los diseños factoriales completos pueden llevarse a cabo de forma sencilla y rápida. Sin embargo, si el número de factores es grande, el número de experimentos aumenta de forma drástica; por ejemplo, en un estudio de 6 factores, serían necesarios  $2^6$  (64) experimentos. Cuando son muchos los factores es necesario intentar discernir cuáles de ellos son realmente importantes o influyentes en el experimento. Esto puede hacerse determinando los denominados *efectos de los factores*. Muchos softwares estadísticos permiten calcular numéricamente la influencia de cada factor, así como de la combinación de varios, sobre el experimento en sí, permitiendo eliminar aquellos que realmente ejercen poca o ninguna influencia.



**Figura 5.**-Diseño factorial completo a dos niveles.  $x_1, x_2$  y  $x_3$  representan los factores.

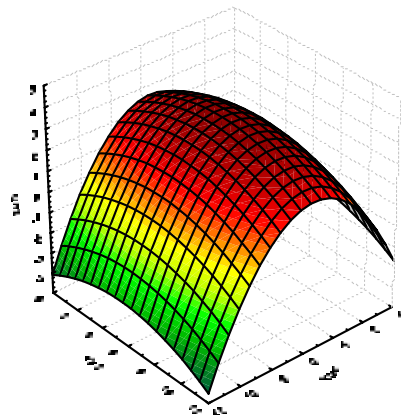
Cuando el número de factores es grande, el número de experimentos puede reducirse utilizando un *diseño factorial fraccionado*. En estos casos, el número de diseños es reducido por un valor  $p$  de acuerdo a un diseño de tipo  $2^{k-p}$ . Cuando  $p$  toma el valor de 1, se tiene el denominado *diseño semifraccionado*. Estos diseños aparecen y pueden ser generados en la mayoría de los softwares estadísticos.

### ***Diseños de superficie de respuesta***



Cuando la respuesta de un sistema analítico depende de dos factores que son variables continuas, la relación entre la respuesta y los niveles de los dos factores se puede representar por una superficie tridimensional llamada *superficie de respuesta* (Figura. 6). Una representación más conveniente es el *diagrama de curvas de nivel*, muy parecido a los mapas topográficos, siendo su forma desconocida para el investigador.

Para describir la relación cuantitativa existente entre las respuestas y los factores se utilizan modelos matemáticos que deben ser capaces de describir tanto superficies de respuesta lineales como no lineales. Las dependencias no lineales pueden ser modeladas si los niveles de los factores que se investigan son al menos 3.



**Figura 6.-** Ejemplo de superficie de respuesta

Los diseños factoriales de tres niveles se conocen como *diseños de superficie de respuesta*. Si se trata de un número superior, surge el mismo problema que en los diseños de screening, que el número de experimentos se hace demasiado grande. Estas desventajas han hecho que se desarrollen los denominados *diseños óptimos*, de los que el *diseño compuesto central* o *Central Composite Design (CCD)* y el *diseño de Box-Behnken (DBB)* son los más importantes.

A la hora de llevar a la práctica un diseño experimental, es preciso tener en cuenta un aspecto importante. Existen una serie de factores incontrolados durante el transcurso de un experimento, pero los errores en un método debido a esa variación

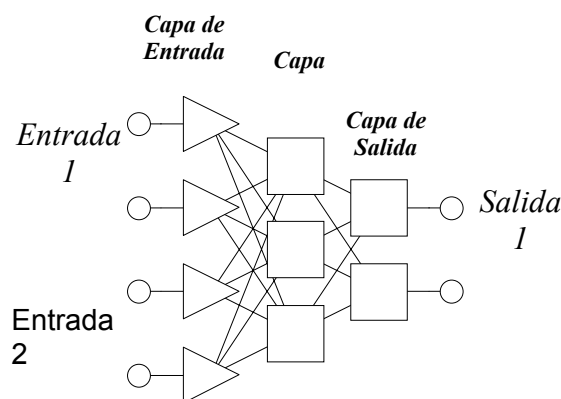
incontrolada no son durante mucho tiempo aleatorios, ya que los errores en medidas sucesivas están *correlacionados*. Esto puede hacer que se produzcan errores de tipo sistemático en los resultados. Con objeto de superar este problema de forma efectiva se utiliza la técnica de *aleatorización*, que consiste en llevar a cabo los experimentos de forma aleatoria asegurando así que los errores en cada nivel de los factores debidos a factores incontrolados no estén correlacionados.

