

**UNIVERSIDAD DE CHILE**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS**



***DESARROLLO DE MODELOS QSAR PERFECTIBLES PARA  
PREDECIR LA ADSORCIÓN DE PLAGUICIDAS ORGÁNICOS EN  
SUELOS EN CONDICIONES DE CAMPO: SOPORTE A LA  
EFECTIVIDAD Y RACIONALIDAD DE LA TOMA DE DECISIONES  
MEDIOAMBIENTALES.***

Tesis presentada a la Universidad de Chile para optar al grado de  
Doctor en Química por:

***ANGELO JAVIER NEIRA ALBORNOZ***

Directora de Tesis: Dra. Lizethly Cáceres Jensen  
Director de Tesis: Dr. Edwar Fuentes Pérez

**Santiago-CHILE**

**Octubre 2022**

**UNIVERSIDAD DE CHILE**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS**

**INFORME DE APROBACIÓN DE TESIS DE DOCTORADO**

Se informa a la Dirección de la Escuela de Graduados de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas que la Tesis de Doctorado presentada por el candidato

**ANGELO JAVIER NEIRA ALBORNOZ**

Ha sido aprobada por la Comisión de Evaluadora de Tesis como requisito para optar al grado de Doctor en Química en el examen público rendido el día

---

**Directores de Tesis:**

**Dra. Lizethly Cáceres Jensen**

---

**Dr. Edwar Fuentes Pérez**

---

**Comisión Evaluadora de Tesis:**

**Dr. Nicolás Arancibia**

---

**Dra. María Báez**

---

**Dr. Manuel Bravo**

---

**Dr. German Günther**

---

## AGRADECIMIENTOS

Han pasado muchas cosas durante este proceso, y si bien el balance neto es positivo, me es difícil expresar la cantidad abrumadora de emociones que siento mientras escribo esta sección. La alegría de ver mi primer artículo publicado se compensa con el tiempo dedicado a todos los intentos fallidos. La tranquilidad de haber sido diagnosticado neurodivergente viene acompañada de la frustración de haber ocultado algunos rasgos toda mi vida. Aun así, hay apreciaciones inmutables dentro de este océano mental tempestuoso. Ellas me guían al escribir mis agradecimientos.

Primero, me gustaría agradecer a quienes han formado parte de la creación de este trabajo. A la profesora Lizethly, que me ha apoyado durante muchos años trabajando y complementando mi visión de la ciencia. Al profesor Edwar, que con su tranquilidad y consejos ha sabido calmar situaciones complejas. A la comisión evaluadora de tesis, pues su retroalimentación fue clave para concretar y expresar de manera comprensible y concisa el contenido de este documento.

Además, agradezco a ANID por la Beca de Doctorado Nacional. El apoyo financiero fue fundamental para decidirme a realizar el doctorado. Un paso necesario, aunque no suficiente. Mucha gente me ha acompañado en el camino y ha aportado a mi estabilidad durante esta lenta “reacción química”. Amigos(as), familiares, compañeros(as) de trabajo. Mis agradecimientos también son para ustedes.

Finalmente, agradezco a los lectores de esta tesis por dedicar parte de su tiempo a estas páginas. Espero que sea de ayuda para más de alguno. Sé que todos viven sus vidas desde la perspectiva del protagonista, estamos diseñados así biológica y culturalmente. No obstante, algo precioso de la investigación es ser parte del trabajo de otros. Si este trabajo le sirve al menos a una persona, entonces todo el esfuerzo fue un éxito.

# TABLA DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS .....	III
TABLA DE CONTENIDO.....	V
ÍNDICE DE FIGURAS .....	VIII
ÍNDICE DE TABLAS .....	X
RESUMEN .....	XI
INTRODUCCIÓN .....	1
CAPÍTULO I: CARACTERIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ADSORCIÓN DE PLAGUICIDAS EN SUELOS.....	7
1.1. Antecedentes necesarios para crear modelos QSAR adecuados. ....	7
1.2. Metodología para la caracterización de los estudios de adsorción de plaguicidas en suelos.....	9
1.2.1. Estrategia de búsqueda y selección de artículos.....	9
1.2.2. Categorización y brechas de información.....	10
1.2.3. Evaluación de la calidad y aplicación de los estudios de adsorción de plaguicidas en suelos.....	12
1.3. Análisis de brechas de información.....	13
1.3.1. Caracterización de la información.....	13
1.3.2. Información imprecisa o insuficiente.....	15
1.3.3. Probabilidad de sesgo.....	17
1.3.4. Probabilidad de inconsistencia o consistencia desconocida.....	21
1.3.5. Información incorrecta.....	24
1.4. Análisis de calidad de la información.....	26
1.4.1. Propuesta descriptiva de los estudios de adsorción.....	26
1.4.1.1. Consenso científico.....	27
1.4.1.2. Distancia causal.....	29
1.4.1.3. Coherencia y representatividad.....	32
1.4.1.4. Correspondencia y transferibilidad.....	33

- 1.4.2. Métrica para analizar la calidad y aplicación de los estudios de adsorción. 35

## CAPÍTULO II: FACTORES QUE REGULAN EL PROCESO DE ADSORCIÓN DE PLAGUICIDAS EN SUELOS Y ADSORBENTES SIMILARES ..... 38

- 2.1. Metodología para analizar la información detectada en literatura. .... 38
- 2.2. Análisis del proceso de adsorción..... 42
  - 2.2.1. Interacción plaguicida-adsorbente y mecanismos de adsorción. .... 42
  - 2.2.2. Aspectos estéricos. .... 50
  - 2.2.3. Efecto de la escala del estudio. .... 51
  - 2.2.4. Propiedades fisicoquímicas del suelo informados en estudios de adsorción. 53
- 2.3. Conexión con modelos QSAR. .... 55
  - 2.3.1. Selección del *endpoint*. .... 55
  - 2.3.2. Condiciones experimentales para estudiar el proceso de adsorción. 65
  - 2.3.3. Relación entre el proceso de adsorción y las condiciones de campo. 68
  - 2.3.4. Sentido termodinámico del *endpoint*. .... 72

## CAPÍTULO III: CREACIÓN Y VALIDACIÓN CIENTÍFICA DE MODELOS QSAR PARA PREDECIR LA ADSORCIÓN DE PLAGUICIDAS EN SUELOS ..... 78

- 3.1. Antecedentes para la creación de modelos QSAR científicamente validados. 78
- 3.2. Metodología para la creación de modelos QSAR. .... 84
  - 3.2.1. Consideraciones generales..... 84
  - 3.2.2. Cálculo de descriptores moleculares. .... 86
  - 3.2.3. Creación y tratamiento de bases de datos..... 87
  - 3.2.4. Propuesta de descriptores del suelo y de la interacción plaguicida-suelo. 89
  - 3.2.5. Generación de ecuaciones de regresión lineal. .... 90
  - 3.2.6. Validación interna y externa..... 92
  - 3.2.7. Determinación del dominio de aplicación..... 93
  - 3.2.8. Interpretación mecanística. .... 93
- 3.3. Análisis general de los modelos QSAR. .... 95
- 3.4. Modelos QSAR con enfoque mecanístico: adsorbentes orgánicos. 104
- 3.5. Modelos QSAR con enfoque aplicado: calidad agrícola. .... 107
- 3.6. Modelos QSAR con enfoque aplicado: suelos realistas..... 113

CAPÍTULO IV: REPRESENTATIVIDAD AMBIENTAL DE MODELOS QSAR PARA PREDECIR ADSORCIÓN DE PLAGUICIDAS EN SUELOS.....	118
4.1. Condiciones metodológicas en la creación de bases de datos.....	118
4.2. Propuesta y selección de descriptores. ....	120
4.3. Calidad y dominio de aplicación de los modelos QSAR. ....	126
4.4. Relevancia de los modelos QSAR. ....	129
4.5. Creación de modelos QSAR contextualizados por necesidades científicas y socioambientales.....	135
CONCLUSIONES.....	140
ANEXOS .....	142
BIBLIOGRAFÍA .....	143

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Consideraciones para la creación de modelos QSAR adecuados (modificada de Worth, 2010).....	3
<b>Figura 2.</b> Diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda y los criterios de elegibilidad. ....	10
<b>Figura 3.</b> Rueda de categorización de los estudios de adsorción de plaguicidas en suelos y otros adsorbentes (los asteriscos corresponden a información desglosada en la tabla 1).....	14
<b>Figura 4.</b> Representación del conocimiento científico sobre adsorción de plaguicidas y su aplicación socioambiental.....	27
<b>Figura 5.</b> Interacciones plaguicida-suelo detectadas en literatura. ....	43
<b>Figura 6.</b> Fracción de correlaciones significativas detectadas para cada propiedad fisicoquímica con <b>a)</b> certeza elevada (>33 ajustes) y <b>b)</b> certeza intermedia (5 – 15 ajustes).....	57
<b>Figura 7.</b> Coeficiente de correlación de Pearson ( $x + \sigma$ ) para el ajuste de $K_f$ y $\log K_f$ en $\text{mg}^{1-n} \text{L}^n \text{kg}^{-1}$ , en función de diferentes propiedades fisicoquímicas en ausencia y presencia de colinealidad con %CO o %MO. Se indica el número de ajustes entre paréntesis, y el valor del lift en rojo. ....	61
<b>Figura 8.</b> Coeficiente de correlación de Pearson ( $x + \sigma$ ) para el ajuste de $K_f$ y $\log K_f$ en $\text{mol}^{1-n} \text{L}^n \text{kg}^{-1}$ , en función de diferentes propiedades fisicoquímicas en ausencia y presencia de colinealidad con %CO o %MO. Se indica el número de ajustes entre paréntesis, y el valor del lift en rojo. ....	62
<b>Figura 9.</b> Coeficiente de correlación de Pearson ( $x + \sigma$ ) para el ajuste de $K_f$ y $\log K_f$ en $\text{mol}^{1-n} \text{L}^n \text{kg}^{-1}$ , en función de diferentes propiedades fisicoquímicas según la tendencia de adsorción dictada por el parámetro $n$ de la isoterma de <i>Freundlich</i> . Se indica el número de ajustes entre paréntesis, y el valor del lift en rojo.....	64
<b>Figura 10.</b> Coeficiente de correlación de Pearson ( $x + \sigma$ ) para el ajuste de $K_f$ y $\log K_f$ en $\text{mol}^{1-n} \text{L}^n \text{kg}^{-1}$ , en función de diferentes propiedades fisicoquímicas según la aplicación de enmiendas orgánicas al suelo. Se indica el número de ajustes entre paréntesis, y el valor del lift en rojo. ....	70
<b>Figura 11.</b> Procedimiento para la creación y validación científica de modelos QSAR. ....	79
<b>Figura 12.</b> Valores predichos en función de los valores de <i>endpoint</i> experimentales para los modelos AusTc_3 (izquierda) y AcaNc_3 (derecha). ....	96

<b>Figura 13.</b> Valores predichos en función de los valores de <i>endpoint</i> experimentales para los modelos AreCc_3 (izquierda) y AreCf_4 (derecha). El método de cuantificación de %CO para algunos valores fue desconocido (óvalo azul) o Walkley-Black (óvalo verde).....	98
<b>Figura 14. a)</b> Valores predichos en función de los valores de <i>endpoint</i> experimentales para el modelo AcaTo_d2. <b>b)</b> Colinealidad entre el logaritmo del inverso multiplicativo de fCO del suelo y su equivalente para COD.....	100
<b>Figura 15.</b> Valores predichos en función de los valores de <i>endpoint</i> experimentales para los modelos MorgTc_3 (izquierda) y MorgTc_5 (derecha).....	105
<b>Figura 16.</b> Valores predichos en función de los valores de <i>endpoint</i> experimentales para los modelos AcaTc_3 (izquierda) y AcaTc_5 (derecha).....	109
<b>Figura 17.</b> Valores predichos en función de los valores de <i>endpoint</i> experimentales para los modelos AcaTc_e3 (izquierda) y AcaTc_e5 (derecha).....	110
<b>Figura 18.</b> Valores predichos en función de los valores de <i>endpoint</i> experimentales para los modelos <b>a)</b> AreAc_3, <b>b)</b> AreBo_4, <b>c)</b> AreNo_6 y <b>d)</b> AreTo_o6.....	115
<b>Figura 19.</b> Procedimiento para la creación y validación científica de modelos QSAR modificado según los hallazgos de este trabajo.....	136

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Información específica para algunas sub-categorías.....	15
<b>Tabla 2.</b> Evaluación de calidad científica y aplicación de estudios de adsorción.	36
<b>Tabla 3.</b> Propiedades fisicoquímicas relevantes para diferentes mecanismos de adsorción derivados de la figura 5.....	49
<b>Tabla 4.</b> Descriptores propuestos para la generación de modelos QSAR.....	91

## RESUMEN

Los plaguicidas son agroquímicos usados para mejorar la productividad silvoagrícola, cuya dinámica ambiental en suelos está controlada principalmente por el proceso de adsorción, caracterizado mediante el coeficiente de adsorción  $K_f$ , cuyo valor es usado en estudios de impacto ambiental y predicho con modelos QSAR considerando solo descriptores moleculares. El objetivo de este trabajo fue incorporar propiedades fisicoquímicas del suelo para generar modelos QSAR aplicables en diferentes contextos socioambientales. En el capítulo I se evaluaron estudios de adsorción de literatura (2015 – 2020), detectando categorías y brechas de información y creando una métrica para medir la calidad y aplicación de los estudios en función de los objetivos del modelo QSAR. En el capítulo II se evaluaron mecanismos de adsorción reportados en literatura, interpretando sus supuestos y definiendo potenciales descriptores derivados de ellos. En el capítulo III se generaron 93 modelos QSAR ( $R^2 = [0,17; 0,92]$ ;  $Q_{LOO}^2 = [-0,16; 0,90]$ ;  $cR_p^2 = [0,12; 0,89]$ ;  $Q_{F1}^2 = [-1,14; 0,94]$ ;  $Q_{F2}^2 = [-2,80; 0,90]$ ) cuyo mecanismo de adsorción fue principalmente hidrofóbico, afectado por la polaridad de la materia orgánica y la carga variable. En el capítulo IV se evaluó la relevancia de los modelos QSAR para propósitos regulatorios, proponiendo dos tipos de modelos complementarios centrados en la predicción (aplicado) y en la interpretación (mecanístico), incluyendo nuevas etapas de validación empírica y un ciclo de mejora continua (PDCA) para usar modelos QSAR con propósitos regulatorios.

# INTRODUCCIÓN

Los plaguicidas son agroquímicos usados con el objetivo de mejorar la productividad silvoagrícola mediante el control de plagas de diferente tipo: insectos, hongos, malezas, entre otros (FAO-UNEP, 2021). La acción del plaguicida depende de cuánto tiempo permanece en forma acuosa, biodisponible para los organismos blanco. Esto puede favorecer su potencial lixiviación (Giori et al., 2014; Kah y Brown, 2006; Latini et al., 2018), lo que es compensado a través de los procesos de adsorción y degradación (Ren et al., 2018b), puesto que al ingresar al suelo a través del riego, estos procesos junto al transporte controlan su destino ambiental (Geissen et al., 2015; Ren et al., 2018b).

Químicamente, los plaguicidas pueden ser ionizables o no ionizables, lo que repercute en su dinámica ambiental e impacta en la salud del suelo, diversidad ecológica (Olivares-Castro et al., 2021) y contaminación de cuerpos de agua según el tipo de práctica agrícola (Cáceres-Jensen et al., 2021; Geissen et al., 2015; Gregory et al., 2015; Kah y Brown, 2006).

El control de la contaminación de suelos es abordado a través del proceso de adsorción, que corresponde a la interacción entre el plaguicida y los sitios de adsorción en la superficie del suelo, cuantificado por un coeficiente de partición suelo/solución

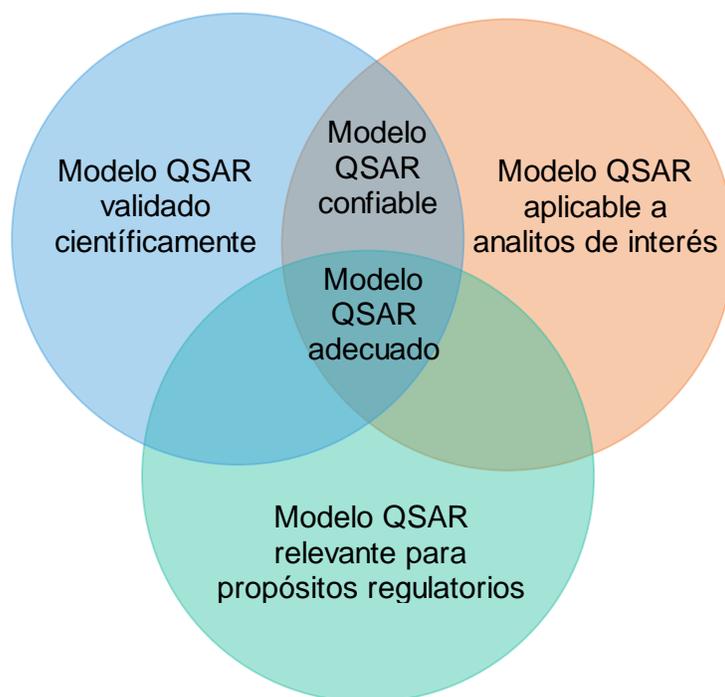
( $K_d$ ), usado para estimar la persistencia y movilidad del plaguicida (Caceres-Jensen et al., 2019; Delle Site, 2001) debido a su cinética rápida, generalmente  $\leq 24$  h (OECD, 2000). Lo anterior convierte a  $K_d$  en un potencial indicador de calidad ambiental. Sin embargo, considerando que la materia orgánica (MO) es el adsorbente principal de los plaguicidas no ionizables y otros contaminantes orgánicos persistentes (Ren et al., 2018b), al ser utilizada como enmienda para remediación de suelos (Caceres-Jensen et al., 2018), usualmente se normaliza  $K_d$  al contenido de carbono orgánico (CO), generando un coeficiente de partición CO/solución ( $K_{oc}$ ) (OECD, 2000).

La toma de decisiones con respecto a problemas ambientales por contaminación de suelos contempla la cuantificación de  $K_{oc}$  para estimar el impacto ambiental de plaguicidas en diferentes escenarios de interés socioambiental (Neira-Albornoz, 2017), implicando un alto coste económico y un elevado tiempo de muestreo, análisis de laboratorio y tratamiento de datos para generar una respuesta científicamente válida y aplicable. No obstante, en cada uno de estos pasos mencionados previamente se acumula incerteza, y muchas veces se requiere inmediatez para evitar el deterioro de la calidad ambiental y el daño a la salud humana y ecosistémica.

Para reducir el tiempo y coste de la toma de decisiones manteniendo su rigurosidad científica, se han usado modelos de Relación Cuantitativa Estructura-Actividad (QSAR) que predicen un *endpoint* ambiental ( $K_{oc}$  en su forma logarítmica en el caso de la adsorción de plaguicidas en suelos) mediante relaciones matemáticas

basadas en descriptores moleculares de los plaguicidas (Roy et al., 2015a). Los modelos QSAR deben cumplir tres requisitos para su uso adecuado en la toma de decisiones: (i) validación científica, (ii) aplicación en compuestos de interés, y (iii) relevancia para propósitos regulatorios (figura 1).

La validación científica contempla cinco principios propuestos por la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OECD, 2014): (i) *endpoint* definido, (ii) algoritmo sin ambigüedades, (iii) dominio de aplicación definido, (iv) mediciones apropiadas de bondad del ajuste, robustez y capacidad predictiva, e (v) interpretación mecanística.



**Figura 1.** Consideraciones para la creación de modelos QSAR adecuados (modificada de Worth, 2010)

La aplicación de los modelos *QSAR* está relacionada con la confianza en la capacidad predictiva del modelo cuando es aplicado en compuestos dentro del dominio de aplicación (Worth, 2010), aunque no existen criterios establecidos para evaluar la aplicación de modelos *QSAR*. Al respecto, se han propuesto algunas consideraciones (Worth, 2010): (i) tipo de descriptores, (ii) intervalo de valores de los descriptores, (iii) grupos funcionales de los plaguicidas que el modelo es capaz de reconocer, y (iv) base mecanística que justifica la creación del modelo.

La relevancia de los modelos *QSAR* se relaciona con la capacidad de utilizar estos modelos en contextos donde se requiera tomar decisiones sociopolíticas y ambientales oportunas (Cronin et al., 2003). Sin embargo, no hay criterios establecidos para evaluar la relevancia, por lo que se debe considerar la representatividad del *endpoint* en el contexto de interés y la capacidad de extrapolación del *endpoint* y su predicción, p. ej. en qué condiciones el proceso de adsorción es relevante para la dinámica ambiental y puede interpretarse como un indicador de calidad ambiental (Worth, 2010). Un modelo *QSAR* es confiable cuando está científicamente validado y es aplicable a compuestos químicos de interés (figura 1) (Worth, 2010). Luego, si el modelo también es relevante para propósitos regulatorios, se le considera adecuado (figura 1) (Worth, 2010).

En el caso de modelos *QSAR* para predecir la adsorción de plaguicidas en suelos, el uso de  $\log K_{oc}$  es aplicable solamente para plaguicidas con mecanismo de adsorción hidrofóbico sobre la MO del suelo, dejando fuera plaguicidas ionizables

adsorbidos en forma significativa en otros compartimentos del suelo (Caceres-Jensen et al., 2018; Delle Site, 2001; Xu et al., 2021). En este sentido, la predicción de la adsorción para este tipo de sistema adsorbato-adsorbente dependerá del tipo de suelo (p. ej. suelos de carga permanente (SCP) o de carga variable (SCV)), sus propiedades fisicoquímicas (p. ej. pH, fuerza iónica, composición mineralógica), características del plaguicida (p. ej. pKa, polaridad, aromaticidad) y condiciones ambientales (p. ej. temperatura, velocidad de procesos competitivos, como degradación y lixiviación) (Caceres-Jensen et al., 2018; Delle Site, 2001; Xu et al., 2021). Por lo tanto, la adsorción es parte de una relación compleja entre diferentes procesos y la creación de modelos *QSAR* para predecir adsorción de plaguicidas en suelos deberían considerar explícitamente los principios OCDE y las condiciones que aseguren su uso adecuado, abordadas de forma integradora e interdisciplinaria.

Con base en los antecedentes previamente expuestos, la hipótesis de esta investigación es “La adsorción de plaguicidas orgánicos ionizables y no ionizables en SCP y SCV es predicha con representatividad de las condiciones de campo por medio de modelos *QSAR* adecuados que consideran descriptores moleculares y propiedades fisicoquímicas del suelo”.

El objetivo general es “Predecir la adsorción de plaguicidas orgánicos ionizables y no ionizables en SCP y SCV utilizando modelos *QSAR* adecuados, considerando descriptores moleculares y propiedades fisicoquímicas del suelo”.

Los objetivos específicos son los siguientes:

1. Contextualizar la información disponible en literatura sobre sistemas plaguicida-suelo para generar modelos *QSAR* adecuados.
2. Determinar efecto del adsorbato, adsorbente, metodología y condiciones experimentales, para contextualizar los supuestos mecanísticos de los modelos *QSAR*.
3. Generar modelos *QSAR* validados científicamente con el apoyo de herramientas quimiométricas.
4. Evaluar la relevancia potencial de los modelos *QSAR* para propósitos regulatorios.

# CAPÍTULO I: CARACTERIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ADSORCIÓN DE PLAGUICIDAS EN SUELOS

## 1.1. Antecedentes necesarios para crear modelos *QSAR* adecuados.

En principio se desconoce el impacto que cada aspecto metodológico o contextual de los estudios de adsorción de plaguicidas en suelos pueda tener en la calidad de los modelos *QSAR* y en su validación científica, aplicación y relevancia.

Los diez artículos tipo “*review*” más citados sobre el proceso de adsorción de plaguicidas en suelos (motor de búsqueda *Web of Science*; <https://www.webofknowledge.com>, revisado el 10 de mayo de 2021) señalan que el proceso de adsorción involucra diversos tópicos de interés global dependientes de condiciones locales, que pueden estar directamente relacionados con la toma de decisiones socioambientales, tales como manejo ambiental (Ahmad et al., 2014; Beesley et al., 2011; Koelmans et al., 2006; Kookana et al., 2011; Rajapaksha et al., 2016) y destino ambiental (Delle Site, 2001; Hanselman et al., 2003; Luthy et al., 1997; Pignatello y Xing, 1996), o aportar a estas decisiones de forma indirecta, p. ej. mediante la generación de conocimiento específico (Keiluweit y Kleber, 2009). Además, las 10 categorías con más artículos son diversas e interdisciplinarias: ciencias ambientales (11.009 citas), ingeniería ambiental (3.507 citas), recursos

hídricos (1.929 citas), ingeniería química (1.434 citas), ciencia del suelo (1.299 citas), química multidisciplinar (1.139 citas), fisicoquímica (1.007 citas), microbiología y biotecnología aplicada (960 citas), toxicología (795 citas) y geociencias multidisciplinar (757 citas), lo que sugiere la necesidad de crear modelos *QSAR* específicos, con relevancia adaptada a cada uso potencial, desde una mirada interdisciplinaria, con énfasis especial en la representatividad y extrapolación del *endpoint*, incluyendo aspectos de las metodologías de obtención de los valores de *endpoint*.

Además, como la aplicación de modelos *QSAR* para predecir la adsorción de plaguicidas orgánicos en suelos está condicionada al tipo de descriptores y la justificación mecanística del modelo, el análisis debe incorporar el contexto de los estudios de adsorción, p. ej. si el plaguicida se utiliza en forma pura, mezclada o como formulación comercial, si el suelo estaba previamente contaminado o no, o si se aplicó algún tratamiento que modificó la superficie de adsorción. Lo anterior implica estudiar el estado del arte sobre el proceso de adsorción de plaguicidas en suelos, reconociendo primero qué aspectos se han identificado en literatura y analizando luego cómo afectan a la generación de modelos *QSAR*.

Arksey y O'Malley (2005) sugieren el uso de revisiones tipo “*scope*” para abordar tópicos amplios que consideren diferentes diseños experimentales y tipos de estudios, con un interés descriptivo más que cuantitativo. Las revisiones tipo “*scope*” permiten mapear conceptos clave en un área de investigación (categorización), junto con las principales fuentes y tipos de evidencia disponible (Arksey y O'Malley, 2005), lo que

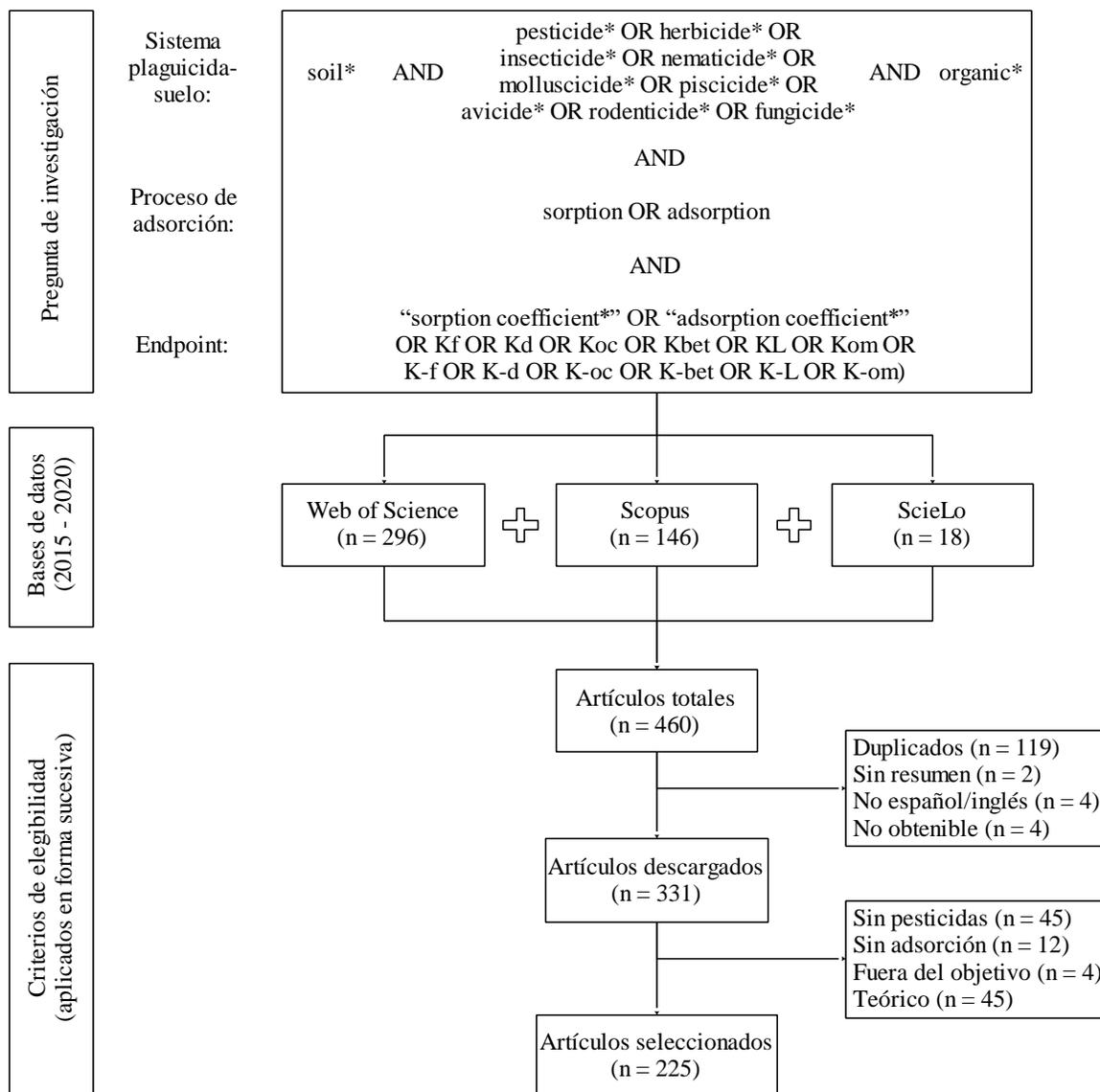
puede complementarse con análisis de brechas de conocimiento o de información para guiar futuras investigaciones cuantitativas. Por lo tanto, en este capítulo se definen aspectos cualitativos de los estudios de adsorción de plaguicidas en suelos que permitan evaluar calidad y cuantificar temas de interés para la creación de modelos QSAR adecuados en futuros capítulos.

## **1.2. Metodología para la caracterización de los estudios de adsorción de plaguicidas en suelos.**

### **1.2.1. Estrategia de búsqueda y selección de artículos.**

Se realizó una revisión sistemática tipo “*scope*” (Arksey y O'Malley, 2005) considerando la pregunta de investigación “¿Cómo y con qué fin se estudia y cuantifica la adsorción de plaguicidas orgánicos en suelos?”, con las condiciones descritas en la figura 2.

Se usaron tres bases de datos para reducir la probabilidad de sesgo e incrementar la representatividad de los hallazgos. No se usó “Sin suelos” como criterio de exclusión, ya que otros adsorbentes son relevantes dentro de los estudios de adsorción de plaguicidas en suelos, tales como material de enmienda (p. ej. compost, biochar), sedimentos y material de referencia (p. ej. ácidos húmicos). La selección y exclusión de cada artículo se muestra en el anexo 1.



**Figura 2.** Diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda y los criterios de elegibilidad.

### 1.2.2. Categorización y brechas de información.

La pregunta de investigación se dividió en cinco categorías mutuamente excluyentes (sin superposición de información) y complementarias (explican diferentes aspectos del estudio de adsorción): (i) sistema adsorbato-adsorbente, (ii) variables del

sistema para estudiar el proceso de adsorción, (iii) objetivos de los autores, (iv) aproximación experimental al realizar el estudio de adsorción, y (v) cuantificación de la adsorción.

La información de cada estudio de literatura fue extraída y clasificada dentro de las categorías propuestas, con diferente grado de especificidad (sub-categorías), usando el software Excel. Un solo artículo puede aportar diferente información dentro de una misma categoría si realiza más de un estudio. Tres investigadores independientes revisaron 60 artículos de los 225 totales para reducir el sesgo en la clasificación de la información mediante consenso y análisis de la conceptualización de cada categoría.

Luego, se analizaron brechas de investigación según Robinson et al. (2011), divididas en cuatro temas: (i) información imprecisa o insuficiente, usando el grado de especificidad de la información detectada en cada categoría, (ii) probabilidad de sesgo, considerando la distribución de la información dentro de cada categoría, (iii) probabilidad de inconsistencia o consistencia desconocida, a partir de las asociaciones detectadas entre categorías, y (iv) información incorrecta, analizando condiciones generales descritas en literatura para validar un estudio de adsorción.

### **1.2.3. Evaluación de la calidad y aplicación de los estudios de adsorción de plaguicidas en suelos.**

Se representó conceptualmente al sistema plaguicida-suelo dividiéndolo en tres componentes: (i) sistema real, (ii) sistema estudiado y (iii) representación del sistema; derivados de tres pasos comunes detectados en todos los estudios de literatura: (i) toma de muestras de suelo, (ii) tratamiento de muestras para extraer información del sistema, y (iii) representación teórico-conceptual del sistema para producir metodologías e interpretar hallazgos, respectivamente.

La interacción entre los componentes de cada sistema plaguicida-suelo se abordó considerando la categorización y conceptos de ciencias basadas en evidencia (Berkman et al., 2015; Lohr, 2004; Viswanathan et al., 2012; Viswanathan et al., 2017). Sin embargo, se hicieron dos modificaciones basadas en los estudios de adsorción con propósitos regulatorios. Primero, se cambió la aproximación de jerarquía basada en evidencia por una no jerárquica basada en objetivos, que permita la inclusión de diferentes métodos, protocolos, aproximaciones, *endpoints*, aplicaciones y contextos relacionados con el desarrollo de investigación interdisciplinaria, útil para la aplicación de los modelos QSAR con propósitos regulatorios. Segundo, se consideró que “evidencia” no es equivalente ni necesariamente conducente a “verdad”, debido a la complejidad de extraer información y extrapolar conclusiones a partir de sistemas abiertos con interacciones subdeterminadas (Andersen y Rocca, 2020), variables confundentes (Haag y Matschonat, 2001) o supuestos no necesariamente

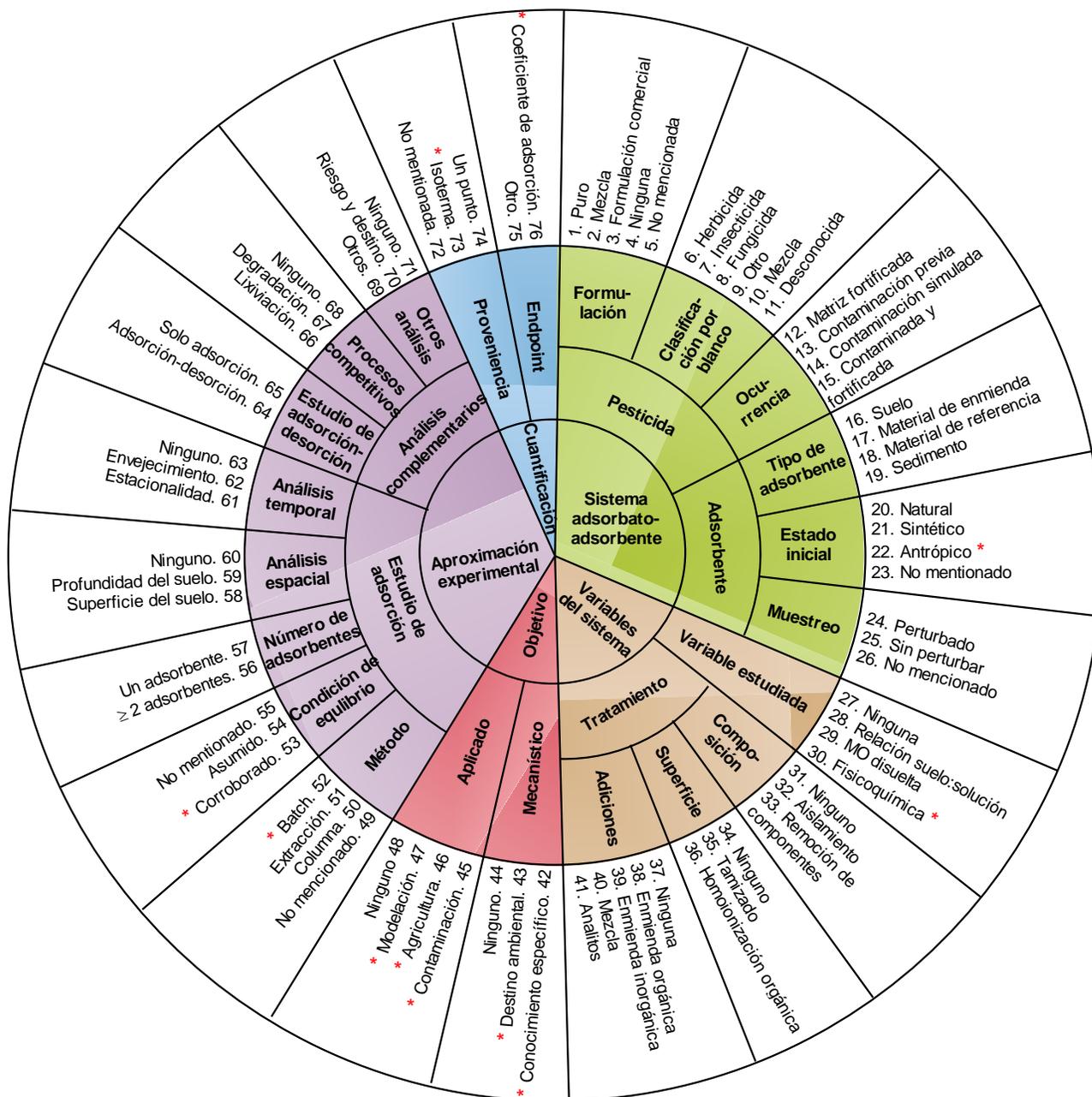
relacionados con aplicaciones en condiciones reales (Haag y Kaupenjohann, 2001), útil para contextualizar los modelos QSAR y analizar potenciales descriptores en función del contexto de cada estudio.

Finalmente, se creó una métrica para evaluar la calidad de la información sobre adsorción de plaguicidas en suelos, basada en la categorización, la interacción entre los componentes de cada sistema plaguicida-suelo y la propuesta de Kano y Hayashi (2021) para la interacción ciencia-política.

### **1.3. Análisis de brechas de información.**

#### **1.3.1. Caracterización de la información.**

En la figura 3 se presentan los resultados obtenidos para la categorización de brechas de conocimiento, identificando 76 Tipos de Información (TI) a partir de 22 sub-categorías. La tabla 1 contiene información específica no detallada en la figura 3. La descripción de cada categoría, sub-categoría e información se muestra en el anexo 2. La información detectada para cada artículo se muestra en el anexo 3. La información usada en cada análisis se denotó T<sub>ix</sub>, donde x corresponde al número de cada TI en la figura 3. La distribución de la información (p. ej. porcentaje de artículos que contienen cierto TI en sus estudios) se muestra en el anexo 4.



**Figura 3.** Rueda de categorización de los estudios de adsorción de plaguicidas en suelos y otros adsorbentes (los asteriscos corresponden a información desglosada en la tabla 1).

