



UNIVERSIDAD CENTRAL "MARTA ABREU" DE LAS VILLAS
VERITATE SOLA NOBIS IMPONETUR VIRILISTOGA. 1948

FACULTAD QUIMICA-FARMACIA

Departamento de Farmacia

Trabajo de Diploma

*Identificación asistida por computadora de nuevos
compuestos líderes con actividad antiinflamatoria.*



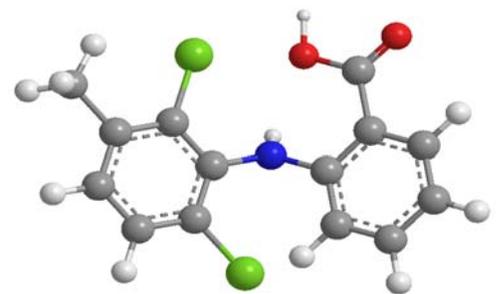
Autor: Yamilka Pedroso Oliva

Tutores: Lic. Dany Siverio Mota

Dr. Yovani Marrero Ponce

Santa Clara.

2009.



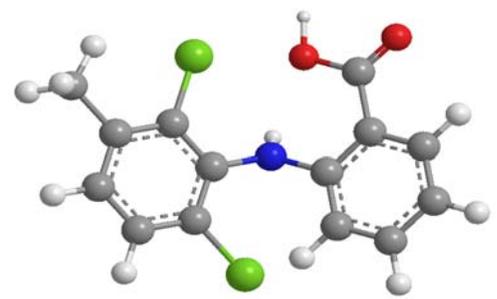
Dedicatoria

Dedico este trabajo de diploma:

A mi mamá y a mi papá por ser mi razón de existir y por enseñarme a ser quien soy.

A mi hermanita querida.

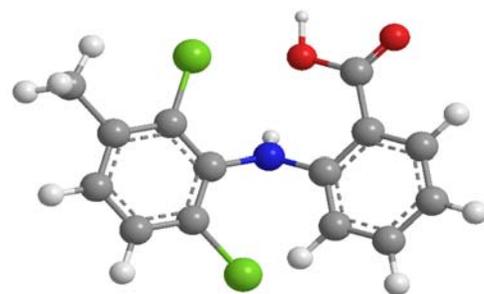
A Rosita por haberme hecho dichosa al convertirse en mi segunda mamá y haberme ayudado incondicionalmente en el decursar de mi carrera.



Pensamiento

Nunca consideres el estudio como una obligación, sino como una oportunidad para penetrar en el maravilloso mundo del saber.

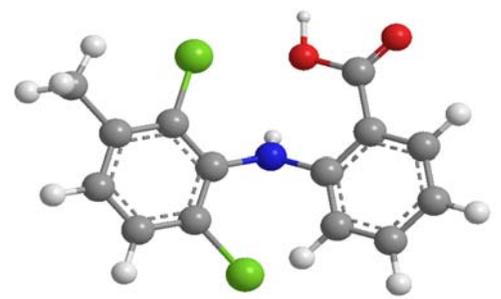
Albert Einstein



Agradecimientos

Quisiera expresar mis más sinceros agradecimientos:

- *A mi mamá Idania y a mi papá Gerardo que me han apoyado siempre y sobretodo desde el primer momento que decidí coger esta carrera a pesar de la distancia.*
- *A mi hermana Yoenia que me ha apoyado tanto espiritual como materialmente a pesar de la distancia.*
- *A mi tutor Dany Siverio Mota por ser una persona maravillosa, por haber tenido paciencia y enseñarme a investigar, preparándome así para futuros trabajos.*
- *A Glenn por su apoyo espiritual y sentimental. Por haberme enseñado además a desenvolverme en el manejo de la computadora y con el inglés.*
- *A todos los profesores de diseño de fármacos pues sin ellos no hubiera sido posible realizar este trabajo. En especial a Juan Alberto quien me enseñó que aunque las cosas sean o parezcan insignificantes no quiere decir que carezcan de importancia y quien me demostró que todo tiene una explicación y hay que dársela.*
- *A mi abuela Fela, mi tío Ariel por sus consejos y al resto de mi familia que me han apoyado de una forma u otra.*
- *A mis amigos dentro de los cuales quiero destacar a Yunier, Erisley, SaiLy, Ofarril, Indira, Reinier, Rosita, Irán, Isvieta, Belkis, Areolinda, Oremia, Leyanis, Yanet, entre otros.*
- *A mis compañeros de aula que se gradúan conmigo este curso así como a los que se graduaron el curso anterior.*
- *A la profesora Elisa por ser como es, por brindarme su apoyo no solo a mí, sino a todas las personas que a ella se acercan y le agradezco además por todos los consejos que siempre llegaron en los momentos más oportunos.*



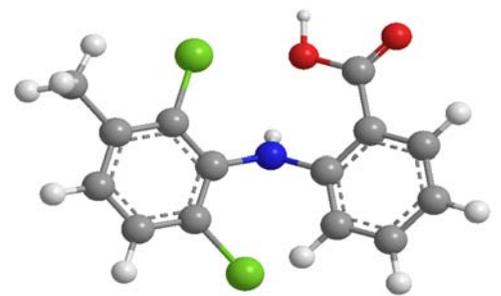
Resumen

RESUMEN

El objetivo fundamental de este estudio fue desarrollar relaciones cuantitativas estructura-actividad (QSAR) para la clasificación y la predicción de la actividad antiinflamatoria, de manera que permita el desarrollo de procesos de tamizaje virtual. Con este fin, una base de datos de 587 compuestos reportados con esta actividad, y utilizando las familias de descriptores lineales y bilineales, estocásticos y no estocásticos, basados en relaciones de enlace implementados en el programa **TOMOCOMD-CARDD**, fueron calculados y analizados. Los modelos fueron desarrollados usando el análisis discriminante lineal como técnica estadística de clasificación. Para identificar los descriptores que permitan la separación en dos clases, compuestos con actividad y sin actividad antiinflamatoria fue empleado como método de selección de variables, los análisis de “pasos-hacia-delante” y “mejor subconjunto”. Para acceder al poder predictivo de los modelos, se realizó una validación con una serie de predicción externa de 294 compuestos. El mejor modelo fue sometido además, a un proceso de validación interna. Los resultados de los análisis indican que los descriptores **TOMOCOMD-CARDD** totales y locales, proporcionan una adecuada separación de la data en la serie de entrenamiento y en la serie de predicción, respectivamente. Finalmente, todos los modelos se utilizaron para estimar “*in silico*” la actividad de compuestos con otros usos farmacológicos y nuevas entidades moleculares. Varios fármacos utilizados en la terapéutica actual y nuevos compuesto de síntesis fueron identificados como potenciales compuestos anti-inflamatorios. Se necesita de una posterior corroboración experimental para verificar estos resultados. De forma general podemos concluir que el método TOMOCOMD-CARDD permite el desarrollo de modelos QSAR útiles en el descubrimiento biosilico de nuevos fármacos con actividad anti-inflamatoria.

ABSTRACT

The aim of this study was to develop a simple quantitative structure-activity relationship (QSAR) for the classification and prediction of anti-inflammatory activity, so as to enable *in silico* screening. To this end a database of 587 compounds, classified according to whether they had anti-inflammatory activity, and using bond-based non-stochastic and stochastic linear and bilinear indices descriptor's **TOMOCOMD-CARDD** families were calculated and analyzed. To identify descriptors that allowed separation of the two classes; compounds with and without anti-inflammatory activity, analysis of forward stepwise was utilized like variable selection's method, and models were developed using linear discriminate analysis (LDA). Models predictivity were assessed and validated by the used of an external test set (294 compounds) and method leave-group out, for which predictions were made from the models. The results of the analyses indicated that total and local **TOMOCOMD-CARDD** descriptors, provided adequate separation of the data in training and test set, respectively. Finally, the models obtained were applied to the virtual screening of chemical compound which allowed the *in silico* estimation of the activity of compound whit other pharmacological uses as well as new molecular entities. Several drugs current uses in therapy and new series heads was identified as possible anti-inflammatory although the activity of the compounds selected as anti-inflammatory has to be corroborated experimentally. So, the obtained LDA-based QSAR models can be applied to a large set of compounds searching for new candidates as anti-inflammatory. Generally we can conclude that the **TOMOCOMD-CARDD** descriptors are promising in the development of QSAR models with a view to the biosilic discovery of new drugs with anti-inflammatory activity.

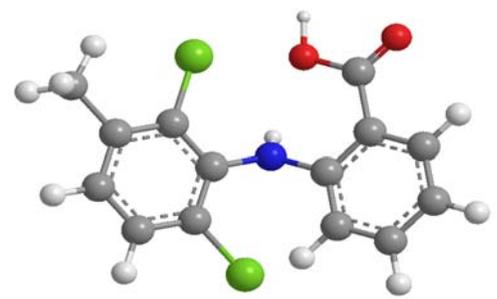


Índice

ÍNDICE

Introducción.	1
Capítulo I: Revisión Bibliográfica	5
1.1. Inflamación. Consideraciones históricas.....	5
1.2. Fisiología de la inflamación. Mediadores celulares.....	6
1.3. Principales mediadores moleculares de la inflamación.....	9
1.3.1. Eicosanoides.....	9
1.3.1.1. Prostaglandinas (PGs).....	10
1.3.1.2. Leucotrienos LTs.....	12
1.3.2. Factor activador de plaquetas.....	13
1.3.3. Citocinas.....	13
1.3.4. Radicales libres y estrés oxidativo.....	14
1.3.4.1. Oxido nítrico (ON).....	14
1.4. Fármacos anti-inflamatorios.....	15
1.4.1. Fármacos Antiinflamatorios esteroideos. Mecanismo de acción.....	17
1.4.1.1. Efectos adversos.....	18
1.4.2. Fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINES). Mecanismo de acción.....	19
1.4.2.1. Principales grupos de AINES.....	20
1.4.2.2. Efectos adversos.....	20
1.5. Estudios QSPR/QSAR y Métodos Quimiométricos.....	23
1.5.1 Estudios QSPR/QSAR como herramientas para la Modelación/Predicción Molecular.....	23
1.5.2. Métodos Quimiométricos en los Estudios QSPR/QSAR.....	24
1.5.2.1. Métodos de Clasificación.....	25
1.5.2.2. Análisis de Conglomerados	26
1.5.2.3. Los Métodos de <i>Cribado Virtual</i> Basados en Ligandos.....	27
1.5.3. Regulaciones de los Métodos QSAR.....	30
Capítulo II: Materiales y métodos	32
2.1. Generalidades.	32
2.2. Selección de compuestos y cálculo de descriptores moleculares.....	32
2.2.1. Base de datos de compuestos con actividad anti-inflamatoria.....	32
2.2.2. Diseño de las series de entrenamiento y predicción utilizando Análisis de Conglomerados.....	35
2.3. Desarrollo y validación de la función discriminante.....	36
2.3.1. Generación y validación de los modelos QSAR.	36
2.3.2. Dominio de Aplicación de los Modelos Obtenidos.....	38
2.4. Sistema multclasificador ensamblado basado en modelos QSAR.....	38
2.5. Identificación/Selección “ <i>in silico</i> ” de compuestos químicos obtenidos por vía sintética.....	40

Capítulo III: Resultados y discusión.	41
3.1.Obtención de las series de entrenamiento y predicción mediante análisis de Conglomerados	41
3.2. Obtención y validación de las funciones discriminantes.....	44
3.3. Sistema multclasificador ensamblado basado en modelos QSAR.....	53
3.4. Cribado “<i>in silico</i>” de fármacos con otras propiedades farmacológicas.....	54
3.5. Cribado “<i>in silico</i>” de nuevos compuestos de síntesis.....	56
Conclusiones del capítulo.....	57
Conclusiones.....	58
Recomendaciones.....	59
Referencias bliográficas.....	60
Anexos.....	

