
Análisis computacional en farmacología

J.L. González - Hernández

Departamento de Química Física, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Salamanca.

Introducción

El vertiginoso desarrollo experimentado en el uso de los ordenadores y la extensa aplicación de las modernas técnicas matemáticas a la investigación en los distintos campos de las ciencias experimentales¹⁻³ y de la técnica, han determinado un considerable impulso en el tratamiento y resolución de numerosos problemas que hasta hace poco tiempo resultaban inabordable; todo ello ha contribuido al rápido desarrollo del conocimiento en numerosas áreas incidiendo, así mismo, en el progreso de la sociedad al elevar el nivel de bienestar y calidad de vida.

Se trata de la «revolución informática» paralela a la denominada «revolución electrónica» y comparable a los eventos derivados de la antigua «revolución industrial». Para apoyar el contenido de esta afirmación, permítasenos utilizar el siguiente ejemplo a modo de comparación: con la aparición de las calculadoras programables, la velocidad de las operaciones aritméticas se incrementó en menos de 30 años de la realización de aproximadamente 0,1 operaciones por segundo a 2 millones, lo que supone un aumento de 20 millones; sin embargo, respecto a la velocidad de desplazamiento del hombre a pie, se pasó en el transcurso de muchos siglos a 30.000 km/h en los viajes interplanetarios lo que significa un aumento de tan sólo 5.000 veces.

Este notable desarrollo ha conllevado una proliferación y perfeccionamiento de los métodos matemáticos numéricos^{4,5} con más alto grado de sofisticación posibilitando incrementar cualitativa y cuantitativamente el rigor de los resultados que se obtienen. De esta manera han nacido recientemente y están creciendo a un ritmo considerable ciertas ramas de las ciencias experimentales y de la técnica con fines eminentemente pragmáticos; es el caso de la farmacometría, la quimiometría⁷, la tecnometría, etc. con el denominador común de que en todas ellas se pretende extraer el máximo de información contenido en los datos experimentales a fin

de enriquecer el conocimiento acerca del fenómeno o proceso que los ha originado. Es fácil comprender que la información será tanto más valiosa cuanto mayor sea el éxito en la aplicación de la metodología matemática mediante el oportuno tratamiento computacional sobre los datos experimentales dotados de las garantías suficientes. Estos dos requisitos, *metodología matemática* y *tratamiento computacional* constituyen los pilares básicos del análisis numérico. A continuación los consideraremos en detalle.

Procedimiento general del tratamiento

De forma genérica, el procedimiento habitual que se sigue en el tratamiento de datos experimentales comprende las siguientes fases:

Estudio matemático previo

Es evidente que el problema debe ser previa y convenientemente analizado desde el punto de vista matemático. Si se trata del ajuste de datos experimentales a una función (caso más común) resulta necesario realizar una análisis exhaustivo del comportamiento matemático de la misma, delimitando los intervalos de existencia, evaluando los puntos singulares que posea sin perder de vista las restricciones que vengan impuestas por las circunstancias del propio fenómeno que se estudia. En algunos casos, la forma explícita de la función es desconocida por lo que deben utilizarse los dispositivos oportunos para conseguir un conjunto de valores discretos de la función o de sus derivadas sobre las que hay que aplicar metodologías de integración numérica; en cualquier caso, el conjunto de valores discretos debe permitir la aplicación de métodos de interpolación con «suavización matemática» previa a la aplicación de *splines* cúbicos⁴.

Elección de la metodología de optimización

Una vez determinada la forma explícita de la función, o en su defecto valores discretos de la

misma, se plantea el problema del ajuste de los datos experimentales a la función.

Cuando no se exija un alto grado de precisión y/o exactitud, puede acudirse eventualmente a la utilización de métodos gráficos o bien puede transformarse la función original de una de más sencillo tratamiento, obteniendo una transformación lineal por agrupamiento de términos, lo cual lleva consigo la determinación de los nuevos valores de los factores de ponderación estadística de los datos experimentales originalmente obtenidos.

Hemos de decidir el criterio de *minimización*^{8,9} de las desviaciones respecto al ajuste; los más utilizados son los de mínimos cuadrados y de Minimax. Posteriormente, y teniendo en cuenta el resultado del análisis matemático previo, debemos elegir la estrategia de optimización que puede basarse en un método exacto o aproximado. Generalmente, y excluyendo las funciones lineales, nos encontramos en el segundo caso, por lo que hemos de adoptar una nueva decisión en cuanto a la elección de un método de *búsqueda* o uno de *gradiente* o incluso uno híbrido que aproveche las ventajas de ambos. Esta decisión es muy importante y puede determinar el éxito o el fracaso del ajuste.