**Tabla 1.** Información específica para algunas sub-categorías.

22A. Agrícola	43A. Enfoque fragmentado	52A. Con pre-equilibrio
22B. Urbano	43B. Enfoque holista	52B. Sin pre-equilibrio
22C. No mencionado		52C. No aclarado
	45A. Control	
30A. Estado redox	45B. Riesgo ambiental	53A. No aclarado
30B. Fuerza iónica	45C. Monitoreo	53B. Con estudios cinéticos
30C. pH		
30D. Temperatura	46A. Estrategia de manejo	73A. Lineal
30E. Humedad	46B. Efecto de enmiendas	73B. No lineal
		73C. No mostrada
42A. Técnica/Tecnología	47A. Bases de datos	
42B. Mecanismo de adsorción	47B. Predicción	76A. Normalizado
		76B. No normalizado

### 1.3.2. Información imprecisa o insuficiente.

Los resultados fueron analizados según el criterio de información imprecisa o insuficiente (Robinson et al. 2011), detectando información insuficiente respecto a la descripción del adsorbente y la condición de equilibrio de adsorción. Los estudios de adsorción sin presencia (o con presencia desconocida) de plaguicidas previo al estudio (TI12) correspondieron al 92% de los artículos, lo que podría reducir la aplicación de modelos QSAR en suelos contaminados. Además, los artículos que no mencionaron el estado inicial del suelo (TI23) ni explicaron el muestreo del adsorbente (TI26) correspondieron al 35% y 24% del total de artículos, respectivamente, lo que podría aumentar la variabilidad no explicada por modelos QSAR debido a la falta de información al definir descriptores del suelo. Los artículos que no mencionaron la condición de equilibrio (TI55) correspondieron al 17%, mientras que el 33% realizó estudios explícitos, p. ej. lixiviación en columnas o extracción de plaguicidas desde suelos contaminados.

Por otro lado, estudios de adsorción que asumen condición de equilibrio (TI54), generalmente a 24 h, como propone el protocolo OCDE 106 (OECD, 2000), correspondieron al 38% de los artículos.

Los estudios de adsorción que corroboraron la condición de equilibrio (TI53) o que no explicaron cómo realizaron dicha comprobación (TI53A) fueron el 45% y el 7%, respectivamente. Lo anterior genera incerteza sobre el sentido termodinámico del coeficiente de adsorción, puesto que su valor podría ser subestimado si el sistema aún no alcanza el equilibrio de adsorción.

Para la creación de modelos QSAR, las sub-categorías “Formulación” (TI1-5) y “Clasificación por blanco” (TI6-11) pueden complementarse con propiedades estructurales y reactividad, p. ej. estereoquímica, isomería, familias químicas, actividad ácido-base y grupos funcionales que se relacionen con el mecanismo de adsorción y actúen como posibles descriptores moleculares. Además, las sub-categorías “Tipo de adsorbente” (TI16-19) y “Estado inicial” (TI20-23) pueden complementarse con información ambiental relevante para la aplicación de los modelos QSAR, p. ej. tipo de manejo agrícola o presencia de carga variable según el tipo de suelo. Finalmente, diferentes condiciones metodológicas (p. ej. electrolito soporte, intervalo de concentraciones iniciales, solvente usado y presencia o ausencia de pre-equilibrio) pueden incorporarse dentro de la aproximación experimental (TI49-71) para (i) especificar el origen de los valores de *endpoint* y evaluar su agrupación en bases de datos, y (ii) evaluar potenciales descriptores.

### 1.3.3. Probabilidad de sesgo.

Los resultados fueron analizados según la probabilidad de sesgo (Robinson et al. 2011). Los artículos que estudiaron suelos (TI16) e informaron coeficientes de adsorción (TI76) correspondieron al 87% y 99%, respectivamente. Lo anterior fue asociado a las palabras claves usadas en la metodología de búsqueda (figura 2).

Los estudios de adsorción involucraron los siguientes plaguicidas: herbicidas (64%, TI6) > insecticidas (25%, TI7) > fungicidas (17%, TI8) > otros (5%, TI9), siendo estos resultados concordantes con la tendencia de uso global de plaguicidas (Sharma et al., 2019). Adicionalmente, casi la totalidad de los artículos contempló estudios con plaguicidas puros (78%, TI1) en suelos perturbados (79%, TI24), lo que (i) facilita la interpretación mecanística de los sistemas plaguicida-suelo al simplificar las interacciones del analito con la superficie de adsorción, aunque (ii) reduce la disponibilidad de datos para la generación de modelos QSAR orientados a usos de suelo específicos y condiciones reales.

El 93% de los artículos usó la metodología *batch* para generar *endpoints* (TI52) presentando con un déficit de información sobre otras metodologías (TI49-51). La metodología *batch*, en comparación con una columna de suelo, presenta (i) mayor facilidad de uso y control de variables, (ii) mayor capacidad de adsorción debido al aumento del tiempo de residencia del plaguicida, y (iii) menor representatividad de las condiciones naturales (Limousin et al., 2007). Lo anterior sugiere que los valores de

*endpoint* utilizados para la creación de modelos QSAR deberían provenir de la metodología *batch* debido a la mayor cantidad de datos disponibles y fácil comparación entre valores basado en el control de las condiciones experimentales. No obstante, su baja representatividad podría afectar a la aplicación de los modelos QSAR en condiciones de campo, por lo que la metodología y sus supuestos deben ser incorporados en el dominio de aplicación y los posibles usos con propósitos regulatorios.

El 80% de los estudios informó isothermas de adsorción (TI73), donde la totalidad de los coeficientes de adsorción ajustó al modelo de *Freundlich*, con un comportamiento no lineal en el 64% de los casos (TI73B). Dicho modelo es expresado por la siguiente ecuación:

$$q_{eq} = K_f * C_{eq}^n \quad /Ec. 1$$

Donde  $q_{eq}$  y  $C_{eq}$  corresponden a la concentración de plaguicida adsorbida en el suelo y presente en solución en equilibrio químico, respectivamente,  $K_f$  es el coeficiente de adsorción de *Freundlich* y  $n$  es un parámetro adimensional que da cuenta del grado de linealidad de la isoterma de adsorción (Caceres-Jensen et al., 2018). Esto sugiere el uso de  $K_f$  como *endpoint* para los modelos QSAR, basado en la cantidad de datos disponibles y su capacidad de ajustar a isothermas lineales ( $n = 1$ ) y no lineales ( $n \neq 1$ ).

Por otro lado, el 56% de los estudios normalizó los coeficientes de adsorción (TI76A), aunque no siempre se justificó con mecanismos de adsorción. Por lo tanto, conviene utilizar *endpoints* sin normalizar y evaluar la posibilidad de normalización durante la creación del modelo QSAR para no sesgar su interpretación.

Los artículos que incorporaron análisis complementarios, tales como degradación (TI67), lixiviación (TI66) y estudios de riesgo y destino ambiental (TI70), correspondieron al 26%, 20% y 16%, respectivamente, con el 67% de estos estudios realizado de forma independiente (p. ej. un estudio de lixiviación, otro de degradación y otro de adsorción para un mismo sistema plaguicida-suelo), sin considerar la interacción entre procesos. Lo anterior dificulta la recopilación de tendencias y datos sobre el impacto de procesos competitivos sobre el proceso de adsorción para aplicar modelos QSAR en condiciones de campo.

Se detectó que los artículos tuvieron como objetivo principal temas agrícolas (48% TI22A, 24% IT46, 21% TI38), con pocos estudios de contaminación (17% TI45, 6% TI15, 3% TI14, 2% TI4, 1% TI13) o enfocados en suelos naturales (9%, TI20). Esto posibilita la creación de modelos QSAR contextualizados a suelos agrícolas, pero supone una baja cantidad de datos y tendencias disponibles para generar e interpretar modelos QSAR aplicables en suelos contaminados y su contraste con líneas base de suelos naturales, a pesar de su relevancia en la toma de decisiones ambientales, p. ej. deterioro de la salud del suelo, impacto ambiental a cuerpos de agua, producción de alimentos y salud humana (FAO-UNEP, 2021).

Se detectaron dos formas de estudio del efecto de las propiedades fisicoquímicas del adsorbente en el proceso de adsorción mediante el análisis de los resultados: (i) comparando la adsorción entre dos o más adsorbentes y/o tratamientos (87%, TI56), dando cuenta del impacto general de las propiedades entre sistemas; o (ii) controlando las propiedades fisicoquímicas y metodológicas dentro de un intervalo definido (13% TI30, 4% TI28, 2% TI29), facilitando la interpretación mecanística dentro de cada sistema. Los artículos que incluyen un adsorbente control (TI27, p. ej. suelo sin tratamiento, suelo sin control de variables) correspondieron al 92%, facilitando la evaluación del impacto de las propiedades estudiadas dentro del proceso de adsorción. Sin embargo, existe poca interpretación mecanística detallada de los procesos de adsorción en sistemas plaguicida-suelo debido a los escasos estudios de adsorción en materiales de referencia, con tratamientos no agrícolas (6% TI18, 1% TI32, 1% TI35), p. ej. impacto del tamaño de partículas e interacción entre componentes del suelo, lo que repercute en la propuesta de descriptores e interpretación de modelos QSAR.

Además, la falta de estudios a diferentes escalas de trabajo (10% TI59, 4% TI58, 4% TI62, <1% TI61) dificulta la evaluación del dominio de aplicación de los modelos QSAR con propósitos regulatorios que presenten descriptores del suelo, pues se requiere una cuantificación periódica de los descriptores para mantener la representatividad del sistema a pesar de la variabilidad propia del sistema (p. ej. dinámica biogeoclimática del sector, estacionalidad, cambios en el uso del suelo).

#### **1.3.4. Probabilidad de inconsistencia o consistencia desconocida.**

Los resultados se analizaron según la probabilidad de inconsistencia o consistencia desconocida (Robinson et al. 2011) de tres temas relevantes para la generación de modelos QSAR: (i) manejo ambiental con propósitos agrícolas, (ii) destino ambiental, y (iii) conocimiento científico basado en el control de variables; comparando la distribución de la información dentro de cada grupo con respecto a las tendencias del total de artículos. Se tomó en consideración solo aquella información con variaciones de magnitud mayor o igual a  $\pm 15\%$  (anexo 4), descartando el estudio de aplicaciones no agrícolas por falta de información.

Los resultados muestran que la mayoría de los estudios con respecto al manejo ambiental ( $n = 111$  artículos que estudiaron adsorbentes antrópicos de tipo agrícola, TI22) se realizaron en condiciones simplificadas (75% TI1, 86% TI12), aunque con aumento de formulaciones comerciales (+62% TI3) y surfactantes o coadyuvantes (+103% TI40). El contexto agrícola supone una mayor probabilidad de exposición histórica a plaguicidas y fertilizantes debido al uso del suelo, lo que podría explicar el incremento de TI15 (+71%), TI14 (+45%) y TI13 (+35%), con mayor interés en el monitoreo de la contaminación (+52% TI45C) y menor en otros objetivos relacionados (-75% TI45A, -39% TI45B). Los estudios que consideraron degradación (TI67) y enfoque holista (TI43B) aumentaron en +27% y +37% con respecto al total, respectivamente, incluyendo la evaluación del efecto de las enmiendas a diferente escala espacial (+47% TI46B, +77% TI58, +23% TI59). Además, los estudios se

centraron en la relevancia de la MO en el proceso de adsorción, con un aumento de su extracción y aislamiento desde muestras de suelo (+103% TI32) y una disminución de enmiendas inorgánicas (-24% TI39). Sin embargo, disminuyeron el interés mecanístico (-26% TI42B), la diversidad de tratamientos y adsorbentes (-22% TI17, -42% TI18, -49% TI33, n = 0 para TI35) y el control de variables (-19% TI30, -59% TI29), con excepción de la relación suelo/solución (+35% TI28), lo que podría afectar a la especificidad de los descriptores propuestos y la interpretación mecanística. Por último, los resultados muestran brechas de información sobre plaguicidas (+18% TI5), metodología usada para estudiar la adsorción (+22% TI52C), validación metodológica (+49% TI53A) y valores de *endpoint* (+103% TI73C, +105% TI72), con mayor diversidad de tipos de *endpoint* (+26% TI75). Estas brechas son fuentes de incerteza al momento de extraer, validar y clasificar datos, reduciendo la calidad estadística y potencial aplicación de los modelos QSAR alimentados con dicha información.

Con respecto al destino ambiental (n = 80 artículos que estudiaron lixiviación (TI66) y/o degradación (TI67)), se observó una preferencia por estudios holistas (+170% TI43B, -38% TI43A), monitoreo (+40% TI45C) e inclusión de análisis del plaguicida (+32% TI69). No obstante, disminuyeron otros objetivos (-65% TI42, -60% TI47, -33% TI45) detectando, además, estudios enfocados en un solo adsorbente (+50% TI57) y en el proceso de adsorción sin considerar su desorción (+23% TI65), probablemente como compensación al esfuerzo y tiempo requerido para incluir los demás procesos estudiados. También se detectó un incremento de estudios en suelos antrópicos (+18% TI22) y reducción de adsorbentes sintéticos y naturales (-18% TI21,

-16% TI20), centrados en aplicaciones (+73% TI41, +29% TI38, +25% TI26) más que en generación de conocimiento (-68% TI42B, -77% TI33, -65% TI58, -37% TI28, -44% TI30, n = 0 para TI32, TI35 y TI29), con excepción del contenido de humedad (+182% TI30E) relacionado con la lixiviación.

Los estudios relacionados con destino ambiental y que normalizaron el coeficiente de adsorción (TI76A) disminuyeron en un -22% con respecto al total. En general, %CO o %MO son la propiedad principal usada para normalizar coeficientes de adsorción, asumiendo que la MO es el adsorbente principal de plaguicidas. Sin embargo, %CO y %MO también correlacionan positivamente con (i) *endpoints* para describir la degradación, solo si el mecanismo de degradación principal es biológico (Gómez et al., 2019; Lopez-Pineiro et al., 2017; Motoki et al., 2016; Pérez-Lucas et al., 2020; Wang et al., 2021; Wu et al., 2019; Wu et al., 2017), y (ii) *endpoints* para describir lixiviación, solo si los plaguicidas son hidrofílicos (Takeshita et al., 2020) o la adsorción ocurre en el CO disuelto (COD) (Kumari et al., 2020). En este sentido, la normalización se vuelve poco práctica al comparar adsorbentes con diferentes grados y mecanismos de degradación y lixiviación, lo que debe considerarse al momento de definir el *endpoint* y contexto de uso de los modelos QSAR. Además, se detectaron brechas de información sobre la condición de equilibrio (+59% TI55), explicado parcialmente por estudios realizados en sistemas de no equilibrio (+182% TI50) y/o sin inhibición de actividad biológica, con el objetivo de considerar procesos competitivos, lo que aumentó la incertidumbre sobre condiciones experimentales del proceso de adsorción (-28% TI53, +69% TI52C, +29% TI5).

Con respecto al control de variables (n = 30 artículos que controlaron variables fisicoquímicas del adsorbente, TI30), los resultados muestran un incremento en el estudio de mecanismos de adsorción (+53% TI42B), efecto de variables no fisicoquímicas (+350% TI29, +150% TI28, -46% TI27) y tratamientos (+213% TI33, +150% TI32, +150% TI35, +150% TI36, +25% TI38, +15% TI41), incluyendo un sistema control sin tratamientos ni control de variables, usado para cuantificar el impacto de variables y condiciones de interés de manera comparativa. Los estudios con control de variables mejoraron la descripción metodológica y el control de condiciones experimentales con respecto al total (+114% TI52A, -26% TI52B, -25% TI52C, -65% TI54, +47% TI53) presentando un mayor interés en las propiedades del plaguicida (+32% TI69), casos simplificados (+15% TI43A, -67% TI43B, +24% TI68) y materiales de referencia para estudiar mecanismos específicos (+61% TI18, +15% TI17, +45% TI21). Considerando lo anterior, los artículos que aplicaron control de variables son de utilidad para proponer descriptores y desarrollar modelos *QSAR* con interpretación mecanística, aunque la baja cantidad de estudios podría afectar a la cantidad de datos disponibles.

### **1.3.5. Información incorrecta.**

Los resultados se analizaron según el criterio de información incorrecta (Robinson et al. 2011). La presencia de brechas de información implica una potencial pérdida de rigor y poder explicativo en la creación de modelos *QSAR*, sobre todo con propósitos regulatorios, p. ej. falta de conexión entre tendencias de adsorción y uso de

suelo, desconocimiento sobre la presencia histórica de contaminación y/o imprecisión sobre los supuestos metodológicos requeridos para validar y agrupar estudios de adsorción dentro de cada modelo QSAR. En este sentido, la extracción de valores de *endpoint* de literatura para generar modelos QSAR debe contemplar el grado de evidencia científica, reproducibilidad y extrapolación de los estudios hacia diferentes contextos socioambientales.

Además, los resultados muestran dos tipos de estudios con aporte complementario durante la creación de modelos QSAR: (i) estudios holistas sobre destino ambiental y aplicaciones agrícolas, centradas principalmente en el efecto de enmiendas orgánicas en la adsorción, que no contienen análisis mecanísticos, y (ii) estudios fragmentados (p. ej. solo adsorción) enfocados en mecanismos de adsorción, pero carentes del análisis de efectos a largo plazo o en gran escala (p. ej. envejecimiento, variabilidad superficial o entre horizontes).

Los estudios que abordan mecanismos de adsorción pueden servir como base para comprender y contextualizar los estudios aplicados que carecen de esta información, así como plantear sugerencias para mejorar los diseños experimentales y corregir las brechas de información. Por otro lado, los estudios aplicados pueden orientar la definición del dominio de aplicación de los modelos QSAR, dando un contexto socioambiental a la interpretación mecanística.

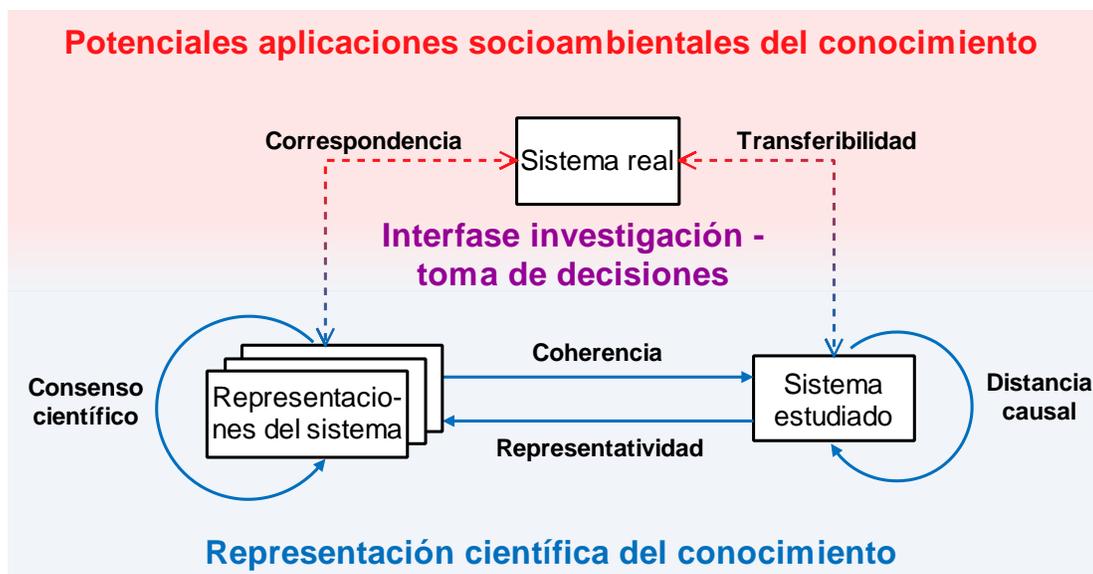
Lo anterior ayuda a crear modelos QSAR validados no solo científicamente, sino que también relevantes en diferentes escenarios con propósitos regulatorios, actuando como método de *screening* para evaluar contaminación en sistemas agrícolas, técnicas de remediación derivadas de la modificación de propiedades fisicoquímicas del plaguicida aplicado (p. ej. a través de una formulación comercial) o del suelo (p. ej. usando enmiendas), extrapolaciones (p. ej. predicción de la contaminación de un suelo basado en posibles eventos de contaminación puntual o difusa), entre otras aplicaciones.

#### **1.4. Análisis de calidad de la información.**

##### **1.4.1. Propuesta descriptiva de los estudios de adsorción.**

La figura 4 muestra una representación conceptual del estudio del proceso de adsorción en literatura, conectando la generación de conocimiento con su aplicación socioambiental. A partir de la revisión de literatura se propusieron los siguientes enfoques (recuadros de la figura 4) para abordar el proceso de adsorción dentro de un sistema plaguicida-suelo: (i) el sistema real es un sistema abierto en condiciones de campo, sin perturbación, que contiene información contextual real (p. ej. contaminación, uso de suelo, propiedades fisicoquímicas, etc.) y cuyos procesos se intentan estudiar y representar a través de una investigación; (ii) el sistema estudiado es una muestra del sistema real, de variables y/o condiciones experimentales controladas con la intención de extraer información del sistema real, asumiendo una

equivalencia entre el comportamiento real y el estudiado; y (iii) la representación del sistema es el conjunto de conceptos, supuestos y diseño experimental usados para abordar el comportamiento de los sistemas real y estudiado, cuya validez es corroborada o asumida utilizando referencias bibliográficas, propiedades del sistema y contextos socioambientales. Los tres enfoques descritos previamente están conectados y condicionados entre sí, a través de (i) consenso científico, (ii) distancia causal, (iii) coherencia y representatividad, y (iv) correspondencia y transferibilidad.



**Figura 4.** Representación del conocimiento científico sobre adsorción de plaguicidas y su aplicación socioambiental.

#### 1.4.1.1. Consenso científico.

Considerando los hallazgos de la sección 1.3. se propuso el concepto de consenso científico (figura 4), definido como los fundamentos teóricos y el diseño experimental que sustentan a las representaciones del sistema. Está basado en el conocimiento científico, pero puede contener opiniones, diferentes puntos de vista y

subjetividad de los autores y otros participantes, dependiendo de la metodología utilizada (Zhang y Xi, 2021) y los objetivos del estudio.

Basado en los hallazgos de la categorización, el uso de múltiples líneas de evidencia puede enriquecer al estudio, aumentando la precisión de las tendencias obtenidas y su potencial aplicación. Esto se consigue incrementando el número de sistemas plaguicida-suelo estudiados, realizando tratamientos, controlando variables, y contrastando percepciones de diferentes grupos científicos y no científicos. Además, los métodos estandarizados deben estar acompañados de evidencia que asegure que son apropiados para los sistemas plaguicida-suelo estudiados (Kano y Hayashi, 2021). Por ejemplo, el método OCDE 106 (OECD, 2000) asume un tiempo de equilibrio de 24 h, supuesto utilizado en literatura (sección 1.3.2) a pesar de que varios artículos han demostrado que 24 h es insuficiente (Aït Hammi et al., 2019; Alfonso et al., 2017b; Bošković et al., 2020; Dankyi et al., 2018; Dollinger et al., 2018; Flessner et al., 2015; Góngora-Echeverría et al., 2019; Keren et al., 2015; Khorram et al., 2018; Mukherjee et al., 2016; Mulligan et al., 2015; Novotny et al., 2020; Paszko y Jankowska, 2018; Radovic et al., 2016; Sidoli et al., 2020; Vitoratos et al., 2016; Wu et al., 2015; Xu et al., 2020; Zhang et al., 2018; Zhao et al., 2020; Zhou et al., 2015). Finalmente, una explicación relacionada indirectamente con los experimentos y observaciones puede ser validada por simulaciones y modelos siempre que presenten condiciones consistentes y creíbles (Kano y Hayashi, 2021).

#### **1.4.1.2. Distancia causal.**

Considerando los hallazgos de la sección 1.3. se propuso el concepto de distancia causal (figura 4), definido como como las relaciones causales detectadas en un estudio. Estas deben ser validadas con el sistema estudiado dependiendo de las conexiones lógicas científicamente validadas y de la evidencia involucrada en una sola o una secuencia de relaciones causales.

La conexión lógica de la causalidad propuesta puede ser de tres tipos: (i) técnica/instrumental, tales como el uso de cromatografía (principalmente HPLC) para cuantificar la concentración de plaguicida en solución (Agbaogun y Fischer, 2020; ALISTER et al., 2020; Bošković et al., 2020; Buerge et al., 2020; Caceres-Jensen et al., 2020; Chagas et al., 2019; Das et al., 2020; Kumari et al., 2020; Meftaul et al., 2020a, b; Novotny et al., 2020; Oliveira et al., 2020; Pandey et al., 2021; Paszko et al., 2020; Pérez-Lucas et al., 2021; Shan et al., 2020; Sidoli et al., 2020; Silva et al., 2019; Wang et al., 2021; Wei et al., 2020; Wu et al., 2015; Zhao et al., 2020) o el uso de resonancia magnética nuclear para incrementar la certeza sobre correlaciones específicas entre adsorción y grupos funcionales de la MO (Das et al., 2020; Mosquera-Vivas et al., 2016a; Novotny et al., 2020; Tantarawongsa y Ketrot, 2020); (ii) estadística, p. ej. el uso de análisis de regresión para validar una relación entre coeficientes de adsorción y propiedades fisicoquímicas del suelo (Agbaogun y Fischer, 2020; ALISTER et al., 2020; Caceres-Jensen et al., 2020; Hermansen et al., 2020; Novotny et al., 2020; Ou et al., 2020; Pandey et al., 2021; Paszko et al., 2020; Shan et

al., 2020; Spokas et al., 2020; Tantarawongsa y Ketrot, 2020; Willett et al., 2020) o matrices de correlación para detectar colinealidad, variables confundentes o asociaciones mecánicas entre propiedades fisicoquímicas (Agbaogun y Fischer, 2020; Chagas et al., 2019; Hermansen et al., 2020; Peluco et al., 2020; Wang et al., 2021; Willett et al., 2020); y (iii) mecánica, p. ej. inhibir la actividad microbiana cuando la adsorción se cuantifica indirectamente por diferencia entre la concentración inicial y final en solución (Bošković et al., 2020; Novotny et al., 2020; Paszko et al., 2020; Wei et al., 2020; Xu et al., 2020) o corroborar primero que el mecanismo de adsorción principal ocurre en la M0 para aplicar luego la normalización del coeficiente de adsorción al contenido de C0 (Paszko et al., 2020; Spokas et al., 2020).

La estandarización de conexiones lógicas mecánicas fue una fuente de sesgo en los estudios detectados en literatura, ya que los mecanismos de adsorción dependen del adsorbente, plaguicida, contexto ambiental y condiciones metodológicas, lo que complica su generalización. Por ejemplo, en la categorización se observó que la normalización de coeficientes de adsorción al contenido de C0 es rutinaria sin justificación previa (Bošković et al., 2020; Kumari et al., 2020; Meftaul et al., 2020a; Oliveira et al., 2020; Pérez-Lucas et al., 2021; Pérez-Lucas et al., 2020; Takeshita et al., 2020; Willett et al., 2020), basada en otros estudios no necesariamente equivalentes (Chitolina et al., 2020; Zhao et al., 2020) o usando el coeficiente normalizado en el cálculo de numerosos índices cuyos supuestos no necesariamente son aplicables en el sistema estudiado (Golovko et al., 2020; Meftaul et al., 2020a, b; Pérez-Lucas et al., 2020).

Los diferentes tipos de conexión lógica son combinables. Por ejemplo, Spokas et al. (2020) no normalizaron el coeficiente de adsorción (conexión mecanística) porque no encontraron una correlación significativa entre los coeficientes de adsorción y el contenido de CO (conexión estadística). Por otra parte, la evidencia involucrada en una secuencia causal depende del número de pasos y supuestos requeridos para explicar una tendencia o hallazgo, donde más pasos implican mayor incertidumbre en la asociación. Por ejemplo, al evaluar el uso de diferentes enmiendas orgánicas para aumentar la adsorción de un plaguicida en suelos agrícolas, a través de cuantificación indirecta (asumiendo que no hay degradación) de un coeficiente de adsorción normalizado (asumiendo un adsorbente principal) considerando solo un nivel de concentración del pesticida (asumiendo isoterma lineal) sin incluir un suelo control (asumiendo que necesariamente existe un efecto de las enmiendas) se genera cuatro supuestos no validados que agregan incerteza.

Un diseño experimental alternativo al propuesto en el párrafo anterior podría corregir estos problemas (p. ej. cuantificar de forma directa o incluir un inhibido de la degradación si es que su mecanismo principal es biológico). En este sentido, la distancia causal y el consenso científico son interdependientes. Cierta fundamentación teórica y diseño experimental pueden sugerir relaciones causales asumidas o que requieren validación, mientras que ciertas relaciones causales validadas podrían sugerir modificaciones teórico-conceptuales y nuevos diseños experimentales.

#### **1.4.1.3. Coherencia y representatividad.**

Considerando los hallazgos de la sección 1.3., se propuso el concepto de coherencia (figura 4) definido como los supuestos y condiciones que conectan las representaciones del sistema con el sistema estudiado. Adicionalmente, se propuso la representatividad (figura 4) como las características del sistema estudiado que determinan qué tan apropiadas son las representaciones usadas. Ambas (coherencia y representatividad) son función del consenso científico y la distancia causal.

La coherencia implica claridad conceptual y metodológica, lo que afecta a la reproducibilidad y aplicación del diseño experimental y su fundamento teórico-conceptual sobre el sistema estudiado. Por ejemplo, un estudio enfocado en suelos agrícolas con propósitos regulatorios debería ser claro al contextualizar el estado inicial del suelo y la historia de aplicación de plaguicidas y fertilizantes, en caso de que afecten al mecanismo de adsorción. En el proceso de explicitar conceptos y metodología se realizan supuestos, que pueden ser (i) derivados de creencias de los autores, p. ej. suponer que la metodología utilizada es capaz de responder la hipótesis, que ciertos conceptos son evidentes o merecen una descripción, o que los resultados son aplicables a ciertos escenarios de interés científico y/o aplicado; (ii) relaciones causales que no deben ser probadas, ya que existe una elevada evidencia a su favor, p. ej. la validez de un método para cuantificar cierto analito; y (iii) relaciones causales sin evidencia suficiente, tales como normalizar al contenido de CO y asumir degradación despreciable.

La representatividad implica potenciar, aceptar, rechazar o reemplazar las representaciones del sistema basado en su relevancia metodológica y concordancia con el sistema estudiado. Por ejemplo, el uso de coeficientes de adsorción derivados de un solo nivel de concentración podría aportar poca información a un estudio que busque comprender el mecanismo de adsorción, que no necesariamente es representado por isothermas lineales, pero podría ser relevante en estudios interesados en la adsorción de plaguicidas en contextos agrícolas usando dosis de campo (Mosquera-Vivas et al., 2016a; Mukherjee et al., 2016).

#### **1.4.1.4. Correspondencia y transferibilidad.**

Considerando los hallazgos de la sección 1.3., se propusieron los conceptos de correspondencia y transferibilidad (figura 4) definidos como la validación práctica de las representaciones del sistema usadas en el estudio y la aplicación de los hallazgos sobre el sistema estudiado en diferentes contextos, respectivamente. Ambos (correspondencia y transferibilidad) conectan el conocimiento científico con sus potenciales aplicaciones, siendo función de la legislación, percepción sociocultural, ética y subjetividad.

En general, las representaciones del sistema son analogías del sistema real, mientras que el sistema estudiado es una simplificación de la realidad. En este sentido, la validación científica es una condición necesaria pero no suficiente para la aplicación de estudios de adsorción en la toma de decisiones. Este tema es abordado por Kano

y Hayashi (2021) en un contexto político, donde se refieren a la aplicación de evidencia extrapolando estudios a otros sistemas cualitativamente diferentes (p. ej. uso de hallazgos sobre SCP para estudiar SCV) o del mismo sistema en diferentes contextos (p. ej. usar estudios en suelos agrícolas de un país para tomar decisiones sobre suelos agrícolas de otro país), tema relevante considerando el problema de la inferencia débil en ciencias ambientales, donde existen diferentes explicaciones potenciales para una misma observación (Norris et al., 2012) generando incertidumbre sobre la extrapolación de los estudios. Además, la presencia de variaciones naturales, a corto y largo plazo (p. ej. procesos climáticos y geológicos, interacción con sistemas biológicos), impide replicar un estudio en condiciones reales (Norris et al., 2012) y, por lo tanto, cuantificar directamente la correspondencia y transferibilidad.

Otro tema relevante es el intercambio entre calidad de la evidencia y aplicación de resultados en condiciones reales (Kano y Hayashi, 2021). Por ejemplo, el control de variables (para asegurar reproducibilidad) y comparación de hallazgos (para deducir reglas y comportamientos generalizables) aumentan la certeza sobre la calidad científica de un estudio. Sin embargo, la naturaleza es impredecible e incontrolable, afectando a la extrapolación analógica desde la evidencia científica en condiciones ideales, por lo que se requiere un balance entre ambos enfoques para mediar entre la calidad y la aplicación.

#### **1.4.2. Métrica para analizar la calidad y aplicación de los estudios de adsorción.**

Las conexiones abordadas en la figura 4 dieron como resultado una métrica para evaluar la calidad y aplicación de la información sobre adsorción de plaguicidas en suelos (tabla 2). Para interpretar y usar la métrica, se definió calidad como el grado en que un estudio puede estar protegido contra la imprecisión, sesgo, ambigüedad y errores causales, basado en el cumplimiento de los tópicos evaluados para consenso científico, distancia causal, coherencia y representatividad. La aplicación se definió como el grado en que un estudio de alta calidad puede estar protegido contra la falta de concordancia con contextos reales de interés, basado en el cumplimiento de los tópicos evaluados para correspondencia y transferibilidad.

Calidad y aplicación se evalúan en forma separada, pero las potenciales aplicaciones exigen información de calidad, validada científicamente para minimizar la incertidumbre. Por otro lado, la métrica no tiene una única forma de cuantificar calidad, ya que se detectó una variedad de enfoques y objetivos de investigación en la categorización. Por lo tanto, cada investigador debe asignar una puntuación a cada tópico para que la métrica sea adaptable a los diferentes escenarios detectados, sin una jerarquía predeterminada.

**Tabla 2.** Evaluación de calidad científica y aplicación de estudios de adsorción.

	Tópicos relevantes	Clasificación
Calidad de los estudios de adsorción al conducir el análisis de evidencia científica		
Consenso científico	1. Número de diferentes sistemas plaguicida-suelo estudiados (p. ej. Tratado/control, un suelo y diferentes plaguicidas, un sistema plaguicida-suelo con diferentes tratamientos).	ANÁLISIS (IM)PRECISO
	2. Diversidad en las propiedades de los sistemas (p. ej. propiedades fisicoquímicas y moleculares).	
	3. Número de participantes (p. ej. autores, juicio de expertos, actores sociales).	LÍNEAS DE EVIDENCIA
	4. Diversidad de participantes (p. ej. químicos, biólogos, políticos, comunidades locales).	(IM)PRECISAS
	5. Relevancia de las referencias (p. ej. similitud con el diseño del estudio y la naturaleza de los sistemas).	(IN)CONSISTENTE
Distancia causal	Para cada relación causal relevante detectada:	
	1. Longitud de la cadena causal (p. ej. número de análisis intermediarios entre causa y efecto).	
	Para cada paso de una relación causal propuesta:	CAUSALIDAD (NO) CONFIABLE
	2. Evidencia técnico-instrumental (p. ej. uso de instrumentos específicos, control de calidad analítica).	
Coherencia y representatividad	3. Evidencia estadística (p. ej. matriz de correlaciones, regresiones lineales).	
	4. Evidencia mecanística (p. ej. análisis de variables confundentes).	
	1. Definiciones conceptuales (p. ej. terminología, conceptos).	DESCRIPCIÓN (NO) RIGUROSA
	2. Definiciones matemáticas (p. ej. ecuaciones y sus condiciones de aplicación).	
	3. Definición explícita de aspectos relevantes para el diseño del estudio (p. ej. plaguicidas, adsorbentes, control de variables, tratamientos, tipo de estudio, <i>endpoint</i> , escala espacial y temporal).	
	4. Definición explícita del objetivo y/o hipótesis del estudio.	
	5. Explicación de la conexión asumida entre representaciones del sistema y sistema estudiado (p. ej. selección del diseño experimental, contexto legal, modificaciones de métodos publicados).	DISEÑO (NO) RIGUROSO
	6. Presencia de conexión corroborada entre representaciones del sistema y sistema estudiado (p. ej. impacto del estado inicial del adsorbente, posibles procesos no adsorptivos, relevancia del estudio para responder la pregunta de investigación).	
	7. Supuestos personales (p. ej. validez y suficiencia de las descripciones y diseño del estudio).	
8. Supuestos aceptados (p. ej. teoría instrumental para cuantificar plaguicidas).	SUPUESTOS (NO) RIGUROSOS	
9. Supuestos dentro del estudio (p. ej. aspectos conceptuales que deben evaluarse).		
Aplicación de estudios de adsorción de alta calidad para guiar la toma de decisiones		
Correspondencia y transferibilidad	1. Restricciones científicas (p. ej. similitud entre condiciones controladas en el estudio y variaciones naturales esperadas en los sistemas reales, comprensión y comparación de los mecanismos involucrados en estudios científicos y contextos reales).	APLICACIÓN (IN)SESGADA
	2. Restricciones éticas y prácticas (p. ej. viabilidad y conveniencia social, política y económica, sesgos no científicos (p. ej. políticos, religiosos), conflictos de interés entre necesidades locales y políticas públicas, accesibilidad a los estudios).	
	3. Aplicaciones probadas (p. ej. impactos positivos/negativos, resultados (im)predecibles, aplicación (in)efectiva en diferentes escenarios).	APLICACIÓN
	4. Vinculación ciencia-aplicación (p. ej. evaluación sociocientífica de fallas y éxitos en aplicaciones probadas).	(DES)CONOCIDA

La métrica es útil para diferentes niveles de análisis (p. ej. evaluar la calidad de un estudio, un artículo, entre artículos y aplicaciones) y fases de producción de evidencia (p. ej. formulando una hipótesis, durante la búsqueda bibliográfica, durante el análisis de resultados), y permite detectar y abordar problemas específicos y transversales dentro del área, p. ej. en qué medida asumir un tiempo de equilibrio de 24 h podría afectar al consenso científico (inconsistencia), distancia causal (causalidad no confiable) y coherencia (supuestos no rigurosos), promoviendo el diálogo hacia la producción y uso efectivo de la evidencia en diferentes contextos socioambientales.

## **CAPÍTULO II: FACTORES QUE REGULAN EL PROCESO DE ADSORCIÓN DE PLAGUICIDAS EN SUELOS Y ADSORBENTES SIMILARES**

### **2.1. Metodología para analizar la información detectada en literatura.**

Se replicó la búsqueda realizada en el capítulo 1 (figura 2) expandiendo el intervalo temporal a 1975 – 2019 y usando solamente *Web of Science* como motor de búsqueda, ya que la mayoría de los artículos estaban dentro de esta base de datos; identificando 1250 artículos (anexo 5). Luego, se aplicaron en forma sucesiva los mismos criterios de exclusión: duplicados (2), sin resumen (86), no español/inglés (24), no obtenible (52), sin plaguicidas (156), sin adsorción (38), teórico (119), seleccionando 773 artículos (anexo 5).

Considerando el análisis de brechas de información (sección 1.3), se agregaron los siguientes criterios de selección: (i) solo plaguicidas puros, para evitar el impacto de otros adsorbatos en solución, o competencia entre plaguicidas, (ii) artículos con estudios de adsorción locales y aislados, para evitar la presencia de otros procesos o factores que influyan en la adsorción, tales como degradación, lixiviación, volatilización y degradación, (iii) distinción entre suelos con y sin tratamiento, incluyendo aplicaciones específicas, p. ej. uso agrícola, (iv) coeficientes de adsorción

cuantificados en *batch*, y (v) condición de equilibrio químico, de modo que la interpretación de los autores tenga validez termodinámica.

Se extrajo la siguiente información de los artículos con la finalidad de describir cualitativamente el proceso de adsorción: (i) mecanismos de adsorción, (ii) factores estéricos, y (iii) propiedades fisicoquímicas del suelo reportadas en los diferentes estudios de adsorción. Además, se analizaron los siguientes temas con la finalidad de contextualizar los modelos QSAR: (i) criterios para la selección del *endpoint*, (ii) condiciones experimentales de los estudios de adsorción, y (iii) relación entre los estudios de adsorción y las condiciones de campo.

Posteriormente, se realizó un análisis cuantitativo para complementar los temas mencionados previamente, aplicando los siguientes criterios de exclusión para aumentar la calidad de la información (tabla 2) extraída de los 773 artículos: sin equilibrio químico comprobado (429), sin isoterma de adsorción (44), sin coeficiente de adsorción informado (14), sin  $R^2$  informado o con  $R^2 < 0,95$  (44), con menos de 5 datos en la isoterma (50) y con déficit de calidad basado en la tabla 2 (69), identificando 123 artículos finales (anexo 5), con 1447 valores de *endpoint* en total (anexo 6).