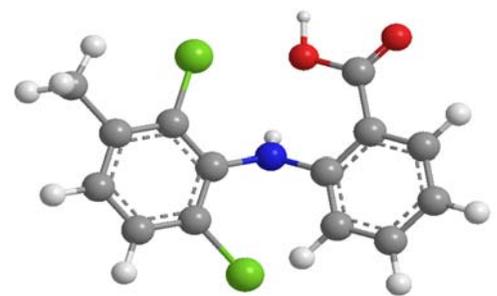


Glosario

GLOSARIO

AINEs	Fármacos anti-inflamatorios no esteroideo
ADL	Análisis Discriminante Lineal
AC	Analisis de conglomerados
ADME	Absorción, distribución, metabolismo y excreción
ANN	Redes Neuronales Artificiales
ADN	Acido Desoxirribonucleico
BCG	Boston Consulting Group
$b_k(\bar{w}, \bar{u})$	k -ésimo Índice bilineal total de la matriz de adyacencia entre enlaces de un seudografo molecular
$b_{kL}(\bar{w}_E, \bar{u}_E)$	k -ésimo Índice bilineal local de la matriz de adyacencia entre enlaces de un seudografo molecular
CAMD-BIR	TOpological MOlecular COMputer Design
COXs	Ciclooxigenasas
CTM	Árboles de Clasificación
CA	Análisis de Conglomerados
CV	Cribado Virtual
CARDD	Computer-Aided Rational Drug Design
C	Coefficiente de correlación de Matthews
DT	Acrónimo de <i>Decision Trees</i>
DA	Dominio de aplicación
D^2	Cuadrado de la distancia de Mahalanobis
DMs	Descriptores moleculares
FLA ₂	Enzima fosfolipasa A ₂
$f_k(\bar{w})$	k -ésimo Índice lineal total de la matriz de adyacencia entre enlaces de un seudografo molecular
$f_{kL}(\bar{w}_E)$	k -ésimo Índice lineal total de la matriz de adyacencia entre enlaces de un seudografo molecular
F	la razón de Fisher
FAR	Relación de falsos positivos
G	electronegatividad en la escala de Pauling
G-6-PD	Glucosa-6-fosfato deshidrogenada
HTS	Tamizaje de alta resolución
IL	Interleukinas
INF	Interferón
IV	In vivo
INF	Interferón
IV	In vivo
IMs	Indices moleculares
I _k B	Niveles de las proteínas
KNN	K -ésimos Vecinos más Cercanos
K	Electronegatividad en la escala de Mulliken

k-NNCA	Análisis de cluster jerárquico
k-MCA	Análisis de conglomerados de k-medias
LTs	Leucotrienos
LOXs	Lipoxigenasas
M	Masa atómica
MAE	Promedio de la media de los errores en valores absolutos
MSDD	Grupo de Modelación Molecular y Diseño de Fármacos
MODEST	MOlecular DESing Tool
MS	Material suplementario
NF-κB	Factor de transcripción nuclear
NMC	Clasificadores Medios más Cercanos
NEQ	Nueva entidad química
ON	Oxido nítrico
ONS	Oxido nítrico sintetasa
OECD	Organization for Economic Cooperation and Development
PAF	Factor activador de plaquetas
PGs	Prostaglandinas
PFC	Clasificadores de Función Potencia
PCA	Análisis de Componentes Principales
P	Polarizabilidad atómica
QSPR/QSAR	Relaciones Cuantitativas Estructura-Propiedad/Relaciones Cuantitativas Estructura-Actividad
QSAR	Relaciones Cuantitativas Estructura-Actividad
QDA	Análisis Discriminante Cuadrático
Q	Exactitud
RDA	Discriminante Regularizado
RMN	Resonancia magnética nuclear
RLM	Regresión Lineal Múltiple
SE	Serie de entrenamiento
SP	Serie de predicción
TOMOCOMD	TOpological MOlecular COMputer Design
TOPS-MODE	TOpological Sub-structural MOlecular DESing
TXA	Tromboxanos
TNF	Factor de necrosis tumoral
μM	Micromolar
USD	Dólares
VIH	Virus de inmunodeficiencia adquirida
V	Volumen de van der Waals
VC	Validación cruzada
WNMC	Clasificadores Medios más Cercanos Ponderados



Introducción

INTRODUCCION

Los seres vivos están constantemente expuestos a los diferentes cambios de la naturaleza y las infecciones causadas por microorganismos dañinos, los organismos han evolucionado creando sistemas homeostáticos que permiten la estabilidad ante las variaciones. Esta función vital formada por las respuestas inmunes, innatas y adquiridas, en conjunto con una variedad de mediadores y mecanismos dan paso a lo que se denomina inflamación: respuesta protectora del organismo que en ocasiones puede ser nociva y conducir a las terapias medicamentosas o farmacológicas. [1]

En la actualidad existe gran variedad de medicamentos utilizados para solucionar los procesos antiinflamatorios, siendo fundamentales los antiinflamatorios esteroideos (glucocorticoides) y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Los primeros, son fármacos que responden a cualquier causa de inflamación ya sea física, química, inmunológica o biológica; actúan en los distintos órganos efectores mediante la incorporación del esteroide al interior de la célula. Su uso crónico puede provocar alteraciones en el metabolismo, problemas en la piel y otras reacciones adversas que pueden ser muy severas en dependencia del uso y la dosis del medicamento. Los AINEs, por su parte, son un grupo de fármacos heterogéneos con actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética usados con frecuencia y sin control médico. Estos suelen provocar reacciones adversas de las cuales no son concientes los consumidores, por ello, el control de su toxicidad aguda y crónica reviste interés epidemiológico y constituye un motivo de preocupación en la actualidad. [2, 3]

Investigadores de todo el mundo están enfrascados en la búsqueda de nuevos compuestos líderes que presenten actividad antiinflamatoria y carezcan de los efectos adversos indeseables característicos de estos fármacos. Tradicionalmente, el método que se emplea para la búsqueda de nuevos principios activos, es el basado en el sistema de “prueba y error” a través de ensayos masivos de gran número de sustancias químicas, el mismo es cada vez más ineficiente, pues se hace necesario ensayar más de 10.000 compuestos para encontrar el deseado. Estas características desfavorables (inefectividad, alto costo y gran consumo de tiempo) hacen el método ‘tradicional’ de evaluación al azar inaplicable para los países en vías de desarrollo e incluso para las grandes transnacionales farmacéuticas.

Si tomamos en cuenta que el paso limitante en el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos continúa siendo la identificación y la optimización de nuevos compuestos líderes de un modo efectivo (en el menor tiempo posible y a un costo razonable), el enfoque de diseño/descubrimiento

de fármacos asistido por computadoras ofrece una alternativa para el mundo real de síntesis y evaluación. [4] Este procedimiento engloba todas las técnicas asistidas por ordenadores usadas en el diseño/descubrimiento y optimización de compuestos con propiedades deseadas y ha jugado un rol fundamental en el desarrollo de un número de fármacos que están ahora en el mercado. [5] Este tipo de estudio se basa en el uso de un mundo “virtual” de hipótesis, generadas por computadoras y probadas en la práctica. Este tipo de procedimiento ‘*in silico*’ evita las tareas costosas para las actuales síntesis y bioensayos, que se hacen solamente después de la exploración de los conceptos iniciales con modelos de Relaciones Cuantitativas Estructura-Actividad/Propiedad [conocidos internacionalmente por su siglas en inglés QSAR/QSPR (Quantitative Structure-Activity/Property Relationships)]. [4]

Los métodos *in silico* son una de las pocas técnicas que han tenido y tienen potencial para mejorar significativamente el descubrimiento y posterior desarrollo de fármacos. Asimismo, según la *Boston Consulting Group* BCG, las técnicas *in silico* (químico- y bio-informáticas) ahorran un promedio de 130 millones de USD y 0.8 años por cada fármaco. [6] Así por ejemplo, la utilización de modelos de predicción *in silico* ha demostrado que pueden ser usados en el descubrimiento “racional” de nuevos fármacos, acelerando el proceso de selección de nuevos compuestos líderes bioactivos. [7-9] Por este medio, varias técnicas computacionales son usadas para seleccionar un reducido número de compuestos potencialmente activos de una gran biblioteca química o combinatoria que esté disponible, con un consecuente ahorro de recursos de todo tipo, aportándole racionalidad al proceso de identificación de nuevos compuestos líderes. [4, 10] En ese sentido, la Universidad Central “*Marta Abreu*” de Las Villas dirige sus investigaciones al desarrollo de nuevos principios activos para la industria farmacéutica en las ramas de la medicina veterinaria, humana y la sanidad vegetal. Uno de los grupos del Centro de Bioactivos Químicos que ha jugado un papel relevante en el desarrollo de nuevos conceptos de investigación ha sido el *Grupo de Modelación Molecular y Diseño de Fármacos (MSDD*, por sus siglas en inglés). En este grupo existe una tradición en el uso de métodos basados en la teoría de grafos, en la que se utilizan aproximaciones muy eficientes de representación de la estructura molecular, implementadas en varios paquetes computacionales, entre los que se destacan el **MODEST** (**MO**lecular **DES**ing **T**ool) y el **TOPS-MODE** (**TOP**ological **S**ub-structural **MO**lecular **DES**ing). Otro grupo, perteneciente a la Facultad de Química y Farmacia de la propia Universidad, que presenta resultados relevantes en este campo es el Grupo de Diseño Molecular Asistido por Computadora y de Investigaciones Bioinformáticas (*CAMD-BIR Unit*, por sus siglas en inglés) el cual hace uso también de otro método computacional, el programa

TOMOCOMD-CARDD, desarrollado en este grupo, en estudios QSAR, haciendo hincapié en el desarrollo y aplicación de nuevos métodos grafo-teóricos para el diseño molecular de compuestos orgánicos potencialmente bioactivos. [11-15]

Los descriptores moleculares, que se incluyen dentro de uno de los métodos grafo-teóricos que se utilizan en los estudios QSAR se originan principalmente a partir de procedimientos lógicos y matemáticos que permiten transformar la información química codificada como una representación simbólica de la molécula (estructura grafo-teórica), en un número (o conjuntos de números). Esta representación numérica de la molécula es la que permite correlacionar la actividad biológica con la estructura molecular a través de diferentes técnicas estadísticas como la Regresión Lineal Múltiple y el Análisis Discriminante Lineal. Este último método computacional (**TOMOCOMD-CARDD**) ha permitido el descubrimiento *biosilico* de varios compuestos activos contra diversas enfermedades de gran impacto social. [7, 8, 13, 16-21] Así por ejemplo, los modelos QSAR desarrollados con los diversos descriptores moleculares implementados en este paquete computacional y utilizando el Análisis Discriminante Lineal como técnica estadística en la mayoría de los estudios, han posibilitado el descubrimiento de nuevos compuestos efectivos contra la malaria, [18, 22] la tricomonosis [19, 23] y diversas dianas anti-VIH.[16]

Teniendo en cuenta la relevancia de los resultados alcanzados en nuestro grupo de diseño utilizando el método **TOMOCOMD-CARDD**, consideramos adecuado desarrollar modelos QSAR que constituyan un sistema de cribado computacional capaz de identificar/seleccionar nuevos compuestos líderes activos con actividad antiinflamatoria y validar experimentalmente, en los casos más prometedores, los resultados teóricos satisfactorios alcanzados con los modelos *in silico*, mediante estudios *in vitro*.

