

## COLABORACIONES EN CIENCIAS DE LA NATURALEZA

### ECOTOXICOLOGÍA II: MATEMÁTICAS AL RESCATE DEL MEDIO AMBIENTE

#### 1. INTRODUCCIÓN

El término ecotoxicología fue introducido en 1969 por el toxicólogo francés RENÉ TRUHAUT, quien la definió como la rama de la Toxicología que estudia los efectos de las sustancias químicas sobre los ecosistemas terrestres o acuáticos. La introducción de este término refleja la creciente preocupación sobre los posibles efectos que producen los compuestos químicos en el medio ambiente y, por lo tanto, sobre los seres vivos.

Esta disciplina estudia el nivel de exposición a los productos contaminantes tanto de la vida silvestre como de los seres humanos, así como la forma en que estos compuestos químicos actúan sobre ellos. Incluye también el modo en que son liberados al medio ambiente, su

transmisión y acumulación a través de los diferentes componentes de la biosfera, su transformación en otros productos y el daño que dichos productos derivados puedan producir por sí mismos.

La alteración de los ecosistemas por una sustancia química se puede evaluar mediante bioindicadores, organismos o conjunto de organismos modelo, tanto animales como vegetales, que tienen la propiedad de responder visible y apreciablemente a la variación en la presencia o concentración de un compuesto químico. Los organismos modelo se eligen por reunir varias características: ser fácilmente manipulables tanto en campo como en laboratorio, poseer un ciclo de vida adecuado, que su biología sea lo suficientemente conocida, etc.

Con los bioindicadores se realizan ensayos ecotoxicológicos, cuyo objetivo es relacionar la exposición al compuesto químico (dosis, concentración, tiempo...) con los efectos producidos por éste, que se reflejarán en determinados parámetros relacionados con el metabolismo, el crecimiento, la supervivencia o la reproducción, según el caso.



Éste es un planteamiento *a priori* sencillo que se enfrenta sin embargo a una realidad sumamente compleja: los xenobióticos no suelen aparecer de forma aislada, sino en combinación con otros productos, de forma que la acción conjunta de todos ellos no tiene por qué ser la suma de los efectos individuales. Además, la exposición puede darse de múltiples formas: vertidos puntuales, pequeños filtrados continuos, por medio del agua, los sedimentos, el aire, las partículas en suspensión, o incluso otros seres vivos, a través de la cadena trófica.

Esto en cuanto a efectos directos, pero también puede haber una repercusión indirecta en otras especies: un herbicida que disminuya el crecimiento de las algas afectará también el crecimiento e incluso la supervivencia de los crustáceos que se alimenten de ellas, aunque el propio herbicida sea inocuo para ellos.

Por último, la naturaleza de estos efectos también es muy diversa: la ecotoxicología estudia desde la simple presencia o ausencia de una determinada especie hasta la repercusión a nivel genético o *genotoxicidad*, pasando por parámetros de crecimiento, reproducción, bioacumulación, etc.

Como consecuencia de esta complejidad, la ecotoxicología es una disciplina esencialmente multidisciplinar donde confluyen, además de las evidentes ecología y toxicología, biología celular y molecular, fisiología, química orgánica, estadística, cálculo diferencial e informática, entre otras.

## 2. MODELADO Y SIMULACIÓN

### 2.1 ¿Qué es realmente un modelo matemático?

Cuando nos enfrentamos a una nueva situación, a algún tipo de problema que requiera de toda nuestra capacidad de análisis para hallar una solución, el primer paso suele ser hacer una evaluación mental de dicha situación, un estudio preliminar de los factores implicados, para establecer a continuación unas primeras pautas de actuación. Podríamos decir que ese primer esquema mental ya es en cierta manera un modelo.

De forma similar, un modelo matemático es una representación matemática y, por lo tanto, abstracta de un sistema real, con el objeto de analizar y estudiar las relaciones entre los distintos componentes de dicho sistema.

Junto con “modelado” es habitual que aparezca el concepto de “simulación”. Sin embargo, corresponden a etapas diferentes del estudio del sistema. La simulación

tiene que ver con lo que puede hacerse después de que el modelo ha sido establecido. De forma simplificada, podemos decir que simulación es el uso de un ordenador para ejecutar un modelo con el propósito de imitar el comportamiento de un sistema real.