El déficit de calidad consideró (i) mal uso de terminología, p. ej. se expresa el exponente de *Freundlich* como  $n$  o  $1/n$ , pero luego es interpretado con la nomenclatura inversa ( $1/n$  o  $n$ , respectivamente) (Frankki y Skyllberg, 2006; Rama Krishna y Philip,

2008; Rojas et al., 2013; Rojas et al., 2015), se informa  $n$  y/o  $1/n$ , pero no se indica explícitamente la ecuación de *Freundlich* para saber cómo fue expresado (Jiang et al., 2018), (ii) mal uso de conceptos, p.ej. gráficos con concentraciones negativas (Pusino et al., 1994), (iii) errores matemáticos, p.ej. ecuación de *Freundlich* expresada de forma incorrecta (Atasoy et al., 2009; Tao y Tang, 2004), (iv) discrepancia de la información metodológica a lo largo del artículo, p.ej. se informan diferentes concentraciones del electrolito soporte en diferentes secciones del artículo (Ololade et al., 2014), se utilizan menos datos experimentales de los que inicialmente se informan (Torrents et al., 1997), el número de datos indicado para generar la isoterma de adsorción varía a lo largo del artículo (Koskinen et al., 2006; Sakellarides y Albanis, 2000), (v) falta de información metodológica, p.ej. no se indica la pureza del plaguicida (Gonzalez et al., 2013), no se aclaran las condiciones de muestreo ni a qué suelo pertenecen las propiedades fisicoquímicas informadas (Briceno et al., 2008; Gonzalez et al., 2013), no se indica el cálculo de la concentración adsorbida (Rama Krishna y Philip, 2008), no se aclara a qué adsorbente corresponde cada coeficiente de adsorción (Negre et al., 2001), y (vi) autoplagio de secciones o valores dentro de algunos artículos (Baskaran et al., 1996a, b; Broznić et al., 2012; Broznic y Milin, 2012) que cumplieron con el resto de los criterios, por lo que fueron aceptados, sin embargo, se eliminó la información duplicada para no inducir sesgos en las bases de datos.

Para estudiar el impacto de las propiedades fisicoquímicas del suelo en el proceso de adsorción, se seleccionaron grupos de al menos 5 valores de *endpoint* pertenecientes al mismo artículo, que estudiaran el proceso de adsorción (i) de un

mismo plaguicida en diferentes suelos y/o tratamientos, o (ii) de un mismo plaguicida en el mismo suelo y/o tratamiento, pero con diferentes condiciones experimentales. Cada grupo independiente no posee sesgo metodológico, pues sus datos provienen del mismo artículo y sus parámetros fisicoquímicos fueron calculados con la misma metodología. Sin embargo, su uso conjunto en la generación de bases de datos si puede presentar sesgos metodológicos, por lo que se complementó el estudio con un análisis metodológico comparativo.

Se encontraron 105 grupos de datos entre los 123 artículos analizados, para cada grupo se registraron los valores de cada propiedad fisicoquímica caracterizada y se generaron correlaciones entre los valores de  $K_f$  de literatura y cada una de las propiedades, usando el programa *StatGraphics* (anexo 7). Por cada correlación, se extrajo la siguiente información: (i) número de datos ajustados, (ii) significancia estadística (la correlación se consideró significativa solo si  $p < 0,05$ ), y (iii) valores de  $r$  (solo para  $p < 0,05$ ). Además, se evaluaron las correlaciones entre propiedades fisicoquímicas, en caso de presencia de colinealidad, y la metodología usada para cuantificar cada propiedad fisicoquímica.

Luego, se calculó la relevancia de cada propiedad fisicoquímica a través del número de grupos donde la correlación fue significativa, y la magnitud de la correlación basada en los valores de  $r$  y su variabilidad entre grupos (anexo 7).

Finalmente, se calculó el *lift* para evaluar sesgos asociados al ajuste de una propiedad P dada una condición A, de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$Lift(P) = \frac{\left( \frac{\#correlaciones\ con\ p < 0,05\ dado\ A}{\#correlaciones\ totales\ dado\ A} \right)}{\left( \frac{\#correlaciones\ con\ p < 0,05}{\#correlaciones\ totales} \right)} \quad /Ec. 2$$

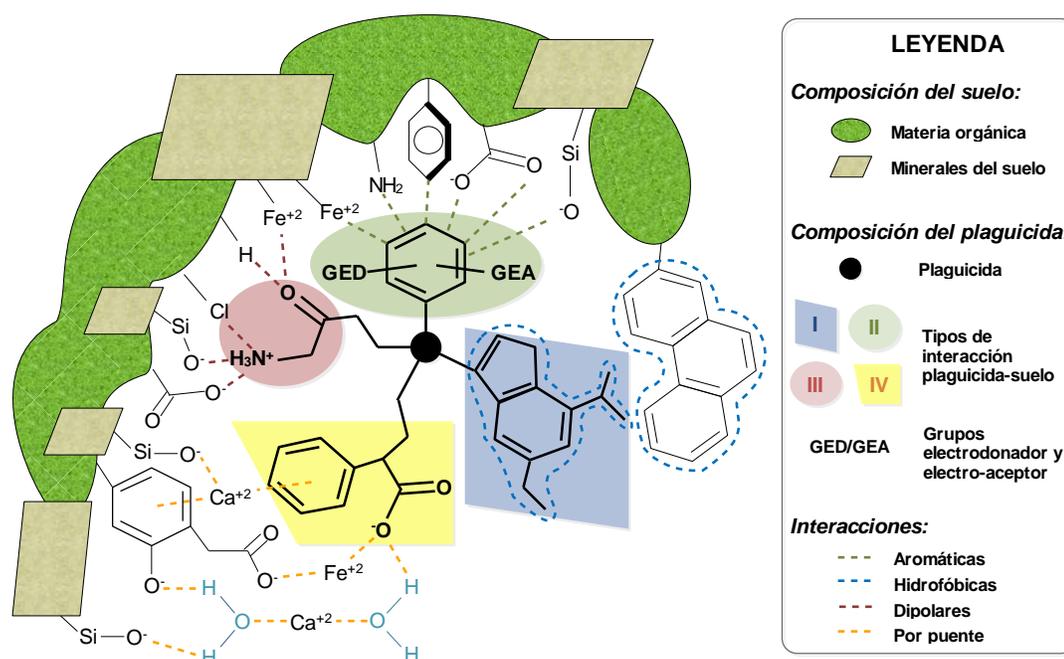
El *lift* es una medida del cambio en la probabilidad de correlación entre  $K_f$  y una propiedad fisicoquímica, dada una condición A, que en este caso fue (i) presencia/ausencia de colinealidad entre propiedades fisicoquímicas, (ii) grupos de datos con el parámetro de *Freundlich*  $n < 1$ , (iii) grupos de datos con el parámetro de *Freundlich* variable, incluyendo  $n < 1$  y  $n > 1$ , y (iv) adsorción en suelos enmendados o no enmendados. A medida que el valor de *lift* se aleja de 1, la correlación entre  $K_f$  y una propiedad fisicoquímica es más sensible a la condición A.

## **2.2. Análisis del proceso de adsorción.**

### **2.2.1. Interacción plaguicida-adsorbente y mecanismos de adsorción.**

Considerando los posibles grupos funcionales de cada plaguicida y su interacción con diferentes componentes del suelo, la figura 5 muestra el resultado de los cuatro tipos de interacciones plaguicida-suelo que fueron detectadas en literatura:

(i) hidrofóbicas producidas en superficies orgánicas y minerales hidrofóbicas, de forma apolar y por dipolos inducidos (figura 5, I); (ii) aromáticas, donde uno de los participantes es un anillo aromático ( $\pi$ - $\pi$ , polar- $\pi$  o ion- $\pi$ , figura 5, II); (iii) dipolares que dependen de la presencia de dipolos permanentes y/o grupos cargados (polares o iónicas, figura 5, III), y (iv) por puente iónico involucrando la presencia de cationes multivalentes mediadores entre el suelo y el plaguicida (figura 5, IV).



**Figura 5.** Interacciones plaguicida-suelo detectadas en literatura.

El mecanismo de adsorción hidrofóbica (figura 5, I) se ha documentado entre plaguicidas no ionizados y adsorbentes hidrofóbicos, favorecido a mayor lipofilia del plaguicida (Rodriguez-Cruz et al., 2008; Sanchez-Martin et al., 2006) y a mayor hidrofobicidad del adsorbente, p. ej. aumentando la longitud de las cadenas alifáticas del adsorbente orgánico (Azejjel et al., 2009; Cruz-Guzmán et al., 2005; Rodriguez-

Cruz et al., 2008; Sanchez-Martin et al., 2006) o la relación  $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$  en adsorbentes inorgánicos (Datt et al., 2012).

La adsorción hidrofóbica orgánica depende del contenido de MO, pero no de su composición, ya que la superficie y las fuerzas de dispersión actúan como adsorbente principal (Schaeffer, 2008; von Oepen et al., 1991) y no grupos funcionales específicos ni tipos de estructura molecular. Estas interacciones son aditivas y favorecidas en estructuras planas sin impedimento estérico (Schaeffer, 2008; von Oepen et al., 1991).

Considerando lo anterior, y como suponen los modelos QSAR creados hasta la fecha (Neira-Albornoz, 2017),  $K_{oc}$  es una propiedad del plaguicida independiente del suelo cuando el único mecanismo de adsorción relevante en un sistema plaguicida-suelo es de tipo hidrofóbico. Un tipo particular de adsorción hidrofóbica es la adsorción aromática, dependiente del contenido de C aromático de la MO, pero no de la estructura química ( $\pi$ - $\pi$ , figura 5, II) (Oliver et al., 2005), sino que del número de orbitales  $\pi$  y la capacidad electro-donadora y electro-aceptora de los anillos, según sus sustituyentes (Keiluweit y Kleber, 2009; Lattao et al., 2014).

Por otro lado, si el plaguicida es ionizable, su adsorción hidrofóbica es dependiente del pH, proporcional a la forma neutra y su lipofilia (Gennari et al., 1998), mientras que si la MO presenta grupos funcionales polares (p. ej. MO poco envejecida

y parcialmente humificada), se reduce la adsorción hidrofóbica y aumenta la adsorción polar (Torrents et al., 1997).

El mecanismo dominante (hidrofóbico o polar) depende también del área superficial del adsorbato (Schaeffer, 2008). No obstante, a medida que el área superficial polar o iónica de los plaguicidas aumenta, su adsorción en presencia de adsorbentes hidrofóbicos disminuye (Azejjel et al., 2009) y comienzan a predominar otros mecanismos de adsorción, p. ej. polar (interacciones de puente H y dipolo-dipolo) o iónico (interacciones ion-dipolo y ion-ion) (von Oepen et al., 1991).

Se ha observado un mecanismo de adsorción en grupos funcionales polares específicos de adsorbentes orgánicos (polar, figura 5, III) (Ahmad et al., 2006; García-Delgado et al., 2020; Novotny et al., 2020; Oliver et al., 2005), por lo que depende de la composición de la MO del suelo y del índice de polaridad, cuantificado como  $(O+N)/C$  (García-Delgado et al., 2020; Torrents et al., 1997). Por lo tanto, la adsorción se favorece en presencia de MO, pero  $K_{oc}$  no correlaciona con el contenido de MO (Kasozi et al., 2012; Novotny et al., 2020).

También se ha encontrado una interacción entre los grupos polares del plaguicida o la MO y anillos aromáticos de la MO o del plaguicida (polar- $\pi$ , figura 5, II) (Keiluweit y Kleber, 2009; von Oepen et al., 1991) o entre grupos siloxano de la superficie mineral y anillos aromáticos del plaguicida (Keiluweit y Kleber, 2009). Esta

interacción depende de la presencia de un par electrónico no enlazado que actúe como dipolo o de un átomo de H capaz de realizar una interacción tipo puente-H con el sistema aromático (Keiluweit y Kleber, 2009; Vasudevan et al., 2013).

Se ha detectado un mecanismo de adsorción de plaguicidas catiónicos o aniónicos en sitios de adsorción con carga superficial opuesta (iónico, figura 5, IV) (Azejjel et al., 2009; Hseu et al., 2003), a través de interacciones electrostáticas e intercambio iónico. Este mecanismo depende de (i) la composición mineralógica, particularmente de la presencia de carga variable, p. ej. óxidos de Fe y Al, %alofán, %ferrihidrita, que favorecen la adsorción de aniones y reducen la adsorción de cationes (Duwig et al., 2006; Ghafoor et al., 2013; Hseu et al., 2003; Zhao et al., 2014); (ii) el estado de oxidación del suelo, debido al cambio en la densidad de carga superficial positiva, p. ej. de Fe(II) a Fe(III) (Ololade et al., 2015); y (iii) el pH, que modifica la especiación del plaguicida (pH vs pKa) y de minerales de carga variable (pH vs punto isoeléctrico (PIE)) (Duwig et al., 2006; Gannon et al., 2013; Ghafoor et al., 2013; Ololade et al., 2015; Zhao et al., 2014).

También se han documentado interacciones que involucran un ion y un sistema  $\pi$  aromático electro-donador (ion- $\pi$  y catión- $\pi$ , figura 5, II) (Keiluweit y Kleber, 2009; Vasudevan et al., 2013; Vijay y Sastry, 2010; von Oepen et al., 1991; Zhao et al., 2017) o electro-aceptor (interacción anión- $\pi$ , figura 5, II) (Chifotides y Dunbar, 2013; von Oepen et al., 1991). Esta interacción puede producirse sobre la MO o superficies minerales cargadas (Keiluweit y Kleber, 2009).

El mecanismo dominante (hidrofóbico-polar o iónico) depende principalmente de la especiación del plaguicida y del suelo y puede ocurrir en la fracción mineral o la orgánica del suelo, siendo esta última la dominante para contenidos de CO > 2% (Ghafoor et al., 2013).

La fuerza iónica también afecta a la adsorción iónica, desfavoreciendo la adsorción de cationes por competencia por los sitios de adsorción con carga superficial negativa (Ghafoor et al., 2013) y favoreciendo la adsorción de aniones a través de un mecanismo de adsorción iónica mediado por puente catiónico, asociado con cationes divalentes en solución (Gannon et al., 2013; Zhao et al., 2014).

El tipo de interacción iónica depende de las propiedades del sistema plaguicida-suelo y del ambiente. Si un plaguicida se encuentra aniónico ( $\text{pH} > \text{pKa}$ ), se adsorberá (Caceres et al., 2010): (i) por intercambio aniónico cuando  $\text{pH} < \text{PIE}$ , o (ii) por puente catiónico cuando  $\text{pH} > \text{PIE}$ , en presencia de cationes multivalentes en solución. La formación de puente catiónico también puede aumentar la hidrofobicidad de la MO cuando involucra varios grupos aniónicos (p. ej.  ${}^-\text{O-R-O}^- + \text{M}^{+2} \rightleftharpoons \text{R-O}_2\text{M}$ ), lo que favorece la adsorción hidrofóbica (Murano et al., 2018). Además, el puente catiónico puede involucrar un catión multivalente (i) hidratado, donde la interacción plaguicida-suelo depende del contenido de humedad y la esfera de hidratación del catión (Aquino et al., 2011), o (ii) sin esfera de hidratación, donde la adsorción es suficientemente fuerte como para inducir interacciones aromáticas (p. ej. plaguicida-catión- $\pi$ ) (Aquino et al., 2011; Keiluweit y Kleber, 2009; Vijay y Sastry, 2010).

En realidad, el proceso de adsorción global dentro de un sistema plaguicida-suelo es explicado por diferentes mecanismos de adsorción que pueden ocurrir a la vez, en diferente magnitud y en diferentes componentes del suelo (Celis et al., 1999a; Chirukuri y Atmakuru, 2015).

Finalmente, todos los mecanismos de adsorción que involucren a la MO pueden ocurrir también sobre el COD. Por lo tanto, si la solución suelo tiene COD, la adsorción en la MO del suelo disminuye por dos vías (Wu et al., 2018): (i) competencia entre el plaguicida y el COD por sitios de adsorción del suelo, y (ii) adsorción del plaguicida en COD, incrementando su potencial lixiviación. Sin embargo, el impacto del COD en la adsorción dependerá de los mecanismos de adsorción, ya que la MO del suelo suele ser hidrofóbica, favoreciendo mecanismos de adsorción hidrofóbica y aromática, mientras que el COD es hidrofílico, favoreciendo mecanismos de adsorción polar e iónica (Cui y Gan, 2013; Frankki y Skyllberg, 2006).

Además, los mecanismos de adsorción pueden involucrar una o varias interacciones a la vez. Sin embargo, estas interacciones están condicionadas por factores estéricos, propiedades fisicoquímicas del entorno, p. ej. fuerza iónica y pH, y granulometría, donde un menor tamaño de partículas (orgánicas y minerales) aumenta la adsorción debido al aumento del área superficial del suelo y los sitios de adsorción (Cox et al., 1997; Ololade et al., 2015).

La tabla 3 muestra un resumen de las propiedades fisicoquímicas relevantes para cada mecanismo de adsorción a partir de los hallazgos de literatura. De estas, destacan cuatro propiedades fisicoquímicas del suelo que son relevantes para todos los casos: contenido de MO (aporta sitios de adsorción para todos los mecanismos de adsorción), índice de polaridad (determina si el mecanismo será principalmente hidrofóbico o polar-iónico), pH (controla la especiación del suelo y del plaguicida) y tamaño de partículas (relacionado con el área superficial de adsorción).

**Tabla 3.** Propiedades fisicoquímicas relevantes para diferentes mecanismos de adsorción derivados de la figura 5.

<b>Mecanismo</b>	<b>Propiedades del plaguicida</b>	<b>Propiedades del suelo</b>
Hidrofóbico	$K_{ow}$ , %especie neutra (pH vs pKa), área superficial hidrofóbica	Hidrofobicidad, longitud de las cadenas de C alifático
Aromático	Aromaticidad, GEA, GED	Aromaticidad, %C aromático, GEA, GED
Dipolar	Grupos funcionales polares y/o ionizados (pH vs pKa), área superficial polar, H, GEA, GED	Grupos funcionales polares y/o carga superficial, carga variable (pH vs PIE), estado de oxidación
Puente iónico	Grupos funcionales ionizados (pH vs pKa)	Cationes multivalentes en solución, carga variable (PIE), fuerza iónica
Todos los anteriores	-	Contenido de MO, índice de polaridad, pH, tamaño de partículas

$K_{ow}$ : coeficiente de partición n-octanol/agua; **GEA**: número de grupos electroattractores; **GED**: número de grupos donadores de electrones; **H**: átomos de H capaces de interactuar por puente H.

La presencia reiterada del contenido de CO y pH explica por qué dos correlaciones comunes en literatura se producen entre coeficientes de adsorción y CO (o MO) (de Lima et al., 2020; Flessner et al., 2015; Gámiz et al., 2018; Gómez et al.,

2020; Gurson et al., 2019; Kumari et al., 2020; Liu et al., 2016; Lopez-Pineiro et al., 2017; López-Piñeiro et al., 2016; Marín-Benito et al., 2018; Mosquera-Vivas et al., 2016b; Ou et al., 2020; Satkowski et al., 2018; Wu et al., 2019) y/o pH (Gómez et al., 2020; Gómez et al., 2019; Kumari et al., 2020; López-Piñeiro et al., 2019; López-Piñeiro et al., 2016; Okada et al., 2016; Singh y Singh, 2015). Sin embargo, a veces se observan correlaciones entre estas propiedades (López-Piñeiro et al., 2016; Satkowski et al., 2018) que derivan en interpretaciones mecanísticas sesgadas, por lo que se sugiere realizar estudios de colinealidad antes de interpretar o proponer descriptores.

### **2.2.2. Aspectos estéricos.**

Se observó que la adsorción es regulada por factores estéricos derivados de la estructura molecular del plaguicida y la interacción entre diferentes componentes del suelo. En general, la adsorción disminuye a mayor tamaño molecular del plaguicida o si sus grupos funcionales están impedidos estéricamente (Cox et al., 1997), y se favorece en plaguicidas con estructuras planares (Pateiro-Moure et al., 2009). Además, una disminución en el tamaño de partículas del suelo podría disminuir la adsorción debido a la reducción del tamaño de poros, lo que suele evitarse con la adición de iones (electrolito soporte) que favorezcan la dispersión de las partículas de suelo (Lattao et al., 2014; Pateiro-Moure et al., 2009).

Por otro lado, la interacción entre componentes del suelo aumenta con el grado de humificación de la MO (Marín-Benito et al., 2012; Regitano et al., 2016) y en

presencia de cationes multivalentes (p. ej. arcilla–catión–arcilla,  $\pi$ –catión– $\pi$ ) (Aquino et al., 2011; Keiluweit y Kleber, 2009; Vijay y Sastry, 2010), produciendo los siguientes efectos en el proceso de adsorción global: (i) reducción del tamaño de poros, disminuyendo el acceso físico a sitios de adsorción (Cox et al., 1997; Martin et al., 2012; Regitano et al., 2016), (ii) reducción de la disponibilidad de sitios de adsorción, debido a la adsorción entre componentes (p. ej. MO-mineral, MO-óxidos) (Gennari et al., 1998; Murano et al., 2018), y (iii) modificación de la carga superficial e hidrofobicidad del suelo (Murano et al., 2018; Pateiro-Moure et al., 2009).

En este sentido, los estudios en componentes aislados del suelo son útiles para determinar mecanismos de adsorción, pero no necesariamente representarán la adsorción global en el suelo.

### **2.2.3. Efecto de la escala del estudio.**

A partir del análisis de estudios de literatura, se observó que las propiedades fisicoquímicas del suelo que afectan al proceso de adsorción son independientes de la escala usada, con el contenido de CO y el pH siendo las propiedades más relevantes para explicar la variabilidad espacial de la adsorción de plaguicidas en suelos (Coquet, 2003; Novak et al., 1997; Oliveira et al., 1999; Rampoldi et al., 2014; Shymko y Farenhorst, 2008).

Sin embargo, también se han encontrado correlaciones entre coeficientes de adsorción y propiedades geoclimáticas y topográficas, como el relieve (Novak et al., 1997; Shymko y Farenhorst, 2008), la profundidad del perfil de suelo (Mosquera-Vivas et al., 2018) y la edad del suelo (Gannon et al., 2013) o de las enmiendas aplicadas en contextos agrícolas (Martin et al., 2012).

Todos los autores coinciden en que estas correlaciones se explican por propiedades fisicoquímicas intermediarias. El relieve, la profundidad del suelo y el envejecimiento del suelo y de las enmiendas orgánicas suponen cambios en el contenido y tipo de MO (Gannon et al., 2013; Martin et al., 2012; Mosquera-Vivas et al., 2018; Novak et al., 1997; Shymko y Farenhorst, 2008).

En este sentido, la escala de trabajo no afecta al tipo de descriptores propuestos para la generación de modelos QSAR para predecir la adsorción de plaguicidas en suelos, pero sí implica que los descriptores deben representar los cambios espaciales y temporales, p. ej. si el contenido de CO se utiliza como descriptor, se debe considerar a qué profundidad del suelo se cuantificó y en qué momento para evaluar su representatividad.

#### **2.2.4. Propiedades fisicoquímicas del suelo informados en estudios de adsorción.**

Con la intención de utilizar las propiedades detectadas en los análisis de correlación, se consideraron solamente las propiedades variables dentro de cada grupo de datos (p. ej. %CO entre diferentes suelos en un mismo artículo), descartando las invariables (p.ej. composición mineralógica en un suelo con diferentes enmiendas orgánicas).

Se encontraron 66 propiedades fisicoquímicas diferentes entre los 105 grupos analizados, clasificadas según su grado de aparición en los diferentes grupos (anexo 7). De estas propiedades, la mayoría (37 de 66) se observó en < 5% de los grupos, es decir, se documentan de manera infrecuente. Además, la especificidad de las propiedades fisicoquímicas fue inversa a su número de apariciones entre grupos, de manera que las más recurrentes ( $\geq 50\%$  de los grupos: pH – H<sub>2</sub>O, %CO y %arcilla) solo entregan información general del proceso de adsorción.

Lo anterior dificulta la creación de modelos QSAR con interpretación mecanística, debido a la falta de estudios que usen propiedades capaces de describir los mecanismos de adsorción.

Además,  $\geq 78\%$  de los casos entregó información metodológica explícita y/o citó a otro(s) artículo(s) sobre la cuantificación de las propiedades fisicoquímicas informadas. Sin embargo, la mayoría de las propiedades fisicoquímicas se cuantificaron con metodologías diferentes o cambiando condiciones experimentales dentro de una misma metodología. Por ejemplo, %CO se cuantificó con el método Walkley-Black (61%), con análisis elemental (8%), por oxidación con ácido crómico (5%), una variante del método Walkley-Black con determinación por espectrofotometría (5%) y con analizador TOC (3%), mientras que el 18% de los casos citó a otros artículos sin informar el método (anexo 7).

Lo anterior es importante puesto que: (i) sin información metodológica es imposible interpretar las propiedades fisicoquímicas, y (ii) se requiere una misma metodología de cuantificación para que las propiedades sean comparables entre artículos.

En este sentido, se deducen dos limitaciones para la creación de modelos QSAR científicamente validados, enfocados en la predicción de la adsorción de plaguicidas en suelos: (i) las diferencias metodológicas informadas para cuantificar una misma propiedad fisicoquímica dificultan la agrupación de datos durante la creación de bases de datos y, por lo tanto, (ii) no existe información suficiente para utilizar todas las propiedades fisicoquímicas en descriptores moleculares, lo que dificulta la detección de mecanismos de adsorción y su interpretación.

## **2.3. Conexión con modelos QSAR.**

### **2.3.1. Selección del *endpoint*.**

Considerando la diversidad mecánica observada en literatura sobre el proceso de adsorción, el cumplimiento de los supuestos de los modelos ajustados a las isothermas de adsorción es incierto. Por ejemplo, la isoterma de Langmuir asume adsorción en monocapa sobre sitios de adsorción homogéneos, de energía constante sin interacción entre plaguicidas (Alfonso et al., 2017a; Niaz y Usman, 2018). Por otro lado, la isoterma de *Freundlich* se aplica para la adsorción en mono y multicapa sobre adsorbentes con energía de adsorción heterogénea (Niaz y Usman, 2018; Ping et al., 2018). No obstante, ambos modelos pueden ajustar a la vez a una misma isoterma de adsorción experimental, dependiendo del intervalo de concentraciones iniciales y la saturación del suelo (Ololade et al., 2018; Shareef y I. Hamadamin, 2009).

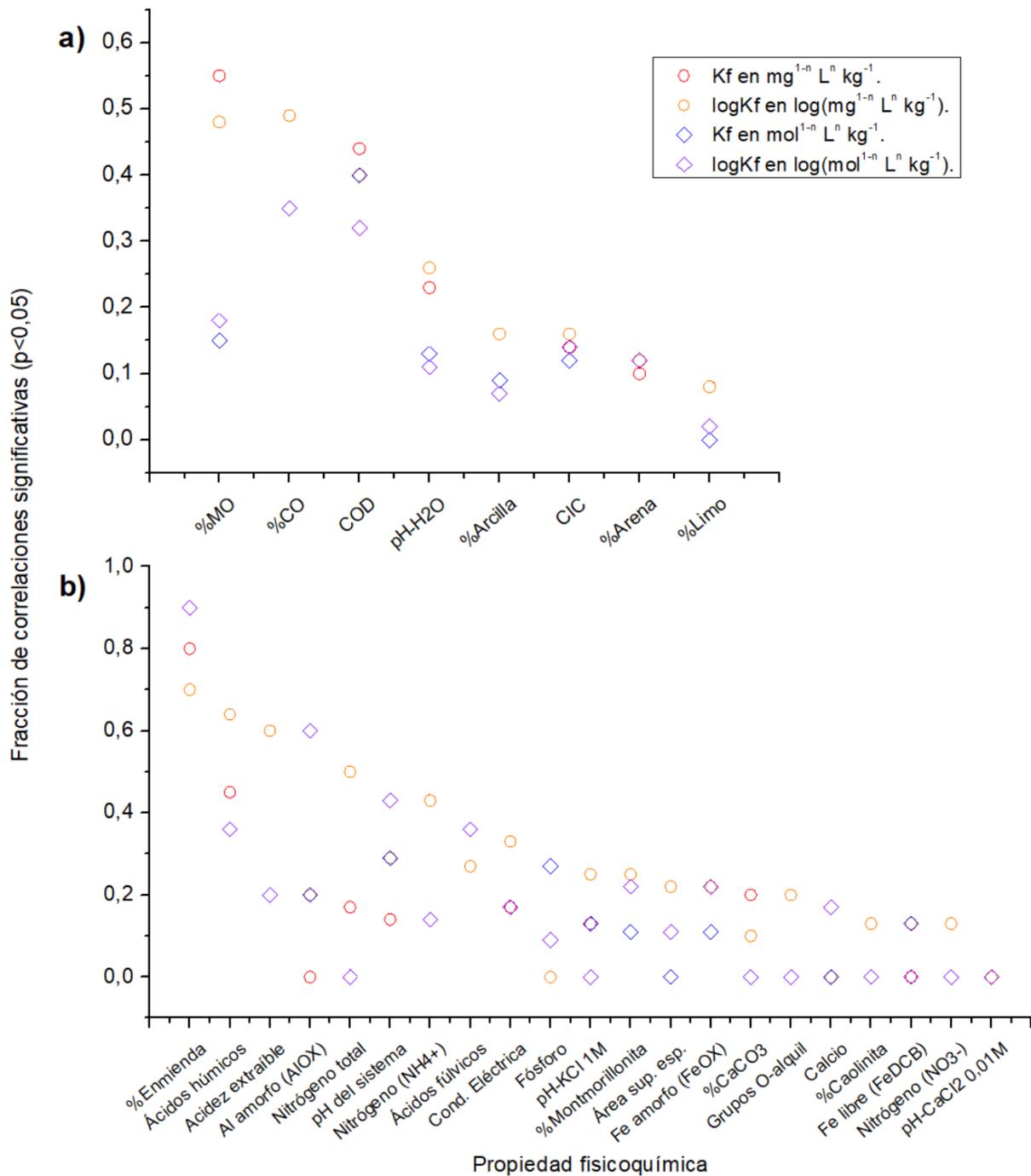
Esto se debe a que el suelo aparenta ser homogéneo a un nivel macroscópico, pero su reactividad se distribuye entre una variedad de componentes e interfases a nivel microscópico, interactuando entre sí y afectando a la adsorción global (Weber et al., 1992).

Por lo tanto, un buen ajuste estadístico no implica necesariamente la validación de los supuestos de los modelos usados ni conduce a una interpretación mecánica

precisa. Lo anterior se corresponde con la metodología utilizada, donde la selección del *endpoint* se basó principalmente en el modelo con la mayor cantidad de datos disponibles en literatura ( $K_f$ ), capaz de representar isothermas lineales ( $n = 1$ ) y no lineales ( $n \neq 1$ ). En este sentido, tampoco fue necesario normalizar los valores de *endpoint*, ya que el impacto de las interacciones entre componentes del suelo en el proceso de adsorción (p. ej. aspectos estéricos) sugiere que la normalización del coeficiente de adsorción a algún componente específico (p. ej. contenido de MO) podría generar desviaciones y sesgos de interpretación, incluso si la adsorción ocurre principalmente en un solo componente (Celis et al., 1999a).

Las bases de datos de valores de  $K_f$  para la creación de modelos QSAR deben presentar las mismas unidades para que sus datos sean comparativos. Sin embargo, en literatura se observan diferentes unidades para expresar plaguicidas (p. ej. moles ( $\mu\text{mol}$ ,  $\text{mmol}$ ,  $\text{mol}$ ) y masa ( $\mu\text{g}$ ,  $\text{mg}$ ,  $\text{g}$ )), suelos (p. ej. masa ( $\text{g}$ ,  $\text{kg}$ ), área superficial ( $\text{m}^2_{\text{suelo}}$ ) y volumen ( $\text{L}_{\text{suelo}}$ ,  $\text{m}^3_{\text{suelo}}$ )) y solución (p. ej. volumen ( $\text{mL}$ ,  $\text{L}$ )).

La figura 6 muestra las correlaciones significativas ( $p < 0,05$ ) entre diferentes expresiones de  $K_f$  y propiedades fisicoquímicas, obtenidas de regresiones lineales simples dentro de los 105 grupos de datos (anexo 7), considerando dos grados de certeza: elevada ( $> 33$  ajustes, figura 6 a)) e intermedia (5 – 15 ajustes, figura 6 b)). En las figuras 6 a) y b) se informó  $K_f$  en sus formas más usadas en modelación QSAR ( $K_f$  y  $\log K_f$ ) (Neira-Albornoz, 2017) y usando las unidades más comunes detectadas en literatura.



**Figura 6.** Fracción de correlaciones significativas detectadas para cada propiedad fisicoquímica con **a)** certeza elevada (>33 ajustes) y **b)** certeza intermedia (5 – 15 ajustes).

Las propiedades con mayor número de ajustes (figura 6 a)) se relacionan con tres propiedades fisicoquímicas comunes para todos los mecanismos de adsorción

(tabla 3): contenido de MO (%MO, %CO, COD), pH (pH – H<sub>2</sub>O) y tamaño de partículas (%arcilla, %arena, %limo). En general, las propiedades más relevantes estuvieron relacionadas con la MO (%MO, %CO, COD, %enmiendas y ácidos húmicos, figura 6 a) y b)). Esto sugiere que el mecanismo de adsorción de los grupos analizados fue principalmente orgánico, tanto hidrofóbico como polar, pues las enmiendas incorporadas en cada estudio poseen diferentes grados de humificación.

Se observaron propiedades fisicoquímicas útiles para explorar mecanismos de adsorción polar (ácidos fúlvicos, N total, grupos O-alquil), efecto de la carga variable (Al amorfo, Fe amorfo) y composición inorgánica del adsorbente (%Montmorillonita, %CaCO<sub>3</sub>, Fe libre), aunque su cuantificación es poco frecuente entre estudios, limitando o impidiendo su uso en modelos QSAR.

Se detectaron problemas de evidencia mecanística (tabla 2) en las propiedades fisicoquímicas cuantificadas y usadas para explicar mecanismos de adsorción dentro de cada grupo. Por ejemplo, la cuantificación del pH – H<sub>2</sub>O (figura 6 a); medida a una relación suelo/solución no necesariamente idéntica a la del sistema *batch*) es mucho más recurrente que pH del sistema (figura 6 b); medido directamente desde el sistema *batch*), a pesar de que este último es más representativo de las condiciones del sistema plaguicida-suelo, como se aprecia al comparar la frecuencia de correlaciones. Además, si el mecanismo de adsorción depende de la naturaleza electrostática del suelo (p. ej. adsorción iónica), la representatividad aumenta con la corrección del pH

del sistema *batch* al pH de la superficie de adsorción considerando su potencial eléctrico (Franco y Trapp, 2008).

En general, la relevancia de las propiedades fisicoquímicas fue menor para  $K_f$  y  $\log K_f$  expresados en  $\text{mol}^{1-n} \text{L}^n \text{kg}^{-1}$  con respecto a  $\text{mg}^{1-n} \text{L}^n \text{kg}^{-1}$ . La explicación matemática de estas diferencias está en el impacto del parámetro  $n$  en el cambio de unidades de mg a mol (anexo 8). A continuación, se utiliza como ejemplo la conversión de  $\text{mg}^{1-n} \text{L}^n \text{kg}^{-1}$  a  $\text{mol}^{1-n} \text{L}^n \text{kg}^{-1}$ :

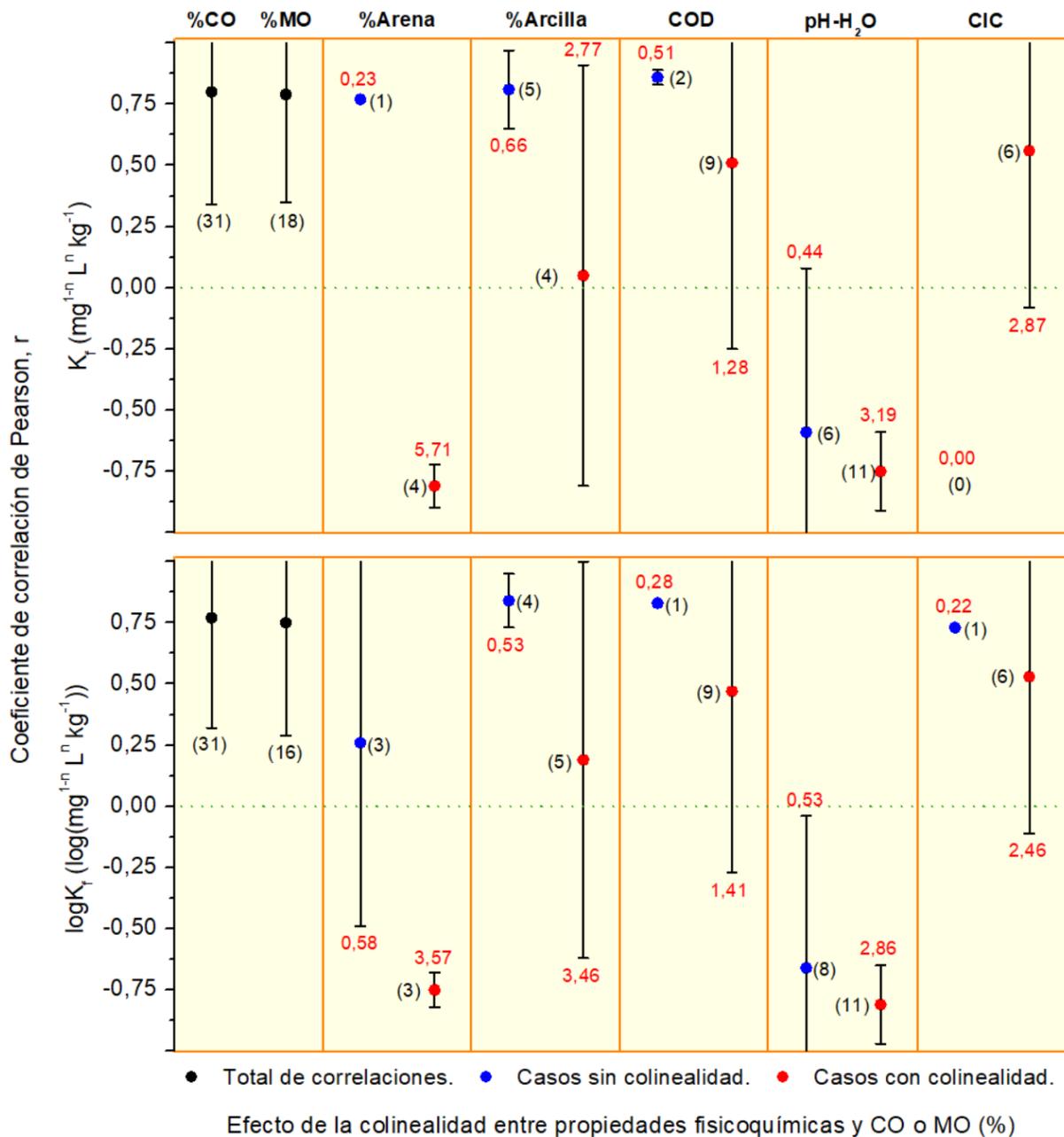
$$K_f \left[ \frac{\text{mg}^{1-n} * \text{L}^n}{\text{kg}_{\text{suelo}}} \right] * \left( 10^{-3} \left( \frac{\text{g}}{\text{mg}} \right) * \frac{1}{\text{MM}} \left( \frac{\text{mol}}{\text{g}} \right) \right)^{1-n} = K_f \left[ \frac{\text{mol}^{1-n} * \text{L}^n}{\text{kg}_{\text{suelo}}} \right] \quad /Ec. 3$$

La mayoría de los artículos informa la cantidad de plaguicida en unidad de masa (p.ej. mg), cuya conversión de unidades a moles tiene una potencia función del parámetro  $n$ . Como  $n$  puede variar entre los diferentes valores de  $K_f$  dentro de un grupo de datos, la tendencia del ajuste también cambia. La única posibilidad de que el ajuste se mantenga es que todas las isotermas de *Freundlich* dentro de un grupo de datos presenten un valor de  $n$  idéntico, mientras que las mayores diferencias entre ajustes ocurren cuando se tienen diferentes valores de  $n < 1$  y  $n > 1$  dentro de un mismo grupo de datos.