Por todo lo anterior se plantea el siguiente problema científico:

Los métodos tradicionales de ‘prueba y error’ para la búsqueda de nuevos fármacos han demostrado ser costosos y de baja efectividad. Aunque se han utilizado varios enfoques computacionales en la predicción y el diseño de fármacos anti-inflamatorios no han sido probados los descriptores TOMOCOMD-CARDD.

Como vía para solucionar el problema científico se formula la siguiente hipótesis:

Si es posible obtener funciones que relacionen adecuadamente la estructura química con la actividad anti-inflamatoria, mediante modelos matemáticos basados en el uso de los descriptores **TOMOCOMD-CARDD**, se podrá realizar la identificación/selección de nuevos compuestos líderes a través del tamizaje (cribado) virtual de grandes bases de datos de manera más racional.

Para cumplimentar la anterior hipótesis y dar respuesta a la problemática científica planteada, se proponen los siguientes objetivos

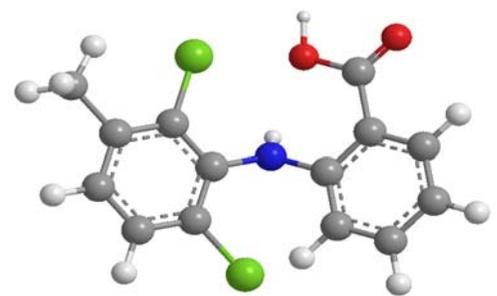
Objetivo general:

Obtener y ensamblar nuevos modelos QSAR con el propósito de obtener un sistema multiagente que permita identificar nuevos compuestos líderes con actividad anti-inflamatoria utilizando los descriptores *TOMOCOMD-CARDD*.

Objetivos específicos:

1. Conformar una base de datos de compuestos estructuralmente diversos, de la literatura, a los que se les ha reportado experimentalmente actividad anti-inflamatoria.
2. Obtener modelos QSAR utilizando los descriptores moleculares bidimensionales *TOMOCOMD-CARDD* y ADL, que permitan predecir la actividad anti-inflamatoria.
3. Identificar nuevos compuestos líderes con actividad anti-inflamatoria a través del cribado virtual de compuestos orgánicos y fármacos con otros usos terapéuticos

La novedad científica de este trabajo se fundamenta en la aplicación por primera vez y acorde con las últimas tendencias mundiales, de un método “*in silico*” (*TOMOCOMD-CARDD*) para la descripción en términos estructurales de la actividad anti-inflamatoria. La utilización de esta metodología conlleva a un resultado final totalmente aplicable a la estrategia de trabajo de la unidad *CAMD-BIR* en su inmediato devenir, siendo también de posible utilización por otras instituciones científicas y académicas de nuestro país cuyo principal objetivo sea la racionalidad en la obtención de nuevos potenciales candidatos a fármacos con actividad anti-inflamatoria.



Revisión Bibliográfica

1. REVISION BIBLIOGRAFICA

1.1 Inflamación. Consideraciones históricas.

La inflamación, del griego "*phlogosis*" y del latín "*inflammatio*", se conoce como proceso patológico desde algunos papiros egipcios fechados en 2700 a.C.[24, 25] En el s.I a.C. Aulus Cornelius Celsus, en sus escritos de medicina, denotó los cuatro signos cardinales de la inflamación como: rubor (eritema), tumor (edema), calor (incremento de la temperatura) y dolor (algesia). [24-26] Posteriormente, Rudolf Virchow (1821-1902) agregó el quinto signo, pérdida de la función. [27] En muchas culturas antiguas, principalmente en la griega y en toda la medicina precientífica precedente al s.XVIII, se consideró este proceso como propio de enfermedad, donde las personas tenían el mal de inflamación y el tratamiento e inclusive la prevención de la enfermedad eran sangrías.[25, 26] El conocimiento moderno, y la base vascular de la inflamación comienzan con el cirujano y biólogo escosés Jhon Hunter (1728-1793), quien demuestra, en su tratado "On the Blood, Inflammation and Gunshot wounds", la ocurrencia de dilatación de los vasos sanguíneos y que el pus representaba una acumulación derivada de la sangre. Tuvo la adelantada idea de concebir que la inflamación, constituía una expresión de defensa y reacción positiva del organismo. [27, 28]

En el siglo XIX, el introductor de la doctrina celular, Rudolf Virchow, estableció que la inflamación es la reacción a una previa injuria de los tejidos (células). Este concepto fundamental ha sido el punto de partida de toda la cadena de reacciones citológicas, humorales y moleculares que han dado, en la etapa contemporánea, una nueva dimensión a este proceso. [28] Posteriormente, su discípulo Julius Cohnheim en 1867, estudió y realizó la primera descripción microscópica del proceso inflamatorio, denotando la vasodilatación, los cambios de flujo sanguíneo, la producción de edema y la emigración leucocitaria por diapédesis en membranas como la lengua de rana o el mesenterio. [25, 29]

El zoólogo ruso Ellie Metchnikoff (1845-1916) destacó el papel de la fagocitosis en el proceso inflamatorio abriendo el camino al estudio de la interrelación entre los agentes injuriantes y las células lo que luego se convirtió en el campo de las reacciones citoimmunológicas. [30] Por su parte, Paul Erlich, en su teoría humoral aportó que la finalidad de la inflamación era llevar anticuerpos al sitio inflamado, iniciándose el establecimiento de vínculos entre la inflamación y el proceso inmunológico. [25-27] Es también Paul Erlich quien en 1876 descubre las diferencias de afinidad tintorial de los granulocitos, asignándoles el nombre de neutrófilos, eosinófilos y basófilos. [31] Finalmente, en 1927 Thomas Lewis al demostrar que la histamina y otras sustancias producen un

incremento de la permeabilidad vascular y determinan la migración de leucocitos a los espacios extracelulares inicia el conocimiento sobre los mediadores químicos de la inflamación.[29, 32]

Posteriormente una basta cantidad de microbiólogos e inmunólogos han colaborado en gran parte al conocimiento de los fenómenos de inflamación y reparación en los diferentes sistemas. Algunas definiciones dadas desde entonces se muestran a continuación: [28]

1- La reacción de los tejidos irritados y dañados que aun retienen vitalidad (Grawitz, 1930)

2- Sucesión de cambios que ocurren en un tejido vivo cuando es injuriado en tal forma que no origina la total y completa destrucción de su vitalidad (Burdon-Sanderson, 1940)

3- Es el proceso por el cual se acumulan células y exudado en tejidos irritados y que pretende proteger de ulterior continuada injuria (Payling Wrigth, 1953).

4- Es la reacción de los tejidos a la injuria que comprende cambios en el sistema vascular terminal, en la sangre y en el tejido conectivo que tiende a eliminar al agente agresor y reparar el tejido tisular (Movat 1971).

5- Es la reacción local de los tejidos conectivos vascularizados a la agresión (Pérez Tamayo, 1990)

6- Es la respuesta de un tejido vascularizado a una injuria. Su propósito es llevar material defensivo (células sanguíneas y fluidos) a la zona injuriada. No es un estado es un proceso (Majno, 1994).

1.2 Fisiología de la inflamación. Mediadores celulares.

La inflamación es una respuesta fisiopatológica fundamental, que el organismo emplea para defenderse frente agresiones que se manifiestan por gran variedad de estímulos tales como: infecciones, lesiones, procesos isquémicos e interacciones antígeno-anticuerpo, de forma tal que pueda mantener la salud e integridad. [3]Cada tipo de estímulo provoca un patrón característico de respuesta que depende de los tipos de mediadores y células inflamatorias que participan en el proceso y el tiempo tomado por ellos para alcanzar el efecto máximo. [33] En la mayoría de las circunstancias, la activación de los sistemas de defensa del organismo conduce a la eliminación de estos agentes sin manifestaciones visibles de inflamación. Pero si ellos se encuentran en grandes cantidades, en sitios inusuales, o son capaces de modificar algunas de las funciones del sistema inmunológico, pueden ocurrir daños tisulares como consecuencia de las reacciones inmunes y esto a su vez facilitar el desarrollo de diferentes enfermedades inflamatorias. [33, 34]

La respuesta inflamatoria está iniciada y regulada por un conjunto de diferentes mediadores relacionados con diferentes tipos de células y tiene como finalidad restablecer la estructura y función normal del tejido dañado o infectado. [1] Es propia del tejido conectivo vascularizado en el

cual participan el plasma, las células circulantes y residentes de este tejido. Es iniciada cuando los leucocitos que migran por el centro del torrente sanguíneo son adheridos por moléculas propias del endotelio vascular, y viajan entre ellas hasta el sitio inflamatorio donde tiene lugar la destrucción tisular. Se caracteriza por un aumento del flujo sanguíneo, vasodilatación, incremento de la permeabilidad vascular, enrojecimiento, edema, quimiotaxis, dolor y lesión en tejidos. [29, 35]

Los intentos del organismo para reparar las lesiones inducidas comienzan junto con el proceso inflamatorio donde la reparación puede llevarse a cabo por la regeneración o la cicatrización del tejido dañado. [27, 36] Los fibroblastos y las células del endotelio vascular comienzan a proliferar formando el tejido de granulación, en el cual se forman nuevos vasos (angiogénesis). [1] En este proceso de reparación actúan células y mediadores de origen plasmático como el sistema del complemento, el sistema de coagulación, y el sistema fibrinolítico; y de origen celular donde se destacan la histamina, serotonina, heparina, eicosanoides, factor activador de plaquetas (PAF), citoquinas [35] y óxido nítrico. Entre las células que participan están los linfocitos T y macrófagos que también participan en el proceso de inflamación.

En dependencia de los agentes que participan en estas etapas se producen diferentes tipos de inflamación.

Inflamación aguda.