### **Etapas de un proceso de optimización**

Básicamente, un proceso de optimización consta de tres pasos:

- 1) *Selección de una función objeto*. Se trata de seleccionar aquel criterio o variable que se pretende optimizar (maximizar o minimizar). Frecuentemente dicha variable suele ser la señal analítica o el tiempo de análisis. En casos más complicados, sin embargo, se idean una serie de funciones objeto obtenidas combinando varios criterios, como pueden ser la selectividad, sensibilidad, precisión... Esta función también se denomina *función respuesta* sólo que se trata de una respuesta obtenida a partir de varias.
- 2) *Selección de los factores más importantes*. Como ya se ha señalado, puede hacerse llevando a cabo un diseño experimental de *screening*, que permite, mediante la determinación de los efectos de los factores, así como, de su influencia en la respuesta medida, determinar qué factores son los que realmente influyen en el resultado.
- 3) *Optimización*. Se trata de encontrar la combinación de factores que maximice o minimice dicha función objeto. En términos matemáticos, encontrar los máximos y los mínimos son procesos virtualmente idénticos. Para ello puede distinguirse entre optimización simultánea y secuencial. En la primera la relación entre respuesta y factores se obtiene llevando a cabo un diseño experimental, construyendo un modelo matemático e investigando a través de este modelo la relación entre las variables. Por otro lado, la optimización secuencial se basa en un diseño de experimentos inicial, seguido de otros experimentos llevados a cabo en una cierta dirección que será función de esos experimentos iniciales. No se trata de buscar la relación existente entre la respuesta y los factores, sino que a la superficie de respuesta se busca realizando experimentos en una cierta dirección.

Un buen método de optimización tiene dos cualidades importantes: produce un conjunto de condiciones experimentales que proporcionan la respuesta máxima, o al menos una respuesta que sea próxima al óptimo y lo hace así con el número más pequeño posible de etapas experimentales de ensayo. En la práctica, la velocidad y conveniencia del procedimiento de optimización resulta extremadamente importante, pudiendo ser suficiente en algunos casos utilizar un método que alcance de manera razonable un valor próximo al óptimo verdadero en un número pequeño de pasos. Entre los métodos de optimización más utilizados se encuentran: método de búsqueda de la variable alterna, método de la máxima pendiente, método simple, optimización con redes neuronales artificiales (ANNs). De entre éstos destacar la optimización con las ANNs donde hay que buscar la red neuronal que describa y se adapte mejor al problema en cuestión. Se trata, pues, de entrenar redes de distinta arquitectura y ver cuál se adapta mejor al problema que se plantea. La determinación del número de neuronas de la capa oculta es una de las tareas más críticas y complicadas en el diseño de ANNs. A diferencia de las capas de entrada y de salida, se comienza a entrenar redes sin un conocimiento previo del número y tamaño de las capas ocultas. Si la red tiene pocas neuronas en la capa oculta, no será capaz de resolver el problema de forma adecuada, pero si tiene demasiadas, los datos serán sobreentrenados y lo que hará es “memorizarlos” no aprender de ellos. Una vez determinada la red con su estructura como la que se puede ver en la Figura 7, se utiliza para visualizar si la red es capaz de predecir datos que no ha visto o que no han sido utilizados en el entrenamiento, y finalmente, se utiliza la red para predecir el resultado de aquellos datos deseados y de los cuales no se conoce su respuesta previa. Otras aplicaciones de las ANNs. son la asociación, clasificación y modelado o modeling.



**Figura 7.-** Ejemplo de Red Neuronal Artificial

En química son muchos los ejemplos de optimización de experiencias que hacen uso de las ANNs. Y es que en técnicas como la electroforesis capilar, la cromatografía de gases o la cromatografía líquida de alta resolución, entre otras, son muchos los factores que ejercen influencia en las separaciones de los analitos y todos esos factores deben optimizarse para conseguir la mejor separación posible

### **¿Están cumplidos los retos que nos demanda la Sociedad?**

Sin duda que durante los últimos años se ha conseguido avanzar muchísimo no sólo en el campo experimental (caracterización de nuevos productos químicos potencialmente tóxicos o beneficiosos, instrumentación cada vez más sofisticada capaz de resolver problemas cada vez más complejos, etc), sino que se puede decir que las cotas de calidad de información que se genera en los laboratorios son altas cuando se siguen pautas de calidad en la generación de la misma. Sin embargo, se sigue trabajando pues las demandas sociales son continuas y los avances científicos se deben de utilizar para resolver estas demandas de una forma rápida y segura.

#### **Bibliografía:**

- 1.- G. Ramis Ramos, M<sup>a</sup> C. García Álvarez-Coque "Quimiometría". Ed. Síntesis (2001).
- 2.- R. Compañó Beltrán, A. Ríos Castro "Garantía de la calidad en los laboratorios analíticos Ed. Síntesis (2002)
- 3.- <http://www.ub.es/gesq/spchso/main.htm> (Sociedad Española de Quimiometría y Cualimetría)