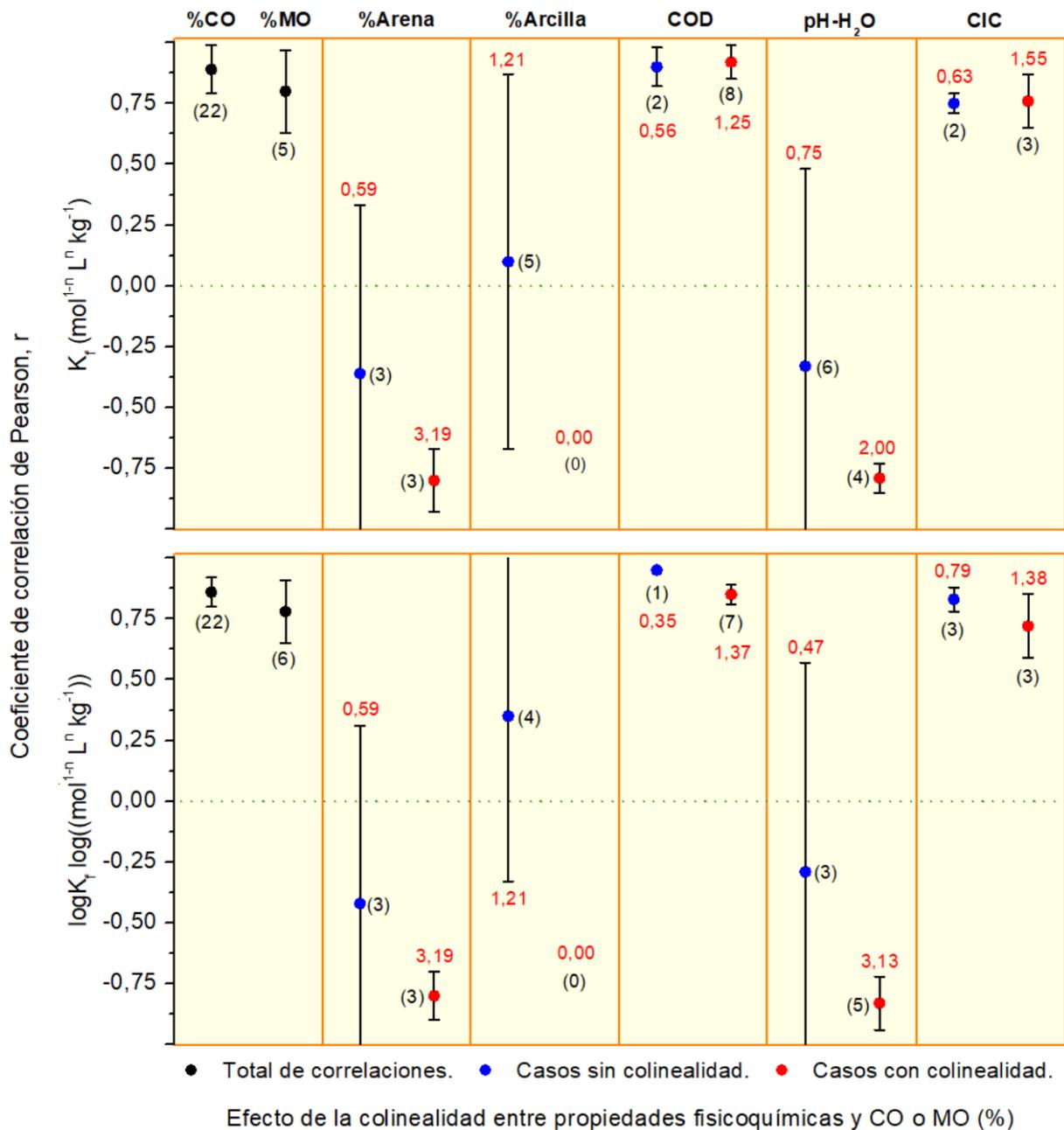
Considerando la fracción de correlaciones significativas (figura 6), se escogerían los valores de  $K_f$  y  $\log K_f$  en  $\text{mg}^{1-n} \text{L}^n \text{kg}^{-1}$ , no obstante, estos *endpoint* también fueron más sensibles a la colinealidad entre variables fisicoquímicas (figura 7) que aquellos con unidades de  $\text{mol}^{1-n} \text{L}^n \text{kg}^{-1}$  (figura 8).

Del análisis conjunto de las figuras 7 y 8, se observa que todas las probabilidades de ocurrencia de correlaciones significativas aumentan cuando existe colinealidad con %CO y %MO (*lift* > 1), con excepción la correlación *endpoints* en  $\text{mol}^{1-n} \text{L}^n \text{kg}^{-1}$  y %arcilla (figura 8), lo que sugiere que el contenido de CO o MO condiciona la correlación de las demás propiedades fisicoquímicas con los coeficientes de adsorción. En este sentido, existen correlaciones entre  $K_f$  o  $\log K_f$  y %CO o %MO manifestadas a través de %arena, pH – H<sub>2</sub>O, COD y capacidad de intercambio catiónico (CIC), implicando un sesgo en la interpretación mecanística.

Los casos más evidentes son %arena y pH – H<sub>2</sub>O, cuya correlación en presencia de colinealidad es de magnitud similar a %CO y %MO, pero con signo inverso, debido a su correlación inversa con %CO y %MO. En contraste, sin colinealidad la correlación de %arena y pH – H<sub>2</sub>O con los *endpoints* es variable, en algunos casos nula.



**Figura 7.** Coeficiente de correlación de Pearson ( $\bar{x} + \sigma$ ) para el ajuste de  $K_f$  y  $\log K_f$  en  $\text{mg}^{1-n} \text{L}^n \text{kg}^{-1}$ , en función de diferentes propiedades fisicoquímicas en ausencia y presencia de colinealidad con %CO o %MO. Se indica el número de ajustes entre paréntesis, y el valor del lift en rojo.



**Figura 8.** Coeficiente de correlación de Pearson ( $\bar{x} + \sigma$ ) para el ajuste de  $K_f$  y  $\log K_f$  en  $\text{mol}^{1-n} \text{L}^n \text{kg}^{-1}$ , en función de diferentes propiedades fisicoquímicas en ausencia y presencia de colinealidad con %CO o %MO. Se indica el número de ajustes entre paréntesis, y el valor del lift en rojo.

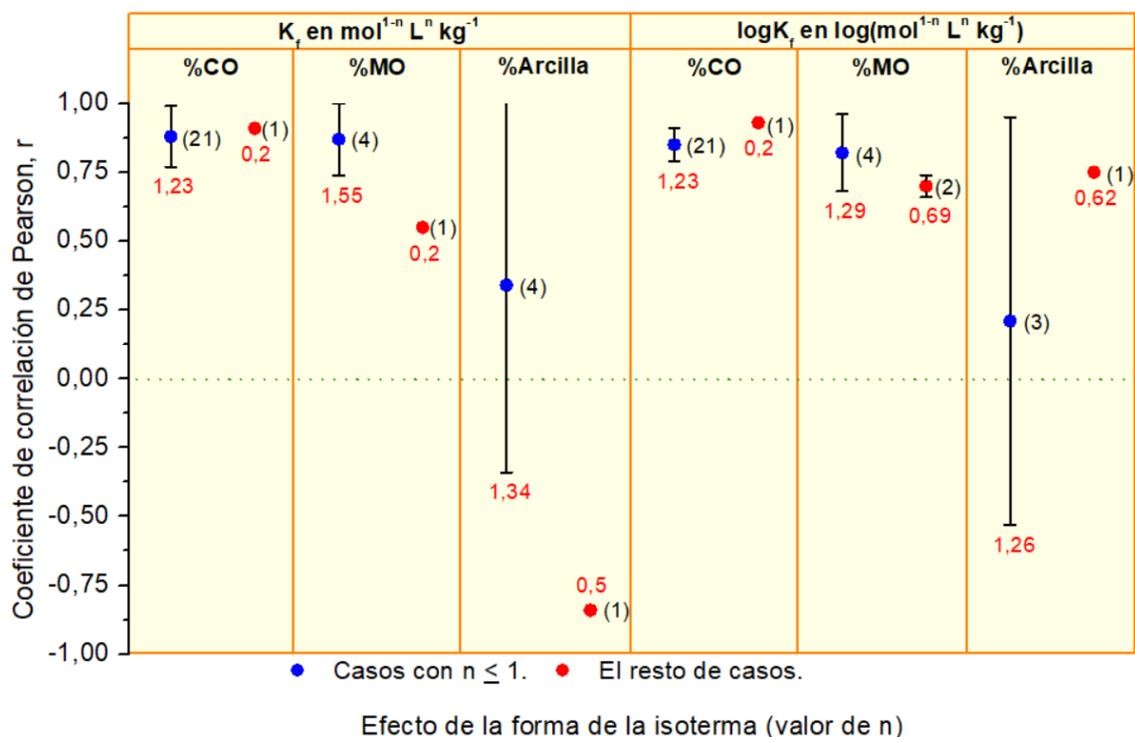
El número de correlaciones significativas entre coeficientes de adsorción y COD o CIC aumentó en presencia de colinealidad para todos los casos. Sin embargo, *endpoints* en  $\text{mol}^{1-n} \text{L}^n \text{kg}^{-1}$  los valores de  $r$  son iguales con y sin colinealidad, lo que sumado al ajuste con %arcilla vuelve a estos coeficientes menos sensibles a la colinealidad. Por lo tanto, se escogieron  $K_f$  y  $\log K_f$  en  $\text{mol}^{1-n} \text{L}^n \text{kg}^{-1}$  como *endpoints* para la generación de modelos QSAR.

Por último, las unidades de  $K_f$  son sensibles al valor de  $n$ . Se han propuesto tres alternativas para abordar este problema: (i) realizar modelos QSAR con valores de *endpoint* cuyo valor de  $n$  sea cercano a 1 (Bintein y Devillers, 1994), (ii) cuantificar  $K_f$  usando  $C_{eq}$  dividido por la solubilidad en agua ( $S_w$ ), generando un  $K_f$  independiente de las unidades de  $n$  (Grathwohl y Rahman, 2002) y (iii) realizar modelos QSAR complementarios que predigan el parámetro  $n$ , para predecir la isoterma la adsorción completa (Dollinger et al., 2015).

La pérdida de linealidad tiene dos interpretaciones mecánicas: (i) futura saturación de la superficie de adsorción si  $n < 1$  (Caceres-Jensen et al., 2018), y (ii) adsorción en multicapa a través de interacciones plaguicida-plaguicida si  $n > 1$  (Filipe et al., 2010).

A continuación, se muestra el análisis del efecto de la tendencia de adsorción (valor de  $n$ , ecuación 1) para los coeficientes de adsorción  $K_f$  y  $\log K_f$  en  $\text{mol}^{1-n} \text{L}^n \text{kg}^{-1}$

(figura 9), descartando las propiedades fisicoquímicas con riesgo de sesgo por colinealidad.



**Figura 9.** Coeficiente de correlación de Pearson ( $\bar{x} + \sigma$ ) para el ajuste de  $K_f$  y  $\log K_f$  en  $\text{mol}^{1-n} \text{L}^n \text{kg}^{-1}$ , en función de diferentes propiedades fisicoquímicas según la tendencia de adsorción dictada por el parámetro  $n$  de la isoterma de *Freundlich*. Se indica el número de ajustes entre paréntesis, y el valor del *lift* en rojo.

La probabilidad de correlación entre  $K_f$  o  $\log K_f$  y %CO, %MO o %arcilla es mayor cuando todos los valores de *endpoint* en el grupo de datos presentan valores de  $n \leq 1$ . Esto puede tener una explicación (i) matemática, donde mayores diferencias entre valores de  $n$  conllevan a mayores dificultades para realizar un ajuste lineal debido a la conversión de unidades ejemplificada en la ecuación 3, o (ii) mecánica, donde casos con  $n > 1$  implican interacciones plaguicida-plaguicida que no son predichas por las propiedades fisicoquímicas del suelo. A pesar de lo anterior, %CO y %MO presentan

valores de  $r$  similares entre casos, sobre todo para  $\log K_f$ , indicando que el impacto de la fracción orgánica en la adsorción podría ser independiente del valor de  $n$ .

### **2.3.2. Condiciones experimentales para estudiar el proceso de adsorción.**

Se observaron estudios en literatura enfocados en el efecto de la relación suelo/solución en el proceso de adsorción, cuantificado mediante la metodología *batch*. Se encontró que un aumento en la relación suelo/solución para una misma concentración inicial de plaguicida incrementa la velocidad de adsorción y la cantidad adsorbida, debido al aumento de sitios de adsorción con respecto a la cantidad total de plaguicida en el sistema (Celis et al., 1999b; Rodríguez-Cruz et al., 2008). Esta variación es función de la isoterma de adsorción, pudiendo ser lineal o no lineal (Celis et al., 1999b), y del mecanismo de adsorción, incrementando en mayor magnitud cuando la afinidad plaguicida-suelo aumenta (Rodríguez-Cruz et al., 2008).

En la metodología *batch*, la relación suelo/solución siempre es  $< 1$ . Sin embargo, si el suelo se encuentra a menos del 100% de su máxima capacidad de retención de agua (relación suelo/solución  $> 1$ ), un aumento en la humedad favorece la difusión del plaguicida hacia la superficie del suelo, aumentando la adsorción (Ochsner et al., 2006; Rampoldi et al., 2014). Además, la hidratación de la MO del suelo aumenta su hidrofilia, por lo que el aumento en la adsorción es más pronunciado para plaguicidas con mecanismos de adsorción polar e iónico (Ochsner et al., 2006).

Cuando se agrega solución al suelo, pueden ocurrir cambios en fuerza iónica, pH y otras propiedades fisicoquímicas del sistema, modificando los mecanismos de adsorción durante el estudio. Al respecto, la OCDE sugiere pre-equilibrar la solución y el suelo por 12 h con 45 mL o más de  $\text{CaCl}_2$  0,01 M antes de incorporar plaguicidas (OECD, 2000). Luego, el volumen de solución enriquecida con plaguicida debe ser  $\leq$  10% del volumen final para minimizar su impacto en las propiedades fisicoquímicas del sistema (OECD, 2000). Sin embargo, solo el 12% de los estudios considera pre-equilibrio (IT52B, anexo 4).

También es importante definir el uso de valores de *endpoint* derivados de un solo punto o de isothermas de adsorción. Un solo punto es útil para la toma de decisiones en contextos agrícolas siempre que la concentración usada corresponda con la dosis de aplicación del plaguicida (Alfonso et al., 2017b; Tantarawongsa y Ketrot, 2020), pero la isoterma de adsorción es capaz de aportar información sobre la capacidad máxima de adsorción, estado de saturación del adsorbente y presencia de mono o multicapa (Alfonso et al., 2017a; Caceres-Jensen et al., 2018; Niaz y Usman, 2018), útiles para la toma de decisiones sobre potencial contaminación ambiental.

*Endpoints* derivados de un solo punto o de isothermas no son comparables entre sí, ya que la adsorción depende de la concentración inicial del plaguicida. La mayoría de los artículos no define un criterio de selección para su intervalo de concentraciones iniciales, aunque algunos se basan en la dosis de aplicación del plaguicida en condiciones de campo (Alfonso et al., 2017b; Tantarawongsa y Ketrot, 2020) o en la

solubilidad, abarcando un intervalo equivalente de  $C_{eq}/S_w$ , siempre  $< 1$  para evitar la precipitación (Grathwohl y Rahman, 2002). Esta última aproximación permite comparar plaguicidas con diferente solubilidad, pero requiere información sobre la solubilidad en la solución suelo.

En conjunto con la relación suelo/solución, el intervalo de concentraciones iniciales afecta al tipo de isoterma (parámetro  $n$ ) (Dollinger et al., 2015), donde bajas concentraciones y/o relaciones suelo/solución favorecen el ajuste del modelo de *Freundlich* (Caceres-Jensen et al., 2018), mientras que las condiciones contrarias favorecen el ajuste del modelo de Langmuir (Alfonso et al., 2017a; Niaz y Usman, 2018), debido a la insaturación o la saturación de los sitios de adsorción del suelo, respectivamente.

Otras condiciones experimentales que afectan al proceso de adsorción son: (i) todas aquellas que se relacionan con posibles mecanismos de adsorción, tales como control de pH, fuerza iónica, estado redox, polaridad del adsorbente, entre otras; y (ii) condiciones ambientales, p. ej. temperatura, que favorece la adsorción cuando el proceso es endotérmico (Chirukuri y Atmakuru, 2015) y la desfavorece si es exotérmico (Prasad Rawat et al., 1997).

### 2.3.3. Relación entre el proceso de adsorción y las condiciones de campo.

Considerando los estudios de literatura, la representatividad de las condiciones de campo depende de la metodología de cuantificación de  $K_f$ . En *batch*, el control del tiempo de residencia del plaguicida dentro del suelo (sistema cerrado) junto con la relación suelo/solución  $< 1$  conllevan a una baja representatividad de las condiciones de campo (Limousin et al., 2007).

La representatividad también puede reducirse a través del control de variables (p. ej. pH, fuerza iónica, temperatura), la simplificación del sistema plaguicida-suelo (p. ej. suelo tamizado, plaguicida puro) y la anulación de otros procesos (p. ej. falta de lixiviación en sistemas cerrados, inhibición de la degradación biológica).

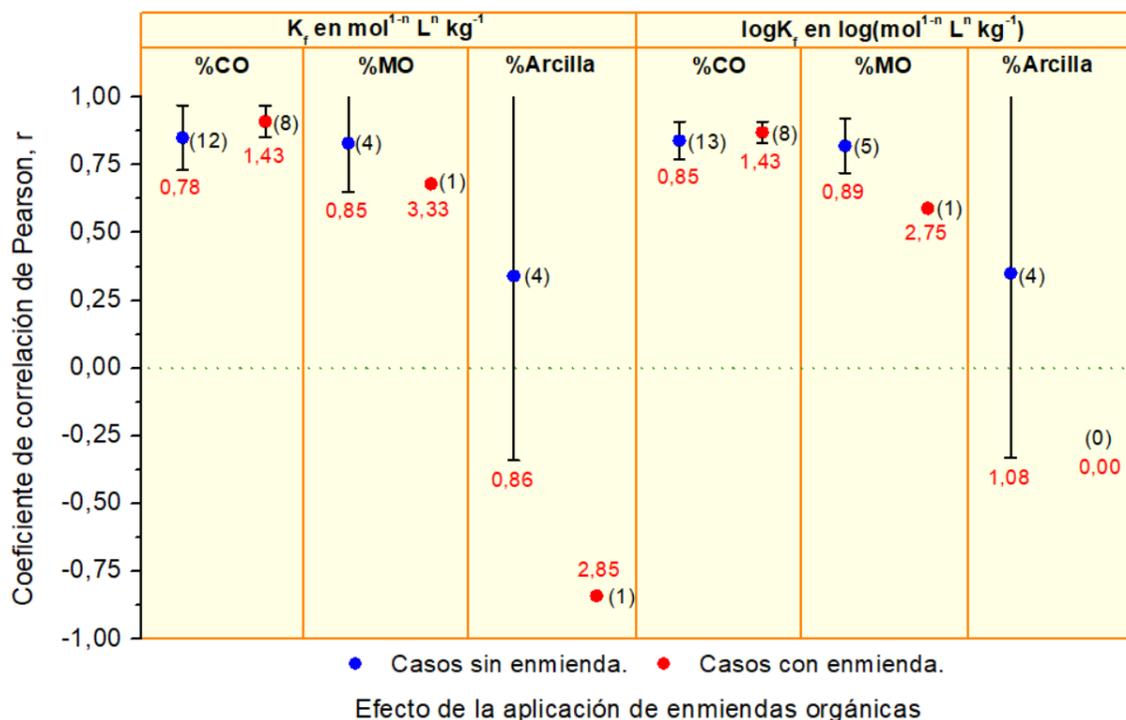
Lo anterior tiene un impacto positivo sobre la calidad científica de los modelos QSAR, pero uno negativo sobre su aplicación en la toma de decisiones (Kano y Hayashi, 2021): (i) el control de variables aumenta la reproducibilidad y comparación entre sistemas plaguicida-suelo, aumentando la certeza de los hallazgos y facilitando la propuesta de una interpretación mecanística, pero (ii) los modelos QSAR para predecir la adsorción de plaguicidas en suelos serán aplicables directamente en la toma de decisiones ambientales sobre sistemas plaguicida-suelo cuyas condiciones naturales sean similares a la metodología de cuantificación de los valores de *endpoint*, lo que restringe el dominio de aplicación del modelo.

Dos formas de compensar el problema de la representatividad propuestas en este trabajo son (i) crear modelos *QSAR* específicos para diferentes contextos de aplicación socioambiental, p. ej. enfocados en suelos de uso agrícola, y (ii) vincular la predicción de  $K_f$  y  $\log K_f$  generada por modelos *QSAR* con otras propiedades de interés, p. ej. conductividad hidráulica saturada o degradación, para complementar su dominio de aplicación.

El primer punto permite controlar variables en contextos particulares sin restringir su aplicación, mientras que el segundo implica explorar extrapolaciones de los modelos *QSAR* generados y su mejora a partir de nuevos hallazgos.

Un contexto de aplicación socioambiental relevante detectado en literatura se relaciona con la aplicación de enmiendas orgánicas con fines agronómicos (sección 1.3, figura 6 b)). Considerando este caso para ejemplificar la propuesta, la figura 10 muestra el efecto de la aplicación de enmiendas orgánicas en las correlaciones de  $K_f$  y  $\log K_f$  con %CO, %MO y %arcilla.

Se observa que la probabilidad de correlaciones significativas entre  $K_f$  o  $\log K_f$  y %CO aumenta con la aplicación de enmiendas orgánicas (*lift* > 1), manteniéndose valores de *r* similares, pero con menor desviación estándar que en casos sin aplicación de enmiendas. Además, la correlación con %arcilla disminuye al aplicar enmiendas



**Figura 10.** Coeficiente de correlación de Pearson ( $\bar{x} + \sigma$ ) para el ajuste de  $K_f$  y  $\log K_f$  en  $\text{mol}^{1-n} \text{L}^n \text{kg}^{-1}$ , en función de diferentes propiedades fisicoquímicas según la aplicación de enmiendas orgánicas al suelo. Se indica el número de ajustes entre paréntesis, y el valor del *lift* en rojo.

orgánicas, con un único caso de correlación significativa (Marin-Benito et al., 2009), sin colinealidad entre %arcilla y %CO.

Las tendencias detectadas pueden explicarse con el incremento de la adsorción orgánica, disminuyendo la variabilidad mecánica entre casos y aumentando la importancia del contenido de CO. Esto sugiere que %CO es un buen descriptor en general, ya sea CO endógeno (suelo sin enmendar) o CO exógeno (suelos enmendados, donde un descriptor complementario sería %enmienda).

Este análisis es general, y no considera el tipo de interacción plaguicida-suelo, que podría ser hidrofóbica o polar, siendo esta última más probable mientras menos humificada sea la MO exógena, como ocurre en la mayoría de los casos analizados. Por lo tanto, para mejorar la predicción al generar modelos *QSAR*, se debería considerar un descriptor asociado a la polaridad del adsorbente.

Luego, debería hacerse un análisis sobre el contexto de aplicación de los modelos *QSAR*. Por ejemplo, las enmiendas orgánicas suelen incrementar la adsorción, reduciendo la lixiviación (Deng et al., 2017; García-Delgado et al., 2020; Kaur y Kaur, 2018; Pérez-Lucas et al., 2021; Pérez-Lucas et al., 2020; Ren et al., 2018a), lo que podría observarse dentro del modelo. Sin embargo, lo anterior depende del mecanismo de adsorción (García-Delgado et al., 2020; Ololade et al., 2019; Takeshita et al., 2020), interacciones MO-mineral (García-Delgado et al., 2020), la escala de trabajo (Ren et al., 2018a) y las estrategias de manejo del suelo (Gómez et al., 2020). Por lo tanto, el valor predicho no da cuenta por sí solo de los impactos socioambientales y el dominio de aplicación depende de otras variables locales. En este sentido, los modelos *QSAR* aportan información útil para la toma de decisiones cuando se aplican en conjunto con otras variables que contextualicen al sistema plaguicida-suelo dentro de un objetivo e interés particular.

### 2.3.4. Sentido termodinámico del *endpoint*.

El proceso de adsorción se caracteriza termodinámicamente a través del cambio en la energía libre de Gibbs durante la adsorción, de acuerdo con la siguiente expresión (Calvet, 1989):

$$\Delta G_{\text{ads}} = -RT \ln K_{\text{ads}} \quad / \text{Ec. 4}$$

Donde  $K_{\text{ads}}$  es el coeficiente de adsorción adimensional con sentido termodinámico, expresado de forma general por la ecuación (Biggar y Cheung, 1973; Singh et al., 2011):

$$K_{\text{ads}} = \left( \frac{a_{\text{ads}}}{a_{\text{eq}}} \right) = \left( \frac{\gamma_{\text{ads}} * C_{\text{ads}}}{\gamma_{\text{eq}} * C_{\text{eq}}} \right) \quad / \text{Ec. 5}$$

Donde  $a_{\text{ads}}$  y  $a_{\text{eq}}$  corresponden a las actividades del plaguicida adsorbido y en solución en condición de equilibrio, respectivamente,  $\gamma_{\text{ads}}$  y  $\gamma_{\text{eq}}$  son los coeficientes de actividad de los plaguicidas mencionados previamente, y  $C_{\text{ads}}$  representa la concentración de plaguicida adsorbido en el suelo por volumen de solvente en contacto con la superficie del suelo.

En la práctica, la concentración adsorbida se expresa como  $q_{eq}$ , relacionada con  $C_{ads}$  según la expresión (Biggar y Cheung, 1973; Calvet, 1989):

$$C_{ads} = \frac{\left(\frac{\rho_{sol}}{M_{sol}}\right) * A_{t(sol)}}{\left(\left(\frac{A_{sup(suelo)}}{N_A * q_{eq}}\right) - \left(\frac{A_{t(plag)}}{M_{plag}}\right) * 10^6\right)} \quad /Ec. 6$$

Donde  $\rho_{sol}$  corresponde a la densidad del solvente (g/mL),  $M_{sol}$  y  $M_{plag}$  son las masas molares del solvente y del plaguicida (g/mol), respectivamente,  $A_{t(sol)}$  y  $A_{t(plag)}$  son las áreas transversales de las moléculas de solvente y plaguicida ( $cm^2/molécula$ ), respectivamente,  $A_{sup(suelo)}$  es el área superficial del suelo ( $cm^2/g$ ) y  $N_A$  es el número de Avogadro ( $6,02 * 10^{23}$  moléculas/mol) y  $q_{eq}$  está expresado en  $\mu g/g$ .

En general se cumple que (Biggar y Cheung, 1973):

$$\left(\frac{A_{sup(suelo)}}{N_A * q_{eq}}\right) \gg \left(\frac{A_{t(plag)}}{M_{plag}}\right) * 10^6 \quad /Ec. 7$$

Por lo tanto, el coeficiente de adsorción experimental que relaciona el proceso de adsorción global con el proceso termodinámico se expresa con la siguiente ecuación (Biggar y Cheung, 1973; Singh et al., 2011):

$$K_d = \frac{q_{eq}}{C_{eq}} = K_{ads} * \left( \frac{A_{sup(suelo)}}{N_A * \left( \frac{\rho_{sol}}{M_{sol}} \right) * A_{t(sol)}} \right) \quad /Ec. 8$$

Además, el suelo es una mezcla compleja de diferentes adsorbentes, cada uno con su propia afinidad y mecanismos de adsorción (Weber et al., 1992). En este sentido, en literatura se expresa el coeficiente de adsorción como una combinación lineal de la adsorción sobre cada adsorbente, generalizada con la expresión:

$$K_d = \sum_{i=1}^n \chi_i * f_i * K_{d(i)} \quad /Ec. 9$$

Donde  $K_{d(i)}$  corresponde al coeficiente de adsorción para el adsorbente  $i$ ,  $\chi_i$  representa a la fracción del suelo que corresponde al adsorbente  $i$  y  $f_i$  es un factor estérico de corrección de la adsorción asociado con la interacción entre componentes del suelo (sección 2.2.2.).  $\chi_i$  e  $f_i$  poseen valores entre 0 y 1.

Los adsorbentes pueden clasificarse de diferentes maneras, según (i) sus dominios de adsorción, p. ej. mineral, MO condensada y MO amorfa (Huang y Weber, 1998; Ran et al., 2002; Weber y Huang, 1996) o mineral y orgánico dependiente del pH (Paszko et al., 2020), (ii) la naturaleza de los grupos funcionales del suelo,

dependiendo de su composición química, p. ej. MO con diferente relación H/C y O/C (Weber et al., 2001), y (iii) los mecanismos de adsorción presentes (Bi et al., 2006; MacKay y Vasudevan, 2012; Werner et al., 2013).

Además, la adsorción no necesariamente es lineal.  $K_d$  representa un solo punto, pero la adsorción a lo largo de un intervalo de concentraciones es representada por  $K_f$ . Relacionando  $K_f$  con  $K_d$  y aplicando la ecuación 8 para cada término  $K_{d(i)}$  dentro de la ecuación 9, se obtiene la expresión:

$$K_f = \left( \frac{K_d}{C_{eq}^{n-1}} \right) = \left( \frac{1}{C_{eq}^{n-1}} \right) \sum_{i=1}^n K_{ads(i)} * \left( \frac{A_{sup(i)} * \chi_i * f_i}{N_A * \left( \frac{\rho_{sol}}{M_{sol}} \right) * A_{t(sol)}} \right) \quad /Ec. 10$$

Donde se utilizan  $K_f$  y  $n$  para representar la tendencia global observada para el proceso de adsorción. Finalmente, calculando  $\log K_f$ :

$$\log K_f = \log \left( \sum_{i=1}^n K_{ads(i)} * A_{sup(i)} * \chi_i * f_i \right) - \log \left( C_{eq}^{n-1} * N_A * \left( \frac{\rho_{sol}}{M_{sol}} \right) * A_{t(sol)} \right) /Ec. 11$$

Donde  $\log K_f$  contiene información termodinámica ( $\log K_{ads}$ ) y estérica ( $f_i$ ), afectada por el área superficial disponible ( $A_{sup(i)} * f_i$ ), la composición y naturaleza del

suelo ( $\chi_i, \gamma_{ads(i)}$ ), la composición de la solución suelo ( $\gamma_{eq}$ ) y la linealidad de la isoterma de adsorción ( $\log C_{eq}^{n-1}$ ).

Además, la relación entre variables es compleja.  $f_i$  depende de la composición del suelo ( $\chi_i$ ).  $K_{ads}$ ,  $\gamma_{eq}$  y  $f_i$  dependen del pH. La concentración de plaguicida en solución ( $\log C_{eq}^{n-1}$ ) y su naturaleza afecta a  $\gamma_{eq}$  (p. ej. desviación del valor unitario a medida que aumenta la concentración) y  $\log K_{ads}$  (p. ej. formación de multicapa a través de interacciones plaguicida-plaguicida).

Por lo tanto,  $\log K_f$  no tiene una interpretación termodinámica directa. En un escenario ideal donde un adsorbente  $i = 1$  domina el proceso de adsorción, la ecuación 9 se simplificará a:

$$K_d \sim K_{d(1)} \gg \sum_{i=2}^n \chi_i * f_i * K_{d(i)} \quad /Ec. 12$$

Aplicando este razonamiento en la ecuación 11,  $\log K_f$  se aproxima a:

$$\log K_f \sim \log K_{ads(1)} + \log(A_{sup(1)} * \chi_1 * f_1) - \log\left(C_{eq}^{n-1} * N_A * \left(\frac{\rho_{sol}}{M_{sol}}\right) * A_{t(sol)}\right) \quad /Ec. 13$$

Normalizando al contenido de adsorbente dentro del suelo ( $\chi_1$ ) y suponiendo que la isoterma es lineal ( $n = 1$ ) y no hay factores estéricos presentes ( $f_1 = 1$ ), la expresión se reduce a:

$$\log\left(\frac{K_f}{\chi_1}\right) \sim \log K_{\text{ads}(1)} + \log\left(\frac{A_{\text{sup}(1)}}{N_A * \left(\frac{\rho_{\text{sol}}}{M_{\text{sol}}}\right) * A_{\text{t(sol)}}}\right) \quad / \text{Ec. 14}$$

Donde  $\log\left(\frac{K_f}{\chi_1}\right)$  corresponde a  $\log K_{\text{oc}}$  si el adsorbente  $i = 1$  es  $\text{CO}$ , demostrando la dificultad de una explicación termodinámica directa ( $\log K_{\text{oc}} \neq \log K_{\text{ads}(\text{CO})}$ ) y los sesgos asociados a normalizar el coeficiente de adsorción sin comprobar previamente que exista un único adsorbente capaz de representar la adsorción global.

Debido a la relación compleja entre  $\log K_f$  y el mecanismo de adsorción, los modelos predictivos que contienen supuestos mecanísticos a priori, p. ej. Relaciones Lineales de Energía Libre (*LFER*), presentan descriptores difíciles de cuantificar o de relacionar con el *endpoint*, y tienen un dominio de aplicación más acotado y restringido generalmente a adsorbentes homogéneos (monofásicos) que los modelos con supuestos mecanísticos a posteriori, p. ej. *QSAR* (Roy et al., 2015b; Schaffer y Licha, 2015). En compensación, los modelos *QSAR* rara vez tienen una interpretación mecanística, pues maximizan la capacidad predictiva a costa de una explicación o asociación directa entre los descriptores y los mecanismos de adsorción.

# CAPÍTULO III: CREACIÓN Y VALIDACIÓN CIENTÍFICA DE MODELOS

## QSAR PARA PREDECIR LA ADSORCIÓN DE PLAGUICIDAS EN

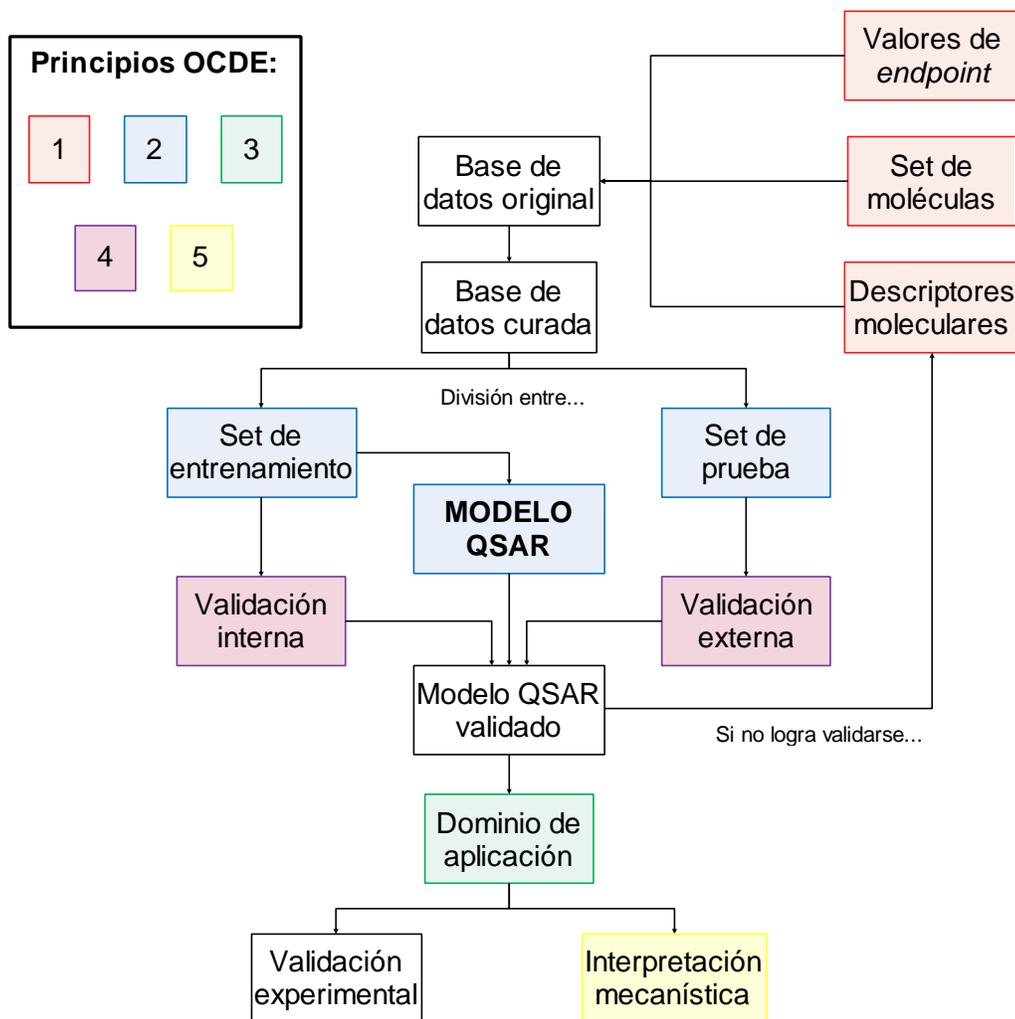
### SUELOS

#### 3.1. Antecedentes para la creación de modelos QSAR científicamente validados.

La figura 11 muestra el proceso de creación de modelos QSAR científicamente validados utilizando los criterios OCDE, según diferentes autores (Kulkarni et al., 2019; Todeschini et al., 2009; Tropsha, 2010; Wang et al., 2017).

La selección de los valores de *endpoint* depende de los objetivos del modelo QSAR (Chen et al., 2014; Roy et al., 2015a) y el tipo de sistema sobre el que se realizará la predicción (OECD, 2014), p. ej. predecir  $\log K_{oc}$  para estimar la adsorción de plaguicidas en suelos con la finalidad de reducir impactos antropogénicos.

Una vez definido el *endpoint* (principio 1 OCDE), se recopilan datos experimentales de diferentes fuentes. Estos pueden presentar diferentes condiciones experimentales solo si se prueba que estas no afectan a la predicción, p. ej. no impactan en la obtención del valor de *endpoint*, o que su impacto es modelado dentro de los descriptores (NAFTA, 2012), de modo que los mecanismos



**Figura 11.** Procedimiento para la creación y validación científica de modelos QSAR.

de adsorción sean analizados e interpretados sin sesgos metodológicos (Vasudevan et al., 2013).

La fecha de publicación de los valores de *endpoint* extraídos de literatura es una variable importante si los métodos se han actualizado o si se han estudiado nuevos sistemas plaguicida-suelo (NAFTA, 2012). Un modelo QSAR basado en

datos antiguos podría no ser predictivo por defectos experimentales, ni representativo de sistemas estudiados con posterioridad, mientras que uno actualizado tendrá más datos de mayor calidad (NAFTA, 2012).

Los modelos *QSAR* suponen una relación estructura-actividad independiente del suelo, vinculada con el predominio del mecanismo de adsorción hidrofóbica, por lo tanto, en literatura los valores de *endpoint* para un mismo plaguicida en diferentes suelos se promedian y la predicción se realiza a través de descriptores moleculares de los plaguicidas adsorbidos, sin considerar adsorbente, solución, ni condiciones ambientales (Neira-Albornoz, 2017).

El *endpoint* más usado es  $\log K_{oc}$  (Neira-Albornoz, 2017), predicho frecuentemente por  $S_w$ ,  $K_{ow}$ , índices topológicos y parámetros de energía de solvatación lineal en presencia de mecanismos de adsorción inespecíficos (Katritzky et al., 2010). Por otro lado, el mecanismo de adsorción polar se ha relacionado con descriptores constitucionales, electrostáticos, químico-cuánticos y WHIM (“*weighted holistic invariant molecular*”) del plaguicida (Katritzky et al., 2010).