La inflamación aguda se inicia en el momento que el agente patogénico (microorganismos, sustancias químicas alérgicas, etc.) evade o destruye las barreras defensivas primarias (piel, mucosas, etc.). Es una respuesta de inicio rápido y corta duración que se manifiesta con los signos y síntomas clásicos que se describen en el proceso inflamatorio como resultado de la activación de determinadas rutas de señalización que llevan a la producción de mediadores proinflamatorios. Usualmente tiene dos componentes, la respuesta innata no adaptativa y la respuesta inmunológica adaptativa (adquirida o específica). [1]

Dentro de los primeros efectos del proceso se encuentra el de taponar la zona lesionada, quedando bloqueados los espacios tisulares y linfáticos en la zona inflamada por coágulos de fibrinógeno; de esta forma, el líquido apenas fluye por los espacios y se retrasa la distribución de bacterias o productos tóxicos. La intensidad del proceso inflamatorio depende del grado de lesión tisular. [37] En los primeros 10-15 minutos se produce una hiperemia por dilatación de arteriolas y vénulas y apertura de los vasos de pequeño calibre. Tras esta fase aumenta la viscosidad de la sangre, lo que reduce la velocidad del flujo sanguíneo. Al disminuir la presión hidrostática en los capilares, la

presión osmótica del plasma aumenta, y en consecuencia un líquido rico en proteínas sale de los vasos sanguíneos originando el exudado inflamatorio. El proceso puede evolucionar dando lugar a la formación de abscesos; resolución completa; curación con destrucción tisular, formación de fibrina y sustitución por tejido conectivo; progresión hacia inflamación crónica, dependiendo de la persistencia del agente causal y de factores propios del hospedero. [35]

Desde el punto de vista clínico, la forma más habitual de confirmar si existe un incremento de actividad inflamatoria ha sido siempre a través de los reactantes de fase aguda. Estos incluyen desde la simple determinación de la velocidad de sedimentación a la medición de proteínas (fibrinógeno, haptoglobina, orosomucoide, entre otros), en especial la proteína C-reactiva, sin que proporcionen, estas metodologías, una información detallada del tipo de inflamación o de las células implicadas. [38] Además, este tipo de reactantes no se suele alterar en ciertos procesos inflamatorios, como ocurre principalmente en las enfermedades alérgicas. Por ello, se han desarrollado ensayos o pruebas específicas para determinar proteínas segregadas por las diferentes células implicadas en los procesos alérgicos (eosinófilos, neutrófilos, mastocitos o basófilos, linfocitos T y monocitos/macrófagos), de tal forma que proporcionen información no sólo del tipo de célula implicada en cada momento, sino también del grado de actividad inflamatoria, lo que permite seguir mejor su curso clínico con o sin tratamiento. Últimamente a estas proteínas se ha añadido la determinación del tipaje fenotípico o expresión de los marcadores de membrana de los linfocitos T u otras células como basófilos, lo que equivale a su actividad en ese momento, así como la determinación de las citocinas que pudieran intervenir en el proceso inflamatorio. [39]

Inflamación crónica.

La inflamación crónica es una reacción lenta y ardiente que presenta un curso prolongado, de semanas a meses, con signos de inflamación aguda, destrucción tisular y reparación.[1] Su inicio puede ser solapado y asintomático. A diferencia de la inflamación aguda, caracterizada por la infiltración mayoritaria de neutrófilos, en la inflamación crónica predominan los infiltrados de macrófagos y linfocitos. Además en esta última, se muestran evidencias de destrucción tisular e intentos de reparación, mediante angiogénesis y fibrosis. [35]

Una de las secuelas más típicas de las inflamaciones crónicas es la formación de granulomas que son cúmulos de células inflamatorias, principalmente macrófagos y linfocitos rodeados de una pared fibrótica, que se forman en los tejidos en respuesta a un daño persistente. El núcleo de los granulomas está constituido por macrófagos activados, rodeados fundamentalmente por células epitelioides y por células multinucleadas resultantes de la fusión de macrófagos con células

epiteliales. Este núcleo está rodeado por células T, cuya función en los procesos de inflamación crónica es crucial. [40-42]

Además de la enfermedad granulomatosa, existen otras enfermedades crónicas que cursan con inflamación. Uno de los casos más representativos es la artritis reumatoide. En esta, la inflamación puede ser un efecto secundario provocado por una hiperactivación del sistema inmune, que amplifica la magnitud y gravedad de esta enfermedad. Los hipotéticos mecanismos de mimetismo molecular tras una infección por virus o bacterias y los del desenmascaramiento de antígenos propios secuestrados, pueden ser la causa del inicio de este tipo de enfermedades crónicas que cursan con inflamación y donde la activación de linfocitos T puede ser la clave de la patogenia. [43, 44]

1.3 Principales mediadores moleculares de la inflamación.

1.3.1 Eicosanoides.

Los eicosanoides, como se les denomina a las familias de prostaglandinas, leucotrienos, lipoxinas, y ácidos hidroxieicosanoicos, constituyen el conjunto de sustancias fisiológicamente activas de constitución lipídica y de acciones diversas o incluso contrapuestas que poseen la característica común de sintetizarse a partir de la oxigenación de ácidos grasos polinsaturados esenciales de veinte átomos de carbono que contienen 3, 4 o 5 enlaces dobles: ácido 8,11,14-eicosatrienoico (ácido dihomo- δ -linolénico), ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico (ácido araquidónico) y ácido 5,8,11,14,17-eicosapentaenoico. [45] En el hombre y el resto de los mamíferos, el ácido araquidónico es el precursor principal. [1] Se obtiene por la ingestión en la dieta, fundamentalmente en la carne, o producto del metabolismo del ácido linoleico en el hígado, donde ocurre la elongación y desaminación de la cadena carbonada. Se almacena formando parte de los fosfolípidos de membranas celulares y es su posterior liberación, el paso limitante que condiciona la velocidad de síntesis de los eicosanoides. [45] La liberación del ácido araquidónico es mediada por la enzima fosfolipasa A₂ (FLA₂) la cual, es activada frente a estímulos de naturaleza física, química o mecánica y produce hidrólisis del enlace éster sn-2 de los glicerofosfolípidos. Esta enzima además, genera el lisogliceril-fosforil colina (liso-PAF), precursor del factor activador de plaqueta que es otro mediador de la inflamación. [1, 46]

Una vez liberadas las moléculas de este ácido graso, estas pueden sufrir oxigenaciones en varios puntos de su cadena carbonada según el sistema enzimático activado. La activación de las ciclooxigenasas, da lugar a los prostanoides, mientras que el de las lipoxigenasas da paso a los leucotrienos, lipoxinas y ácidos hidroxieicosanoicos. Existe también una tercera vía que involucra a

las enzimas del citocromo P₄₅₀ que catalizan la formación de ácidos grasos mono y di-hidroxiados, así como ácidos epoxieicosatrienoicos. [47, 48] De estos productos biosintéticos, las prostaglandinas y los leucotrienos, son los que juegan un papel fundamental en los procesos inflamatorios. [1]

1.3.1.1 Prostaglandinas (PGs).

Las prostaglandinas presentan una gran diversidad de efectos fisiológicos y se forman en la mayor parte de los tejidos de los mamíferos en dos etapas. En un primer paso, se obtienen endoperóxidos de prostaglandinas, PGG y PGH, en una reacción biosintética catalizada por las prostaglandinas endoperóxido sintetas, también llamadas ciclooxigenasas (COXs); posteriormente, en una segunda etapa, estos endoperóxidos se transponen para dar diferentes prostaglandinas o tromboxanos, estos últimos se forman si la reacción ocurre en las plaquetas y los pulmones. Las ciclooxigenasas presentan dos isoenzimas, una constitutiva (COX-1 y otra inducible (COX-2), son proteínas glicosiladas, homodiméricas, unidas a membrana que poseen dos actividades catalíticas distintas: la dioxigenación de ácido araquidónico a PGG₂ y la posterior reducción de esta a PGH₂. Ambos sitios catalíticos son adyacentes pero espacialmente diferentes. [49] A pesar de que los genes encargados de su síntesis son diferentes, presentan una homología de 60% e iguales sitios de unión para el ácido araquidónico, metabolizándolo mediante mecanismos similares. Sin embargo, mientras la COX-1 principalmente se restringe al ácido araquidónico, la COX-2 es capaz de metabolizar como substratos a otros ácidos grasos. Ambas isoenzimas se encuentran presentes en el retículo endoplasmático, aunque la forma inducible aparece también en la envoltura nuclear. [50]

La COX-1 se encarga de la síntesis de prostaglandinas implicadas en la hemostasis general y se expresa en la mayoría de los tejidos del organismo. Sus niveles pueden variar entre diferentes tipos de células y se mantienen constantes dentro de un mismo tipo de población celular, resultan elevados en el endotelio vascular y las plaquetas; y moderados en estómago, músculo liso, y riñón. La COX-2 es una isoforma indetectable de forma basal en la mayoría de los tejidos, se encarga solo de producir prostanoides en los lugares inflamados. Sin embargo, existen excepciones a esta norma y se han encontrado niveles altos de esta isoforma en la próstata, el timo de recién nacido y en el cerebro. En respuesta a un estímulo apropiado de tipo mitógenos, citoquinas y factores tumorales, la COX-2 puede expresarse en la mayoría de los tejidos siendo dicha expresión bloqueada por los corticoides.

Algunos datos sugieren la existencia de una tercera ciclooxigenasa, COX-3, que a diferencia de las otras mediaría la síntesis de prostanooides anti-inflamatorios en fase avanzada del proceso inflamatorio. [45]

Las prostaglandinas están divididas en series de acuerdo con los sustituyentes del anillo de ciclopentano, que conforma el esqueleto de dichas moléculas, así la serie E son 9-ceto, 11 hidroxí sustituidas, la serie F, 9,11 hidroxí sustituidas y las de la serie D 9-hidroxí, 11 ceto sustituidas. La prostaciclina (PGI₂), que se forma a partir de la acción de la prostaciclina sintasa, presenta un segundo anillo agregado al primero, mientras que el tromboxano (TXA₂), formado por la acción catalizadora de la tromboxano sintasa, contiene un anillo de seis miembros, en lugar del ciclopentano del resto. Estas clases principales se subdividen de acuerdo al número de dobles enlaces en las cadenas laterales. Esto se indica con el subíndice 1, 2, ó 3 y refleja el ácido graso precursor, por ejemplo, las prostaglandinas derivadas del araquidonato llevan el subíndice 2, y son las principales en los mamíferos. [50]

Las PGs también son producidas en los procesos patológicos y sus actividades biológicas contribuyen al desarrollo de la inflamación. Los efectos más notables están dados por los PGD₂, PGE₂, PGI₂, poderosos vasodilatadores que son sinergizados con otros vasodilatadores inflamatorios como la bradicinina e histamina. En áreas de inflamación aguda, los tejidos locales y vaso sanguíneos generan PGE₂ y PGI₂, mientras que los mastocitos generan principalmente PGD₂. Esta acción combinada de dilatadores en las arteriolas precapilares contribuye al incremento del flujo sanguíneo y aumento de la extravasación de fluido en esta zona. En la inflamación crónica las células de la serie monocitos-macrófagos liberan PGE₂ y TXA₂. Juntos los prostanooides ejercen un efecto yin-yang en la inflamación, estimulando algunas respuestas y disminuyendo otras. La PGE₂ actúa sinérgicamente con otros mediadores que producen dolor y es además un potente agente pirético, se encuentra en altas concentraciones en los fluidos cerebroespinal y durante la infección. Los efectos anti-inflamatorios de los AINES vienen principalmente por su habilidad de bloquear estas acciones de los prostanooides. [1] Otros productos de la COX, tales como la PGD₂, la PGF₂α, y el TXA₂, también tienen actividad biológica pero realmente ellas se encuentran en niveles que corresponden a menos del 25 % de las concentraciones de PGE₂. [51, 52]