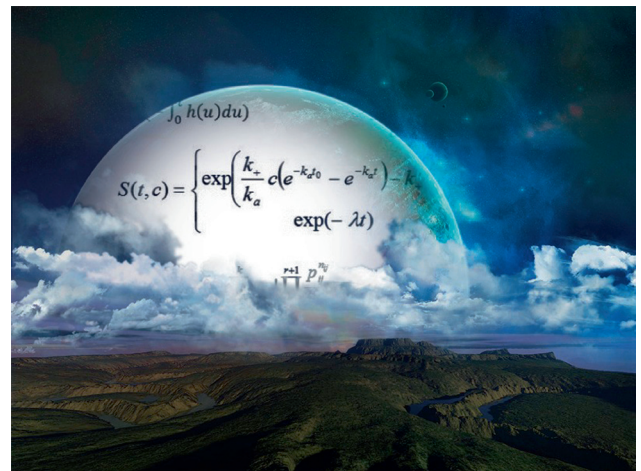


Figura 1. Un modelo matemático representa un sistema real en lenguaje matemático.

### 2.2 ¿Por qué y para qué modelar?

Para muchos científicos experimentales no es fácil asimilar que los sistemas complejos a los que se enfrentan a diario puedan representarse mediante ecuaciones y expresiones matemáticas. Aún más, en ecotoxicología, donde los sistemas representados se componen de seres vivos, con frecuencia causa de sorpresas e imprevistos.

Aunque es posible que estas reticencias a menudo se deban también a la falta de un flujo adecuado de comunicación entre científicos de diferentes áreas. Es importante entender que, en general, los modelos matemáticos en biología realizan *predicciones relativas*. Esto significa que proporcionan resultados sumamente útiles para la toma de decisiones, pero que no persiguen describir el sistema con precisión y exactitud (salvo en un sentido estadístico). En ecotoxicología constituyen una herramienta sumamente valiosa, pero que debe complementarse con otras fuentes de información.

Veamos un ejemplo sencillo: el LT50 (*median Lethal Time*) de un compuesto nos indica el tiempo necesario para que dicho compuesto, con una concentración determinada, produzca la muerte de la mitad de los individuos de la especie estudiada. Supongamos que un modelo matemático ha realizado la siguiente predicción en base a un conjunto inicial de datos: una concentración

de 2 mg/l de un compuesto químico X terminará con la mitad de los individuos de la especie Y en 22 horas y media, es decir  $LT_{50}=22,5$  h.

¿Significa esto que si exponemos 30 individuos a dicha concentración de xenobiótico en 22 horas es imposible que haya 17 muertos? ¿O que si son 100 los individuos expuestos habrá justamente 50 vivos y 50 muertos a las 22 horas y media? Evidentemente no. Cualquier biólogo que esté leyendo este artículo habrá tardado apenas unos segundos en pensar en todas las variables que pueden estar afectando indirectamente a la supervivencia, algunas de las cuales pueden incluirse en el modelo, mientras que otras son prácticamente aleatorias. Tratar con individuos vivos incluye siempre una incertidumbre añadida.

No obstante, es también evidente que la muerte del 80% de los individuos en ese tiempo nos podría estar indicando la necesidad de revisar nuestro ensayo. No sólo eso, un buen modelo nos dará más información que un simple número: estará acompañado de gráficas que describan la evolución de la supervivencia en el tiempo. Incluso en algunos casos, como veremos, proporcionará parámetros fisiológicos que aportarán información sumamente valiosa tanto para el estudio en curso como para investigaciones posteriores.

En resumen, algunas de las razones para incluir el modelado y la simulación en ecotoxicología son las siguientes [1]:

- *Predicción* de las consecuencias de una gran perturbación en un sistema conocido. Una vez que el modelo ha sido establecido, pueden cambiarse parámetros que no pueden simularse en el mundo real para estudiar, por ejemplo, los efectos de un gran vertido.
- *Nuevas teorías e hipótesis*, surgidas de la posibilidad de explorar cuantos escenarios se desee. A menudo los resultados obtenidos en las simulaciones son sorprendentes y obligan a plantearse nuevos puntos de partida.
- *Coste*, no sólo económico, sino también ambiental. Para estudiar el daño producido por un determinado tóxico en un sistema las simulaciones pueden ofrecernos una buena perspectiva inicial. Como mínimo nos proporcionará un buen punto de partida que reducirá el número de experimentos reales con seres vivos.

- *Ayuda en la toma de decisiones*: las simulaciones pueden mostrar, por ejemplo, cuál es el método más adecuado para limpiar un determinado vertido en una zona.