La capacidad predictiva de los modelos *QSAR* publicados se reduce con el aumento en la heterogeneidad de los plaguicidas (Mamy et al., 2015), probablemente por la presencia de varios mecanismos de adsorción relevantes dependientes del suelo y la solución, no incluidos entre los descriptores. Además,

la adsorción fuera del equilibrio químico y la adsorción no lineal son poco estudiadas (Mamy et al., 2015).

Considerando lo anterior, el mecanismo de adsorción podría ayudar a seleccionar descriptores adecuados a la naturaleza de los sistemas plaguicida-suelo dentro de la base de datos (NAFTA, 2012).

Luego, las bases de datos con los valores de *endpoint*, set de moléculas de plaguicida y descriptores moleculares son curadas, p. ej. normalizando la representación de grupos funcionales y removiendo compuestos inorgánicos u organometálicos, sales y moléculas duplicadas (Fourches et al., 2010).

Las bases de datos curadas son divididas en dos: el set de entrenamiento, usado para generar el modelo *QSAR* y probar su robustez, y el set de prueba, usado para evaluar la capacidad predictiva del modelo (Tropsha, 2010). En el proceso se define el número de datos incluidos en cada set de datos y un método de selección para dividir los datos, que debe cumplir con el principio 2 de la OCDE (Tropsha, 2010).

La creación de las bases de datos y/o su división pueden abordarse teniendo en cuenta el mecanismo de adsorción, con la intención de crear modelos *QSAR* representativos y predictivos sobre un mecanismo concreto (NAFTA, 2012).

La ecuación matemática del modelo QSAR se obtiene a través de dos metodologías diferentes: (i) usando algoritmos para reducir la dimensionalidad de la matriz de descriptores (Roy et al., 2015b), o (ii) seleccionando los descriptores que expliquen una mayor variabilidad del *endpoint* y generando luego una ecuación de regresión lineal múltiple (*MLR*), o una ecuación de regresión no lineal (Walker et al., 2003). En ambos casos se debe cumplir con el principio 2 de la OCDE.

Los modelos QSAR deben ser validados estadísticamente de acuerdo con el principio 4 de la OCDE. La validación interna permite evaluar la bondad del ajuste y robustez del modelo QSAR a través del set de entrenamiento (Roy et al., 2015c), cuyos datos inciden directamente en la ecuación obtenida. Luego, los modelos QSAR deben ser contrastados con el set de prueba (con datos independientes) para evaluar su capacidad predictiva (Dearden et al., 2009; NAFTA, 2012).

En función del éxito en ambas validaciones se rechazará o mantendrá el modelo propuesto. Si se rechaza, lo común es proponer nuevos descriptores moleculares. Si se acepta, se definen el dominio de aplicación e interpretación mecanística del modelo QSAR (principios 3 y 5 de la OCDE).

El dominio de aplicación busca explicar qué tipo de mecanismo de adsorción está involucrado en el set de datos y en el modelo, cuál es la relación entre moléculas y descriptores usados, y la potencial aplicabilidad del modelo; todo

altamente dependiente de los pasos previos para la generación del modelo QSAR (Tropsha, 2010).

No existe consenso sobre cómo abordar el dominio de aplicación, considerándose el tipo de descriptores del modelo QSAR, el intervalo de valores de cada descriptor, la estructura molecular de los plaguicidas, la reactividad o los grupos funcionales presentes en los plaguicidas, los mecanismos de adsorción involucrados, entre otros (NAFTA, 2012). Sin embargo, se ha comprobado que un dominio de aplicación basado únicamente en parámetros fisicoquímicos y estructurales (descriptores) puede no ser confiable, ya que un plaguicida estructuralmente similar a los contenidos en el set de entrenamiento podría adsorberse por un mecanismo diferente (NAFTA, 2012).

Lo anterior se comprueba utilizando modelos QSAR de literatura en la predicción de coeficientes de adsorción de plaguicidas idénticos, pero en SCV (Neira-Albornoz, 2017). A pesar de la similitud estructural de los plaguicidas, los modelos usados son incapaces de predecir la adsorción, pues las moléculas ionizables y las aromáticas no ionizables presentan mecanismos de adsorción en la carga variable, que no estaban presentes en el set de entrenamiento de los modelos QSAR (Neira-Albornoz, 2017).

Finalmente, algunos autores plantean una validación experimental que complemente y corrobore al dominio de aplicación, consistente en la aplicación del modelo QSAR para proponer escenarios que optimicen el objetivo perseguido (Tropsha, 2010), p. ej. qué tipo de estructura molecular presentaría una mayor adsorción bajo cierto mecanismo, sintetizarla y evaluar si la predicción se cumple.

### **3.2. Metodología para la creación de modelos QSAR.**

#### **3.2.1. Consideraciones generales.**

Se aplicaron en forma sucesiva los siguientes criterios de exclusión para los 1447 valores de *endpoint* identificados en la sección 2.1: (i) unidades imposibles de convertir a  $\text{mol}^{1-n} \text{L}^n \text{kg}^{-1}$  (15); (ii) obtenidos a un tiempo de contacto inferior al tiempo de equilibrio experimental (51); y (iii) sin información sobre la especiación química del plaguicida (396), considerando finalmente 985 valores de *endpoint* (anexo 9).

Todos los valores de *endpoint* se expresaron como  $\log K_f$  en  $\log(\text{mol}^{1-n} \text{L}^n \text{kg}^{-1})$ , utilizando los factores de conversión del anexo 8, ya que  $\log K_f$  presenta una relación aditiva entre posibles descriptores (ecuaciones 11 y 13) que se corresponde con los modelos QSAR creados en este trabajo, basados en regresiones lineales múltiples.

Considerando los hallazgos de las brechas de conocimiento (sección 1.3), la calidad de la información (tabla 2) y la contextualización de variables relevantes en los estudios de adsorción (secciones 2.2. y 2.3), se registró la siguiente información sobre cada valor de *endpoint*: (i) calidad estadística (número de datos usados en el artículo para cuantificar el coeficiente de adsorción, y valor de  $R^2$  obtenido), (ii) información del muestreo (localización geográfica, características del sector de toma de muestra, profundidad del muestreo, condiciones iniciales del suelo), (iii) historia y tratamiento del adsorbente (tipo de adsorbente, taxonomía o descripción, uso de suelo y/o grado de contaminación, aplicación de tratamientos), (iv) información sobre el plaguicida (nombre, formulación, masa molar, clase química, actividad ácido-base y pKa), (v) condiciones experimentales (inhibición de la degradación, contaminación del suelo previo al estudio de adsorción, forma en que se calculó el *endpoint*), (vi) información sobre el estudio en *batch* (masa de suelo usada en el estudio, humedad del suelo, volumen de pre-equilibrio, volumen final de solución, relación suelo/solución), (vii) condiciones ambientales del estudio en *batch* (solución usada, sal o electrolito soporte, concentración de la sal, temperatura, pH, intervalo de concentraciones del plaguicida), (viii) condición de equilibrio (tiempo de pre-equilibrio, tiempo de equilibrio informado por el artículo o propuesto de la observación del estudio cinético, y tiempo de contacto del estudio *batch*) y (ix) propiedades fisicoquímicas del suelo (valor de la propiedad, unidades en las que se informa, error o desviación estándar de la cuantificación y metodología de cuantificación).

### 3.2.2. Cálculo de descriptores moleculares.

Se descargaron archivos .sdf con información de la estructura 2D o conformero 3D de cada plaguicida en el sitio web *PubChem* (National Library of Medicine, 2020), según la especificación estereoquímica dada en los artículos científicos para cada valor de *endpoint*.

Luego, se calcularon los descriptores moleculares desde la página web de *ChemDes* (Computational Biology & Drug Design Group, 2020), utilizando los archivos .sdf. El proceso se realizó ocho veces, una por cada paquete de descriptores disponible. La información detallada sobre estos paquetes y los descriptores contenidos en cada uno se presenta en el anexo 10.

Luego, se aplicó el software *DataPreTreatment GUI* (Roy, 2020) sobre cada paquete de descriptores, con la intención de eliminar descriptores constantes (definiendo en el software un valor de corte para la varianza de 0,0001) y repetidos (definiendo una correlación de corte  $r = 1$ ).

Posteriormente, se unificó la información en un solo archivo Excel, donde se aplicó nuevamente el software *DataPreTreatment GUI* para eliminar descriptores repetidos entre paquetes, definiendo una correlación de corte  $r = 0,95$  en vez de 1, debido a que el cálculo de los descriptores podría conducir a ligeras diferencias dependiendo de la optimización geométrica de las moléculas en cada paquete. Con el

procedimiento descrito, se redujo el número de descriptores moleculares de 3.655 iniciales a 1.591.

Finalmente, de los 985 valores de *endpoint* iniciales, se eliminaron aquellos sin registro del plaguicida en el sitio web de *PubChem* (3) y sin descriptores moleculares cuantificables desde el sitio web de *ChemDes* (8), considerando finalmente 974 valores de *endpoint* disponibles para la generación de las bases de datos, a los que se incorporaron los 1.591 descriptores moleculares (anexo 9).

### **3.2.3. Creación y tratamiento de bases de datos.**

Se crearon dos tipos de bases de datos, basadas en los hallazgos sobre brechas de conocimiento (sección 1.3): mecanísticas y aplicadas (anexo 9). Las bases de datos con enfoque mecanístico se clasificaron según el tipo de adsorbente: (i) orgánico (utilizando valores de *endpoint* procedentes solo de adsorbentes orgánicos, en general materiales usados en enmiendas orgánicas), (ii) componentes aislados del suelo (utilizando componentes del suelo como adsorbentes), (iii) suelo simplificado por remoción de componentes (utilizando como adsorbente al suelo tratado para remover algún componente, p.ej. MO o fracción de arcilla), y (iv) suelo simplificado por homoionización con sales orgánicas (utilizando como adsorbente al suelo tratado con sales orgánicas).

Las bases de datos con enfoque aplicado se clasificaron de acuerdo con el uso: (i) uso actual del suelo (utilizando suelos sin tratamiento, con un uso de suelo definido, p.ej. agrícola, granja, pastoreo, urbano, viñedo, etc.), (ii) calidad agrícola (utilizando suelos tratados con enmiendas) y (iii) suelo realista (utilizando suelos sin tratamiento, en estado natural, sin cultivar o desconocido).

Cada grupo fue tratado de lo general a lo particular, generando bases de datos: (i) con toda la información contenida en cada grupo, (ii) por naturaleza ácido-base (ácidos, bases y no ionizables por separado) y (iii) clasificando por grupo químico (p.ej. organoclorados, triazinas).

Luego, se descartaron las celdas vacías del cálculo de descriptores moleculares, utilizando tres métodos diferentes: (i) eliminando filas de descriptores con celdas vacías, (ii) eliminando columnas de descriptores con celdas vacías, y (iii) optimizando entre la eliminación de filas y/o columnas, escogiendo aquellas que aportaran menos información (más celdas vacías).

Para que todos los valores de *endpoint* compartieran al menos un descriptor del suelo, se tomó como base el descriptor del suelo informado con mayor frecuencia y, a partir de este, se eliminaron las filas vacías. Por otro lado, se eliminaron los descriptores del suelo con menos de 30 valores informados y aquellos sin sentido fisicoquímico o con baja representatividad para la metodología *batch*. Además, cuando

una misma propiedad fisicoquímica del suelo presentó diferentes unidades, los datos fueron estandarizados. Por ejemplo, se convirtió %MO en %CO y viceversa según la relación  $\%MO = 1,724 * \%CO$ , o bien,  $\%MO * 0,58 = \%CO$ .

En cada paso de la generación de bases de datos se corroboró que la cantidad de valores de *endpoint* total fuera mayor o igual a 30, considerado el valor mínimo para generar modelos QSAR (Tropsha, 2010). En caso contrario, no se continuó el procedimiento y las bases de datos fueron descartadas.

Tras la aplicación de este procedimiento, se generaron 46 bases de datos sin considerar diferencias en las condiciones experimentales, información del muestreo, información sobre el estudio en *batch* al momento de agrupar los valores de *endpoint*, condiciones ambientales del estudio en *batch* ni metodología de cuantificación de las propiedades fisicoquímicas del suelo como criterio de clasificación de las bases de datos, debido a la enorme variabilidad de la información recopilada en literatura, impidiendo la creación de grupos de 30 o más valores de *endpoint*.

#### **3.2.4. Propuesta de descriptores del suelo y de la interacción plaguicida-suelo.**

Considerando el análisis de la sección 2.2, se propusieron descriptores del suelo basados en la composición del suelo (p.ej. contenido de arcilla, limo, arena, CO, óxidos de Fe y Al amorfos extraíbles con oxalato ( $Fe_{OX}$  y  $Al_{OX}$ )) y propiedades

fisicoquímicas informadas en literatura (p. ej. CIC, pH, COD), solo en caso de existir suficientes valores de *endpoint* con dicha información. Además, se propusieron descriptores de la interacción plaguicida-suelo (tabla 4), los que se incorporaron en las bases de datos solo cuando fue posible su cálculo. Por último, se aplicó el software *DataPreTreatment GUI* para eliminar descriptores invariables, repetidos y con colinealidad elevada dentro de cada base de datos, usando un valor de corte para la varianza de 0,001 y una correlación de corte  $r = 0,95$ .

### **3.2.5. Generación de ecuaciones de regresión lineal.**

Se utilizó el software *DTC-QSAR v1.05* (Roy, 2020) para generar los modelos *QSAR* asociados a cada base de datos, con las siguientes condiciones de trabajo:

- (i) Pretratamiento de los datos: No (fue realizado previamente).
- (ii) División en sets de prueba y entrenamiento: Kennard-Stone, 80% de los datos en el set de entrenamiento (basado en el criterio de (Tropsha, 2010)).
- (iii) Algoritmo de generación del modelo *QSAR*: algoritmo genético con 100 ecuaciones iniciales y 100 generaciones o iteraciones. Se varió el número final de descriptores del modelo, hasta un máximo de 1/5 del total de valores experimentales para evitar el sobreajuste (Tropsha, 2010).
- (iv) Aplicación de *Y-scrambling*: 50 ecuaciones aleatorias.

**Tabla 4.** Descriptores propuestos para la generación de modelos QSAR.

Descriptor	Interpretación
$\text{Ads}_{\text{hidrof}} \sim \log(f_{\text{CO}} * K_{\text{ow}} * f_{\text{neu}})$ $= \log\left(\left(\frac{\% \text{CO}}{100}\right) * f_{\text{neu}}\right) + A \log P.0$ <p style="text-align: center;">/Ec. 15</p>	<p>Adsorción hidrofóbica (figura 5, tabla 3). Se asume proporcional al contenido de CO (<math>f_{\text{CO}} = \frac{\% \text{CO}}{100}</math>), la lipofilia (<math>K_{\text{ow}}</math>) y al plaguicida neutro (<math>f_{\text{neu}} = \left(\frac{1}{1+10^{A*(\text{pH}-\text{pKa})}}\right)</math>, con <math>A = 1</math> para plaguicidas ácidos y <math>A = -1</math> para plaguicidas básicos (Ololade et al., 2019; Paszko et al., 2020)). Se utilizó <math>\log K_{\text{ow}} = A \log P.0</math>, ya que este descriptor molecular arrojó mayor <math>r^2</math> al ajustar la ecuación 15 con los valores de <i>endpoint</i> de la base de datos.</p>
$\log f_{\text{CO}} \text{ corregido}$ $= \log\left(\frac{\% \text{CO} + \% \text{CO}_{\text{enmienda}}}{100}\right)$ <p style="text-align: center;">/Ec. 16</p>	<p>Refleja el aporte de la MO a la adsorción hidrofóbica en suelos con adición de enmiendas, válido solo si la adsorción no depende de la polaridad o hidrofobia de las enmiendas incorporadas (secciones 2.3.1 y 2.3.3).</p>
$\text{Ads}_{\text{polar}} = \log\left(\left(\frac{\text{O} + \text{N}}{\text{C}}\right) * \text{RPSA}\right)$ <p style="text-align: center;">/Ec. 17</p>	<p>Adsorción polar (figura 5, tabla 3), dependiente del índice de polaridad de la MO (<math>\frac{\text{O}+\text{N}}{\text{C}}</math>) y del área superficial polar del plaguicida (RPSA, descriptor molecular relacionado con el área superficial parcial cargada del plaguicida con respecto a su área superficial total) (sección 2.2.1).</p>
$\text{Ads}_{\text{min}} = \log\left(\frac{\% \text{arcilla}}{\% \text{CO}}\right)$ <p style="text-align: center;">/Ec. 18</p>	<p>Adsorción iónica, basada en la propuesta de (Villaverde et al., 2008) aplicada a la adsorción en minerales del suelo. La ecuación no considera la composición mineralógica por falta de información experimental, siendo incapaz de predecir la adsorción en minerales específicos.</p>
$\text{Ads}_{\text{scv}}$ $= \log\left(\frac{\% \text{Fe}_{\text{OX}} + \% \text{Al}_{\text{OX}}}{100}\right)$ <p style="text-align: center;">/Ec. 19</p>	<p>Efecto de la carga variable asumiendo que el mecanismo de adsorción que la involucra es proporcional al contenido de <math>\text{Fe}_{\text{OX}}</math> y <math>\text{Al}_{\text{OX}}</math>, informados informan en mayor proporción y presentan un mayor número de correlaciones significativas que otras formas de óxidos (sección 2.3.1). La expresión se basa en la propuesta de (Villaverde et al., 2008).</p>

### 3.2.6. Validación interna y externa.

La validación interna y externa fue realizada por el software *DTC-QSAR v1.05*, considerando los siguientes parámetros de calidad estadística:

- (i) Validación interna (realizada con el set de entrenamiento):  $R^2$ , error estándar de la estimación (SEE), coeficiente de determinación de la validación cruzada ( $Q_{LOO}^2$ ), desviación estándar de la predicción ( $SDEP_{LOO}$ ), métrica  $r_{m(LOO)}^2$ , error medio absoluto (MAE) y calidad del ajuste (basada en MAE).
- (ii) Validación externa (realizada con el set de prueba):  $Q_{F1}^2$ ,  $Q_{F2}^2$ , métrica  $r_{m(prueba)}^2$ , error medio absoluto (MAE) y calidad del ajuste (basada en MAE).
- (iii) Parámetros adicionales para la validación interna: número de descriptores/número de datos ( $p$ ), error estándar normalizado al intervalo de *endpoint* (NSE) y  $cR_p^2$  (calculado a partir de los valores de *Y-scrambling*).
- (iv) Parámetros adicionales para la comparación entre modelos QSAR:  $R_{adj}^2$ , función Kubinyi (FIT) y criterio de información de Akaike (AIC).

El cálculo de cada parámetro estadístico y su valor umbral para decidir si un modelo QSAR es de calidad se muestran en el anexo 11.

### **3.2.7. Determinación del dominio de aplicación.**

El dominio de aplicación fue estimado por el software *DTC-QSAR v1.05*, usando una técnica de estandarización para identificar valores atípicos (*outliers*).

Estos valores se interpretan como compuestos estructuralmente atípicos dentro del modelo *QSAR* y, por lo tanto, casos donde el modelo no resulta aplicable. No obstante, los modelos *QSAR* de este trabajo consideran también la variabilidad del suelo, por lo que la interpretación se asoció a sistemas plaguicida-suelo atípicos, ya sea por las propiedades del plaguicida, del suelo, de las metodologías de cuantificación de las propiedades fisicoquímicas asociadas a los descriptores, o de las condiciones experimentales del estudio *batch*.

Además, se vinculó el dominio de aplicación con la interpretación mecanística analizando los descriptores de cada modelo *QSAR*, los plaguicidas en el set de entrenamiento, los potenciales mecanismos de adsorción involucrados y la naturaleza del adsorbente.

### **3.2.8. Interpretación mecanística.**

Primero, se consideraron fuentes de sesgo al realizar la interpretación mecanística, evaluando los siguientes aspectos:

- (i) Limitaciones estadísticas de los modelos *QSAR* a través de su calidad del ajuste y el error asociado a cada descriptor.
- (ii) Representatividad de la información, contrastando el tipo de descriptores seleccionados (relacionados con plaguicidas, suelos y/o interacción plaguicida-suelo) con la variabilidad de datos en la base de datos.
- (iii) Limitaciones metodológicas, basadas en los hallazgos del dominio de aplicación y en la diversidad de información contenida en cada base de datos (p.ej. metodologías de cuantificación de las propiedades fisicoquímicas asociadas a los descriptores, condiciones experimentales del estudio *batch*).

Luego, se dedujeron el o los mecanismos de adsorción más probables a partir del contexto de cada base de datos y los descriptores considerados dentro de cada modelo *QSAR*, analizando errores porcentuales, magnitud y signo de los coeficientes asociados a cada uno (Tropsha, 2010). La especificidad o certeza sobre los mecanismos planteados estuvo sujeta a la detección e impacto de los sesgos.

Por último, no fue posible comparar el error empírico con el error de la predicción, ya que los errores experimentales de los valores de  $\log K_f$  en literatura raramente son informados. En modelos *QSAR* ya publicados, los errores se obtienen de la desviación estándar de los valores de *endpoint* promediados entre suelos (Neira-Albornoz, 2017), procedimiento que acá no se realizó, pues se buscó representar la variabilidad del suelo dentro de los modelos *QSAR*.

### 3.3. Análisis general de los modelos QSAR.

Se generaron 93 modelos QSAR. Sin embargo, la interpretación de cada uno fue simplificada a 24 modelos representativos del total de modelos QSAR generados, cuyos parámetros de calidad estadística y nomenclatura se presentan en el anexo 12.

De los modelos QSAR seleccionados, 6 incumplen todos los criterios de calidad estadística, 9 cumplen con el criterio de calidad basado en MAE del software *DTC-QSAR v1.05* para la validación interna, y 9 cumplen el criterio para validación externa. Al considerar el resto de los parámetros estadísticos, los modelos validados disminuyen a 7 (validación interna) y 5 (validación externa), con un único caso de discrepancia entre el criterio del *software* y el resto de los criterios (AusBc\_6).

Un problema recurrente entre los modelos QSAR generados fue la falta de descriptores que aportaran información del suelo. Esto derivó en regresiones con predicciones constantes por plaguicida, a pesar de existir variabilidad en  $\log K_f$  entre suelos. La figura 12 ejemplifica esto con dos modelos QSAR, con las siguientes ecuaciones de regresión:

$$\log K_f (\text{AusTc}_3)$$

$$= 3,4(\pm 0,5) + 49(\pm 4)QC_{\min} + 0,0026(\pm 0,0009)BertzCT$$

$$- 1,2(\pm 0,3)GATSp6$$

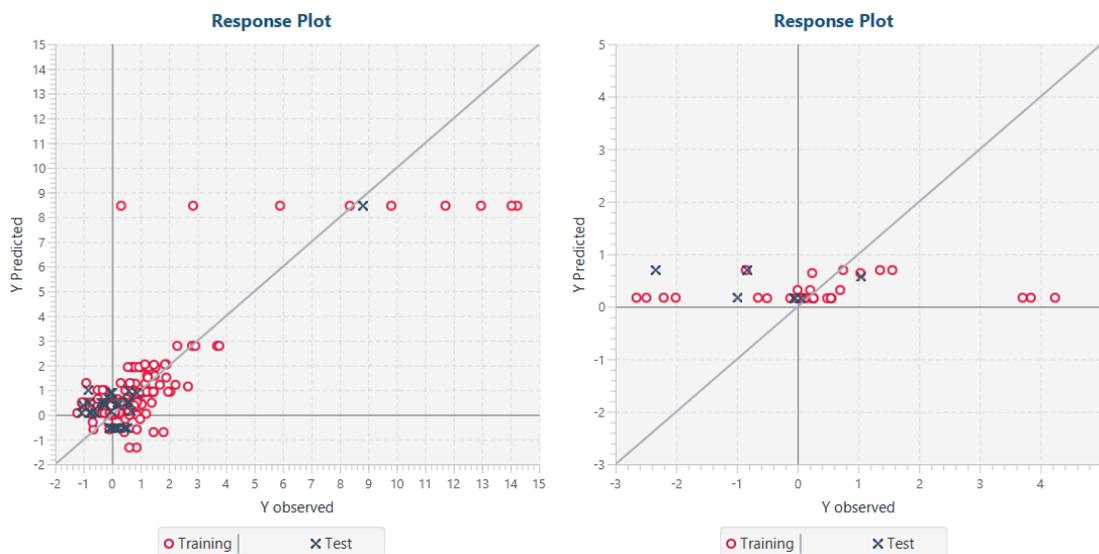
/Ec. 20

$\log K_f$  (AcaNc\_3)

$$= 0(\pm 1) + 0,04(\pm 0,2)\text{count. AromaticBonds} + 0,4(\pm 7)\text{MATS5c}$$

$$+ 0,04(\pm 0,2)\text{mde. 4}$$

/Ec. 21



**Figura 12.** Valores predichos en función de los valores de *endpoint* experimentales para los modelos AusTc\_3 (izquierda) y AcaNc\_3 (derecha).

Además, en AusTc\_3 existe un conjunto de datos alejados con un valor predicho de  $\log K_f \sim 8,5 \text{ mol}^{1-n} \text{ L}^n \text{ kg}^{-1}$ , correspondientes al plaguicida glifosato. Estos muestran una mayor variabilidad de  $\log K_f$  experimentales que el resto de los datos, mostrando una mayor dependencia de las propiedades del suelo en comparación con otros plaguicidas.

Por otro lado, en AcaNc\_3 se observa una baja variabilidad en torno a  $\log K_f$  predicho (aproximadamente entre 0 y 1  $\text{mol}^{1-n} \text{ L}^n \text{ kg}^{-1}$ ). Esto se debe a que los 39

sistemas plaguicida-suelo del set de entrenamiento presentan solo 6 plaguicidas diferentes, donde el 46% de los datos corresponde solo a adsorción de linurón en diferentes suelos, es decir, la mayor parte de la variabilidad de la base de datos está relacionada con los suelos agrícolas y no es explicada por los descriptores moleculares del modelo. Esto se evidencia en el descriptor MATS5c (ecuación 21), cuyo error es mucho mayor al valor del coeficiente.

En ambos casos, las propiedades fisicoquímicas del suelo incluidas en las bases de datos no fueron suficientes para explicar la variabilidad del suelo aportada a los valores de *endpoint*. En AusTc\_3 dichas propiedades fueron granulométricas (arena, limo, arcilla) y %CO, lo que sugiere que la adsorción ocurrió por algún mecanismo específico no relacionado directamente con problemas estéricos o superficie de adsorción en general, mientras que en AcaNc\_3 las propiedades fueron %CO y  $Ad_{S_{hidrof}}$ , por lo que probablemente el mecanismo de adsorción principal no sea hidrofóbico.

Una forma de corregir este problema es incluir más descriptores del suelo y de la interacción plaguicida-suelo, sin embargo, en literatura no existe un consenso sobre qué propiedades fisicoquímicas cuantificar ni cómo se relacionan con el *endpoint* (secciones 2.2.4 y 2.3.1). A medida que el conocimiento sobre los mecanismos de adsorción aumente se podrá proponer un set mínimo de propiedades fisicoquímicas capaz de predecir la adsorción global.

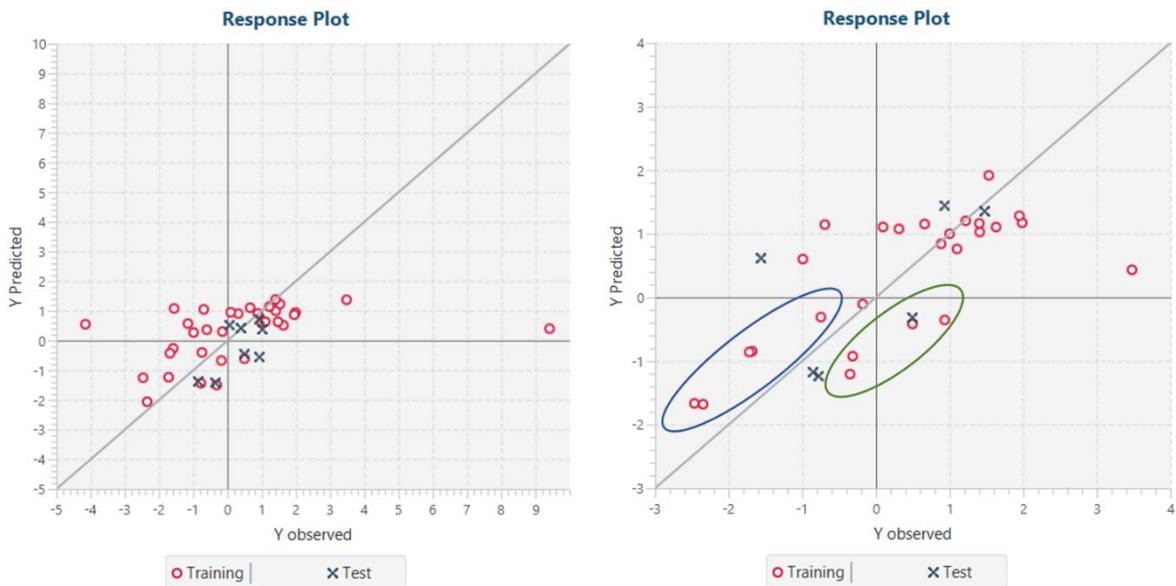
Otro aspecto importante es el método de cuantificación de las propiedades fisicoquímicas del suelo. En la figura 13, se observan los ajustes para la misma base de datos (cloroacetamida en suelos en condiciones reales), con las siguientes ecuaciones de regresión:

$$\log K_f (\text{AreCc}_3)$$

$$= 120(\pm 60) + 0,004(\pm 0,004)\text{ATSC6m} - 0,02(\pm 0,02)\% \text{limo} - 50(\pm 30)\text{dchi2} \quad / \text{Ec. 22}$$

$$\log K_f (\text{AreCf}_4)$$

$$= 13(\pm 7) + 0,01(\pm 0,01)\% \text{arcilla} + 0,5(\pm 0,5)\text{AdS}_{\text{hidrof}} + 1,5(\pm 0,4)[\text{PNSA} - 3] + 13(\pm 5)[\text{VPC} - 6] \quad / \text{Ec. 23}$$



**Figura 13.** Valores predichos en función de los valores de *endpoint* experimentales para los modelos AreCc\_3 (izquierda) y AreCf\_4 (derecha). El método de cuantificación de %CO para algunos valores fue desconocido (óvalo azul) o Walkley-Black (óvalo verde).

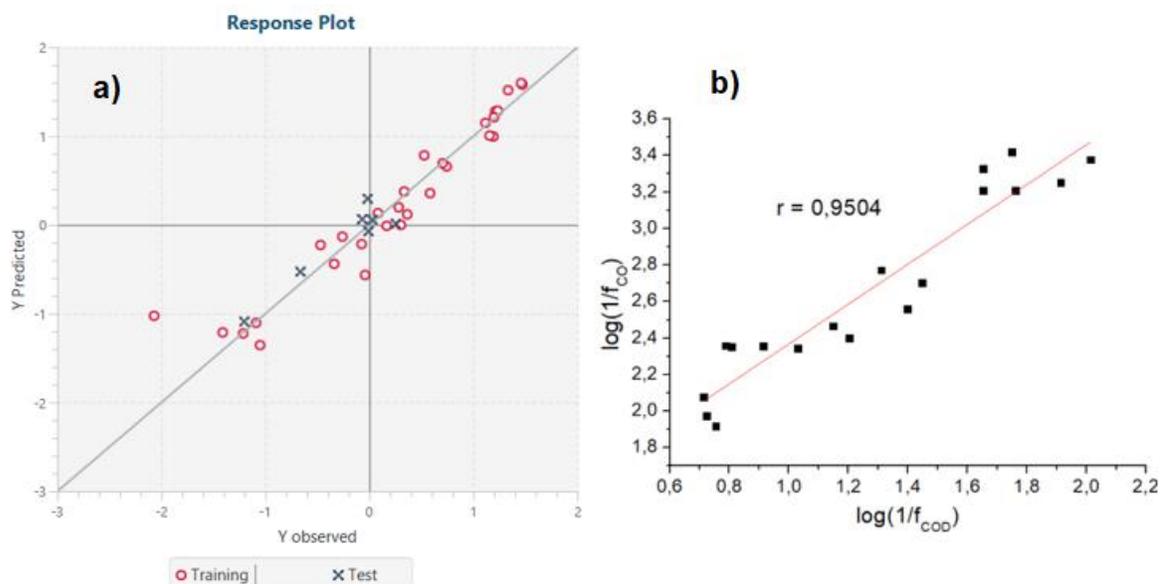
Ambos ajustes presentan una bondad del ajuste baja y en ambos se repite la baja diversidad de plaguicidas dentro de la base de datos (4 plaguicidas diferentes para 41 datos en AreCc\_3, y 3 plaguicidas diferentes para 36 datos en AreCf\_4). Sin embargo, en AreCf\_4 aumentó la variabilidad de los valores predichos con respecto a AreCc\_3, ya que presenta más descriptores del suelo que AreCf\_4.

De los descriptores de AreCf\_4 (ecuación 23),  $Ad_{S_{hidrof}}$  se cuantifica a partir del %CO, donde diferentes metodologías de cuantificación producen diferentes tendencias (figura 13).

Una forma de corregir este problema es estandarizar las metodologías de cuantificación de las propiedades fisicoquímicas del suelo. Para ello se sugiere utilizar tres criterios: (i) practicidad, prefiriendo la metodología más sencilla, para que no se reduzca la velocidad de generación de datos a futuro ni se sesgue a laboratorios con mayor capacidad tecnológica, (ii) aplicabilidad, comprobando previamente con estudios propios o de literatura que la metodología es aplicable en el contexto de la muestra, p.ej. independencia de la composición, sin efecto matriz significativo, etc., y (iii) representatividad, indicando todos los aspectos metodológicos que repercuten en la interpretación de la propiedad fisicoquímica y que sean similares o diferentes de las condiciones experimentales del *batch*.

En la figura 14 a) se muestra un ejemplo de lo anterior, con un modelo QSAR de buena calidad (AcaTo\_d2) generado con información proveniente del mismo artículo y, por lo tanto, con metodologías de cuantificación idénticas para todos los valores de *endpoint*. El modelo presenta la siguiente ecuación:

$$\log K_f(\text{AcaTo\_d2}) = 2,4(\pm 0,3) + 0,61(\pm 0,05)\text{Ads}_{\text{hidrof}} - 0,7(\pm 0,1)\log\left(\frac{1}{f_{\text{COD}}}\right) \quad / \text{Ec. 24}$$



**Figura 14.** a) Valores predichos en función de los valores de *endpoint* experimentales para el modelo AcaTo\_d2. b) Colinealidad entre el logaritmo del inverso multiplicativo de  $f_{\text{CO}}$  del suelo y su equivalente para COD.

De la ecuación 24, se deduce un mecanismo de adsorción hidrofóbico (figura 5, l) favorecido por la presencia de COD. Sin embargo, el COD es hidrofílico, aportando a mecanismos de adsorción polar y disminuyendo la adsorción hidrofóbica (sección

2.2.1). Esta aparente contradicción se resuelve al analizar la colinealidad entre %CO y COD (figura 14. b)), de manera que el COD actúa como un indicador de hidrofobicidad, donde mayor COD implica mayor %CO y, por lo tanto, un aumento de la adsorción hidrofóbica.

Suponiendo que los autores hayan cometido algún error, o no hayan informado algún detalle relevante para la aplicabilidad de sus datos en condiciones de campo o con propósitos regulatorios, ni para explicar la aparente contradicción detectada, este problema se arrastraría a la interpretación del modelo y podría derivar en problemas de aplicación.

Entonces, existirá una probabilidad de sesgo cuando los datos provienen de un mismo laboratorio o grupo de investigación. En este sentido, un criterio derivado del consenso científico (tabla 2) para abordar este problema podría considerar la diversidad de publicaciones que componen las bases de datos, donde una mayor variedad de laboratorios involucrados en la generación de los valores de *endpoint* reduciría el sesgo y aumentaría la trazabilidad del modelo.

Si se encuentra sesgo (p.ej. un pequeño grupo de autores aportó > 50% de los valores de *endpoint*), la cantidad de información sobre el sistema plaguicida-suelo entregada para cada caso permitiría evaluar si es posible unificar esta información con otras fuentes, o debería considerarse un modelo aparte solo para los datos de dichos

autores (p.ej. si este grupo de autores no informa cómo cuantificó %CO, no deberían agruparse con otros, pero es probable que hayan utilizado el mismo método en todos sus artículos, lo que permite generar un modelo solo con sus datos, como ocurre con la figura 14).

Además del problema anterior, se observaron sesgos en los parámetros de calidad estadística para la validación interna de los modelos QSAR. Usando como ejemplo AusTc\_3 (figura 12), cuyos parámetros de calidad estadística fueron aprobados (anexo 12), se desprende que la aplicación de estos parámetros estadísticos de validación interna y externa (anexo 11) no es suficiente para determinar si un modelo tendrá robustez y capacidad predictiva. El problema podría ser la separación entre los valores de glifosato y el resto de los valores de *endpoint*. En este sentido, Tropsha (2010) propone que la diferencia entre dos valores consecutivos de *endpoint* sea  $\leq 10 - 15\%$  del intervalo completo de valores, lo que también evita la presencia de puntos de influencia.

Aplicando el criterio mencionado anteriormente, se descartan todos los modelos QSAR cuya aprobación resultó ser un falso positivo. En este sentido, la validación de modelos QSAR debería considerar el siguiente orden propuesto:

- (i) Evaluación de la diferencia entre valores consecutivos de *endpoint* experimentales como criterio de selección de valores para la base de datos previo a la generación de modelos QSAR.

- (ii) Evaluación de la diferencia entre valores consecutivos de *endpoint* predichos por los modelos *QSAR* previo al análisis de los parámetros de calidad.
- (iii) Evaluación de parámetros de calidad estadística solo para aquellos modelos *QSAR* que aprobaran las fases anteriores.

De forma complementaria, se sugiere considerar indicadores de modelabilidad de las bases de datos previo a la generación de modelos *QSAR* (Luque Ruiz y Gómez-Nieto, 2018), considerando los siguientes aspectos:

- (i) La diversidad metodológica para agrupar datos y calcular descriptores representativos del suelo y de la interacción plaguicida-suelo, ya sea en forma numérica (p.ej. relación suelo/solución) o categórica (p.ej. presencia/ausencia de contaminación).
- (ii) La diversidad de sistemas plaguicida-suelo, basada en el número de grupos plaguicida-suelo estructural y fisicoquímicamente diferentes que conforman la base de datos.

Con lo anterior se busca que a priori exista un estimado de la capacidad de modelar los datos (modelabilidad), ahorrando tiempo al rechazar bases de datos no modelables o refinar la composición de las bases de datos antes de la generación de modelos *QSAR*. Esto es viable en la medida que aumenten la cantidad de datos y la descripción de los sistemas plaguicida-suelo en literatura, y se homogenicen las

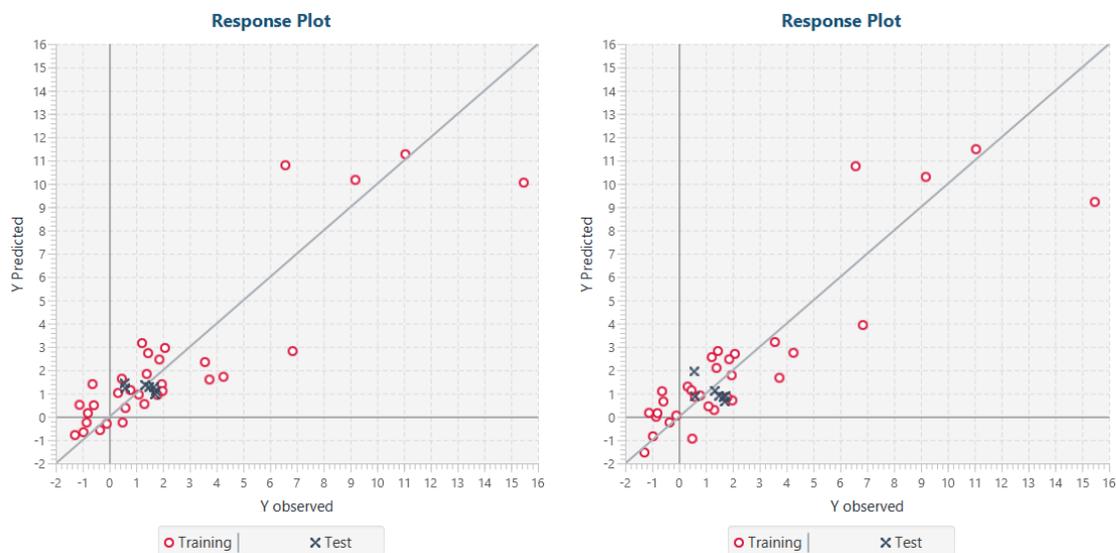
metodologías de cuantificación y el tipo de propiedades fisicoquímicas relevantes cuantificadas entre artículos científicos.