Las PGs ejercen sus efectos biológicos en los diferentes tejidos a través de una familia de ocho receptores específicos en las membranas plasmáticas que se acoplan a proteínas G y generan segundos mensajeros que provocan las respuestas celulares. [53, 54] Según la clasificación de estos receptores, existen receptores específicos para TX (TP), PGI (IP), PGF (FP), PGD (DP) y PGE

(EP), este último con cuatro subtipos (1, 2, 3, 4) que responden al agonista natural PGE₂, pero que difieren en sus respuestas a varios análogos. Aunque estos subtipos han sido caracterizados farmacológicamente, ninguno de ellos ha sido aislado y su caracterización molecular aún es insuficiente. [55, 56]

1.3.1.2 Leucotrienos (LTs).

Las lipoxigenasas (LOXs) constituyen una familia de enzimas dioxigenasas citosólicas que catalizan la oxigenación estereoespecífica de los carbonos 5, 12 ó 15 del ácido araquidónico y otros ácidos grasos poli-insaturados, para convertir los 1,4 dobles enlaces en 1,3 hidroperóxidos (ácidos hidroperóxicos, HPETEs), los cuales sufren transformaciones metabólicas que producen diferentes compuestos en dependencia de la lipoxigenasa que actúe. Así la 12 lipoxigenasa (EC 1.13.11.31) da lugar a ácidos 12 hidroxieicosatetraenoicos, (12-HETEs) y a dos hepoxilinas A₃ y B₃, la 15 lipoxigenasa (EC 1.13.11.33) da lugar a ácidos 15 hidroxieicosatetraenoicos, (15-HETEs) y lipoxinas. [57, 58]

La 5 lipoxigenasa (EC 1.13.11.34), que en los mamíferos es una enzima dependiente de calcio y de una proteína activadora integral de la membrana nuclear, necesaria para la translocación de la enzima, produce ácidos 5-HETEs y un epóxido (LTA₄) que es rápidamente metabolizado por hidrólisis a LTB₄ (por medio de la enzima LTA₄ hidrolasa) o por adición de glutatión a los LTs C₄, D₄ y E₄ conocidos en su conjunto como la sustancia de acción lenta de la anafilaxia o cisteinil-leucotrienos. Al igual que las PGs, las clases principales (A, B, C, D, E) se subdividen de acuerdo al número de dobles enlaces en las cadenas laterales. Esto se indica con el subíndice 4 ó 5 y refleja el ácido graso precursor, por ejemplo, los leucotrienos derivados del araquidonato llevan el subíndice 4. [59]

Los LTs comprenden un grupo de mediadores lipídicos altamente potentes que actúan a concentraciones nanomolares en la comunicación intercelular, la transducción de señales y la defensa del organismo. Son predominantemente producidos por los macrófagos, monocitos, neutrófilos, eosinófilos, mastocitos y basófilos, y su síntesis transcelular a partir de LTA₄ ocurre en las células endoteliales, plaquetas, mastocitos, linfocitos y eritrocitos.[1]

Se ha demostrado que los LTs ejercen sus efectos mediante su unión a receptores acoplados a proteínas G. Existe un tipo de receptor del LTB₄ llamado receptor BLT, mientras que los receptores farmacológicamente definidos para LTC₄, D₄ y E₄ han sido llamados receptores cisteinil-leucotrienos (Cys-LT; Cys-LT₁ y Cys-LT₂) que son independientes para los LTC₄ y LTD₄. [60, 61]

Los efectos biológicos de los LTs en la inflamación son numerosos, por ejemplo el LTB₄ estimula la quimiotaxis, quimiocinesis, agregación, degranulación y la adherencia al endotelio vascular de los leucocitos, estimula la liberación de enzimas lisosomales, propicia la elevación de la expresión de receptores de C3b y la liberación de calcio entre otros efectos. Por su parte, los LTs C₄, D₄, E₄, son potentes constrictores del músculo liso y promueven el edema y la secreción de mucus. [62] Los LTs también activan a la FLA₂ en los primeros pasos de la cascada inflamatoria. Estos eicosanoides desempeñan un papel importante en el asma, artritis reumatoide, colitis ulcerativa, entre otras. [63]

1.3.2 Factor activador de plaquetas.

El factor activador de plaquetas (PAF del inglés, *platelet activating factor*) es un lípido biológicamente activo, biosintetizado, en un proceso de dos pasos, a partir del acil-PAF. Su producción se lleva a cabo en plaquetas, mastocitos, basófilos, leucocitos polimorfonucleares, monocitos, macrófagos y células del endotelio donde la acción de la fosfolipasa A₂ sobre el acyl-PAF produce liso-PAF que finalmente es acetilado para obtener el lípido. [1] Su papel en la inflamación se debe a su acción sobre receptores específicos acoplados a proteína G que activan a la fosfolipasa A₂ iniciando así la síntesis de eicosanoides, además su acción directa sobre estos receptores producen muchos de los signos y síntomas de la inflamación. Es un potente quimiotáxico para los neutrófilos y monocitos, y recluta eosinófilos en la mucosa bronquial en la fase tardía del asma. [45]

1.3.3 Citocinas.

Las citocinas son autacoides de carácter polipeptídico, considerados mediadores solubles de mucho interés en el campo de la inflamación, le hematopoyesis y en la respuesta inmune. Se agrupan en interleucinas (IL-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, etc), interferones alfa y gamma (INF α e INF γ), factor de necrosis tumoral alfa (TNF α por sus siglas en inglés) y glicoproteínas clasificadas como factores estimuladores de colonias que regulan la proliferación y diferenciación de los principales componentes hematopoyéticos medulares. [64, 65] Desarrollan su acción a partir de uniones a receptores específicos en la superficie de las células por los cuales poseen un alto grado de afinidad y que se sobre expresan durante la inflamación. [66] La mayoría de las citocinas desarrollan su acción sobre receptores asociados a cinasas, regulando la cascada de fosforilación y afectando la expresión de genes, excepto las quimioquinas que actúan sobre receptores acoplados a proteína G.

[1] El $\text{TNF}\alpha$, $\text{INF}\gamma$, IL-6, IL-8 e IL-1, entre otras se consideran citocinas pro-inflamatorias, mientras la IL-4, IL-10[67] y IL-13 forma parte de las llamadas citocinas anti-inflamatorias: moléculas inmunorreguladoras que inhiben aspectos de la reacción inflamatoria. [68] La IL-1 propicia la movilización de leucocitos polimorfonucleares desde la médula ósea, aumenta la producción de linfocinas por los linfocitos T, la adherencia de los leucocitos a las células endoteliales, contribuye a la fibrosis y a la degeneración celular, estimula la fosfolipasa A_2 e induce la producción de óxido nítrico. Por su parte, el $\text{FNT}\alpha$ induce la síntesis de ILs, [69] estimula la síntesis de adenosina, un vasodilatador que controla el flujo sanguíneo local e inhibe la función de los neutrófilos. [70] Además, conjuntamente con el $\text{INF}\gamma$, amplifica la producción de aniones superóxido por los neutrófilos y la biosíntesis de ON, [71] produce activación e inducción de diversos sistemas enzimáticos de gran importancia en el proceso inflamatorio, así como modulación en la transcripción de genes correspondientes a otras citocinas, como la IL-2, IL-6 y el $\text{INF}\gamma$. [72]

1.3.4 Radicales libres y estrés oxidativo.

1.3.4.1 Oxido nítrico (ON).

El ON es un mediador inflamatorio con funciones diversas que se sintetiza en la totalidad de las células del organismo. La base bioquímica de su citotoxicidad se sustenta en la capacidad de reaccionar con enzimas que contienen hierro en su centro activo (por ejemplo, puede estimular la actividad de la COX, por su reacción con el grupo hemo del sitio activo de esta enzima) y en la síntesis del ADN. Además, este agente reacciona con radicales libres para dar lugar a peroxinitritos, incrementando así su toxicidad; y con glutatión, donde disminuye su contenido intracelular e incrementa la susceptibilidad al estrés oxidativo. [73] También se ha comprobado su participación en mecanismos defensivos del organismo contra las células tumorales e infecciones provocadas por bacterias, hongos, parásitos intracelulares y determinados virus. [1] Esto puede realizarse debido a la acción citostática y citotóxica que ha sido comprobada para dicho radical. [74, 75]

Es generado a partir de la L-arginina por acción de las enzimas óxido nítrico sintetasas (ONS) en presencia de oxígeno molecular y un conjunto de cofactores apropiados. Las células endoteliales y neuronales expresan isoformas de ONS (ONSe y ONSn, respectivamente) que producen ON a bajos niveles, esta enzima se conoce también como ONS constitutiva (ONSc). La enzima responsable del papel del ON en los procesos inflamatorios es la ONS inducible (ONSi, ONS_2 u ONS tipo II), la cual ha sido detectada en células del sistema inmune como macrófagos, neutrófilos, células musculares lisas, queratinocitos, células mesenquiales, hepatocitos, fibroblastos, miocitos cardíacos,

entre otros. [1, 45] La ONSi no es típicamente expresada en células en reposo, su expresión después de su estimulación por endotoxina bacteriana u otras citocinas, es acompañada por la liberación de otros mediadores, tales como PGE₂ y PGI₂, vía COX. La producción sinérgica de PGs y ON parece tener un vínculo crucial entre las vías de ONS y COX en ciertas condiciones patológicas. [76, 77] constituye un activador endógeno de la guanilil ciclasa soluble, conduciendo a la formación de GMPc un importante segundo mensajero en células del tejido muscular liso, monocitos y plaquetas. [78]

En la inflamación crónica, el ON, estimula la producción del FNT α en sinoviocitos y condrocitos lo que promueve la degradación del cartílago articular implicada en ciertas enfermedades reumáticas y lupus eritematoso. [79] También ha sido reportada su influencia en dermatitis, [80] diabetes, [81] arteriosclerosis, [82] asma, [83] cicatrización, [84] enfermedad inflamatoria intestinal, [85] entre otras. [73]

1.4 Fármacos anti-inflamatorios.

Como se ha expresado anteriormente, la inflamación es un proceso multicausal y multifactorial, por lo que el estudio de los agentes capaces de inhibir este fenómeno, ha sido centro de interés de numerosos científicos e investigadores y ha llevado al desarrollo de drogas que actúan a diferentes niveles.