Existe una última razón, a menudo olvidada en los textos sobre modelado y simulación, y no por ello menos importante: la *introducción de la multidisciplinariedad*. Los puntos de vista y la manera de trabajar de los toxicólogos por un lado, y de los físicos, informáticos o matemáticos, por otro, son completamente diferentes. Escuchar posturas y planteamientos tan dispares con una mentalidad abierta es sumamente enriquecedor y sólo puede traer beneficios, para la ciencia en general y la ecotoxicología en particular.

### 3. MODELADO EN ECOTOXICOLOGÍA

#### 3.1 Modelos estadísticos y mecanicistas

A la hora de plantear un modelo matemático en ecotoxicología hay dos aproximaciones posibles: descriptiva o estadística y mecanicista.

Los modelos descriptivos o estadísticos utilizan datos empíricos y encuentran la ecuación que se adapta mejor a ellos. Normalmente se escoge entre una serie de modelos conocidos y ampliamente utilizados en ecotoxicología. Un ejemplo es el modelo *probit*, basado en una distribución normal de la población, con el que se calculan los ECx (EC es la *expected concentration*: concentración que se espera que, a tiempo conocido, haga que el x% de la población padezca el efecto que se está estudiando) y ETx (tiempo en el que se espera que, a concentración conocida, el x% de la población padezca el efecto estudiado). Estos modelos suelen estar incorporados a los softwares estadísticos más conocidos, y su empleo es muy sencillo, siendo ésta su ventaja principal. Sin embargo, no recogen parámetros con sentido biológico y su uso inespecífico provoca que el ajuste entre los datos y la ecuación no siempre sea demasiado bueno. Por tanto, son modelos con escaso poder explicativo y que no pueden utilizarse para extrapolar la información a otros casos.

En algunas ocasiones pueden buscarse expresiones matemáticas específicas para los datos estudiados, es decir, adaptadas a una sustancia y una especie concretas. Este método permite obtener modelos empíricos muy bien adaptados, cuyo análisis en profundidad aporta más información sobre el proceso aunque, como en los modelos estadísticos generales, los parámetros de las expresiones matemáticas encontradas carecen de sentido bio-

lógico, es decir, no se pueden relacionar directamente con la absorción, o eliminación, o metabolización del compuesto, ni con cualquier otro factor relevante del proceso.

Por el contrario, los modelos mecanicistas, denominados en ecotoxicología *modelos biológicos*, persiguen encontrar los factores implicados en el metabolismo del tóxico. Para ello, en vez de elegir el modelo que mejor se adapte a los datos, realizan el proceso a la inversa: desde el principio se plantea un modelo de absorción, eliminación y metabolismo del xenobiótico y de sus consecuencias en el organismo. Este modelo llevará asociadas unas ecuaciones diferenciales cuya resolución dará las expresiones definitivas de supervivencia, reproducción, etc. Los parámetros que aparezcan en dichas expresiones, cuyo valor se calcula en cada ensayo, tendrán un significado biológico establecido: tasa de absorción, mortalidad base, etc.

Este planteamiento está cosechando grandes éxitos en los últimos años. En los siguientes apartados se explican algunas de sus variantes más conocidas.

### 3.2 Modelos PBTK

Los modelos toxicocinéticos basados en la fisiología o PBTK (*Physiology-Based Toxicokinetic models*) tienen su fundamento en la descripción cuantitativa de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción (conocidos como ADME).

De un modo similar al utilizado en farmacología, estos modelos representan el organismo mediante *compartimentos biológicos*. Un compartimento es un volumen química y físicamente teórico en el que se supone que la sustancia se distribuye de manera homogénea e instantánea. Los primeros modelos de toxicocinética utilizaban uno o dos compartimentos que podían ser, por ejemplo, los tejidos con mayor y menor perfusión sanguínea, o un compartimento central más otro secundario en representación del tejido graso.

En cambio, los modelos PBTK actuales son mucho más sofisticados: constan de numerosos compartimentos y tienen en cuenta la complicada interrelación entre las diversas variables fisiológicas, biológicas y bioquímicas [2].

Habitualmente el proceso de modelado comienza con la identificación del problema y la elección de estrategia, variables y compartimentos, lo que lleva al diseño del denominado *modelo o representación conceptual* (Figura 2). Para ello es necesario el estudio de los datos disponibles

sobre la fisiología de la especie, así como de las propiedades fisicoquímicas del tóxico, a partir de los cuales se hará la elección del conjunto de parámetros.