### 3.4. Modelos QSAR con enfoque mecanístico: adsorbentes orgánicos.

En la figura 15 se muestran dos modelos QSAR de 3 y 5 descriptores para la base de datos de adsorbentes orgánicos, considerando la totalidad de los datos sin filtrar por naturaleza ácido-base ni grupo químico, con eliminación de columnas con celdas vacías. Los modelos presentan las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned} \log K_f (\text{MorgTc}_3) &= -5(\pm 3) + 0,08(\pm 0,01)\text{WV. unity} + 0,04(\pm 0,03)\text{TPSA} \\ &+ 4(\pm 1)\log\left(\frac{\text{O} + \text{N}}{\text{C}}\right) \end{aligned} \quad /Ec. 25$$

$$\begin{aligned} \log K_f (\text{MorgTc}_5) &= -10(\pm 3) + 29(\pm 9)\text{MATS2i} + 0,4(\pm 0,8)\log\text{N} - 0,08(\pm 0,07)\%0 \\ &+ 7(\pm 3)\log\left(\frac{\text{O} + \text{N}}{\text{C}}\right) + 0,035(\pm 0,009)[\text{WPSA} - 2] \end{aligned} \quad /Ec. 26$$



**Figura 15.** Valores predichos en función de los valores de *endpoint* experimentales para los modelos MorgTc\_3 (izquierda) y MorgTc\_5 (derecha).

Ambos modelos aprobaron los criterios de validación interna de forma similar, fallando solo en NSE, mientras que la validación externa arrojó mejores resultados para MorgTc\_3 (anexo 12). Además, en ambos casos los descriptores presentan errores porcentuales elevados y variados (13 – 200%), lo que reduce la capacidad de interpretación de los modelos.

Cuando la interacción plaguicida-adsorbente es de tipo polar, se favorece a mayor índice de polaridad ( $\log\left(\frac{O+N}{C}\right)$ ) (Wu et al., 2015). Esto se observa en la ecuación 25 y en forma más específica a través de sus componentes en la ecuación 26 ( $\log N$ , %O), dando a entender una relación no lineal entre adsorción y polaridad que podría deberse a cambios en la composición y capacidad de adsorción de cada fracción orgánica (Wu et al., 2015).

La adsorción polar se ha atribuido previamente al descriptor TPSA en la predicción de la adsorción de plaguicidas no ionizables y básicos en suelos con interacciones hidrofóbicas y polares sin involucrar ionización del plaguicida (Vitoratos et al., 2016). TPSA está presente en la ecuación 25, junto con el volumen de van der Waals ( $WV_{unity}$ ), mientras que la ecuación 26 contiene a la carga positiva total y parcial del plaguicida ( $[WPSA - 2]$ ) y el potencial de ionización ( $MATS2i$ ). Lo anterior supone un efecto de la polaridad y del tamaño del plaguicida en el proceso de adsorción, que podrían indicar una la adsorción polar controlada por factores estéricos.

Lo anterior tiene sentido considerando que entre los adsorbentes hay materiales con granulometría fina (p.ej. biochar, carbono negro), donde podría disminuir la accesibilidad a los sitios de adsorción. Además, la MO suele estar humificada en suelos y, por lo tanto, basta con descriptores de polaridad para representar el proceso de adsorción (Vitoratos et al., 2016). No obstante, las ecuaciones 25 y 26 representan a adsorbentes orgánicos con diferente composición, donde la presencia de varios descriptores de polaridad del adsorbente en  $MorgTc_5$  podría deberse a la presencia de material orgánico de diferente origen, generando mecanismos de adsorción polares (figura 5, III) con diferente afinidad no explicada por la composición elemental, sino que por los grupos funcionales presentes en la MO. En este sentido, los descriptores propuestos no tienen la especificidad suficiente para representar adecuadamente el proceso de adsorción.

Las diferencias en afinidad entre componentes han sido comprobadas previamente, donde incluso se han encontrado correlaciones entre la polaridad del adsorbente (expresada como O/C) y el valor del parámetro  $n$  de la isoterma de *Freundlich* (Huang y Weber, 1997). Este parámetro tiene impacto en  $\log K_f$  (ecuación 11), pero no fue incorporado en los descriptores, lo que podría explicar parcialmente la relación no lineal entre adsorción y polaridad.

El impacto de  $n$  depende del intervalo de concentraciones en equilibrio, y solo un artículo lo ha utilizado como descriptor de  $\log K_f$  (Kodesova et al., 2011). Si el diseño experimental considera un intervalo de concentraciones equivalente entre plaguicidas, el término  $\log C_{eq}^{n-1} = (n - 1) \log C_{eq}$  (ecuación 11) puede abordarse a través del descriptor  $n$  o  $(n - 1)$ , cuyo coeficiente corresponderá a  $\log C_{eq}$ , constante para todos los plaguicidas, lo que explicaría el ajuste de los modelos propuestos en dicho artículo.

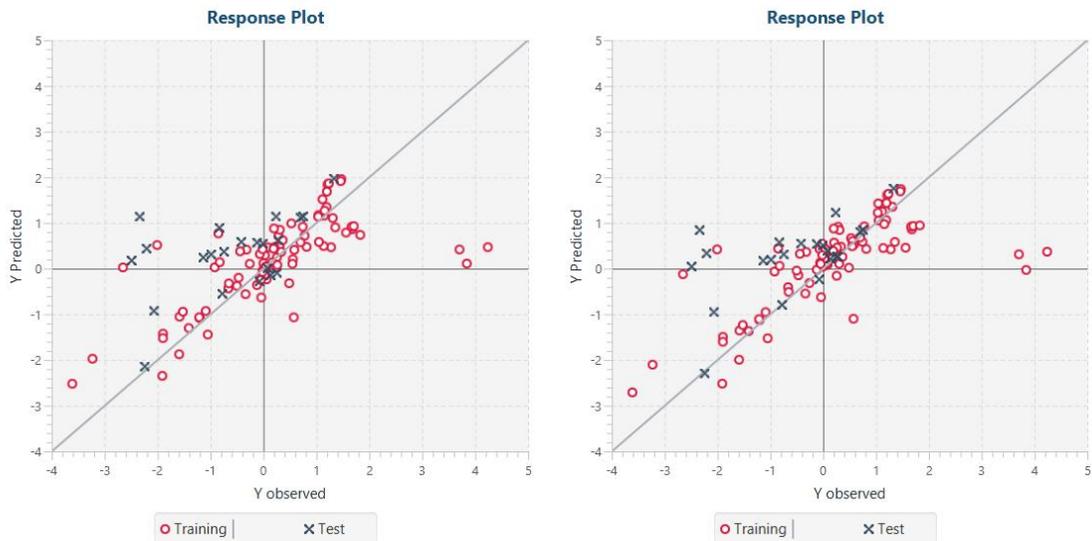
### **3.5. Modelos QSAR con enfoque aplicado: calidad agrícola.**

Se obtuvieron las siguientes ecuaciones de 3 y 5 descriptores para la base de datos de calidad agrícola, considerando la totalidad de los datos sin filtrar por naturaleza ácido-base ni grupo químico, con eliminación de columnas con celdas vacías.

$$\begin{aligned} \log K_f (\text{AcaTc}_3) &= 9(\pm 4) - 1,4(\pm 0,2) \log(1/f_{CO}) + 0,17(\pm 0,03) \text{SwHBa} \\ &\quad - 3(\pm 1) \text{SpMax4\_Bhm} \end{aligned} \quad /Ec. 27$$

$$\begin{aligned} \log K_f (\text{AcaTc}_5) &= 5(\pm 1) - 0,015(\pm 0,009)[\text{WNSA} - 1] - 1,6(\pm 0,3) \log(1/f_{CO}) \\ &\quad + 0,4(\pm 0,2) \text{chiCluster.0} + 5,7(\pm 0,8) \text{MATS6m} \\ &\quad - 0,004(\pm 0,02) \text{PEOEVSa8} \end{aligned} \quad /Ec. 28$$

En la figura 16 se muestran los ajustes de las ecuaciones 27 y 28. La calidad estadística fue baja tanto para la validación interna como la externa (anexo 12). A pesar de ello, se pueden deducir algunas tendencias generales a partir de los descriptores: el mecanismo de adsorción podría ser hidrofóbico o polar en la fracción orgánica del suelo, pues depende del %CO ( $\log(1/f_{CO})$ ) y descriptores relacionados con grupos aceptores de H en el plaguicida (SwHBa), la carga parcial negativa en la superficie de la molécula ( $[\text{WNSA} - 1]$  y PEOEVSA8) y la hidrofobia del plaguicida (chiCluster.0), aunque los descriptores presentan un elevado porcentaje de error. Sin embargo, mientras que el descriptor SwHBa favorece la adsorción según la ecuación 29, dando a entender un mecanismo hidrofóbico y/o polar (figura 5, I y III), los descriptores WNSA - 1 y PEOEVSA8 desfavorecen la adsorción en la ecuación 28, indicando una adsorción hidrofóbica que se reduce con la polaridad del plaguicida. Por lo tanto, es imposible determinar el mecanismo de adsorción específico.



**Figura 16.** Valores predichos en función de los valores de *endpoint* experimentales para los modelos AcaTc\_3 (izquierda) y AcaTc\_5 (derecha).

De forma complementaria, se utilizó la misma base de datos incluyendo solo valores de *endpoint* con información sobre la aplicación de enmiendas (figura 17), obteniendo las siguientes ecuaciones:

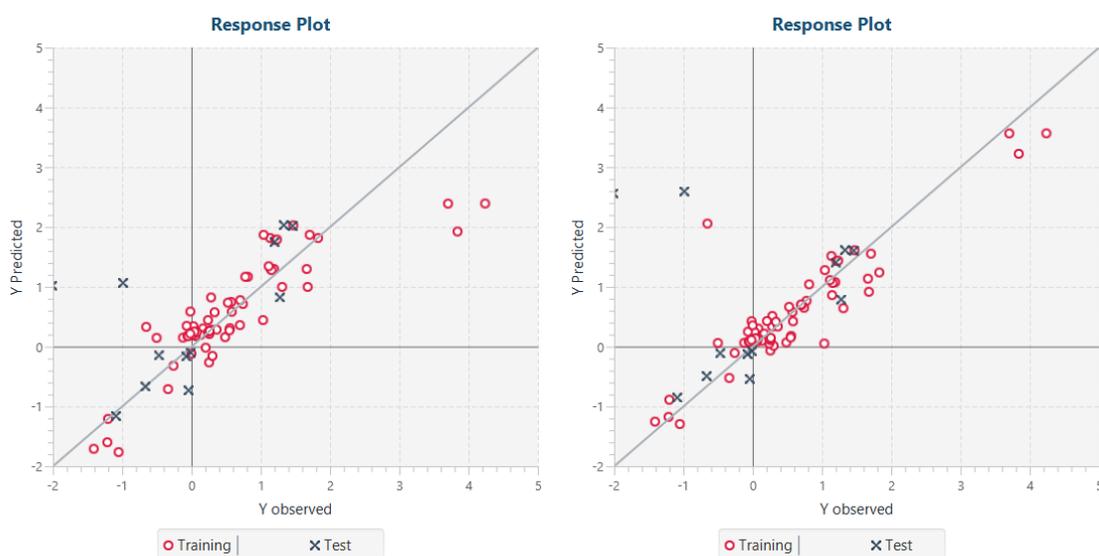
$$\log K_f (\text{AcaTc}_e3)$$

$$= 3,8(\pm 0,3) - 1,6(\pm 0,2)\log(1/f_{CO \text{ corregido}}) - 0,22(\pm 0,03)\text{weightedPath. 3} \\ - 0,29(\pm 0,07)\text{hBondacceptors} \quad /Ec. 29$$

$$\log K_f (\text{AcaTc}_e5)$$

$$= 1,4(\pm 0,6) - 1,1(\pm 0,1)\log(1/f_{CO \text{ corregido}}) + 0,003(\pm 0,002)\text{AATS0m} \\ + 2,5(\pm 0,7)\text{GATSe2} - 0,41(\pm 0,08)\text{RDF100m} \\ - 0,32(\pm 0,03)\text{PEOE_VSA2} \quad /Ec. 30$$

En ambos casos se aprueban todos los criterios de validación interna, con mayor calidad estadística a mayor número de descriptores ( $AcaTc\_e5 > AcaTc\_e3$ ) y un error porcentual menor que en las ecuaciones 27 y 28. Sin embargo, ambos modelos fallan en la validación externa (anexo 12).



**Figura 17.** Valores predichos en función de los valores de *endpoint* experimentales para los modelos AcaTc\_e3 (izquierda) y AcaTc\_e5 (derecha).

La interacción plaguicida-suelo más representativa es la adsorción hidrofóbica en la M0, aportada principalmente por las enmiendas frescas ( $\log(1/f_{CO \text{ corregido}})$ ). La interacción disminuye en presencia de enlaces aceptores de H (hBondacceptors) y al aumentar el área superficial negativa del plaguicida (PEOE\_VSA2, considera el área superficial cuyos átomos presentan carga parcial negativa entre -0,30 y -0,25), probablemente por la presencia de grupos aceptores de H en la M0 exógena, aumentando la repulsión electrostática plaguicida-suelo, ya que la mayoría de los

artículos considerados en la base de datos incorporó enmiendas sin envejecimiento, disminuyendo el grado de humificación y aumentando la polaridad del suelo.

Solo el ajuste con 5 descriptores detectó un valor atípico, pero no se observaron diferencias importantes para el sistema plaguicida-suelo ni las condiciones experimentales del *batch* en ese dato con el resto de los demás.

Unificando la interpretación de las ecuaciones 27-30, se desprende que la adsorción de plaguicidas en suelos de uso agrícola basada en datos de literatura se ve favorecida por la MO exógena a través de un mecanismo de adsorción hidrofóbico. Por lo tanto, para aumentar la adsorción de plaguicidas en contextos agrícolas se sugiere utilizar enmiendas humificadas.

La tendencia descrita depende de la naturaleza de los plaguicidas. En este caso, son no ionizables y básicos en forma neutra, por lo tanto,  $f_{neu} = 1$ , lo que puede favorecer el mecanismo de adsorción hidrofóbica (figura 5, I) y explicar la ausencia de otros mecanismos de adsorción.

Además, si se comparan los modelos QSAR para calidad agrícola (ecuaciones 27-30) con los modelos QSAR para adsorbentes orgánicos (ecuaciones 25 y 26), se observa que en ambos en el primer caso la adsorción es hidrofóbica, pero en el segundo es polar controlada por impedimento estérico, lo que sugiere que la MO

exógena promueve mecanismos de adsorción polares en el suelo (figura 5, III), pero en el suelo actúa de manera hidrofóbica y sin limitaciones estéricas.

Lo anterior podría explicarse por la formación de complejos MO-mineral que: (i) fomentan la oclusión de los sitios de adsorción (Cox et al., 1997; Martin et al., 2012; Regitano et al., 2016), anulando la accesibilidad y la limitación estérica del plaguicida, y (ii) aumentan la hidrofobicidad del suelo (Murano et al., 2018; Pateiro-Moure et al., 2009).

Por otro lado, la presencia de cationes multivalentes puede fomentar (i) la dispersión de partículas, aumentando la macroporosidad (Pateiro-Moure et al., 2009), y (ii) las interacciones MO-mineral por puente catiónico (Aquino et al., 2011; Keiluweit y Kleber, 2009; Vijay y Sastry, 2010), aumentando la hidrofobicidad. Por lo tanto, el electrolito soporte podría tener un rol importante en las tendencias detectadas y afectar a la aplicabilidad de esta interpretación en condiciones de campo.

Por lo tanto, las investigaciones futuras deberían centrarse en la cuantificación e inclusión de índices de polaridad y aspectos estructurales del suelo en la interpretación de mecanismos de adsorción con fines regulatorios, p.ej. con aplicaciones agronómicas.

### 3.6. Modelos QSAR con enfoque aplicado: suelos realistas.

Se obtuvieron los siguientes modelos QSAR para la base de datos de suelos realistas, agrupando plaguicidas ácidos (AreAc\_3), bases (AreBo\_4) y no ionizables (AreNo\_6) con diferentes métodos de eliminación de datos con celdas vacías, y suelos de carga variable (AreTo\_o6).

$\log K_f$  (AreAc\_3)

$$\begin{aligned} &= 4,4(\pm 0,4) - 0,9(\pm 0,2)\text{count. HBD2} - 0,12(\pm 0,01)\text{EstateVSA5} \\ &- 1,6(\pm 0,2)\log(1/f_{CO}) \end{aligned} \quad /Ec. 31$$

$\log K_f$  (AreBo\_4)

$$\begin{aligned} &= 4,1(\pm 0,7) - 0,09(\pm 0,02)\text{EstateVSA6} + 3(\pm 2)\text{JGI1} + 1,6(\pm 0,2)\text{Ads}_{\text{hidrof}} \\ &- 0,11(\pm 0,05)\%CO \end{aligned} \quad /Ec. 32$$

$\log K_f$  (AreNo\_6)

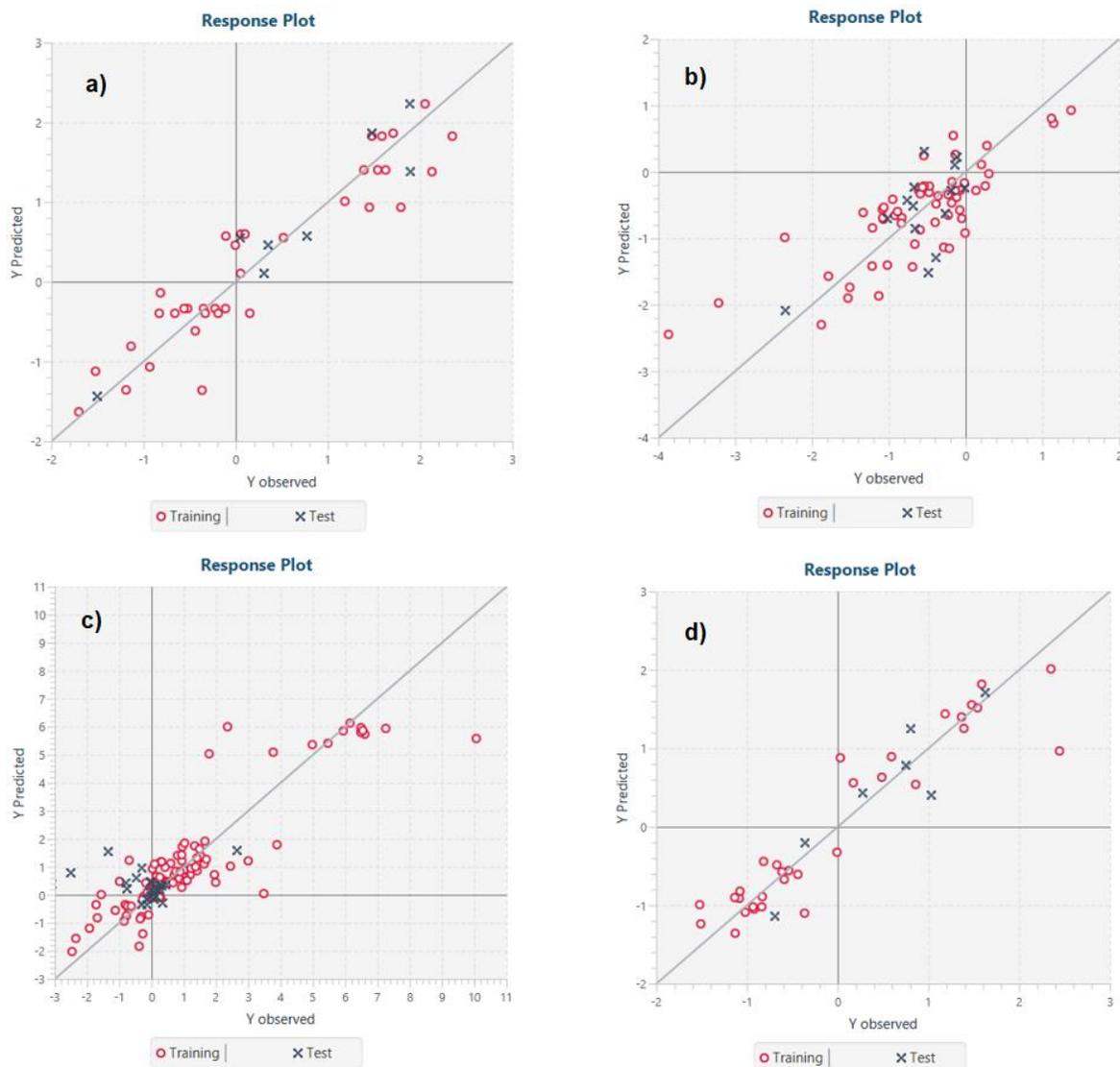
$$\begin{aligned} &= 0(\pm 1) + 3,8(\pm 0,4)\text{CIC6} - 1,0(\pm 0,3)\log(1/f_{CO}) + 1,4(\pm 0,1)\text{nTRing} \\ &- 6(\pm 3)\text{JGI1} - 0,19(\pm 0,03)\text{RDF65e} + 0,20(\pm 0,08)\text{RDF60m} \end{aligned} \quad /Ec. 33$$

$$\begin{aligned}
\log K_f(\text{AreTo}_o6) &= 10(\pm 2) - 0,6(\pm 0,3)\log(1/f_{CO}) - 33(\pm 7)W_{nu1.unity} - 13(\pm 2)SIC1 \\
&- 0,3(\pm 0,2)GATSv5 + 0,18(\pm 0,08)Ads_{hidrof} \\
&- 0,3(\pm 0,3)Ads_{SCV} \qquad \qquad \qquad /Ec. 34
\end{aligned}$$

En la figura 18 se muestra cada uno de estos escenarios. Todos los modelos aprueban la mayoría de los parámetros de calidad estadística para la validación interna (anexo 12), en el siguiente orden comparativo, basado en las magnitudes de los parámetros e indicando el número de parámetros aprobados entre paréntesis: AreAc\_3 (9 de 10) > AreTo\_o6 (9 de 10) > AreBo\_4 (7 de 10) > AreNo\_6 (10 de 10).

Para la validación externa, se tiene el mismo orden: AreAc\_3 (5 de 5) > AreTo\_o6 (5 de 5) > AreBo\_4 (2 de 5) > AreNo\_6 (1 de 5). También se mantiene el orden considerando el parámetro comparativo CIA.

En el caso de la adsorción de plaguicidas ácidos (figura 18 a)), la ecuación 31 muestra que la adsorción se favorece en presencia del %CO del suelo ( $\log(1/f_{CO})$ ) y desfavorece con el número de enlaces donores de H (count.HBD2) e información electrotopológica (EstateVSA5) del plaguicida. Esto sugiere que la interacción predominante para los ácidos es de tipo hidrofóbica en el CO, reducida tras la ionización de sus grupos donores de H, p.ej. -COOH.



**Figura 18.** Valores predichos en función de los valores de *endpoint* experimentales para los modelos **a)** AreAc\_3, **b)** AreBo\_4, **c)** AreNo\_6 y **d)** AreTo\_o6.

Por otro lado, la adsorción de plaguicidas básicos (figura 18 b), ecuación 32) parece ser hidrofóbica, debido a la presencia de los descriptores  $Ads_{hidrof}$  y JGI1 (topológico) con coeficientes positivos, mientras que un descriptor molecular eletrotológico (EstateVSA6) es inversamente proporcional a  $\log K_f$ . Sin embargo, la disminución de la adsorción con el aumento de %CO parece indicar una interacción

plaguicida-CO no lineal. La mayoría de los plaguicidas básicos en la base de datos son heterociclos aromáticos, por lo que podrían existir interacciones catión- $\pi$  o anión- $\pi$  con la superficie cargada de los suelos (figura 5, II) complementarias al mecanismo hidrofóbico, que no son representadas por los descriptores propuestos y que expliquen esta información aparentemente contradictoria entre  $Ads_{hidrof}$  y %CO.

La adsorción de plaguicidas no ionizables (figura 18 c), ecuación 33) podría presentar diferentes mecanismos, siendo más relevante el hidrofóbico aromático (figura 5, I y II), justificado por la presencia de descriptores del CO del suelo ( $\log(1/f_{CO})$ ) y del número de anillos del plaguicida ( $nTRing$ ) que favorecen la adsorción. De forma complementaria, si la interacción fuera aromática, debería ser sensible a la distribución espacial de la molécula alrededor de los sitios de adsorción, debido a la estructura rígida planar de los anillos y la presencia de grupos funcionales que puedan generar impedimento estérico al anillo. Esta posibilidad podría ser explicada por los descriptores topológicos (JGI1) y funciones de distribución radial (RDF65e y RDF60m), relacionadas con la distribución de los átomos del plaguicida en el espacio, y que desfavorecen la adsorción (coeficiente negativo).

Por último, la adsorción de plaguicidas con diferente naturaleza ácido-base en suelos con carga variable (figura 18 d), ecuación 34) es de tipo hidrofóbica, con los descriptores  $Ads_{hidrof}$  y  $\log 1/f_{CO}$  favoreciendo la adsorción, regulada por factores estéricos tales como la densidad y distribución de los átomos del plaguicida ( $Wnu1.unity$ ), información estructural (SIC1) y la distribución espacial de los volúmenes

de van der Waals de cada átomo dentro de la molécula (GATSv5), todos desfavoreciendo la adsorción. Además, aparece el descriptor  $Ads_{SCV}$ , aunque su impacto sobre el proceso de adsorción no es claro (coeficiente con error del 100%). Esto puede deberse al descriptor, que incluye información conjunta de  $\%Fe_{OX}$  y  $\%Al_{OX}$  cuando (i) no tienen por qué aportar a la adsorción en forma equivalente, y (ii) podrían existir otros descriptores de la carga variable basados en otros metales, p.ej. Mn, o en otros extractantes, p.ej.  $\%Al_{PYRO}$ . También puede ser que el descriptor esté aportando información estérica, donde a mayor valor de  $Ads_{SCV}$  aumenten las interacciones MO-óxidos, favoreciendo el mecanismo hidrofóbico (figura 5, I), pero reduciendo la accesibilidad a los sitios de adsorción.

En todos los casos analizados (ecuaciones 31-34), la interpretación mecanística y la contextualización de las bases de datos no se pueden precisar, ya que la mayoría de los suelos presentan un origen desconocido, de modo que es imposible identificar fuentes de variación ambiental, p. ej. presencia de contaminación previa al estudio en *batch*, uso del suelo.

# CAPÍTULO IV: REPRESENTATIVIDAD AMBIENTAL DE MODELOS QSAR PARA PREDECIR ADSORCIÓN DE PLAGUICIDAS EN SUELOS.

## 4.1. Análisis de las condiciones metodológicas en la creación de bases de datos.

Es importante que todos los valores de *endpoint* sean medidos en condiciones comparables, considerando variables ambientales (p. ej. temperatura) y del diseño experimental (p. ej. fuerza iónica) (Dearden et al., 2009). Para minimizar la variabilidad no explicada por el modelo proveniente de aspectos metodológicos, esta debe (i) incorporarse dentro de los descriptores (p. ej. si cambia el pH entre sistemas, puede aplicarse la corrección  $f_{neu}$  (ecuación 15, tabla 4) para corregir su impacto en la adsorción), o (ii) reducirse creando bases de datos comparables (p. ej. con mediciones al mismo pH, temperatura, fuerza iónica, relación suelo/solución, etc.). El dominio de aplicación y la interpretación mecanística dependerán del enfoque usado en la creación de las bases de datos y la naturaleza de los descriptores.

Otra fuente de variabilidad experimental es el uso de diferentes protocolos para cuantificar el proceso de adsorción. Por ejemplo, algunas bases de datos usadas para crear modelos QSAR contienen datos provenientes de estudios en *batch* y en

columnas, con equilibrio químico validado o asumido y con o sin aplicación de pre-equilibrio (Neira-Albornoz, 2017).

Considerando los hallazgos de los capítulos previos, se debe registrar información sobre la validación estadística de los valores de *endpoint* utilizados en las bases de datos (p. ej. número de concentraciones iniciales, desviación estándar,  $R^2$ ) y sus condiciones metodológicas (p. ej. método usado, relación suelo/solución, temperatura, intervalo de concentraciones iniciales, condición de equilibrio químico). Esto permite decidir sobre la calidad de los datos experimentales y de la predicción del modelo QSAR. En este sentido, el error de un modelo QSAR no puede ser inferior al error experimental (Dearden et al., 2009). Sin embargo, la mayoría de valores de *endpoint* es informado sin error, lo que hace imposible interpretar el error estándar de los modelos QSAR generados en esta tesis.

De forma adicional, se debe entregar información sobre el plaguicida (p. ej. nombre, actividad ácido-base, pKa), el suelo (p. ej. clasificación, propiedades fisicoquímicas, uso de suelo, grado de contaminación) y las condiciones experimentales del sistema plaguicida-suelo estudiado (p. ej. condiciones iniciales del suelo, tipo de muestra, pH del *batch*). Esto facilita la definición del dominio de aplicación y la interpretación mecanística.

Finalmente, se debe entregar información del sitio de muestreo (p. ej. localización geográfica, características de la zona), lo que ayuda a extrapolar los resultados a escenarios de aplicación socioambiental similares.

Las propiedades fisicoquímicas informadas dependen del mecanismo de adsorción esperado en función del sistema plaguicida-suelo y del nivel tecnológico del equipo de investigación, y deben informarse con su método de cuantificación, unidades y desviación estándar, evitando el uso de diferentes metodologías para una misma propiedad dentro del mismo modelo QSAR (ecuación 23, figura 13).

Estas condiciones deberían ser consensuadas con quienes toman las decisiones ambientales si se utilizan modelos QSAR con propósitos regulatorios, de modo que la generación de líneas base aporte nuevos valores de *endpoint* a los modelos QSAR y los estudios de impacto ambiental sigan protocolos basados en el diseño experimental del *endpoint* y los descriptores empíricos sin reducir significativamente la representatividad de las condiciones reales.

#### **4.2. Análisis de la propuesta y selección de descriptores.**

Idealmente, los descriptores deben tener sentido termodinámico y estar vinculados con el mecanismo de adsorción. Sin embargo, incluso así podrían no representar la variabilidad del *endpoint* si este no está directamente relacionado con

el proceso que representa, como ocurre con  $\log K_f$ . La interacción plaguicida-suelo está relacionada con los moles de plaguicida adsorbidos en sitios de adsorción del suelo, dependientes del área superficial disponible. Sin embargo, muchos autores informan la concentración de plaguicida adsorbido en masa de plaguicida por masa de suelo con la intención de simplificar el cálculo (sección 2.3.1), aumentando la distancia causal entre el *endpoint* y el mecanismo de adsorción. Esto se evidencia en la ecuación 11 y explica por qué el *endpoint* tiene unidades cuando debería ser adimensional (como  $\log K_{ads}$ ).

La forma de corregir este problema es (i) relacionando los valores de  $K_f$  en los estudios de adsorción de plaguicidas en suelos con  $K_{ads}$ , o (ii) incorporando descriptores que permitan la corrección del *endpoint* dentro de los modelos QSAR.

La aproximación utilizada por cada investigador para dar sentido termodinámico a sus datos también afecta a la selección de las variables experimentales. Por ejemplo, si se comparan isotermas de adsorción utilizando el mismo intervalo de concentraciones iniciales (i) en mg/L, (ii) en mol/L, o (iii) normalizando por la solubilidad del plaguicida, los resultados y su interpretación no serán equivalentes, y este problema se arrastrará a los modelos QSAR que utilicen dichos valores para predecir la adsorción de plaguicidas en suelos.

De acuerdo con los hallazgos de los capítulos anteriores, los valores de *endpoint* dependen de la interacción plaguicida-suelo, factores estéricos, el entorno químico y la metodología de cuantificación del proceso de adsorción. Por lo tanto, se sugiere generar descriptores en función de los aspectos mencionados, validados según su distancia causal (tabla 2).

Por ejemplo, Huuskonen (2003) propone el descriptor dicotómico  $I_{acid}$  para la adsorción hidrofóbica, tal que  $I_{acid} = 1$  para moléculas ácidas e  $I_{acid} = 0$  para moléculas neutras y básicas. Sin embargo, el pH de la solución suelo controla la especiación del plaguicida ( $f_{neu}$ , ecuación 15, tabla 4) y repercute en el mecanismo de adsorción hidrofóbica en conjunto con propiedades moleculares del plaguicida y fisicoquímicas del suelo (ecuación 15), lo que tiene más sentido causal y poder explicativo frente a diferentes grados de ionización y composición del plaguicida y del suelo.

Los descriptores basados en el contexto en que ocurre la adsorción ayudan a evaluar la probabilidad de ocurrencia de ciertas interacciones plaguicida-suelo, guiando la selección de los adsorbentes  $i$  en la ecuación 11.

Considerando además la composición del suelo y estudios complementarios sobre la interacción MO-mineral y MO-óxidos, se puede corregir el valor de *endpoint* estimando el parámetro  $f_i$  (ecuación 11), mientras que el diseño experimental determinará la

linealidad de la isoterma (p. ej. según el intervalo de concentraciones iniciales y la relación suelo/solución).

Para representar la variabilidad del sistema plaguicida-suelo, los modelos QSAR necesariamente deben incluir descriptores empíricos. De acuerdo con los hallazgos de la sección 2.3.1, deberían privilegiarse aquellas propiedades fisicoquímicas cuantificadas en condiciones representativas del sistema *batch* donde se realiza el estudio de adsorción para obtener el valor de *endpoint*.

En este sentido, deberían evitarse los descriptores complejos que difícilmente se vinculan con mecanismos de adsorción, limitando la interpretación mecanística (Dearden et al., 2009).

Considerando la aplicación con propósitos regulatorios, los modelos QSAR deben contener descriptores fácilmente cuantificables (p. ej. descriptores moleculares teóricos), representativos (p. ej. descriptores empíricos asociados a las condiciones del sistema plaguicida-suelo durante el estudio) y con la menor distancia causal posible al momento de representar al *endpoint*.

La escala de los descriptores es otro punto de conflicto. El mecanismo de adsorción ocurre a nivel microscópico por interacciones plaguicida-suelo específicas, pero es afectado por condiciones ambientales macroscópicas complejas y

heterogéneas (Tratnyek et al., 2017). Por lo tanto, un modelo podría considerar descriptores en diferentes escalas, cuya variabilidad dependerá de la naturaleza de los datos (p. ej. predicción de  $\log K_f$  en un mismo suelo y diferentes épocas, predicción de  $\log K_f$  en diferentes sistemas plaguicida-suelo muestreados al mismo tiempo).

En este trabajo, el problema se abordó suponiendo que la variabilidad macroscópica está representada por cambios microscópicos (sección 2.2.3), usando la siguiente aproximación:

$$\log K_f(r, t) = c_0 + \sum_{i=1}^n c_i * x_i(r, t) + \varepsilon \quad /Ec. 35$$

Donde se asumió que  $\log K_f$  es representado por una relación lineal entre descriptores  $x_i$  sensibles a la variación espacial y temporal  $(r, t)$  del sitio de muestreo, con error  $\varepsilon$ . Por ejemplo, el descriptor  $\log(1/f_{CO})$  considera el contenido de CO, que varía con la profundidad del suelo y la pendiente  $(r)$  y que puede cambiar en el tiempo según el *turnover* de C en el ecosistema  $(t)$ . Por lo tanto, el efecto de estas variables (profundidad, pendiente, tiempo) está implícito en el valor de  $\log(1/f_{CO})$ .

Lo anterior ofrece una ventaja frente a los descriptores teóricos, como  $nTRing$ , que son independientes del contexto local del sistema plaguicida-suelo y, por lo tanto,

son incapaces de reflejar la variabilidad del sistema en diferentes contextos socioambientales.

Por otro lado, la ecuación 35 permite calcular  $\log K_f$  para un mismo suelo en diferentes posiciones e intervalos de tiempo, p. ej.  $(r_1, t_1)$  con respecto a  $(r_2, t_2)$ , y considerarlos como suelos independientes (matemáticamente poseen diferentes valores de sus descriptores), de manera que la interpretación mecanística con implicancia socioambiental sobre cambios en el uso de suelo, condiciones ambientales, efecto del clima, etc. es externa al modelo, dependiente de los investigadores que analicen la información, pero forma parte del dominio de aplicación.

En este sentido, la selección de descriptores debería considerar la escala del *endpoint* para facilitar la interpretación mecanística (Tratnyek et al., 2017). Por ejemplo, el índice de polaridad es un posible descriptor para la adsorción polar específica (ecuaciones 25 y 26), mientras que el contenido de CO endógeno o exógeno (que puede implicar diferente polaridad entre suelos) es un posible descriptor para la adsorción hidrofóbica inespecífica (ecuaciones 24 y 30).

En general, los descriptores moleculares son específicos y microscópicos, mientras que las propiedades fisicoquímicas del suelo suelen ser macroscópicas y/o generales. Este problema puede compensarse mediante un análisis de su relación causal (tabla 2). Además, se ha propuesto que para sistemas complejos, el uso de

descriptores de diferentes escalas permite balancear fuentes de variabilidad que explican al *endpoint* global (Tratnyek et al., 2017).

En este trabajo, el uso conjunto de descriptores de diferentes escalas aumentó: (i) la especificidad del modelo *QSAR* gracias a los descriptores moleculares, y (ii) la sensibilidad del modelo *QSAR* a las condiciones ambientales gracias a los descriptores del suelo.

#### **4.3. Análisis de la calidad y dominio de aplicación de los modelos *QSAR*.**

Se recomienda que los valores de *endpoint* dentro de una base de datos provengan de sistemas plaguicida-suelo que compartan el mismo mecanismo de adsorción (Dearden et al., 2009). Sin embargo, como se observa en la ecuación 11, la naturaleza del *endpoint* utilizado en modelos *QSAR* para predecir la adsorción de plaguicidas en suelos impide determinar previamente el mecanismo de adsorción.

Una propuesta de este trabajo fue generar diferentes bases de datos considerando sistemas plaguicida-suelo similares según la estructura molecular, clase química o grupos funcionales de los plaguicidas y la composición de los suelos, aunque la diversidad en el diseño experimental y propiedades fisicoquímicas informadas entre artículos fue una limitante para generar modelos *QSAR* científicamente validados.

Para compensar estas limitaciones, se sugiere definir la base de datos y el *endpoint* considerando los objetivos del modelo QSAR. De esta manera se contextualizan los requisitos mínimos de información necesaria para aceptar o validar un valor empírico dentro del modelo.

Por otro lado, la potencial aplicación de los modelos QSAR disminuye en presencia de descriptores colineales que aportan información redundante y afectan a la estabilidad de la regresión lineal (Dearden et al., 2009). Esto se observó en la ecuación 24, cuyos dos descriptores ( $Ads_{hidrof}$  y  $\log(1/f_{COD})$ ) se explicaban mutuamente. Por lo tanto, se recomienda realizar un análisis de colinealidad y/o interpretar la relación causal de los descriptores para reducir sesgos en la interpretación mecanística y mejorar la capacidad predictiva.

En este trabajo se observó una relación entre las variables microscópicas y macroscópicas del sistema (sección 2.2.3) e impacto del suelo en el mecanismo de adsorción (sección 2.2.1). Por lo tanto, se sugiere incluir las escalas de trabajo (p. ej. datos provenientes de un mismo suelo a diferentes profundidades) y los tipos de adsorbente (p. ej. uso de suelo, composición) en el análisis del dominio de aplicación para mejorar la asociación entre aspectos fisicoquímicos y estructurales de los plaguicidas con el mecanismo de adsorción, facilitando la interpretación mecanística.