Dentro de los fármacos más utilizados en el tratamiento de los procesos inflamatorios se encuentran los antihistamínicos, antagonistas más o menos selectivos e inhibidores reversibles de la interacción de la histamina con sus receptores H₁. Estos agentes son bastante efectivos en las etapas tempranas de la inflamación, inhiben la mayoría de las respuestas del músculo liso a la histamina, así como el aumento de la permeabilidad capilar y la formación del edema. Sin embargo, en etapas más avanzadas del proceso inflamatorio, su efecto es bastante reducido y su empleo muy limitado. Otro aspecto en su contra radica en los efectos colaterales como la sedación, propiedad que poseen la mayoría de estos compuestos.[86]

Como los LTs juegan un papel tan importante en la inflamación, el estudio de nuevas drogas que actúen como antagonistas de los receptores de los LTs o como inhibidores enzimáticos de la 5-LOX directamente, o de la actividad de la proteína activadora de la LOX, ha tenido un gran impulso obteniéndose algunos resultados prometedores en el tratamiento del asma. [87-89]

Recientemente, se ha centrado la atención en el desarrollo de sustancias que actúen sobre los mediadores inflamatorios de amplio espectro como IL-1, IL-6 y FNT α . Debido a la relación existente entre estas citocinas, el bloqueo de una o de todas puede conducir a potentes acciones anti-inflamatorias. A estos agentes se les ha denominado agentes anti-inflamatorios no esteroideos no convencionales. La estrategia que se ha seguido ha sido la de encontrar sustancias que actúen sobre las citocinas y que bloqueen su liberación, inhiban las enzimas que participan en su síntesis, o antagonicen sus receptores, o sustancias que eleven los niveles de adenosina en los sitios de inflamación, ya que esta molécula puede ocupar receptores específicos e inhibir la acumulación de leucocitos en el sitio de inflamación por inhibición de la interacción entre las células mediadas por selectinas e integrinas, y de la producción de citocinas como el FNT. Otra vía para lograr estos resultados es la obtención de inhibidores de la ONSi. [75, 90, 91]

Por otra parte, se conoce que las sustancias antioxidantes son capaces de suprimir o prevenir los procesos inflamatorios mediante inducción o prolongación de la vida media de enzimas antioxidantes como superóxido dismutasa, catalasa o glutatión peroxidasa, el secuestro de las especies reactivas de oxígeno involucradas en este, o por quelación de metales que pueden estar involucrados en reacciones de oxidación-reducción, hechos que en su conjunto limitan la producción de especies reactivas del oxígeno. [92]

También se encuentran en estudio fármacos que actúan por diferentes mecanismos: reducción la disponibilidad de los iones calcio, que actúan en numerosas etapas de la respuesta inflamatoria, o que inhiben las fosfolipasas de manera diferente a los glucocorticoides. Además, se investiga en el campo de la inhibición de la formación de los componentes del complemento. [93]

Existen otros productos anti-inflamatorios, que actúan por desviación del metabolismo de las enzimas involucradas en las respuestas inflamatorias y producen compuestos sin actividad biológica o con propiedades anti-inflamatorias [93] y aquellos que modulan factores transcripcionales clave en la inducción de genes proinflamatorios. [94, 95]

El tratamiento con inhibidores de NF- κ B específico de células T decrecen significativamente la severidad de la artritis en un modelo de artritis inducida por colágeno en ratones. [43, 96] Estudios recientes han demostrado que la inhibición de la actividad de IKK β aminora marcadamente la artritis inducida por adyuvante. [97]

Las enfermedades inflamatorias de las vías aéreas en humanos han sido asociadas con la expresión de moléculas de adhesión y citocinas. Se encontró que hay activación de NF- κ B en células

epiteliales aéreas de pacientes asmáticos en las que existe una abundante expresión de citocinas proinflamatorias, quimiocinas, ONSi y COX-2. [98]

La gastritis asociada a Helicobacter pylori también está marcada por un incremento en la actividad de NF- κ B en células epiteliales gástricas. [99] Existen evidencias de la activación de NF- κ B en la enfermedad inflamatoria intestinal en la que los macrófagos de la lámina propia activan p50, c-Rel, y sobre todo p65. [100] También las enfermedades neurológicas [101] y la inflamación asociada a la arteriosclerosis están mediadas, en parte, por NF- κ B. [102]

Algunos de los efectos de los corticoesteroides, utilizados en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, asma, psoriasis y artritis reumatoide están probablemente mediados por la inhibición de la activación de NF- κ B. Otros ejemplos de pequeñas moléculas incluyen ácido 5-aminosalicílico, sulfasalazina, aspirina y otros fármacos anti-inflamatorios no esteroideos y leflunomida. Sulfasalazina y leflunomida bloquean la translocación nuclear de NF- κ B por inhibición de la degradación de I κ B α . Esta acción podría ser debida a un efecto directo sobre IKK. [94]

Dentro de los inhibidores de NF- κ B han cobrado especial relevancia los productos naturales. [94] Los primeros derivados de plantas moduladores de NF- κ B fueron estudiados en la década pasada y lo constituyeron el salicilato de sodio y su derivado semi-sintético, la aspirina. [103] Recientemente, han sido investigados otros derivados de plantas dentro de los cuales se encuentran: diterpenoides, [104-107] lactonas sesquiterpénicas, [108-110] triterpenoides, [111, 112] glicósidos, [113] polifenoles, [114-122], entre otros derivados y extractos de plantas. [123-127]

1.4.1 Fármacos Antiinflamatorios esteroideos. Mecanismo de acción.

Los antiinflamatorios esteroideos están representados por los glucocorticoides, hormonas producidas por la glándula suprarrenal que ejercen una poderosa acción antiinflamatoria, sea cual fuere la causa de la inflamación. Inhiben tanto las manifestaciones inmediatas de la inflamación: rubor, dolor, etc. como las tardías que incluyen procesos de cicatrización y proliferación celular. Estos fármacos reducen la dilatación vascular, la transudación líquida y la formación de edema, el exudado celular y el depósito de fibrina alrededor del área inflamada. Para que esta acción se manifieste, son necesarias dosis farmacológicas, pero la respuesta es tan intensa que los glucocorticoides están catalogados como los antiinflamatorios más eficaces. [2] Dentro de este

grupo de compuestos tenemos: Cortisona, Prednisolona, Dexametasona, Betametasona, triancinolona, Hidrocortisona entre otros.

Los glucocorticoides actúan a distintos niveles, desde la acción directa sobre el macrófago hasta la amplificación de la respuesta humoral y celular, garantizando sus acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras. El mecanismo fundamental de acción por donde actúan estos fármacos, es la inducción de la síntesis de proteínas, como las lipocortinas, que a su vez, inhiben la actividad de la FLA₂ por lo que se impide la liberación de los mediadores proinflamatorios lipídicos. A nivel del macrófago inhibe la liberación del factor de necrosis tumoral (TNF), impide la acción de cininas, también impide la acción de los interferones, inhibe la secreción de interleuquina 1, a nivel de las células T activadas, también interferirá en la secreción de interleuquina 2 frenando la amplificación de la respuesta inmune. Se conoce que también son capaces de inhibir la COX-2, y la ONSi por activación de receptores glucocorticoides citoplasmáticos los cuales pueden regular la transcripción de dichas enzimas. También se ha señalado que pueden inhibir la síntesis de citocinas (por ejemplo FNT e IL-1) así como la expresión de sus receptores. Estos agentes desempeñan un papel importante como anti-inflamatorios, por la capacidad que tienen para inhibir el reclutamiento de leucocitos y monocitos-macrófagos así como la producción, por parte de las citocinas, de sustancias quimiotácticas y otros factores que intervienen en una mayor permeabilidad vascular, vasodilatación y contracción de diversos músculos lisos en las áreas afectadas. [44, 86] También se ha descrito que esta familia de compuestos estimula la síntesis del inhibidor del factor de transcripción nuclear NF- κ B. El primer mecanismo consiste en la capacidad de estos compuestos de inducir la expresión de I κ B α , para aumentar la retención citosólica de NF- κ B. Sin embargo, otros mecanismos involucran la represión de la ruta NF- κ B mediada por los glucocorticoides. Por ejemplo, la dexametasona puede reprimir la expresión de IL-6 y la transactivación dependiente de p65 en fibroblastos endoteliales de ratón, sin variar los niveles de las proteínas I κ B o la actividad de NF- κ B de unión al ADN. [128]

1.4.1.1 Efectos adversos.

No obstante sus efectos anti-inflamatorios potentes, estos compuestos presentan numerosos efectos tóxicos. Por su capacidad de inhibir la secreción de Hormona estimulante de la hormona del crecimiento (CRH) y Hormona adrenocorticotropina (ACTH), los esteroides naturales y sintéticos producen modificaciones estables en las glándulas hipofisiaria y suprarrenales en proporción a la

dosis administrada y al tiempo de administración de modo que al suspender bruscamente la medicación corticotropa tras períodos prolongados de administración, sobreviene una insuficiencia suprarrenal aguda. Además, la recuperación de la secreción basal diaria de cortisol puede estar restablecida en ocasiones pero no responder de manera normal a situaciones que exigen una secreción aguda aumentada, como estrés, infecciones y quemaduras. Otros efectos adversos frecuentes son la retención de sodio, insuficiencia cardíaca, hipocalcemia, debilidad muscular, necrosis aséptica, hipertensión arterial, osteoporosis, hiperglucemia y glicosuria, cataratas, úlcera péptica, alteraciones de la conducta, obesidad entre otros. [93]

1.4.2 Fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) Mecanismo de acción.

Los AINES constituyen un conjunto heterogéneo de fármacos que poseen un grado variable en sus acciones farmacológicas y están formados a su vez por diferentes subgrupos de acuerdo con su estructura química. [129] A pesar de su diversidad estructural, comparten en muchos casos propiedades farmacológicas y efectos colaterales similares. Su mecanismo de acción esta dado por la inhibición de la acción de la ciclooxigenasa que intervienen en la producción de prostaglandinas y tromboxanos a partir del ácido araquidónico. [129] La capacidad de estos fármacos para reducir las inflamaciones es variable; depende del tipo de proceso inflamatorio y de los mediadores involucrados en este. En general son más eficaces frente a inflamaciones agudas que crónicas.