El siguiente paso es plantear las ecuaciones diferenciales relacionadas con el esquema conceptual y resolverlas, normalmente con la ayuda de algún software específico. Las simulaciones posteriores se compararán con los datos reales, aceptando el modelo en caso de que esta comparación sea satisfactoria. En caso contrario habrá que refinar el modelo, incluso plantearlo enteramente de nuevo si fuera preciso.

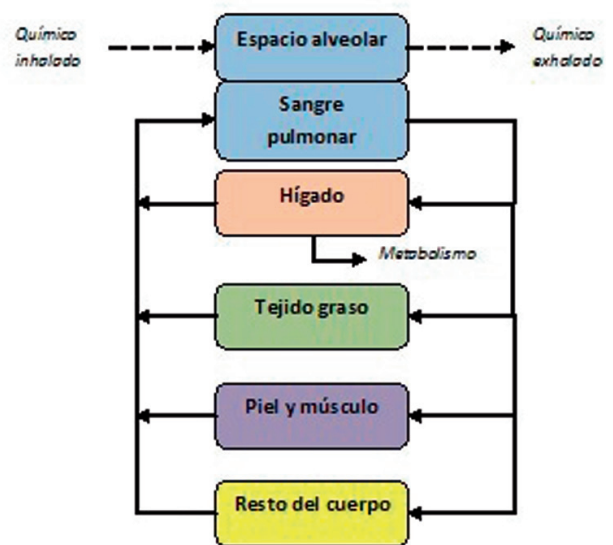


Figura 2. Representación conceptual de un modelo PBTK para modelar la exposición por inhalación a compuestos químicos orgánicos volátiles [2].

### 3.3 DEBtox

La teoría DEB (*Dynamic Energy Budget*) no es una teoría de ecotoxicología propiamente dicha, sino que ésta representa sólo una parte de un planteamiento más general del organismo como sistema. Es una teoría formal que contempla la adquisición y uso de nutrientes y luz por los seres vivos, y el uso de esta “energía” para el mantenimiento, crecimiento, maduración y reproducción (Figura 3). Una de sus principales ventajas es su gran aplicabilidad, ya que se utiliza tanto con microorganismos como con animales y plantas, centrándose en principio en el ciclo de vida del individuo y contemplando después las implicaciones a nivel poblacional [3]. En sus planteamientos, la teoría DEB no sólo utiliza conceptos biológicos y matemáticos, sino que también se basa en principios físicos y químicos, a través de conceptos como oxidación, entropía, isótopos, difusión, etc.

En este marco, los efectos de los compuestos tóxicos en el organismo, a nivel de población, constituyen un módulo del planteamiento global, enfocado principalmente a la interpretación de los ensayos de toxicología. Este apartado de toxicocinética y toxicodinámica (TKTD),

interrelacionado con el resto de la teoría, tiene su aplicación práctica en el software DEBtox, método biológico recomendado en la Guía oficial de la OCDE (*Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos*) sobre análisis estadístico de datos ecotoxicológicos [4].

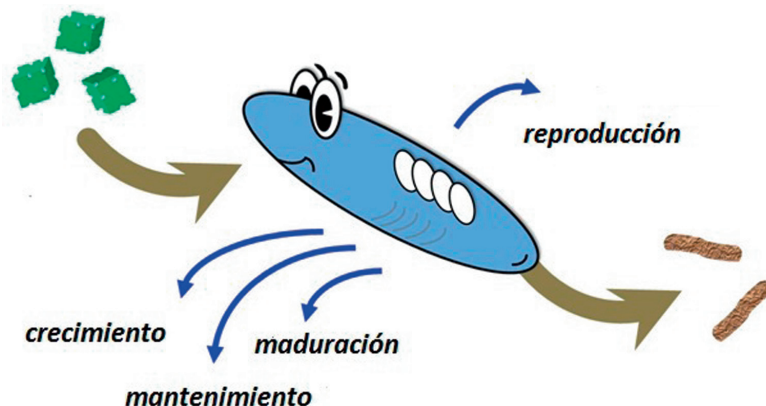


Figura 3. Idea básica de la teoría DEB, representada por un organismo genérico y su balance de energía (imagen tomada de [5]).

### 3.3 Modelos QSAR

Los denominados modelos de relación cuantitativa actividad-estructura (QSAR, *Quantitative Structure-Activity Relationship*) son particularmente útiles para clasificar en grupos el efecto de moléculas tóxicas sobre los seres vivos. Se vienen utilizando en farmacología desde hace décadas, y su presencia es cada vez mayor también en ecotoxicología, donde en los últimos años está cosechando un éxito prometedor su aplicación para predecir la genotoxicidad, daño causado por el tóxico a nivel genético [2].