De forma complementaria, se ha sugerido analizar alertas estructurales que den cuenta de la actividad o inactividad del plaguicida frente a alguna variable de interés (p. ej. grupos funcionales que sean necesarios para que un mecanismo de adsorción ocurra) (NAFTA, 2012). A este análisis pueden sumarse alertas estructurales del suelo, p. ej. composición y naturaleza de la MO. Este tipo de análisis tiene dos objetivos: (i) evaluar posibles alertas estructurales no descritas previamente, obteniendo pistas sobre descriptores relevantes para cada mecanismo de adsorción, y (ii) evaluar la confianza de la predicción del modelo QSAR, donde la presencia/ausencia de alertas estructurales debería calzar con la interpretación mecanística sugerida y la naturaleza de los sistemas plaguicida-suelo dentro de la base de datos (NAFTA, 2012).

Además, se recomienda considerar la diversidad de plaguicidas y de suelos al momento de evaluar la calidad de la base de datos. Si alguna de estas es menos diversa, la variabilidad de los valores de *endpoint* estará fuertemente influenciada por la otra, requiriendo descriptores específicos que podrían no estar disponibles (ecuación 21).

Finalmente, la falta de interpretación mecanística a priori aumenta la probabilidad de que los modelos QSAR presenten falacias lógicas (Dearden et al., 2009). Para reducir este problema, en este trabajo se recomienda evaluar el dominio de aplicación y la interpretación mecanística con mediciones experimentales que prueben sus supuestos y con descriptores alternativos que expliquen el mismo mecanismo. Si los modelos QSAR están bien definidos, entonces deberían predecir

adecuadamente aquellos sistemas plaguicida-suelo dentro del dominio de aplicación y reducir su capacidad predictiva sobre los sistemas fuera de este, mientras que los descriptores alternativos para el mismo mecanismo de adsorción deberían aportar algún grado de predicción o correlacionar con algún descriptor o combinación de descriptores dentro de los modelos *QSAR*.

#### **4.4. Análisis de la relevancia de los modelos *QSAR*.**

La relevancia de modelos *QSAR* para predecir adsorción de plaguicidas en suelos requiere dos condiciones: (i) que el proceso de adsorción sea representativo de la dinámica del plaguicida en el contexto socioambiental de interés, y (ii) que el modelo sea descriptivo del proceso de adsorción en condiciones de campo.

Por lo tanto, la relevancia de los modelos *QSAR* se relaciona con su capacidad predictiva en diferentes contextos ambientales, considerando procesos paralelos a la adsorción (p. ej. lixiviación, degradación) y condiciones de campo (p. ej. uso de formulaciones comerciales) que pudieran afectar a la predicción. En este sentido, el dominio de aplicación debe considerar la representatividad del *endpoint* en el contexto socioambiental de interés.

Lo anterior puede abordarse a través de un set de validación empírica compuesto por valores de *endpoint* de literatura sobre sistemas plaguicida-suelos

dentro del dominio de aplicación del modelo *QSAR*, cuantificados en condiciones de campo (i) internas al dominio de aplicación, p.ej. plaguicidas puros en suelos inundados tales que la relación suelo/solución  $\ll 1$  o (ii) externas al dominio de aplicación, p. ej. con degradación, lixiviación, relación suelo/solución  $> 1$ , competencia entre adsorbatos, etc.

A la fecha, ningún modelo *QSAR* ha incorporado validación empírica (Neira-Albornoz, 2017). Sin embargo, se espera que el modelo pierda precisión a medida que el caso real se aleje de su dominio de aplicación, y dicha pérdida puede atribuirse a variables específicas, que luego pueden incorporarse en futuros modelos *QSAR* o servir como guía para delimitar el dominio de aplicación a contextos ambientales puntuales.

Sobre los procesos paralelos, la mayoría de los estudios detectados en literatura considera relevantes solo la lixiviación y la degradación (sección 1.3). La lixiviación se estudia en columnas de suelo con el objetivo de evaluar escenarios ambientales que minimicen el transporte de plaguicidas (Singh et al., 2014) o favorezcan su transporte vertical (Giori et al., 2014) simulando variabilidad estacional, humedad y pluviometría (Dousset et al., 2010; Latini et al., 2018; Prado et al., 2014).

En general, se obtienen coeficientes de adsorción mayores en *batch* que en columna, pues el *batch* aumenta artificialmente el tiempo de residencia ( $t_{res}$ ) de la

solución enriquecida con plaguicida dentro del suelo, controlando la condición de equilibrio químico (Dousset et al., 2010; Giori et al., 2014; Marín-Benito et al., 2018). Por otro lado, la adsorción se asemeja más entre *batch* y columna cuando se aplican adsorbentes con elevada afinidad por el plaguicida, o se trabaja en columnas cuya longitud y diámetro interno permiten un  $t_{res}$  lo suficientemente elevado como para alcanzar el equilibrio de adsorción (Giori et al., 2014; Marín-Benito et al., 2018; Singh et al., 2014).

La degradación en suelos se estudia de diferentes maneras, dependiendo del tipo de degradación: fotoquímica (dependiente de la superficie expuesta a radiación solar) (Liu et al., 2006), por hidrólisis (dependiente del pH) (Liu et al., 2006; Zhang et al., 2013), o global, evaluada a través de la persistencia (estudios de incubación) o mineralización (degradación total observada en un tiempo cualquiera) (Alletto et al., 2013; Braun et al., 2017). La degradación se expresa en función del tiempo de vida media del plaguicida ( $t_{1/2}$ ).

Considerando ambos procesos, suponiendo que un modelo QSAR es representativo del mecanismo de adsorción de un sistema plaguicida-suelo en condiciones reales, entonces será representativo también de la dinámica ambiental si se cumple que:

$$t_{eq} < t_{res}, \quad t_{eq} < t_{1/2} \quad /Ec.36$$

En este sentido, es importante conocer el tiempo de equilibrio del proceso de adsorción de cada sistema plaguicida-suelo dentro de la base de datos, junto con su metodología de cuantificación, que debe ser representativa de las condiciones reales, para luego contrastarlo con la velocidad de lixiviación y degradación.

Algunas consideraciones mecanísticas y de la escala de trabajo afectan a las relaciones expresadas en la ecuación 36. Por ejemplo,  $t_{res}$  depende de la conductividad hidráulica del suelo y su contenido de humedad, donde la irreversibilidad del proceso de adsorción suele aumentar el coeficiente de adsorción en columna con respecto al *batch*, ya que la disminución de la humedad reduce la desorción del plaguicida (Latini et al., 2018; Pot et al., 2011). Por otro lado,  $t_{1/2}$  aumenta con el contenido de MO endógena y exógena (Li et al., 2018), pero esta tendencia es menos clara cuando la degradación ocurre vía biológica, ya que la MO puede actuar como sustrato aumentando la biomasa microbiana (Ghafoor et al., 2011). En ese caso, Alletto et al. (2013) (Alletto et al., 2013) proponen como indicador de  $t_{1/2}$  a la masa microbiana total dividida por el coeficiente de adsorción en equilibrio químico.

También se han encontrado relaciones complejas entre los procesos competitivos y la escala de trabajo (Shymko y Farenhorst, 2008): (i) la pendiente del suelo suele reducir la adsorción y favorecer la degradación, (ii) la profundidad reduce la adsorción y la degradación debido al menor contenido de MO y masa microbiana, y (iii) la humedad favorece la degradación, con un óptimo de 60 – 85% de la capacidad

de campo del suelo, pero luego se favorece la lixiviación por sobre adsorción y degradación.

Otras propiedades que afectan a la interacción plaguicida-suelo repercuten también en los procesos competitivos, p. ej. el envejecimiento de la MO modifica el pH y la formación de complejos MO-mineral, alterando la hidrólisis y la bioaccesibilidad hacia el plaguicida (Zhang et al., 2013).

Otros procesos importantes para la dinámica ambiental son la volatilización, sobre todo en el uso de fumigantes (Ashworth et al., 2012; Conkle et al., 2016; Duffy et al., 1997), y la absorción por plantas, que depende de la biodisponibilidad del plaguicida (Janaki et al., 2013; Rogers y Stringfellow, 2009), mientras que el uso de suelo puede afectar a las correlaciones y mecanismos de adsorción, con descriptores específicos para cada contexto, p. ej. contenido de agua a capacidad de campo, contenido de P del suelo y tipo de cultivo (Rampoldi et al., 2014).

La complejidad del mecanismo de adsorción y de la relación entre el proceso de adsorción y otros procesos competitivos requiere que el análisis sea específico, caso a caso. Además, hay fenómenos naturales macroscópicos impredecibles e incontrolables, p. ej. clima.

Frente a este problema, en literatura se han reportado modelos *QSAR* creados con dos propósitos generales (Fujita y Winkler, 2016): (i) explicar un proceso utilizando bases de datos homogéneas con mecanismos específicos, o (ii) predecir propiedades de interés utilizando bases de datos heterogéneas, sin un mecanismo identificable.

Considerando lo anterior, en este trabajo se sugiere crear dos tipos de modelos *QSAR*, con enfoque mecanístico y aplicado, capaces de retroalimentarse. Los modelos *QSAR* con enfoque mecanístico permiten extraer información específica sobre la interacción plaguicida-suelo (sección 3.4), que pueda resultar de utilidad en aplicaciones futuras. Los modelos *QSAR* con enfoque aplicado permiten hacer predicciones sobre sistemas plaguicida-suelo con relevancia socioambiental (sección 3.5), independiente de su capacidad explicativa.

Cada tipo de modelo *QSAR* podría incorporar condiciones particulares en sus bases de datos, p. ej. para un enfoque aplicado conviene escoger valores de *endpoint* cuantificados en *batch* con relaciones suelo/solución representativas de las condiciones naturales (Limousin et al., 2007), mientras que un enfoque mecanístico podría incluir predicciones sobre el parámetro  $n$  que complementen la interpretación del mecanismo de adsorción (Huang y Weber, 1997).

El contraste entre la validación empírica y las condiciones definidas para la generación de ambos modelos permitiría complementar su información, identificando

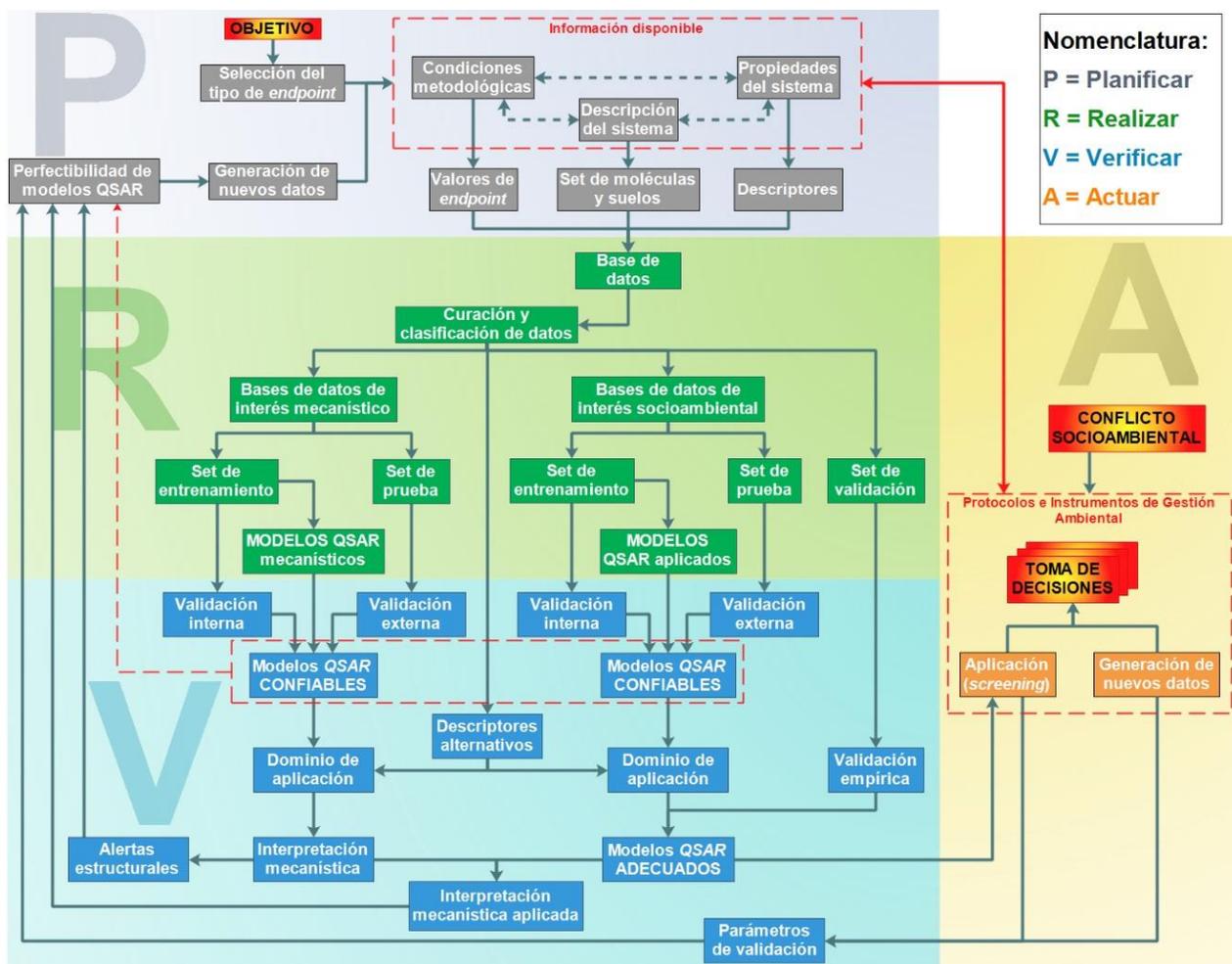
posibles mecanismos de adsorción y descriptores relevantes en contextos aplicados, y el impacto de variables metodológicas para la obtención del *endpoint* en los mecanismos de adsorción.

#### **4.5. Análisis de la creación de modelos QSAR contextualizados por necesidades científicas y socioambientales.**

La figura 19 presenta un esquema con el procedimiento para la creación de modelos QSAR para predecir adsorción de plaguicidas en suelos basado en la metodología reportada en literatura (figura 11) y las modificaciones propuestas en este trabajo.

Considerando la figura 19, un modelo QSAR comienza en la fase de planificación (P), donde se decide el objetivo relacionado con el modelo, sea generación de conocimiento o alguna aplicación, o en la fase de acción (A), complementando la toma de decisiones debido a algún conflicto socioambiental.

Para generar modelos QSAR desde la fase de planificación, se requiere definir previamente el tipo de *endpoint* ambiental de interés de acuerdo con el contexto de interés (p. ej.  $\log K_f$ ,  $\log K_{oc}$ ) y luego revisar la información disponible, considerando condiciones metodológicas, descripción de los sistemas plaguicida-suelo estudiados en literatura y propiedades moleculares y fisicoquímicas representativas del sistema.



**Figura 19.** Procedimiento para la creación y validación científica de modelos QSAR modificado según los hallazgos de este trabajo.

Estos temas deben analizarse en conjunto, considerando la relación causal entre metodología, sistema estudiado y propiedades asociadas.

Esta información produce las bases de datos, que son divididas en dos tipos (mecanísticas y aplicadas) y clasificadas en sets de entrenamiento y prueba para la generación de modelos QSAR durante la fase de realización (R). Además, los datos cuantificados en condiciones reales representativas del objetivo (p. ej. usando

formulaciones comerciales o mezclas de plaguicidas en el caso de un objetivo agrícola) se incorporan en un set de validación.

La fase de validación (V) incluye la validación interna y externa de los modelos QSAR, generando modelos QSAR confiables (que aprobaron sus parámetros de calidad estadística) o análisis de posibles razones de las fallas (p. ej. baja predicción relacionada a los descriptores usados) para la perfectibilidad de futuros modelos QSAR.

Los modelos QSAR con enfoque mecanístico y aplicado poseen dominios de aplicación relacionados con el tipo y contexto de los sistemas plaguicida-suelo presentes en el set de entrenamiento, contrastados con descriptores alternativos equivalentes, similares o diferentes de los mecanismos y aplicaciones probables de cada modelo QSAR.

Luego, solo los modelos QSAR con enfoque mecanístico presentan una interpretación mecanística, mientras que los modelos QSAR aplicados requieren una validación empírica para evaluar si son adecuados en los contextos socioambientales de interés. De ambos análisis, surge la interpretación mecanística aplicada, donde se proponen interpretaciones mecanísticas para los modelos QSAR aplicados en función de la similitud entre sus sets de entrenamiento y los de modelos mecanísticos, considerando variables ambientales como posibles fuentes de error, cuya variabilidad

no explicada es incorporada en la perfectibilidad de los modelos QSAR (p. ej. proponiendo descriptores específicos de cada uso de suelo).

Finalmente, los modelos QSAR adecuados son usados en la toma de decisiones como método de *screening*, agilizando la toma de muestras, análisis e interpretación de resultados durante la fase de acción. El contraste entre las predicciones y los valores de *endpoint* cuantificados experimentalmente permite evaluar los parámetros de validación del modelo (verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos y falsos negativos) en función de clasificaciones dicotómicas (p. ej. dinámica ambiental riesgosa versus no riesgosa) y/o definiendo un valor umbral de adsorción de no efecto sobre la biota y el ambiente, donde los aciertos y fallas del modelo son analizados para la perfectibilidad de futuros modelos QSAR.

La figura 19 considera la vinculación entre científicos y quienes toman las decisiones, donde los protocolos e instrumentos de gestión ambiental están condicionados por la información disponible para la generación de modelos QSAR, y viceversa, en un proceso cíclico basado en el ciclo de mejora continua o PDCA (“*Plan-Do-Check-Act*”, (Neira-Albornoz, 2017)), donde las fases de planificación, realización, validación y acción se producen de forma iterativa para mejorar la capacidad predictiva, el dominio de aplicación, la interpretación mecanística, los escenarios de aplicación y la vinculación ciencia-política de los modelos QSAR en diferentes contextos científicos y socioambientales.

Lo anterior facilita la transferibilidad de los modelos *QSAR* a través de su reproducibilidad estadística, teórica y empírica (NAFTA, 2012; OECD, 2014), cuyos fallos o deficiencias pueden ser corregidos a partir del análisis iterativo. Esta estrategia iterativa se ha propuesto para casos complejos donde (Simões et al., 2018): (i) un *endpoint* es cuantificado utilizando diferentes condiciones experimentales (p. ej. *batch* versus *column*, con o sin condición de equilibrio químico, usando electrolitos soporte variados), (ii) diferentes *endpoints* que representan el mismo proceso pueden agruparse en un solo modelo mediante alguna conversión que los relacione (p. ej.  $\log K_{oc}$  es convertible en  $\log K_f$  usando el contenido de CO), (iii) los sistemas plaguicida-suelo comparten el mismo mecanismo de adsorción, propiedades fisicoquímicas o supuestos (p. ej. solo adsorción hidrofóbica, todos son suelos agrícolas, en todos se informa el contenido de CO), y/o (iii) existen diferentes representaciones de un mismo proceso o propiedad, vinculadas mediante alguna relación causal (p. ej. adsorción hidrofóbica y lipofilia).

## CONCLUSIONES

La adsorción de plaguicidas orgánicos en suelos es predicha por medio de modelos *QSAR* que consideran descriptores moleculares y propiedades fisicoquímicas del suelo. Sin embargo, falta información en el cuerpo de conocimiento para identificar entre SCP y SCV y crear modelos *QSAR* adecuados.

La información disponible en literatura incluye enfoques mecanístico y aplicado, objetivos particulares y diversos diseños experimentales, demostrando la complejidad de los estudios de adsorción. Se propuso una métrica centrada en aspectos científicos y socioambientales para evaluar la calidad y aplicación de estudios de literatura, comparar entre estudios y contribuir a la homogenización y reproducibilidad del conocimiento y sus aplicaciones en la toma de decisiones.

Los mecanismos de adsorción detectados en literatura se complementaron con aspectos estéricos, metodológicos y ambientales, derivando en ecuaciones y propuestas de descriptores y tratamiento de datos experimentales útiles para la creación de modelos *QSAR* y su interpretación mecanística, demostrando explícitamente la complejidad del *endpoint*, su sentido termodinámico y su aplicación.

Se analizaron 24 modelos QSAR representativos para adsorbentes orgánicos, suelos agrícolas y suelos en condiciones de campo. La calidad estadística disminuyó con las diferencias metodológicas al cuantificar e informar valores de *endpoint* y descriptores del suelo entre estudios. En todos los casos la adsorción fue hidrofóbica, afectada por la polaridad de la MO y la carga variable del adsorbente, pero la falta de información comparativa entre estudios (p.ej. efecto estérico, escala de trabajo) impidió profundizar en el mecanismo de adsorción y el dominio de aplicación. Además, la clasificación de las bases de datos en modelos mecanísticos y aplicados, junto con la inclusión de aspectos metodológicos y ambientales en la interpretación de los modelos, facilitó la interpretación mecanística y la detección de potenciales sesgos.

Finalmente, se recomienda considerar la homogenización entre diseños experimentales, comparación entre artículos y reconocimiento de fuentes de variación de los valores de *endpoint* asociadas al suelo, metodología y factores ambientales en la generación de modelos QSAR con relevancia socioambiental. En este sentido, se propusieron correcciones y nuevos pasos para la generación de modelos QSAR adecuados, considerando modelos centrados en la predicción (aplicados) o en la interpretación (mecanísticos), complementarios entre sí, y la mejora continua de los modelos QSAR (ciclo PDCA) con propósitos regulatorios, vinculando ciencia con política y dominio de aplicación con toma de decisiones.

## ANEXOS

Los anexos 1 – 12 se encuentran disponibles en la página web <https://figshare.com/s/140bc0165e16a536142f>.

## BIBLIOGRAFÍA

Agbaogun, B.K., Fischer, K., 2020. Adsorption of phenylurea herbicides by tropical soils. *Environmental monitoring and assessment* 192, 212.

Ahmad, M., Rajapaksha, A.U., Lim, J.E., Zhang, M., Bolan, N., Mohan, D., Vithanage, M., Lee, S.S., Ok, Y.S., 2014. Biochar as a sorbent for contaminant management in soil and water: A review. *Chemosphere* 99, 19-33.

Ahmad, R., Nelson, P.N., Kookana, R.S., 2006. The molecular composition of soil organic matter as determined by <sup>13</sup>C NMR and elemental analyses and correlation with pesticide sorption. *European Journal of Soil Science* 57, 883-893.

Aït Hammi, K., Nieto-Latorre, E., Ureña-Amate, M.D., Socías-Viciano, M.M., Miloudi, H., Debbagh-Boutarbouch, N., 2019. Effect of Peat Addition on Sorption and Leaching of Triazole Fungicides in Oran Soils. *Journal of Chemistry* 2019, 9019817.

Alfonso, L.-F., Germán, G.V., María del Carmen, P.C., Hossein, G., 2017a. Adsorption of organophosphorus pesticides in tropical soils: The case of karst landscape of northwestern Yucatan. *Chemosphere* 166, 292-299.

Alfonso, L.F., German, G.V., Maria Del Carmen, P.C., Hossein, G., 2017b. Adsorption of organophosphorus pesticides in tropical soils: The case of karst landscape of northwestern Yucatan. *Chemosphere* 166, 292-299.

ALISTER, C., ARAYA, M., CORDOVA, A., SAAVEDRA, J., KOGAN, M., 2020. Humic Substances and their Relation to Pesticide Sorption in Eight Volcanic Soils. *Planta Daninha* 38.

Alletto, L., Benoit, P., Bolognisi, B., Couffignal, M., Bergheaud, V., Dumny, V., Longueval, C., Barriuso, E., 2013. Sorption and mineralisation of S-metolachlor in soils from fields cultivated with different conservation tillage systems. *Soil and Tillage Research* 128, 97-103.

Andersen, F., Rocca, E., 2020. Underdetermination and evidence-based policy. *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 84, 101335.

Aquino, A.J.A., Tunega, D., Schaumann, G.E., Haberhauer, G., Gerzabek, M.H., Lischka, H., 2011. The functionality of cation bridges for binding polar groups in soil aggregates. *International Journal of Quantum Chemistry* 111, 1531-1542.

Arksey, H., O'Malley, L., 2005. Scoping studies: towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology* 8, 19-32.

Ashworth, D.J., Yates, S.R., Luo, L., Xuan, R., 2012. Phase partitioning, retention kinetics, and leaching of fumigant methyl iodide in agricultural soils. *The Science of the total environment* 432, 122-127.

Atasoy, A.D., Mermut, A.R., Kumbur, H., Ince, F., Arslan, H., Avci, E.D., 2009. Sorption of alpha and beta hydrophobic endosulfan in a Vertisol from southeast region of Turkey. *Chemosphere* 74, 1450-1456.

Azejjel, H., del Hoyo, C., Draoui, K., Rodríguez-Cruz, M.S., Sánchez-Martín, M.J., 2009. Natural and modified clays from Morocco as sorbents of ionizable herbicides in aqueous medium. *Desalination* 249, 1151-1158.

Baskaran, S., Bolan, N.S., Rahman, A., Tillman, R.W., 1996a. Non-Equilibrium Sorption during the Movement of Pesticides in Soils. *Pesticide Science* 46, 333-343.

Baskaran, S., Bolan, N.S., Rahman, A., Tillman, R.W., 1996b. Pesticide sorption by allophanic and non-allophanic soils of New Zealand. *New Zealand Journal of Agricultural Research* 39, 297-310.

Beesley, L., Moreno-Jiménez, E., Gomez-Eyles, J.L., Harris, E., Robinson, B., Sizmur, T., 2011. A review of biochars' potential role in the remediation, revegetation and restoration of contaminated soils. *Environmental pollution* 159, 3269-3282.

Berkman, N.D., Lohr, K.N., Ansari, M.T., Balk, E.M., Kane, R., McDonagh, M., Morton, S.C., Viswanathan, M., Bass, E.B., Butler, M., Gartlehner, G., Hartling, L., McPheeters, M., Morgan, L.C., Reston, J., Sista, P., Whitlock, E., Chang, S., 2015. Grading the strength of a body of evidence when assessing health care interventions: an EPC update. *Journal of Clinical Epidemiology* 68, 1312-1324.

Bi, E., Schmidt, T.C., Haderlein, S.B., 2006. Sorption of Heterocyclic Organic Compounds to Reference Soils: Column Studies for Process Identification. *Environmental science & technology* 40, 5962-5970.

Biggar, J.W., Cheung, M.W., 1973. Adsorption of Picloram (4-Amino-3,5,6-Trichloropicolinic Acid) on Panoche, Ephrata, and Palouse Soils: A Thermodynamic Approach to the Adsorption Mechanism. *Soil Science Society of America Journal* 37, 863-868.

Bintein, S., Devillers, J., 1994. QSAR for organic chemical sorption in soils and sediments. *Chemosphere* 28, 1171-1188.

Bošković, N., Brandstätter-Scherr, K., Sedláček, P., Bílková, Z., Bielská, L., Hofman, J., 2020. Adsorption of epoxiconazole and tebuconazole in twenty different agricultural soils in relation to their properties. *Chemosphere* 261, 127637.

- Braun, K.E., Luks, A.K., Schmidt, B., 2017. Fate of the (14)C-labeled herbicide prosulfocarb in a soil and in a sediment-water system. *Journal of environmental science and health. Part. B, Pesticides, food contaminants, and agricultural wastes* 52, 122-130.
- Briceno, G., Demanet, R., de la Luz Mora, M., Palma, G., 2008. Effect of liquid cow manure on andisol properties and atrazine adsorption. *Journal of environmental quality* 37, 1519-1526.
- Broznić, D., Marinić, J., Tota, M., Jurešić, G.Č., Petković, O., Milin, Č., 2012. Hysteretic Behavior of Imidacloprid Sorption-Desorption in Soils of Croatian Coastal Regions. *Soil and Sediment Contamination: An International Journal* 21, 850-871.
- Broznic, D., Milin, C., 2012. Effects of temperature on sorption-desorption processes of imidacloprid in soils of Croatian coastal regions. *Journal of environmental science and health. Part. B, Pesticides, food contaminants, and agricultural wastes* 47, 779-794.
- Buerge, I.J., Pavlova, P., Hanke, I., Bächli, A., Poiger, T., 2020. Degradation and sorption of the herbicides 2,4-D and quizalofop-P-ethyl and their metabolites in soils from railway tracks. *Environmental Sciences Europe* 32, 150.
- Caceres-Jensen, L., Neira-Albornoz, A., Escudey, M., 2019. Herbicides Mechanisms Involved in the Sorption Kinetic of Ionisable and Non Ionisable Herbicides: Impact of Physical/Chemical Properties of Soils and Experimental Conditions, in: Rahman, R.O.A. (Ed.), *Kinetic Modeling for Environmental Systems*, IntechOpen.
- Caceres-Jensen, L., Rodriguez-Becerra, J., Escudey, M., 2018. Impact of Physical/Chemical Properties of Volcanic Ash-Derived Soils on Mechanisms Involved during Sorption of Ionisable and Non-Ionisable Herbicides, in: IntechOpen (Ed.), *Advanced Sorption Process Applications*.
- Caceres-Jensen, L., Rodriguez-Becerra, J., Escudey, M., Joo-Nagata, J., Villagra, C.A., Dominguez-Vera, V., Neira-Albornoz, A., Cornejo-Huentemilla, M., 2020. Nicosulfuron sorption kinetics and sorption/desorption on volcanic ash-derived soils: Proposal of sorption and transport mechanisms. *Journal of hazardous materials* 385, 121576.
- Cáceres-Jensen, L., Rodríguez-Becerra, J., Garrido, C., Escudey, M., Barrientos, L., Parra-Rivero, J., Domínguez-Vera, V., Loch-Arellano, B., 2021. Study of Sorption Kinetics and Sorption–Desorption Models to Assess the Transport Mechanisms of 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid on Volcanic Soils. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 18.

Caceres, L., Fuentes, R., Escudey, M., Fuentes, E., Baez, M.E., 2010. Metsulfuron-methyl sorption/desorption behavior on volcanic ash-derived soils. effect of phosphate and pH. *Journal of agricultural and food chemistry* 58, 6864-6869.

Calvet, R., 1989. Adsorption of organic chemicals in soils. *Environmental Health Perspectives* 83, 145-177.

Celis, R., Hermosín, M.C., Cox, L., Cornejo, J., 1999a. Sorption of 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid by Model Particles Simulating Naturally Occurring Soil Colloids. *Environmental science & technology* 33, 1200-1206.

Celis, R., Koskinen, W.C., Hermosin, M.C., Cornejo, J., 1999b. Sorption and Desorption of Triadimefon by Soils and Model Soil Colloids. *Journal of agricultural and food chemistry* 47, 776-781.

Computational Biology & Drug Design Group, School of Pharmaceutical Sciences, C.S.U., 2020. ChemDes [en línea] <<http://www.scbdd.com/chemdes/>> [consulta: 11 noviembre 2020].

Conkle, J.L., Cabrera, J.A., Thomas, J.E., Wang, D., Gan, J., 2016. Effects of CO<sub>2</sub> dissolution on phase distribution and degradation of dimethyl disulfide in soils under grape production. *Pest management science* 72, 349-353.

Coquet, Y., 2003. Variation of pesticide sorption isotherm in soil at the catchment scale. *Pest management science* 59, 69-78.

Cox, L., Hermosín, M.C., Celis, R., Cornejo, J., 1997. Sorption of two polar herbicides in soils and soil clays suspensions. *Water research* 31, 1309-1316.

Cronin, M.T.D., Jaworska, J.S., Walker, J.D., Comber, M.H.I., Watts, C.D., Worth, A.P., 2003. Use of QSARs in international decision-making frameworks to predict health effects of chemical substances. *Environmental health perspectives* 111, 1391-1401.

Cruz-Guzmán, M., Celis, R., Hermosín, M.C., Koskinen, W.C., Cornejo, J., 2005. Adsorption of Pesticides from Water by Functionalized Organobentonites. *Journal of agricultural and food chemistry* 53, 7502-7511.

Cui, X., Gan, J., 2013. Comparing sorption behavior of pyrethroids between formulated and natural sediments. *Environmental toxicology and chemistry* 32, 1033-1039.

Chagas, P.S.F.d., Souza, M.d.F., Dombroski, J.L.D., Junior, R.S.d.O., Nunes, G.H.d.S., Pereira, G.A.M., Silva, T.S., Passos, A.B.R.d.J., Santos, J.B.d., Silva, D.V., 2019. Multivariate analysis reveals significant diuron-related changes in the soil composition of different Brazilian regions. *Scientific Reports* 9, 7900.

Chen, W., Laabs, V., Kookana, R.S., Koskinen, W.C., 2014. Coupled Sorption and Degradation Kinetics and Non-First Order Behavior, Non-First Order Degradation and

Time-Dependent Sorption of Organic Chemicals in Soil. American Chemical Society, pp. 5-37.

Chifotides, H.T., Dunbar, K.R., 2013. Anion- $\pi$  Interactions in Supramolecular Architectures. *Accounts of chemical research* 46, 894-906.

Chirukuri, R., Atmakuru, R., 2015. Sorption characteristics and persistence of herbicide bispyribac sodium in different global soils. *Chemosphere* 138, 932-939.

Chitolina, G., Mendes, K., Almeida, C., Gimenes Alonso, F., Junqueira, L., Tornisielo, V., 2020. Influence of Soil Depth on Sorption and Desorption Processes of Hexazinone. *Planta Daninha* 38.

Dankyi, E., Gordon, C., Carboo, D., Apalangya, V.A., Fomsgaard, I.S., 2018. Sorption and degradation of neonicotinoid insecticides in tropical soils. *Journal of environmental science and health. Part. B, Pesticides, food contaminants, and agricultural wastes* 53, 587-594.

Das, A., Jaswal, V., Yogalakshmi, K.N., 2020. Degradation of chlorpyrifos in soil using laccase immobilized iron oxide nanoparticles and their competent role in deterring the mobility of chlorpyrifos. *Chemosphere* 246, 125676.

Datt, A., Fields, D., Larsen, S.C., 2012. An Experimental and Computational Study of the Loading and Release of Aspirin from Zeolite HY. *The Journal of Physical Chemistry C* 116, 21382-21390.

de Lima, J., Aquino, R., Magalhães, C., Gonçalves, R., Nóbrega, J., de Mello, C., 2020. Lime and phosphate effects on atrazine sorption, leaching and runoff in soil. *Ciência e Agrotecnologia* 44.

Dearden, J.C., Cronin, M.T.D., Kaiser, K.L.E., 2009. How not to develop a quantitative structure-activity or structure-property relationship (QSAR/QSPR). *SAR and QSAR in Environmental Research* 20, 241-266.

Delle Site, A., 2001. Factors Affecting Sorption of Organic Compounds in Natural Sorbent/Water Systems and Sorption Coefficients for Selected Pollutants. A Review. *Journal of Physical and Chemical Reference Data* 30, 187-439.

Deng, H., Feng, D., He, J.-x., Li, F.-z., Yu, H.-m., Ge, C.-j., 2017. Influence of biochar amendments to soil on the mobility of atrazine using sorption-desorption and soil thin-layer chromatography. *Ecological Engineering* 99, 381-390.

Dollinger, J., Dagès, C., Voltz, M., 2015. Glyphosate sorption to soils and sediments predicted by pedotransfer functions. *Environmental Chemistry Letters* 13, 293-307.

- Dollinger, J., Schacht, V.J., Gaus, C., Grant, S., 2018. Effect of surfactant application practices on the vertical transport potential of hydrophobic pesticides in agrosystems. *Chemosphere* 209, 78-87.
- Dousset, S., Thevenot, M., Schrack, D., Gouy, V., Carluer, N., 2010. Effect of grass cover on water and pesticide transport through undisturbed soil columns, comparison with field study (Morcille watershed, Beaujolais). *Environmental pollution* 158, 2446-2453.
- Duffy, C.C., McCallister, D.L., Renken, R.R., 1997. Carbon tetrachloride retention by modern and buried soil A horizons. *Journal of environmental quality (USA)* 26, 1123-1127.
- Duwig, C., Müller, K., Vogeler, I., 2006. 2,4-D Movement in Allophanic Soils from Two Contrasting Climatic Regions. *Communications in Soil Science and Plant Analysis* 37, 2841-2855.
- FAO-UNEP, 2021. Global assessment of soil pollution – Summary for policy makers, Rome, Italy.
- Filipe, O.M., Vidal, M.M., Scherer, H.W., Schneider, R.J., Duarte, A.C., Esteves, V.I., Santos, E.B., 2010. Effect of long term organic amendments on adsorption-desorption of thiram onto a luvisol soil derived from loess. *Chemosphere* 80, 293-300.
- Flessner, M.L., Wehtje, G.R., McElroy, J.S., Howe, J.A., 2015. Methiozolin sorption and mobility in sand-based root zones. *Pest management science* 71, 1133-1140.
- Fourches, D., Muratov, E., Tropsha, A., 2010. Trust, But Verify: On the Importance of Chemical Structure Curation in Cheminformatics and QSAR Modeling Research. *Journal of Chemical Information and Modeling* 50, 1189-1204.
- Franco, A., Trapp, S., 2008. Estimation of the soil–water partition coefficient normalized to organic carbon for ionizable organic chemicals. *Environmental toxicology and chemistry* 27, 1995-2004.
- Frankki, S., Skyllberg, U., 2006. Chlorophenol binding to dissolved and particulate soil organic matter determined in controlled equilibrium systems. *European Journal of Soil Science* 57, 655-664.
- Fujita, T., Winkler, D.A., 2016. Understanding the Roles of the “Two QSARs”. *Journal of Chemical Information and Modeling* 56, 269-274.
- Gámiz, B., Hermosín, M.C., Celis, R., 2018. Appraising factors governing sorption and dissipation of the monoterpene carvone in agricultural soils. *Geoderma* 321, 61-68.

Gannon, T.W., Hixson, A.C., Weber, J.B., Shi, W., Yelverton, F.H., Ruffy, T.W., 2013. Sorption of Simazine and S-Metolachlor to Soils from a Chronosequence of Turfgrass Systems. *Weed Science* 61, 508-514.

García-Delgado, C., Marín-Benito, J.M., Sánchez-Martín, M.J., Rodríguez-Cruz, M.S., 2020. Organic carbon nature determines the capacity of organic amendments to adsorb pesticides in soil. *Journal of hazardous materials* 390, 122162.

Geissen, V., Mol, H., Klumpp, E., Umlauf, G., Nadal, M., van der Ploeg, M., van de Zee, S.E.A.T.M., Ritsema, C.J., 2015. Emerging pollutants in the environment: A challenge for water resource management. *International Soil and Water Conservation Research* 3, 57-65.

Gennari, M., Negre, M., Vindrola, D., 1998. Adsorption of the herbicides imazapyr, emazethapyr and imazaquin on soils and humic acids. *Journal of Environmental Science and Health, Part B* 33, 547-567.

Ghafoor, A., Jarvis, N.J., Stenstrom, J., 2013. Modelling pesticide sorption in the surface and subsurface soils of an agricultural catchment. *Pest management science* 69, 919-929.

Ghafoor, A., Jarvis, N.J., Thierfelder, T., Stenstrom, J., 2011. Measurements and modeling of pesticide persistence in soil at the catchment scale. *The Science of the total environment* 409, 1900-1908.

Giori, F.G., Tornisiello, V.L., Regitano, J.B., 2014. The Role of Sugarcane Residues in the Sorption and Leaching of Herbicides in Two Tropical Soils. *Water, Air, & Soil Pollution* 225.

Golovko, O., Rehr, A.-L., Köhler, S., Ahrens, L., 2020. Organic micropollutants in water and sediment from Lake Mälaren, Sweden. *Chemosphere* 258, 127293.

Gómez, S., Fernández-Rodríguez, D., Peña, D., Albarrán, Á., Rozas, M.Á., López-Piñero, A., 2020. Olive mill sludge may reduce water contamination by 4-chloro-2-methylphenoxyacetic acid (MCPA) in non-flooding but enhance it in flooding rice cropping agroecosystems. *Science of The Total Environment* 707, 136000.