Los métodos de *búsqueda* (Simplex, Pit-mapping, Fibonacci, «Golden Section», etc.)¹⁰ son por lo general más sencillos de aplicar, no necesitan del cálculo de derivadas y se obtienen buenos resultados en el caso de funciones que observen buen comportamiento o posean un elevado número de variables o parámetros a optimizar.

Los métodos de *gradiente* (Steepest Descent, Newton-Raphson, Marquardt, Davidon-Fletcher-Powell, «quasi-Newton», etc.) utilizan como dirección de movimiento un vector basado en el gradiente de la función, son más robustos y consiguen resultados más precisos pero a su mayor dificultad de implantación y su más difícil generalización hay que unirle la posibilidad de divergencia, fundamentalmente si nos encontramos en zonas alejadas del mínimo.

En muchas ocasiones se plantea la siguiente pregunta: ¿cuál de los innumerables métodos de optimización consigue mejores resultados? La respuesta no puede ser en ningún caso el nombre de un determinado método. La respuesta debe ser: «depende de la naturaleza de la función y de las características del problema». Esto quiere decir que métodos que resultan extraordinariamente efectivos en el tratamiento de determinadas funciones pueden fracasar estrepitosamente cuando se aplican sobre funciones

de otro tipo. Y eso debe hacernos reflexionar acerca del empleo indiscriminado del abundante *software* existente.

Otra cuestión importante que debe tenerse en cuenta es la relación esfuerzo/resultado, porque, a veces, se emplean metodologías y estrategias de una potencia desproporcionada para satisfacer las exigencias de los resultados que se quieren obtener. En otras ocasiones, la superposición o la aplicación secuencial de dos o más métodos resulta ser la solución al problema.

Tratamiento estadístico

Un tratamiento estadístico riguroso constituye el perfecto complemento matemático para evaluar las precisiones de los resultados obtenidos, niveles de significación, intervalos de confianza, etc. Dicho tratamiento resulta tanto más valioso cuanto mayor sea la imprecisión que afecta a los datos y cuanto menos numeroso sea este colectivo, resultando determinante cuando el objetivo del estudio se centra fundamentalmente en la discriminación entre los modelos a los que se ajustan los datos.

Implantación informática

Una vez que se han satisfecho las etapas anteriores, y al tratarse de métodos iterativos que comprenden la realización de numerosos cálculos repetitivos, es necesario plasmar esas ideas desarrollando el conveniente programa de cálculo. Hemos de ponderar la magnitud del problema a resolver, las características del ordenador del que disponemos (micro-, mini-, gran ordenador), el lenguaje informático idóneo (Basic, Fortran 77, Pascal, etc.); todo ello debe conducirnos hacia la conveniente computación, hacia la obtención de los mejores resultados.

Permítasenos realizar sobre este punto la siguiente reflexión: es obvio que hemos de tener presente el gran contingente de *software* existente en el mercado, pero su utilización comporta ventajas, como la sencillez de aplicación, e inconvenientes, como una utilización mecánica, ausencia de posibilidades de adaptación a las exigencias de las peculiaridades de nuestro problema y, por qué no decirlo, los riesgos de que nuestro problema se encuentre más allá de las fronteras de aplicación del programa o del algoritmo matemático, alcanzando resultados dramáticos fundamentalmente cuando éstos, al ser incorrectos, sus órdenes de magnitud no colisionan con la lógica que impone el proceso que estamos estudiando. En nuestra opinión, el pro-

cedimiento idóneo, y que mejores resultados nos ha producido, consiste en escribir uno mismo el programa principal que utilice en el momento oportuno las subrutinas que existen en los paquetes matemáticos de *software* (Harwell Library, Nag Lib. etc.)¹¹ que ofrecen un amplio abanico de tratamientos numéricos de problemas matemáticos de muy diversa índole.

En muchas ocasiones resulta muy ilustrativa y conveniente la posibilidad de representación gráfica (en el plano y en el espacio) de los perfiles que presenta la función bajo diversas condiciones así como la representación de los mapas de contorno de la función suma de desviaciones cuadráticas que permiten visualizar el progreso de la propia optimización.