La inhibición de la acción de la ciclooxigenasa es de forma competitiva y reversible reduciendo de esta forma la síntesis de PG, excepto el ácido acetil salicílico que la inhibe irreversiblemente acetilando de manera covalente el sitio activo de la enzima. [3]

Desde el descubrimiento de los diferentes isoformas de la ciclooxigenasa se han publicado varios estudios comparativos demostrando el perfil de selectividad de los AINES por una u otra enzima. El establecimiento de estos perfiles es de gran importancia desde que los inhibidores de selectivos de COX₂ fueron descubiertos. Estos estudios comparativos proporcionan sus resultados usando los ensayos "in vitro", los cultivos de células intactas, las membranas celulares y las enzimas purificadas y de esta forma se observa como se comporta la inhibición de la enzima, clasificándolos así en selectivos y no selectivos. [130] En la actualidad se desarrollan nuevos medicamentos inhibidores selectivos de la COX₂, tanto de su actividad como de su expresión génica, que supuestamente no afectan por tanto las funciones fisiológicas de la enzima constitutiva y poseen una buena actividad anti-inflamatoria, sin causar la alta incidencia de efectos adversos propios de los inhibidores no selectivos. No obstante, las excelentes expectativas que se tenían al inicio de su

descubrimiento han ido disminuyendo ya que estudios recientes sugieren que, en comparación con otros anti-inflamatorios no esteroidales, prescritos a altas dosis y en las condiciones de ensayos clínicos en pacientes seleccionados, celecoxib y rofecoxib reducen modestamente la incidencia de efectos adversos gastrointestinales graves, por lo que no están desprovistos de estos riesgos. Persisten las dudas sobre otros tipos de efectos adversos como los renales y los cardíacos. La experiencia clínica en los primeros años de uso de celecoxib y rofecoxib en diversos países confirma que los anti-inflamatorios no esteroidales inhibidores de COX₂ están contraindicados en pacientes con úlcera péptica activa o hemorragia gastrointestinal, insuficiencia cardíaca o hepática grave, o con insuficiencia renal crónica. También plantean la posibilidad de que incrementen el riesgo de infarto miocárdico y de otros cuadros cardiovasculares en pacientes con antecedente o con factores de riesgo de cardiopatía isquémica. [131, 132]

1.4.2.1 Principales grupos de AINES.

Existen actualmente más de cincuenta AINES en el mercado global. Los mismos brindan alivio sintomático para la inflamación y el dolor en las enfermedades crónicas de las articulaciones como la artritis ósea y la artritis reumatoide, y en varias condiciones de inflamaciones agudas como las lesiones deportivas, las fracturas y otros daños en los tejidos. También ofrecen alivio postoperatorio, dolores menstruales y dentales, dolor de cabeza y migraña. Casi todos los AINES, especialmente los “clásicos” pueden tener efectos indeseados significativos sobre todo en la vejes. Los agentes más modernos tienen menos reacciones adversas. [133]

1.4.2.2 Efectos adversos.

Los AINES se caracterizan por provocar un gran número de alteraciones y lesiones en el tracto gastrointestinal, sistema renal y sistema cardiovascular. A pesar de sus diferencias estructurales comparten en mayor o menor medida los mismos tipos de efecto secundarios. [133]

- Irrigación gástrica que puede ir desde un simple malestar estomacal hasta la formación de una úlcera.
- Efecto sobre el flujo sanguíneo renal por ejemplo en los riñones comprometidos.
- Tendencia a prolongar el sangramiento inhibiendo la función de las plaquetas.
- Controversialmente se plantea que ellos también pueden (especialmente las drogas selectivas COX₂) incrementar la probabilidad de evento tromboticos como infarto de miocardio por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas PGI₂.

Tabla 1.1 Principales grupos de AINES.

Grupo farmacológico	Fármaco prototipo
<i>Ácidos</i>	
Salicílico	Ácido acetilsalicílico
Enólicos	
Pirazonas	Metamizol
Pirazolidindionas	Fenilbutazona
Oxicams	Piroxicam, Meloxicam
Acético	
Indolacético	Indometacina
Pirrolacético	Ketorolaco
Fenilacético	Diclofenaco
Propiónico	Naproxeno
Antranílico	Ácido mefenámico
Nicotínico	Clonixina
 <i>No ácidos</i>	
Sulfoanilidas	Nimesulida
Alcanonas	Nabumetona
Paraaminofenoles	Paracetamol
 <i>Inhibidores de la COX-2</i>	
Sulfonamida	Celecoxib
Metilsulfofenilo	Rofecoxib

✓ Efectos Gastrointestinales.

A nivel gastrointestinal, estos efectos son principalmente resultado de la inhibición de la COX₁ donde los AINES pueden dañar la mucosa gastrointestinal por dos mecanismos diferentes, un primer mecanismo dado por un efecto local agudo dependiente del pH y que varía con el preparado usado y un segundo mecanismo dado por un efecto sistémico que no depende tanto de la preparación utilizada y que tiene lugar sin el contacto del AINE con la mucosa. Los efectos que se producen pueden manifestarse en menor medida como son pirosis, dispepsia, gastritis, dolor gástrico, estreñimiento o diarrea, y en mayor medida tienen la capacidad de lesionar la mucosa gástrica y duodenal que conlleva a erosiones y la formación de úlceras que tiene lugar en el 40% de los pacientes que consumen AINES durante tres meses. (228) Estas lesiones pueden complicarse dando lugar a la aparición de hemorragias y perforaciones lo cual incrementa el número de ingreso en hospitales así como el número de fallecidos. La administración de AINES por vías diferentes a la gastrointestinal ya sea rectal parenteral o con cubierta entérica pueden disminuir pero no erradicar la incidencia de úlceras gastrointestinales. [3]

✓ Efectos Renales.

El efecto agudo de estos medicamentos en pacientes con función renal normal es desdeñable; sin embargo, en situaciones patológicas donde esté comprometida la perfusión renal la realidad es otra. En este tipo de condiciones, el riñón incrementa la síntesis de prostaglandinas que desempeñan un papel esencial para asegurar una velocidad de filtración y un flujo sanguíneo renal adecuado. La inhibición de estos mediadores fisiológicos por los AINEs puede desencadenar diversas nefropatías de carácter agudo como síndrome nefrótico, nefritis intersticial aguda, necrosis tubular aguda y vasculitis o estados de hipoperfusión renal. Al igual que como ocurre con otros efectos adversos, el riesgo varía según el fármaco usado, en este caso estos son más altos con indometacina y fenilbutazona. También esta la retención de sodio-potasio que trae como consecuencia la aparición de los demás que se reflejan poco después de comenzado el tratamiento con AINEs. [3]

✓ Reacciones de hipersensibilidad.

La hipersensibilidad es la respuesta que da el organismo al contacto mínimo con sustancias exógenas, manifestándolo de forma alérgica. En el caso de los AINES las reacciones de hipersensibilidad se manifiestan como rinitis alérgica, erupciones maculopapulares, edema angioneurótico, urticaria generalizada, asma bronquial, hipotensión o shock anafiláctico. [134]. Los AINEs pueden causar reacciones de carácter alérgico donde predominan el angioedema y el shock anafiláctico, siendo menos frecuentes la urticaria y el asma bronquial. Estas afecciones son producidas por las pirazolonas generalmente, en estos casos es preferible utilizar los salicilatos no acetilados como la benzidamina [3]

✓ Reacciones hematológica.

Aunque la frecuencia de aparición de reacciones hematológicas durante el tratamiento con AINEs es baja, el amplio uso de de estos fármacos en conjunto con la gravedad de algunas de estas reacciones como son la agranulocitosis o anemia aplásica obligan a tenerlas en cuenta. Otras reacciones que se pueden presentar son las hemorragias debido a un exceso de actividad antiagregante plaquetaria o como consecuencia de una condición especial del paciente como es el caso de episodios hemolíticos en personas que presentan deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenada (G-6-PD).

1.5 Estudios QSPR/QSAR y Métodos Quimiométricos.

1.5.1 Estudios QSPR/QSAR como herramientas para la Modelación/Predicción Molecular.

Los estudios QSPR/QSAR, de sus siglas en inglés, *Quantitative Structure-Property Relationships/Quantitative Structure-Activity Relationships* o en español, Relaciones Cuantitativas Estructura-Propiedad/Relaciones Cuantitativas Estructura-Actividad, constituyen enfoques cuantitativos orientados a encontrar relaciones entre la estructura molecular y las propiedades/actividades moleculares medidas o calculadas. Los estudios QSPR/QSAR datan desde el 1868 y desde entonces se han aplicado a la modelación de disímiles propiedades moleculares de naturaleza física, química y biológica. [135-137] En estos enfoques, los Descriptores o Índices Moleculares (DMs o IMs) juegan un papel fundamental y en la actualidad se definen como: *el resultado final de un procedimiento lógico-matemático el cual transforma la información química, codificada dentro de una representación simbólica de una molécula, en un número (o conjunto de estos) útil (útiles) o en el resultado de alguno de los experimentos ya estandarizados.*[137] El término *útiles* tiene aquí un significado doble: significa que estos números pueden brindar una visión más amplia en la interpretación de las propiedades moleculares y/o son capaces de tomar parte en un modelo para la predicción de propiedades moleculares interesantes. En este sentido, si la interpretación del DM fuera débil, provisional, o carente completamente de significado, aún el mismo pudiera estar fuertemente correlacionado con alguna propiedad molecular, lo cual sería útil en la generación de modelos con poderes altamente predictivos. Por otra parte, los descriptores con un poder predictivo pobre se pudieran retener de manera útil en los modelos cuando están bien fundados teóricamente y son, por ende, interpretables debido a su capacidad de codificar la información química estructural. [137] De acuerdo a la naturaleza en su definición y a la complejidad de los rasgos moleculares estructurales que codifican, los DMs se clasifican de forma general según las dimensiones que abarcan en:

- DMs-0D (o Descriptores Constitucionales)
- DMs-1D (o Descriptores Unidimensionales)
- DMs-2D (o Descriptores Bidimensionales, Invariantes de Grafos)
- DMs-3D (o Descriptores Tridimensionales)
- DMs-4D (o Descriptores Tetradimensionales)

Los DMs-0D son descriptores que se obtienen directamente de la fórmula molecular y son independientes de cualquier conocimiento sobre la estructura molecular, e.g. número de átomos

(A), el peso molecular (MW), conteo de átomos-tipo (N_x) o cualquier función de las propiedades atómicas. Los DMs-1D están basados en la representación unidimensional de la molécula (o representación que consiste en una lista de fragmentos estructurales de la molécula), aunque no requieren del conocimiento completo de la estructura molecular, e.g. descriptores de búsqueda y análisis subestructural, como los Descriptores de Conteo de Fragmentos. Los DMs-2D son índices basados en la representación bidimensional o *topológica* de la molécula, o sea, que consideran la conectividad de los átomos (vértices) en la molécula (pseudografo) en términos de la presencia y naturaleza de los enlaces químicos (aristas), e.g. Perfiles Moleculares, Índices de Información Topológica. Los DMs-3D son índices basados no solo en la naturaleza y conectividad de los átomos, sino también en la configuración espacial de la molécula, e.g. Descriptores WHIM, MoRSE-3D, Índices de Similaridad, Descriptores de Superficie/Volumen, Químico-Quánticos. Finalmente los DMs-4D son descriptores basados no solo en la configuración espacial de la molécula, sino también en los campos escalares de interacción que se originan como consecuencia de la distribución electrónica en dicha entidad química, e.g. Valores de la Energía de Interacción.[137]

Los principios de la metodología QSAR pueden describirse mediante los siguientes pasos comunes: [138] 1) Formulación del problema, en la cual se determina el objeto de análisis y el nivel de información requerido; 2) Parametrización cuantitativa de la estructura molecular de los compuestos químicos orgánicos/secuencia de biopolímeros; 3) Medición de la propiedad de interés (efectos biológicos u otros); 4) Elección del tipo de modelo QSAR que se va a desarrollar; 5) Selección de los compuestos (diseño estadístico de la serie); 6) Análisis matemático de los datos y validación interna y externa de los modelos obtenidos; 7) Interpretación de los resultados y aplicación de los modelos desarrollados al diseño/descubrimiento de un nuevo compuesto líder, desarrollando procedimientos de *cribado virtual*. Sin embargo, el desarrollo de cualquier estudio QSPR/QSAR, es un ciclo iterativo.