Los modelos QSAR se basan en la idea de que compuestos con estructura molecular semejante tendrán propiedades toxicológicas parecidas. A partir de los grandes bancos de datos existentes y con la ayuda de nuevos tests, los xenobióticos se agrupan según propiedades predefinidas llamadas *descriptores*. Estos descriptores suelen ser características físico-químicas como el carácter lipofílico (afinidad por las moléculas lipídicas), la polaridad, la estructura orbital de sus moléculas, el pH de la disolución, etc.

La búsqueda de la relación entre descriptores y propiedades se realizaba en un principio mediante regresión estadística; sin embargo, con el paso del tiempo y gracias a la introducción de las nuevas tecnologías está ganando terreno el uso de métodos de minería de datos, que permi-

ten el manejo de gran cantidad de compuestos y descriptores al mismo tiempo. Teniendo en cuenta la inmensa cantidad de nuevos compuestos químicos que se comercializa cada año y la imposibilidad de testarlos todos para poder crear una legislación medioambiental actualizada realmente eficiente, este tipo de modelos pueden resultar de gran ayuda en la estimación de riesgo de estos productos. Esta ayuda es tal que la OCDE, a través del proyecto *OECD QSAR Project*, ha desarrollado un software gratuito, *QSAR Toolbox*, con el fin de “rellenar los huecos existentes en los datos de toxicidad, necesarios para establecer el riesgo de los productos químicos” [6].

### 4. CONCLUSIÓN

Hasta hace algunos años las matemáticas encontraban su mayor aplicabilidad en física e ingeniería, mientras que su papel en las ciencias naturales apenas pasaba de los cálculos estadísticos. Hoy en día esta perspectiva está cambiando, las matemáticas son un arma fundamental en el estudio de la estructura de los virus, los procesos evolutivos que condujeron a la enorme diversidad de la vida en este planeta, las interacciones neuronales del sistema nervioso y del cerebro y la dinámica de los ecosistemas. La interacción entre matemáticas y biología es una de las áreas más apasionantes de la ciencia en la actualidad. En los últimos diez años ha habido un crecimiento masivo de nuevos institutos y centros de

investigación en biomatemáticas, hasta tal punto que es difícil encontrar suficiente personal cualificado [7].

Las biomatemáticas están cosechando también numerosos éxitos en el área de la ecotoxicología, donde a menudo constituyen una herramienta imprescindible en la carrera contrarreloj a la que se ve sometido el análisis de riesgo medioambiental, enfrentado constantemente a nuevos productos y evidencias científicas.

Se han citado aquí algunas de las tendencias más relevantes hoy en día en modelado matemático en ecotoxicología. Sin embargo, existen otras técnicas, así como combinaciones entre ellas. Por ejemplo, puede establecerse un modelo QSAR para pesticidas organofosforados y después modelar su metabolización por un insecto con un modelo PBTK. También algunas extensiones recientes de la teoría DEB incluyen modelos QSAR, o modelos específicos de la interacción molecular ligando-receptor. Día a día se descubren nuevas metodologías y se mejoran las existentes, a la vez que los avances informáticos aportan nuevas herramientas de resolución de ecuaciones, manejo de grandes bancos de datos y simulación.

En definitiva, la ecotoxicología y las matemáticas tienen por delante un brillante y prometedor futuro juntos.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Dixon, K.R.: *Modeling and simulation in Ecotoxicology with Applications in Matlab and Simulink*. CRC Taylor & Francis, 2012.
- [2] Devillers J., *Ecotoxicology Modeling*. Springer, 2009.
- [3] Kooijman, S.A.L.M.: *Dynamic Energy Budget Theory for Metabolic Organization*, 3rd. edition. Ed. Cambridge, 2010.
- [4] *OECD series on Testing and Assessment, Number 54. Current approaches in the statistical analysis of ecotoxicity data: a guidance to application* (2006).
- [5] <http://www.debtox.info>
- [6] <http://www.qsartoolbox.org>
- [7] Stewar, Ian: *Las matemáticas de la vida: cómo biólogos y matemáticos desvelan juntos los enigmas de la Naturaleza*. Ed. Crítica, Colección Drakontos, 2012.

Josune Urién Crespo

Estudiante de Doctorado

Departamento de Física Matemática y de Fluidos