Aplicaciones en farmacología

Vamos a considerar de una forma genérica, las posibilidades de aplicación de lo expuesto anteriormente en el campo de la farmacología, considerando los siguientes casos: *a)* análisis de la relación dosis-respuesta; *b)* interacción fármaco-receptor; *c)* modelos farmacocinéticos, y *d)* determinación de constantes de ionización.

Análisis de la relación dosis-respuesta

Nos limitaremos a considerar la función básica de la relación dosis-respuesta¹²:

$$1. \quad E = (C1/[C2 + D]) D$$

Sin pretender descender al detalle del tratamiento en las distintas acepciones que puede adquirir la ecuación¹, observamos que la utilización de coordenadas cartesianas en el plano (E/D) ofrece un perfil hiperbólico, ante lo cual podríamos transformar la expresión¹ tomando sus inversos con lo que tendríamos una relación lineal 1/E vs 1/D. Aceptando esta forma lineal, el tratamiento debe considerar el cálculo de los nuevos factores de peso estadístico al aplicar el criterio de mínimos cuadrados cuando lo que se pretende es acceder al conocimiento de los parámetros C1 y C2, en cuyo caso es posible la aplicación de un método exacto. Naturalmente existen otros tratamientos particulares que utilizan métodos aproximados dependiendo de la naturaleza y características de la respuesta que se asemejan a los desarrollados para el tratamiento de la ecuación de Michaelis-Menten en catálisis enzimática.

Interacción fármaco-receptor

La interacción de un fármaco (B) con un receptor (R), considerando que no existe difusión como paso limitante, puede formularse¹³:



pudiéndose efectuar un tratamiento similar al que se lleva a cabo en cinética química. El procedimiento consiste en integrar las ecuaciones diferenciales de velocidad utilizando como variable σ que es la fracción de receptores en forma de complejo, obteniendo la función:

$$3. \quad \sigma t = \sigma_{eq} (1 - \exp(-(k1[B] + k2)t))$$

que adquiere forma lineal cuando se toman los logaritmos. Para la determinación conjunta de ambas constantes (k1 y k2) necesitamos una segunda ecuación:

$$4. \quad \sigma t = \sigma_{eq} (\exp[-k2 \cdot t])$$

Sin embargo, podríamos obtener simultáneamente ambas constantes sin ningún tipo de aproximación si sometemos al tratamiento de optimización que hemos considerado anteriormente, eligiendo correctamente el método de optimización, análisis estadísticos que permitan la conveniente implantación informática y computacional.

Modelos farmacocinéticos. Cinética química

Estos casos poseen una serie de connotaciones características que confieren al estudio un especial atractivo no exento de un alto grado de complejidad^{14,15}.

Podría plantearse una resolución genérica de los distintos modelos (mecanismos de reacción en el caso de la cinética química) aplicando métodos robustos de resolución de sistemas de ecuaciones diferenciales cuyas formas explícitas pueden ser substituidas por valores numéricos discretos. Tras la aplicación secuencial de los modelos que se consideren aplicables sometidos al tratamiento de optimización y cuidadoso análisis estadístico, podemos deducir qué modelo (o mecanismo de reacción) se ajusta mejor a los datos experimentales, aportando, así mismo, los valores de los parámetros farmaco-

cinéticos (cinéticos y termodinámicos de activación en el caso de la cinética química).

La tarea resulta, por lo general, complicada e incluso se corre el peligro de intentar discernir entre modelos que con la información presentada son matemáticamente indiscernibles^{16,17}.

Constantes de ionización

El conocimiento de las constantes de ionización resulta en general de extraordinario valor pues la naturaleza de la especie cuya concentración predomina desempeña un papel muy importante en los procesos de absorción/eliminación, en las posibles interacciones con otras especies, en la propia acción terapéutica, etc.

La casuística es muy amplia^{18,19} y en consecuencia las funciones a que dan lugar pueden tener características dispares. Sin embargo, el tratamiento de los datos experimentales (potenciométricos y espectrofotométricos, fundamentalmente) puede ser realizado siguiendo puntualmente los pasos que hemos expuesto anteriormente.

En el caso del cálculo de constantes, nuestra experiencia particular, tras haber sometido a estudio una amplia variedad de sustancias, nos indica que son especialmente efectivos los métodos de optimización de gradiente y en particular el algoritmo general de descenso controlado (AGDC) que nosotros hemos desarrollado y puesto a punto y que proporciona excelentes resultados en las funciones ensayadas procedentes de los campos de la química, física y farmacología.