Gómez, S., Fernández, D., Peña, D., Albarrán, Á., López-Piñero, A., 2019. Behaviour of bispyribac-sodium in aerobic and anaerobic rice-growing conditions with and without olive-mill waste amendment. *Soil and Tillage Research* 194, 104333.

Góngora-Echeverría, V.R., Martin-Laurent, F., Quintal-Franco, C., Lorenzo-Flores, A., Giacomán-Vallejos, G., Ponce-Caballero, C., 2019. Dissipation and Adsorption of 2,4-D, Atrazine, Diazinon, and Glyphosate in an Agricultural Soil from Yucatan State, Mexico. *Water, Air, & Soil Pollution* 230, 131.

- Gonzalez, M., Miglioranza, K.S.B., Grondona, S.I., Silva Barni, M.F., Martinez, D.E., Peña, A., 2013. Organic pollutant levels in an agricultural watershed: the importance of analyzing multiple matrices for assessing streamwater pollution. *Environmental Science: Processes & Impacts* 15, 739.
- Grathwohl, P., Rahman, M.M., 2002. Partitioning and pore-filling: Solubility-normalized sorption isotherms of nonionic organic contaminants in soils and sediments. *Israel Journal of Chemistry* 42, 67-75.
- Gregory, A.S., Ritz, K., McGrath, S.P., Quinton, J.N., Goulding, K.W.T., Jones, R.J.A., Harris, J.A., Bol, R., Wallace, P., Pilgrim, E.S., Whitmore, A.P., 2015. A review of the impacts of degradation threats on soil properties in the UK. *Soil Use and Management* 31, 1-15.
- Gurson, A.P., Ozbay, I., Ozbay, B., Akyol, G., Akyol, N.H., 2019. Mobility of 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid, Glyphosate, and Metribuzine Herbicides in Terra Rossa-Amended Soil: Multiple Approaches with Experimental and Mathematical Modeling Studies. *Water, Air, & Soil Pollution* 230, 220.
- Haag, D., Kaupenjohann, M., 2001. Parameters, prediction, post-normal science and the precautionary principle—a roadmap for modelling for decision-making. *Ecological Modelling* 144, 45-60.
- Haag, D., Matschonat, G., 2001. Limitations of controlled experimental systems as models for natural systems: a conceptual assessment of experimental practices in biogeochemistry and soil science. *Science of The Total Environment* 277, 199-216.
- Hanselman, T.A., Graetz, D.A., Wilkie, A.C., 2003. Manure-Borne Estrogens as Potential Environmental Contaminants: A Review. *Environmental science & technology* 37, 5471-5478.
- Hermansen, C., Norgaard, T., Wollesen de Jonge, L., Moldrup, P., Müller, K., Knadel, M., 2020. Predicting glyphosate sorption across New Zealand pastoral soils using basic soil properties or Vis–NIR spectroscopy. *Geoderma* 360, 114009.
- Hseu, Z.Y., Jien, S.H., Cheng, S.F., 2003. Sorption of paraquat on clay components in Taiwan's oxisol. *Journal of environmental science and health. Part. B, Pesticides, food contaminants, and agricultural wastes* 38, 441-449.
- Huang, W., Weber, W.J., 1997. A Distributed Reactivity Model for Sorption by Soils and Sediments. 10. Relationships between Desorption, Hysteresis, and the Chemical Characteristics of Organic Domains. *Environmental science & technology* 31, 2562-2569.

- Huang, W., Weber, W.J., 1998. A Distributed Reactivity Model for Sorption by Soils and Sediments. 11. Slow Concentration-Dependent Sorption Rates. *Environmental science & technology* 32, 3549-3555.
- Huuskonen, J., 2003. Prediction of Soil Sorption Coefficient of a Diverse Set of Organic Chemicals From Molecular Structure. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences* 43, 1457-1462.
- Janaki, P., Sathya Priya, R., Chinnusamy, C., 2013. Field dissipation of oxyfluorfen in onion and its dynamics in soil under Indian tropical conditions. *Journal of environmental science and health. Part. B, Pesticides, food contaminants, and agricultural wastes* 48, 941-947.
- Jiang, R., Wang, M., Chen, W., 2018. Characterization of adsorption and desorption of lawn herbicide siduron in heavy metal contaminated soils. *Chemosphere* 204, 483-491.
- Kah, M., Brown, C.D., 2006. Adsorption of ionisable pesticides in soils, *REVIEWS OF ENVIRONMENTAL CONTAMINATION AND TOXICOLOGY*, VOL 188. SPRINGER, NEW YORK, pp. 149-217.
- Kano, H., Hayashi, T.I., 2021. A framework for implementing evidence in policymaking: Perspectives and phases of evidence evaluation in the science-policy interaction. *Environmental Science & Policy* 116, 86-95.
- Kasozi, G.N., Nkedi-Kizza, P., Li, Y., Zimmerman, A.R., 2012. Sorption of atrazine and ametryn by carbonatic and non-carbonatic soils of varied origin. *Environmental pollution* 169, 12-19.
- Katritzky, A.R., Kuanar, M., Slavov, S., Hall, C.D., Karelson, M., Kahn, I., Dobchev, D.A., 2010. Quantitative Correlation of Physical and Chemical Properties with Chemical Structure: Utility for Prediction. *Chemical Reviews* 110, 5714-5789.
- Kaur, P., Kaur, P., 2018. Time and temperature dependent adsorption-desorption behaviour of pretilachlor in soil. *Ecotoxicology and environmental safety* 161, 145-155.
- Keiluweit, M., Kleber, M., 2009. Molecular-Level Interactions in Soils and Sediments: The Role of Aromatic  $\pi$ -Systems. *Environmental science & technology* 43, 3421-3429.
- Keren, Y., Borisover, M., Bukhanovsky, N., 2015. Sorption interactions of organic compounds with soils affected by agricultural olive mill wastewater. *Chemosphere* 138, 462-468.
- Khorram, M.S., Sarmah, A.K., Yu, Y., 2018. The Effects of Biochar Properties on Fomesafen Adsorption-Desorption Capacity of Biochar-Amended Soil. *Water, Air, & Soil Pollution* 229.

- Kodesova, R., Kocarek, M., Kodes, V., Drabek, O., Kozak, J., Hejtmankova, K., 2011. Pesticide adsorption in relation to soil properties and soil type distribution in regional scale. *Journal of hazardous materials* 186, 540-550.
- Koelmans, A.A., Jonker, M.T.O., Cornelissen, G., Bucheli, T.D., Van Noort, P.C.M., Gustafsson, Ö., 2006. Black carbon: The reverse of its dark side. *Chemosphere* 63, 365-377.
- Kookana, R.S., Sarmah, A.K., Van Zwieten, L., Krull, E., Singh, B., 2011. Chapter three - Biochar Application to Soil: Agronomic and Environmental Benefits and Unintended Consequences, in: Sparks, D.L. (Ed.), *Advances in Agronomy*. Academic Press, pp. 103-143.
- Koskinen, W.C., Calderon, M.J., Rice, P.J., Cornejo, J., 2006. Sorption-desorption of flucarbazone and propoxycarbazon and their benzenesulfonamide and triazolinone metabolites in two soils. *Pest management science* 62, 598-602.
- Kulkarni, A.S., Kasabe, A.J., Bhatia, M.S., Bhatia, N.M., Gaikwad, V.L., 2019. Quantitative Structure–Property Relationship Approach in Formulation Development: an Overview. *AAPS PharmSciTech* 20, 268.
- Kumari, U., Singh, S.B., Singh, N., 2020. Sorption and leaching of flucetosulfuron in soil. *Journal of Environmental Science and Health, Part B* 55, 550-557.
- Latini, L.A., Indaco, M.M., Aguiar, M.B., Monza, L.B., Parolo, M.E., Melideo, C.F., Savini, M.C., Loewy, R.M., 2018. An integrated approach for assessing the migration behavior of chlorpyrifos and carbaryl in the unsaturated soil zone. *Journal of environmental science and health. Part. B, Pesticides, food contaminants, and agricultural wastes* 53, 469-475.
- Lattao, C., Cao, X., Mao, J., Schmidt-Rohr, K., Pignatello, J.J., 2014. Influence of Molecular Structure and Adsorbent Properties on Sorption of Organic Compounds to a Temperature Series of Wood Chars. *Environmental science & technology* 48, 4790-4798.
- Li, Y., Liu, X., Wu, X., Dong, F., Xu, J., Pan, X., Zheng, Y., 2018. Effects of biochars on the fate of acetochlor in soil and on its uptake in maize seedling. *Environmental pollution* 241, 710-719.
- Limousin, G., Gaudet, J.P., Charlet, L., Szenknect, S., Barthès, V., Krimissa, M., 2007. Sorption isotherms: A review on physical bases, modeling and measurement. *Applied Geochemistry* 22, 249-275.
- Liu, B., Chen, B., Zhang, J., Wang, P., Feng, G., 2016. The environmental fate of thymol, a novel botanical pesticide, in tropical agricultural soil and water. *Toxicological & Environmental Chemistry* 99, 223-232.

Liu, W., Zheng, W., Ma, Y., Liu, K.K., 2006. Sorption and degradation of imidacloprid in soil and water. *Journal of environmental science and health. Part. B, Pesticides, food contaminants, and agricultural wastes* 41, 623-634.

Lohr, K.N., 2004. Rating the strength of scientific evidence: relevance for quality improvement programs. *International Journal for Quality in Health Care* 16, 9-18.

Lopez-Pineiro, A., Pena, D., Albarran, A., Sanchez-Llerena, J., Rato-Nunes, J.M., Rozas, M.A., 2017. Behaviour of bentazon as influenced by water and tillage management in rice-growing conditions. *Pest management science* 73, 1067-1075.

López-Piñeiro, A., Peña, D., Albarrán, Á., Sánchez-Llerena, J., Becerra, D., Fernández, D., Gómez, S., 2019. Environmental fate of bensulfuron-methyl and MCPA in aerobic and anaerobic rice-cropping systems. *Journal of environmental management* 237, 44-53.

López-Piñeiro, A., Sánchez-Llerena, J., Peña, D., Albarrán, Á., Ramírez, M., 2016. Transition from flooding to sprinkler irrigation in Mediterranean rice growing ecosystems: Effect on behaviour of bispyribac sodium. *Agriculture, Ecosystems & Environment* 223, 99-107.

Luque Ruiz, I., Gómez-Nieto, M.Á., 2018. Study of Data Set Modelability: Modelability, Rivality, and Weighted Modelability Indexes. *Journal of Chemical Information and Modeling* 58, 1798-1814.

Luthy, R.G., Aiken, G.R., Brusseau, M.L., Cunningham, S.D., Gschwend, P.M., Pignatello, J.J., Reinhard, M., Traina, S.J., Weber, W.J., Westall, J.C., 1997. Sequestration of Hydrophobic Organic Contaminants by Geosorbents. *Environmental science & technology* 31, 3341-3347.

MacKay, A.A., Vasudevan, D., 2012. Polyfunctional Ionogenic Compound Sorption: Challenges and New Approaches To Advance Predictive Models. *Environmental science & technology* 46, 9209-9223.

Mamy, L., Patureau, D., Barriuso, E., Bedos, C., Bessac, F., Louchart, X., Martin-laurent, F., Miege, C., Benoit, P., 2015. Prediction of the Fate of Organic Compounds in the Environment From Their Molecular Properties: A Review. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology* 45, 1277-1377.

Marín-Benito, J.M., Andrades, M.S., Rodríguez-Cruz, M.S., Sánchez-Martín, M.J., 2012. Changes in the sorption–desorption of fungicides over time in an amended sandy clay loam soil under laboratory conditions. *Journal of Soils and Sediments* 12, 1111-1123.

Marin-Benito, J.M., Sanchez-Martin, M.J., Andrades, M.S., Perez-Clavijo, M., Rodriguez-Cruz, M.S., 2009. Effect of spent mushroom substrate amendment of

vineyard soils on the behavior of fungicides: 1. Adsorption-desorption of penconazole and metalaxyl by soils and subsoils. *Journal of agricultural and food chemistry* 57, 9634-9642.

Marín-Benito, J.M., Sánchez-Martín, M.J., Ordax, J.M., Draoui, K., Azejjel, H., Rodríguez-Cruz, M.S., 2018. Organic sorbents as barriers to decrease the mobility of herbicides in soils. Modelling of the leaching process. *Geoderma* 313, 205-216.

Martin, S.M., Kookana, R.S., Van Zwieten, L., Krull, E., 2012. Marked changes in herbicide sorption-desorption upon ageing of biochars in soil. *Journal of hazardous materials* 231-232, 70-78.

Meftaul, I.M., Venkateswarlu, K., Dharmarajan, R., Annamalai, P., Megharaj, M., 2020a. Movement and Fate of 2,4-D in Urban Soils: A Potential Environmental Health Concern. *ACS Omega* 5, 13287-13295.

Meftaul, I.M., Venkateswarlu, K., Dharmarajan, R., Annamalai, P., Megharaj, M., 2020b. Sorption-desorption of dimethoate in urban soils and potential environmental impacts. *Environmental Science: Processes & Impacts* 22, 2256-2265.

Mosquera-Vivas, C.S., Hansen, E.W., García-Santos, G., Obregon-Neira, N., Celis-Ossa, R.E., González-Murillo, C.A., Juraske, R., Hellweg, S., Guerrero-Dallos, J.A., 2016a. The Effect of the Soil Properties on Adsorption, Single-Point Desorption, and Degradation of Chlorpyrifos in Two Agricultural Soil Profiles From Colombia. *Soil Science*, 1.

Mosquera-Vivas, C.S., Martinez, M.J., Garcia-Santos, G., Guerrero-Dallos, J.A., 2018. Adsorption-desorption and hysteresis phenomenon of tebuconazole in Colombian agricultural soils: Experimental assays and mathematical approaches. *Chemosphere* 190, 393-404.

Mosquera-Vivas, C.S., Obregon-Neira, N., Celis-Ossa, R.E., Guerrero-Dallos, J.A., González-Murillo, C.A., 2016b. Degradation and thermodynamic adsorption process of carbofuran and oxadicyl in a Colombian agricultural soil profile. *Agronomía Colombiana* 34, 92-100.

Motoki, Y., Iwafune, T., Seike, N., Inao, K., Otani, T., 2016. Effect of Time-Dependent Sorption on the Dissipation of Water-Extractable Pesticides in Soils. *Journal of agricultural and food chemistry* 64, 4478-4486.

Mukherjee, S., Weihermuller, L., Tappe, W., Hofmann, D., Koppchen, S., Laabs, V., Vereecken, H., Burauel, P., 2016. Sorption-desorption behaviour of bentazone, boscalid and pyrimethanil in biochar and digestate based soil mixtures for biopurification systems. *The Science of the total environment* 559, 63-73.

Mulligan, R.A., Parikh, S.J., Tjeerdema, R.S., 2015. Abiotic partitioning of clothianidin under simulated rice field conditions. *Pest management science* 71, 1419-1424.

Murano, H., Suzuki, K., Kayada, S., Saito, M., Yuge, N., Arishiro, T., Watanabe, A., Isoi, T., 2018. Influence of humic substances and iron and aluminum ions on the sorption of acetamiprid to an arable soil. *The Science of the total environment* 615, 1478-1484.

NAFTA, 2012. (Quantitative) Structure Activity Relationship [(Q)SAR] Guidance Document, in: EPA, U. (Ed.).

National Library of Medicine, N.C.f.B.I., 2020. PubChem [en línea] <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>> [consulta: 10 noviembre 2020].

Negre, M., Schulten, H.R., Gennari, M., Vindrola, D., 2001. Interaction of imidazolinone herbicides with soil humic acids. Experimental results and molecular modeling. *Journal of environmental science and health. Part. B, Pesticides, food contaminants, and agricultural wastes* 36, 107-125.

Neira-Albornoz, A., 2017. Predicción de la adsorción de herbicidas en suelos derivados de cenizas volcánicas mediante la creación de modelos QSAR: Implicancias para la toma de decisiones en el marco ambiental chileno, Facultad de Ciencias. Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Niaz, A., Usman, M., 2018. Enhancing chlorpyrifos sorption potential of agricultural soil by biochar and compost addition. *Pakistan Journal of Agricultural Sciences* 55, 833-841.

Norris, R.H., Webb, J.A., Nichols, S.J., Stewardson, M.J., Harrison, E.T., 2012. Analyzing cause and effect in environmental assessments: using weighted evidence from the literature. *Freshwater Science* 31, 5-21.

Novak, J.M., Moorman, T.B., Cambardella, C.A., 1997. Atrazine Sorption at the Field Scale in Relation to Soils and Landscape Position. *Journal of Environment Quality* 26, 1271.

Novotny, E.H., Turetta, A.P.D., Resende, M.F., Rebello, C.M., 2020. The quality of soil organic matter, accessed by <sup>13</sup>C solid state nuclear magnetic resonance, is just as important as its content concerning pesticide sorption. *Environmental pollution* 266, 115298.

Ochsner, T.E., Stephens, B.M., Koskinen, W.C., Kookana, R.S., 2006. Sorption of a Hydrophilic Pesticide: Effects of Soil Water Content. *Soil Science Society of America Journal* 70, 1991.

OECD, 2000. Test No. 106: Adsorption -- Desorption Using a Batch Equilibrium Method.

OECD, 2014. Guidance Document on the Validation of (Quantitative) Structure-Activity Relationship [(Q)SAR] Models.

Okada, E., Costa, J.L., Bedmar, F., 2016. Adsorption and mobility of glyphosate in different soils under no-till and conventional tillage. *Geoderma* 263, 78-85.

Olivares-Castro, G., Cáceres-Jensen, L., Guerrero-Bosagna, C., Villagra, C., 2021. Insect Epigenetic Mechanisms Facing Anthropogenic-Derived Contamination, an Overview. *Insects* 12.

Oliveira, G.F.P.B.d., Langaro, A.C., Simões Araujo, A.L., Pimpinato, R.F., Tornisielo, V.L., Pinho, C.F.d., 2020. Sorption and desorption of pendimethalin alone and mixed with adjuvant in soil and sugarcane straw. *Journal of Environmental Science and Health, Part B* 55, 1114-1120.

Oliveira, R.S., Koskinen, W.C., Ferreira, F.A., Khakural, B.R., Mulla, D.J., Robert, P.J., 1999. Spatial variability of imazethapyr sorption in soil. *Weed Science* 47, 243-248.

Oliver, D.P., Baldock, J.A., Kookana, R.S., Grocke, S., 2005. The effect of landuse on soil organic carbon chemistry and sorption of pesticides and metabolites. *Chemosphere* 60, 531-541.

Ololade, I.A., Adeola, A.O., Oladoja, N.A., Ololade, O.O., Nwaolisa, S.U., Alabi, A.B., Ogungbe, I.V., 2018. In-situ modification of soil organic matter towards adsorption and desorption of phenol and its chlorinated derivatives. *Journal of Environmental Chemical Engineering* 6, 3485-3494.

Ololade, I.A., Alomaja, F., Oladoja, N.A., Ololade, O.O., Oloye, F.F., 2015. Kinetics and isotherm analysis of 2,4-dichlorophenoxy acetic acid adsorption onto soil components under oxic and anoxic conditions. *Journal of environmental science and health. Part. B, Pesticides, food contaminants, and agricultural wastes* 50, 492-503.

Ololade, I.A., Oladoja, N.A., Oloye, F.F., Alomaja, F., Akerele, D.D., Iwaye, J., Aikpokpodion, P., 2014. Sorption of Glyphosate on Soil Components: The Roles of Metal Oxides and Organic Materials. *Soil and Sediment Contamination: An International Journal* 23, 571-585.

Ololade, O.O., Aiyesanmi, A.F., Okoronkwo, A.E., Ololade, I.A., Adanigbo, P., 2019. Influence of electrolyte composition and pH on glyphosate sorption by cow-dung amended soil. *Journal of Environmental Science and Health, Part B* 54, 758-769.

Ou, J., Li, H., Ou, X., Yang, Z., Chen, M., Liu, K., Teng, Y., Xing, B., 2020. Degradation, adsorption and leaching of phenazine-1-carboxamide in agricultural soils. *Ecotoxicology and environmental safety* 205, 111374.

Pandey, V., Srivastava, A., Srivastava, P.C., 2021. Adsorption – Desorption Behavior of Penoxsulam Herbicide on Soils with Different Characteristics. *Soil and Sediment Contamination: An International Journal* 30, 107-121.

Paszko, T., Jankowska, M., 2018. Modeling the effect of adsorption on the degradation rate of propiconazole in profiles of Polish Luvisols. *Ecotoxicology and environmental safety* 161, 584-593.

Paszko, T., Matysiak, J., Kamiński, D., Pasieczna-Patkowska, S., Huber, M., Król, B., 2020. Adsorption of bentazone in the profiles of mineral soils with low organic matter content. *PLOS ONE* 15, e0242980.

Pateiro-Moure, M., Perez-Novo, C., Arias-Estevez, M., Rial-Otero, R., Simal-Gandara, J., 2009. Effect of organic matter and iron oxides on quaternary herbicide sorption-desorption in vineyard-devoted soils. *Journal of colloid and interface science* 333, 431-438.

Peluco, R., José, M., Jr., Silva Siqueira, D., Silva, L., Pimenta Gomes, R., 2020. Soil magnetic signature for identification of areas with different sorption potentials of imazaquin. *Crop Protection* 137, 105295.

Pérez-Lucas, G., El Aatik, A., Vela, N., Fenoll, J., Navarro, S., 2021. Exogenous organic matter as strategy to reduce pesticide leaching through the soil. *Archives of Agronomy and Soil Science* 67, 934-945.

Pérez-Lucas, G., Gambín, M., Navarro, S., 2020. Leaching behaviour appraisal of eight persistent herbicides on a loam soil amended with different composted organic wastes using screening indices. *Journal of environmental management* 273, 111179.

Pignatello, J.J., Xing, B., 1996. Mechanisms of Slow Sorption of Organic Chemicals to Natural Particles. *Environmental science & technology* 30, 1-11.

Ping, H., Li, C., Ma, Z., Wang, B., Li, Y., Wang, J., 2018. Effects of corn cob biochar on the adsorption of atrazine in soil. *Fresenius Environmental Bulletin* 27, 2544-2554.

Pot, V., Benoit, P., Etievant, V., Bernet, N., Labat, C., Coquet, Y., Houot, S., 2011. Effects of tillage practice and repeated urban compost application on bromide and isoproturon transport in a loamy Albeluvisol. *European Journal of Soil Science* 62, 797-810.

Prado, B., Fuentes, M., Verhulst, N., Govaerts, B., De Leon, F., Zamora, O., 2014. Fate of atrazine in a soil under different agronomic management practices. *Journal of environmental science and health. Part. B, Pesticides, food contaminants, and agricultural wastes* 49, 844-855.

- Prasad Rawat, J., Umar Iraqi, S.M., Pal Singh, R., 1997. Effect of Various Factors on the Sorption of Endosulphan on Two Indian Soils. *Adsorption Science and Technology* 15, 649-660.
- Pusino, A., Liu, W., Petretto, S., Gessa, C., 1994. Adsorption and desorption of dimepiperate by soils. *Water, Air, and Soil Pollution* 73, 325-331.
- Radovic, T.T., Grujic, S.D., Kovacevic, S.R., Lausevic, M.D., Dimkic, M.A., 2016. Sorption of selected pharmaceuticals and pesticides on different river sediments. *Environmental science and pollution research international* 23, 25232-25244.
- Rajapaksha, A.U., Chen, S.S., Tsang, D.C.W., Zhang, M., Vithanage, M., Mandal, S., Gao, B., Bolan, N.S., Ok, Y.S., 2016. Engineered/designer biochar for contaminant removal/immobilization from soil and water: Potential and implication of biochar modification. *Chemosphere* 148, 276-291.
- Rama Krishna, K., Philip, L., 2008. Adsorption and desorption characteristics of lindane, carbofuran and methyl parathion on various Indian soils. *Journal of hazardous materials* 160, 559-567.
- Rampoldi, E.A., Hang, S., Barriuso, E., 2014. Carbon-14-glyphosate behavior in relationship to pedoclimatic conditions and crop sequence. *Journal of environmental quality* 43, 558-567.
- Ran, Y., Huang, W., Rao, P.S.C., Liu, D., Sheng, G., Fu, J., 2002. The Role of Condensed Organic Matter in the Nonlinear Sorption of Hydrophobic Organic Contaminants by a Peat and Sediments. *Journal of environmental quality* 31, 1953-1962.
- Regitano, J.B., Rocha, W.S., Bonfleur, E.J., Milori, D., Alleoni, L.R., 2016. Effect of Soil Water Content on the Distribution of Diuron into Organomineral Aggregates of Highly Weathered Tropical Soils. *Journal of agricultural and food chemistry* 64, 3935-3941.
- Ren, X., Sun, H., Wang, F., Zhang, P., Zhu, H., 2018a. Effect of aging in field soil on biochar's properties and its sorption capacity. *Environmental pollution* 242, 1880-1886.
- Ren, X., Zeng, G., Tang, L., Wang, J., Wan, J., Liu, Y., Yu, J., Yi, H., Ye, S., Deng, R., 2018b. Sorption, transport and biodegradation – An insight into bioavailability of persistent organic pollutants in soil. *Science of The Total Environment* 610-611, 1154-1163.
- Robinson, K.A., Saldanha, I.J., McKoy, N.A., 2011. Development of a framework to identify research gaps from systematic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology* 64, 1325-1330.

Rodríguez-Cruz, M.S., Andrades, M.S., Parada, A.M., Sánchez-Martín, M.J., 2008. Effect of Different Wood Pretreatments on the Sorption–Desorption of Linuron and Metalaxyl by Woods. *Journal of agricultural and food chemistry* 56, 7339-7346.

Rodriguez-Cruz, M.S., Andrades, M.S., Sanchez-Martin, M.J., 2008. Significance of the long-chain organic cation structure in the sorption of the penconazole and metalaxyl fungicides by organo clays. *Journal of hazardous materials* 160, 200-207.

Rogers, M.R., Stringfellow, W.T., 2009. Partitioning of chlorpyrifos to soil and plants in vegetated agricultural drainage ditches. *Chemosphere* 75, 109-114.

Rojas, R., Morillo, J., Usero, J., Delgado-Moreno, L., Gan, J., 2013. Enhancing soil sorption capacity of an agricultural soil by addition of three different organic wastes. *The Science of the total environment* 458-460, 614-623.

Rojas, R., Morillo, J., Usero, J., Vanderlinden, E., El Bakouri, H., 2015. Adsorption study of low-cost and locally available organic substances and a soil to remove pesticides from aqueous solutions. *Journal of Hydrology* 520, 461-472.

Roy, K., 2020. DTC Lab [en línea] <<https://dtclab.webs.com/software-tools>> [consulta: 11 noviembre 2020].

Roy, K., Kar, S., Das, R.N., 2015a. Chapter 1 - Background of QSAR and Historical Developments, in: Roy, K., Kar, S., Das, R.N. (Eds.), *Understanding the Basics of QSAR for Applications in Pharmaceutical Sciences and Risk Assessment*. Academic Press, Boston, pp. 1-46.

Roy, K., Kar, S., Das, R.N., 2015b. Chapter 3 - Classical QSAR, in: Roy, K., Kar, S., Das, R.N. (Eds.), *Understanding the Basics of QSAR for Applications in Pharmaceutical Sciences and Risk Assessment*. Academic Press, Boston, pp. 81-102.

Roy, K., Kar, S., Das, R.N., 2015c. Chapter 7 - Validation of QSAR Models, in: Roy, K., Kar, S., Das, R.N. (Eds.), *Understanding the Basics of QSAR for Applications in Pharmaceutical Sciences and Risk Assessment*. Academic Press, Boston, pp. 231-289.

Sakellarides, T.M., Albanis, T.A., 2000. A New Organophosphorus Insecticides Removal Process Using Fly ASH. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry* 78, 249-262.

Sanchez-Martin, M.J., Rodriguez-Cruz, M.S., Andrades, M.S., Sanchez-Camazano, M., 2006. Efficiency of different clay minerals modified with a cationic surfactant in the adsorption of pesticides: Influence of clay type and pesticide hydrophobicity. *Applied Clay Science* 31, 216-228.

Satkowski, L.E., Goynes, K.W., Anderson, S.H., Lerch, R.N., Webb, E.B., Snow, D.D., 2018. Imidacloprid Sorption and Transport in Cropland, Grass Buffer, and Riparian Buffer Soils. *Vadose Zone Journal* 17, 0.

Schaeffer, L., 2008. The Role of Functional Groups in Drug–Receptor Interactions. 359-378.

Schaffer, M., Licha, T., 2015. A framework for assessing the retardation of organic molecules in groundwater: Implications of the species distribution for the sorption-influenced transport. *Science of The Total Environment* 524-525, 187-194.

Shan, R., Chen, Y., Meng, L., Li, H., Zhao, Z., Gao, M., Sun, X., 2020. Rapid prediction of atrazine sorption in soil using visible near-infrared spectroscopy. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 224, 117455.

Shareef, K., I. Hamadamin, S., 2009. Adsorption of Metalaxyl and Glyphosate on Six Eribilian Agricultural Soils. *Asian Journal of Chemistry* 21, 2673-2683.

Sharma, A., Kumar, V., Shahzad, B., Tanveer, M., Sidhu, G.P.S., Handa, N., Kohli, S.K., Yadav, P., Bali, A.S., Parihar, R.D., Dar, O.I., Singh, K., Jasrotia, S., Bakshi, P., Ramakrishnan, M., Kumar, S., Bhardwaj, R., Thukral, A.K., 2019. Worldwide pesticide usage and its impacts on ecosystem. *SN Applied Sciences* 1, 1446.

Shymko, J.L., Farenhorst, A., 2008. 2,4-D mineralization in unsaturated and near-saturated surface soils of an undulating, cultivated Canadian prairie landscape. *Journal of environmental science and health. Part. B, Pesticides, food contaminants, and agricultural wastes* 43, 34-43.

Sidoli, P., Devau, N., Jaramillo, R.A., Baran, N., 2020. Reactivity of vadose-zone solids to S-metolachlor and its two main metabolites: case of a glaciofluvial aquifer. *Environmental Science and Pollution Research* 27, 22865-22877.

Silva, T.S., de Freitas Souza, M., Maria da Silva Teófilo, T., Silva dos Santos, M., Formiga Porto, M.A., Martins Souza, C.M., Barbosa dos Santos, J., Silva, D.V., 2019. Use of neural networks to estimate the sorption and desorption coefficients of herbicides: A case study of diuron, hexazinone, and sulfometuron-methyl in Brazil. *Chemosphere* 236, 124333.

Simões, R.S., Maltarollo, V.G., Oliveira, P.R., Honorio, K.M., 2018. Transfer and Multi-task Learning in QSAR Modeling: Advances and Challenges. *Frontiers in Pharmacology* 9, 74.

Singh, N., Raunaq, Singh, S.B., 2014. Effect of fly ash on metsulfuron-methyl sorption and leaching in soils. *Journal of Environmental Science and Health, Part B* 49, 366-373.

Singh, N., Singh, S.B., 2015. Adsorption and Leaching Behaviour of Bispyribac-Sodium in Soils. *Bulletin of environmental contamination and toxicology* 94, 125-128.

Singh, R.P., Singh, S., Srivastava, G., 2011. Adsorption Thermodynamics of Carbaryl onto Four Texturally Different Indian Soils. *Adsorption Science & Technology* 29, 277-288.

Spokas, K.A., Schneider, S.K., Gamiz, B., Hall, K.E., Chen, W., 2020. Sorption and desorption of bicyclopyrone on soils. *Agricultural & Environmental Letters* 5, e20039.

Takeshita, V., Mendes, K.F., Bompadre, T.F.V., Alonso, F.G., Pimpinato, R.F., Tornisielo, V.L., 2020. Aminocyclopyrachlor sorption–desorption and leaching in soil amended with organic materials from sugar cane cultivation. *Weed Research* 60, 363-373.

Tantarawongsa, P., Ketrot, D., 2020. Adsorption of Herbicide Diuron in Pineapple-Growing Soils of Eastern Thailand. *Pol. J. Environ. Stud.* 29, 285-292.

Tao, Q.H., Tang, H.X., 2004. Effect of dye compounds on the adsorption of atrazine by natural sediment. *Chemosphere* 56, 31-38.

Todeschini, R., Consonni, V., Gramatica, P., 2009. *Chemometrics in QSAR*, pp. 129-172.

Torrents, A., Jayasundera, S., Schmidt, W.J., 1997. Influence of the Polarity of Organic Matter on the Sorption of Acetamide Pesticides. *Journal of agricultural and food chemistry* 45, 3320-3325.

Tratnyek, P.G., Bylaska, E.J., Weber, E.J., 2017. In silico environmental chemical science: properties and processes from statistical and computational modelling. *Environmental Science: Processes & Impacts* 19, 188-202.

Tropsha, A., 2010. Best Practices for QSAR Model Development, Validation, and Exploitation. *Molecular Informatics* 29, 476-488.

Vasudevan, D., Arey, T.A., Dickstein, D.R., Newman, M.H., Zhang, T.Y., Kinnear, H.M., Bader, M.M., 2013. Nonlinearity of Cationic Aromatic Amine Sorption to Aluminosilicates and Soils: Role of Intermolecular Cation– $\pi$  Interactions. *Environmental science & technology* 47, 14119-14127.

Vijay, D., Sastry, G.N., 2010. The cooperativity of cation– $\pi$  and  $\pi$ – $\pi$  interactions. *Chemical Physics Letters* 485, 235-242.

Villaverde, J., Kah, M., Brown, C.D., 2008. Adsorption and degradation of four acidic herbicides in soils from southern Spain. *Pest management science* 64, 703-710.

Viswanathan, M., Ansari, M., Berkman, N., Chang, S., Hartling, L., McPheeters, M., Santaguida, P., Shamliyan, T., Singh, K., Tsertsvadze, A., Treadwell, J., 2012.

Assessing the Risk of Bias of Individual Studies in Systematic Reviews of Health Care Interventions.

Viswanathan, M., Patnode, C., Berkman, N., Bass, E., Chang, S., Hartling, L., Murad, M., Treadwell, J., Kane, R., 2017. Recommendations for Assessing the Risk of Bias in Systematic Reviews of Health Care Interventions. *Journal of Clinical Epidemiology* 97.

Vitoratos, A., Fois, C., Danias, P., Likudis, Z., 2016. Investigation of the Soil Sorption of Neutral and Basic Pesticides. *Water, Air, & Soil Pollution* 227, 397.

von Oepen, B., Kördel, W., Klein, W., 1991. Sorption of nonpolar and polar compounds to soils: Processes, measurements and experience with the applicability of the modified OECD-Guideline 106. *Chemosphere* 22, 285-304.

Walker, J.D., Jaworska, J., Comber, M.H.I., Schultz, T.W., Dearden, J.C., 2003. Guidelines for developing and using quantitative structure-activity relationships. *Environmental toxicology and chemistry* 22, 1653-1665.

Wang, T., Yuan, X.-s., Wu, M.-B., Lin, J.-P., Yang, L.-R., 2017. The advancement of multidimensional QSAR for novel drug discovery - where are we headed? *Expert Opinion on Drug Discovery* 12, 769-784.

Wang, Z., Yang, L., Cheng, P., Yu, Y., Zhang, Z., Li, H., 2021. Adsorption, degradation and leaching migration characteristics of chlorothalonil in different soils. *European Journal of Remote Sensing* 54, 238-247.

Weber, W.J., Huang, W., 1996. A Distributed Reactivity Model for Sorption by Soils and Sediments. 4. Intraparticle Heterogeneity and Phase-Distribution Relationships under Nonequilibrium Conditions. *Environmental science & technology* 30, 881-888.

Weber, W.J., LeBoeuf, E.J., Young, T.M., Huang, W., 2001. Contaminant interactions with geosorbent organic matter: insights drawn from polymer sciences. *Water research* 35, 853-868.

Weber, W.J., McGinley, P.M., Katz, L.E., 1992. A distributed reactivity model for sorption by soils and sediments. 1. Conceptual basis and equilibrium assessments. *Environmental science & technology* 26, 1955-1962.

Wei, L., Huang, Y., Huang, L., Li, Y., Huang, Q., Xu, G., Müller, K., Wang, H., Ok, Y.S., Liu, Z., 2020. The ratio of H/C is a useful parameter to predict adsorption of the herbicide metolachlor to biochars. *Environmental Research* 184, 109324.

Werner, D., Garratt, J.A., Pigott, G., 2013. Sorption of 2,4-D and other phenoxy herbicides to soil, organic matter, and minerals. *Journal of Soils and Sediments* 13, 129-139.

- Willett, C.D., Grantz, E.M., Sena, M.G., Lee, J.A., Brye, K.R., Clarke, J.A., 2020. Soil sorption characteristics of benzobicyclon hydrolysate and estimated leaching risk in soils used for rice production. *Environmental Chemistry* 17, 445-456.
- Worth, A.P., 2010. The Role of Qsar Methodology in the Regulatory Assessment of Chemicals, in: Puzyn, T., Leszczynski, J., Cronin, M.T. (Eds.), *Recent Advances in QSAR Studies: Methods and Applications*. Springer Netherlands, Dordrecht, pp. 367-382.
- Wu, C., Liu, X., Wu, X., Dong, F., Xu, J., Zheng, Y., 2019. Sorption, degradation and bioavailability of oxyfluorfen in biochar-amended soils. *Science of The Total Environment* 658, 87-94.
- Wu, D., Yun, Y., Jiang, L., Wu, C., 2018. Influence of dissolved organic matter on sorption and desorption of MCPA in ferralsol. *The Science of the total environment* 616-617, 1449-1456.
- Wu, Q., Yang, Q., Zhou, W., Zhu, L., 2015. Sorption characteristics and contribution of organic matter fractions for atrazine in soil. *Journal of Soils and Sediments* 15.
- Wu, W.Z., Shan, Z.J., Kong, Y., He, J., 2017. Degradation and adsorption of tralkoxydim in Chinese soils and water-sediment environments. *Environmental monitoring and assessment* 189, 273.
- Xu, Y., Yu, X., Xu, B., Peng, D., Guo, X., 2021. Sorption of pharmaceuticals and personal care products on soil and soil components: Influencing factors and mechanisms. *Science of The Total Environment* 753, 141891.
- Xu, Z., Qian, X., Wang, C., Zhang, C., Tang, T., Zhao, X., Li, L., 2020. Environmentally relevant concentrations of microplastic exhibits negligible impacts on thiachloprid dissipation and enzyme activity in soil. *Environmental Research* 189, 109892.
- Zhang, P., Ren, C., Sun, H., Min, L., 2018. Sorption, desorption and degradation of neonicotinoids in four agricultural soils and their effects on soil microorganisms. *The Science of the total environment* 615, 59-69.
- Zhang, P., Sun, H., Yu, L., Sun, T., 2013. Adsorption and catalytic hydrolysis of carbaryl and atrazine on pig manure-derived biochars: impact of structural properties of biochars. *Journal of hazardous materials* 244-245, 217-224.
- Zhang, W.-q., Xi, Z.-l., 2021. Application of Delphi method in screening of indexes for measuring soil pollution value evaluation. *Environmental Science and Pollution Research* 28, 6561-6571.
- Zhao, L., Lin, Z.R., Dong, Y.H., 2014. Sorption of cyromazine on humic acid: Effects of pH, ionic strength and foreign ions. *Environmental science and pollution research international* 21, 2688-2696.

Zhao, L., Rong, L., Xu, J., Lian, J., Wang, L., Sun, H., 2020. Sorption of five organic compounds by polar and nonpolar microplastics. *Chemosphere* 257, 127206.

Zhao, Q., Zhang, S., Zhang, X., Lei, L., Ma, W., Ma, C., Song, L., Chen, J., Pan, B., Xing, B., 2017. Cation–Pi Interaction: A Key Force for Sorption of Fluoroquinolone Antibiotics on Pyrogenic Carbonaceous Materials. *Environmental science & technology* 51, 13659-13667.

Zhou, J., Chen, H., Huang, W., Arocena, J.M., Ge, S., 2015. Sorption of Atrazine, 17 $\alpha$ -Estradiol, and Phenanthrene on Wheat Straw and Peanut Shell Biochars. *Water, Air, & Soil Pollution* 227.