DISCUSIÓN

J. GARZÓN: Quería hacer una pregunta aclaratoria sobre ciertos procedimientos de adaptación de datos teóricos a modelos matemáticos. Tengo entendido que algunos sistemas utilizan dentro del proceso iterativo un mecanismo mediante el cual aquellos puntos que se tienden a apartar sistemáticamente de esa curva de ajuste van siendo eliminados o se les asigna una ponderación cada vez más baja. ¿Qué riesgo comportan tales procedimientos de asociar los puntos experimentales a un modelo matemático equivocado, despreciando realmente a otros que pudiesen fijarlos mucho mejor?

BIBLIOGRAFÍA

1. Johnson KJ. Numerical methods in chemistry. Nueva York, Marcel Dekker Inc, 1980.
2. Norris AC. Computational chemistry. An introduction to numerical methods. Nueva York, John Wiley and Sons, 1981.
3. Wilson S. Chemistry by computer. Nueva York, Plenum Press, 1986.
4. Gerald CF, Wheatley PO. Applied numerical analysis. Nueva York, Addison-Wesley Pub. Co. 1984.
5. Bakhvalov N. Métodos numéricos. Madrid, Paraninfo, 1980.
6. Demidovich BP, Maron IA. Cálculo numérico fundamental. Madrid, Paraninfo, 1977.
7. Kowalski BR. Chemometrics: theory and application. ACS Symposium Series. Washington, Ed. RF Gould, 1977.
8. Walsh GR. Methods of optimization. Chichester, John Wiley and Sons, 1975.
9. Mital KV. Métodos de optimización. Limusa, 1984.
10. Gill P, Murray W, Wright MH. Practical optimization. Orlando, Academic Press, 1981.
11. Harwell Subroutine Library. U.K. Atomic Energy Authority. Oxfordshire, 1986.
12. Tallarida RJ, Jacob LS. The dose-response. Nueva York, Springer-Verlag, 1979.
13. Kenakin TP. Pharmacologic analysis of drugreceptor interaction, Nueva York, Raven Press, 1987.
14. Casado J, González JL, Moreno MN. React kin Catal Lett, 1987; 33: 357-62.
15. Casado J, González JL, Moreno MN, Sánchez G. React Kin Catal Lett, 1988; 36: 337-44.
16. Vajda S, Rabitz H. J Phys Chem. 1988; 92: 701-7.
17. Delforgue J. Math Biosci. 1986; 81: 127-44.
18. Meloun M, Havel J, Hogfeldt E. Computation of solution equilibria. Chichester, John Wiley and Sons, 1988.
19. Leggett DJ. Computational methods for the determination of formation constants. Nueva York, Plenum Press, 1985.

J. L. GONZÁLEZ - HERNÁNDEZ: Creo que la pregunta es muy interesante. Aquellos puntos que sistemáticamente se apartan del comportamiento esperado después de una replicación adecuada de las experiencias deben ser tenidos en cuenta. En ausencia de error sistemático en el proceso de minimización, por ejemplo por mínimos cuadrados si es éste el modelo elegido, existen unos factores de ponderación estadística que multiplican a los residuales al hacer el sumatorio, de tal forma que los datos que más se separan tienen un factor de ponderación más pequeño ya que se ponderan de forma inversa a la desviación.

A. GARCÍA: Aquí se plantea un problema muy interesante y es la actitud a adoptar cuando en un experimento o serie de experimentos aparecen de forma repetida un determinado número de observaciones que se apartan del comportamiento habitual. Mi pregunta en concreto es ¿eliminamos esos datos después de haber hecho varias comprobaciones o bien se incluyen todas las observaciones en el análisis matemático?

J.L. GONZÁLEZ - HERNÁNDEZ: Esta pregunta incide de nuevo en lo expuesto en mi anterior intervención. En principio, no soy en absoluto partidario de eliminar ningún punto, si bien esta postura admite ciertas matizaciones. Cada ca-

so debe tratarse de forma individual, analizando si el punto que se aparta de la norma tiene alguna explicación científica, si es reproducible o bien si se debe simplemente al azar o a algún problema técnico o de otro tipo.

J.A. GARCÍA - SEVILLA: Particularmente opino que ante la posibilidad de eliminar puntos o no debe prevalecer por encima de todo el sentido común sobre los modelos matemáticos sofisticados. Puesto que esta cuestión va a plantearse en repetidas ocasiones a lo largo de la reunión, creo que es importante definir la postura de cada uno desde el principio a efectos de facilitar la discusión.