1.5.2 Métodos Quimiométricos en los Estudios QSPR/QSAR.

La quimiometría es una disciplina que recopila herramientas matemáticas y estadísticas para tratar con datos químicas complejas. [139-144]En esta disciplina, las estrategias de caracterización principales son: los enfoques multivariados al problema en cuestión, la búsqueda de información relevante, la validación de los modelos para derivar objetos matemáticos con altos poderes

predictivos, la comparación de los resultados obtenidos por diferentes métodos, y, la definición y uso de criterios capaces de medir la calidad de la información extraída y los modelos obtenidos.

La quimiometría es la herramienta más útil en los estudios QSPR y QSAR, áreas donde esta disciplina brinda una batería bastante completa de métodos disímiles y, por tanto, una base firme para el análisis de los datos y la modelación en general. No obstante, un aspecto relevante de la filosofía de la quimiometría es la atención que presta al poder predictivo de los modelos (el cual se estima con técnicas de validación), a la complejidad del modelo, y a la continua búsqueda de parámetros adecuados para evaluar la calidad de los mismos, tales como los parámetros de clasificación y parámetros de regresión.

La quimiometría hoy en día se intercepta no solo con varios campos de la Matemática y la Estadística clásica sino también de la Inteligencia Artificial. Dentro de los métodos y técnicas generales que engloba se encuentran los siguientes:

1.5.2.1 Métodos de Clasificación.

Se utilizan para la asignación de objetos a una de varias clases basado en una regla de clasificación. Son métodos de aprendizaje supervisado, pues se “aprende” a partir de una serie de casos con variables predictivas y función “objetivo” o variable dependiente también conocida (esta serie de entrenamiento (SE) es el “maestro o supervisor”). Tal es el caso también del clásico método de regresión; solo que en los problemas de clasificación la función objetivo o variable dependiente es discreta (nominal u ordinal), i.e. es una clase. El objetivo de tales técnicas es calcular una regla de clasificación (y, posiblemente, límites de clases, o probabilidades de pertenencia a una clase), basados en los objetos de la serie de entrenamiento y aplicar esta regla para asignar una de estas clases, a objetos de clases previamente desconocidas. [145-147] Los Métodos de Clasificación son apropiados para modelar varias respuestas QSAR, como por ejemplo: compuestos activos/no-activos, compuestos de toxicidad baja/mediana/alta, compuestos mutagénicos/no-mutagénicos, etc.

Los Métodos de Clasificación de origen estadístico más populares son: Análisis Discriminante Lineal o LDA, de sus siglas en inglés, *Linear Discriminant Análisis*; Análisis Discriminante Cuadrático o QDA, de sus siglas en inglés, *Quadratic Discriminant Analysis*; Análisis Discriminante Regularizado o RDA, de sus siglas en inglés, *Regularized Discriminant Analysis*; K-ésimos Vecinos más Cercanos o KNN, de sus siglas en inglés, *Kth Nearest Neighbours*; Métodos de Árboles de Clasificación o CTM, de sus siglas en inglés, *Classification Tree Methods* (también conocidos en la literatura como DT, acrónimo de *Decision Trees*); *Regression Decision Trees*

potentes árboles de decisión cuyas hojas finales no definen una clase para un segmento de la población, sino una ecuación de regresión, por ejemplo logística para clasificar a los elementos de ese segmento, los Clasificadores de Función Potencial o PFC, de sus siglas en inglés, *Potencial Function Classifiers*; los Clasificadores Medios más Cercanos o NMC, de sus siglas en inglés, *Nearest Mean Classifiers* y los Clasificadores Medios más Cercanos Ponderados o WNMC, de sus siglas en inglés, *Weighted Nearest Mean Classifiers*.

Por otra parte, se pueden encontrar varios métodos de clasificación o de análisis supervisado dentro de la Inteligencia Artificial, en particular las redes neuronales, con muchas posibilidades de aplicación en nuestro campo por su capacidad de tratar problemas con niveles mucho más libres de las variables predictivas y cuya función objetivo representa combinaciones esencialmente no lineales de ellas difíciles de representar por una ecuación de regresión, por complicado que se plantee el modelo no lineal de la misma.

Las redes Neuronales Artificiales (ANN, de sus siglas en inglés, *Artificial Neural Networks*) representan un conjunto de métodos matemático-computacionales, modelos y algoritmos diseñados para imitar los métodos de adquisición del conocimiento y procesamiento de la información del cerebro humano. Las ANNs son especialmente apropiadas para tratar con relaciones y tendencias no-lineales y se han propuesto para enfrentar una gran variedad de problemas tales como: la exploración de datos, reconocimiento de patrones, modelación de respuestas continuas y categorizadas, problemas de respuesta múltiple, etc. [148-150]

La calidad de los modelos de clasificación se evalúa por los parámetros de clasificación, para ambos, para propósitos de ajuste y predicción. [137] Existe toda una teoría, y técnicas concretas para el análisis y la comparación de diferentes modelos de clasificación ante problemas específicos. Existe además la convicción de que ante ciertos problemas, no es posible lograr con un único clasificador la respuesta óptima y se plantea entonces la necesidad de “multiclasificadores” que combinen de alguna manera, las respuestas de varios clasificadores. Los multiclasificadores pueden ser enfocados desde varios puntos de vista, desde los más simples (ponderación estadística) hasta su combinación inteligente. [151]

1.5.2.2 Análisis de Conglomerados (CA, de sus siglas en inglés, Cluster Analysis).

Además de las técnicas de aprendizaje supervisado, se utilizan técnicas de aprendizaje no supervisado, en la cual se conforman “clases” a partir de variables predictivas conocidas sin que haya un conocimiento previo (maestro o supervisor) sobre la clase a que pertenece cada instancia, a

veces, ni siquiera, sobre el número de clases a considerar. Se trata de “agrupar” o mas bien “separar en grupos”, a instancias similares entre sí y diferentes de otros grupos. Las técnicas estadísticas clásicas fueron denominadas técnicas de detección de “agrupamientos” o de “conglomerados”, en inglés, *clustering*.

Estos métodos representan un caso especial del análisis exploratorio de datos, enfocados a agrupar objetos similares en el mismo conglomerado y objetos menos similares en conglomerados diferentes. [152, 153] El Análisis de Conglomerados esta basado en la evaluación de la similitud/disimilitud de todos los pares de objetos del conjunto de datos. Esta información se reúne en la matriz de similitud o en la matriz de distancia de datos.

Los métodos estadísticos de análisis de conglomerados incrementan indefinidamente su variedad por dos factores: las infinitas posibles formas de considerar las “distancias” o “similitud” entre casos y las formas de “aglomerar”. Las distintas variantes de distancias son objeto de muchas investigaciones actuales. Los métodos de aglomerar más populares son los Métodos Aglomerantes Jerárquicos (i.e. de Unión Promedia, de Unión Completa, de Unión Simple, de Unión Promedia Ponderada, etc.), los cuales son más ampliamente usados que los Métodos Divisivos Jerárquicos. Otros métodos populares son los Métodos no-Jerárquicos, tales como el Método de las *K*-Medias y el Método de Jarvis-Patrick.

Las técnicas de Análisis Factorial, en particular el Análisis de Componentes Principales (PCA) y el Análisis de Componentes Principales Categóricos, son métodos “traspuestos” al análisis de clusters. En lugar de unir casos en *clusters* ellos unen variables en “factores”, “dimensiones”, “constructos”, “variables latentes” o “componentes principales”, de manera que se reduce el número de variables a considerar a la vez, sustituyéndolas por estas nuevas variables, no directamente observables, pero que expresan las dimensiones principales de la muestra y mantienen la mayor parte de la varianza de la misma.

También la Inteligencia Artificial aporta métodos de análisis no supervisados análogos a las técnicas estadísticas de *clustering* pero de carácter esencialmente no jerárquico ni lineal, por ejemplo la bien conocida red de Cohonen y sus variantes. [154]

1.5.2.3 Los Métodos de Cribado Virtual Basados en Ligandos.

La identificación de nuevos compuestos con una actividad farmacológica determinada es uno de los tres pasos críticos en el proceso de descubrimiento de fármacos. Estos nuevos compuestos se consideran como cabeza de serie si al menos un grupo de estas moléculas están estructuralmente

relacionadas alrededor de un mismo núcleo base y la mayoría de ellas presenta la actividad bajo estudio. Una vez identificado este compuesto cabeza de serie comienza el proceso de optimización del líder, cuyo objetivo es mejorar su eficacia terapéutica: incremento de su potencia frente a una diana terapéutica (receptor), selectividad frente a dianas relacionadas, y la elucidación de sus propiedades absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) y de su toxicidad y efectos secundarios. [155, 156]

El tamizaje de alta resolución (HTS por sus siglas en inglés), es una de las principales fuentes de obtención de nuevos compuestos líderes. El HTS requiere una quimioteca de cientos de miles de compuestos y un método de ensayo de actividad.[157] Además, la introducción de la química combinatoria ha permitido que el tamaño de estas quimiotecas se incremente al orden de millones de compuestos.

Sin embargo, la realidad es que a pesar del uso de estas técnicas a gran escala, la tasa de descubrimiento de cabezas de series ha decaído, [158] y pocos son los fármacos procedentes directamente de los resultados de HTS. [159]Típicamente, 1 de cada 10,000 HTS activos alcanza este nivel y únicamente 1 de cada 10 de estos candidatos supera las pruebas clínicas convirtiéndose en fármaco. Por ello, en años recientes las técnicas de *cribado virtual* han ganado en popularidad como una tecnología dinámica y lucrativa para probar nuevos compuestos tipo fármacos o de los llamados *hits*, los cuales son considerados en la literatura como aquellos compuestos con valores de actividad por debajo de 10 μM . Una efectiva interfaz entre los enfoques experimentales y computacionales es de gran importancia pues puede servir para guiar los procesos de síntesis y cribado de compuestos de una manera más racional. [160]

El uso de técnicas de *cribado virtual* en bases de datos de la industria farmacéutica para la búsqueda de nuevos compuestos líderes se ha incrementado en los últimos años y, aunque sigue siendo menos usado que HTS durante el proceso de descubrimiento de compuestos líder, se afirma que llegará a reemplazarlo eventualmente. Entre los métodos disponibles, la búsqueda por similitud es uno de los métodos más baratos y ampliamente usados para seleccionar conjuntos de compuestos con potenciales actividades a partir de grandes bases de datos. Este método se basa en el principio de similitud, uno de los principios más importantes en el diseño *racional* de fármacos, el cual postula que los compuestos estructuralmente similares, deben tener las mismas propiedades físicoquímicas, y biológicas, y por ende, pudieran tener efectos similares en los experimentos “*in vivo*”. [161]

Las técnicas de *cribado virtual* pueden ser clasificadas según su modelado particular de reconocimiento molecular y el tipo de algoritmo usado en la base de datos investigada. Cuando

disponemos de la estructura tridimensional del receptor (diana terapéutica), bien obtenida por métodos experimentales (cristalografía de rayos X o RMN tridimensional) o a través de la construcción de modelos moleculares, podemos abordar el diseño de fármacos sobre la base de esa estructura y definimos así a los llamados métodos directos (basados en la estructura). Si no disponemos de las estructuras, aún podemos utilizar éstas técnicas si obtenemos modelos por homología de suficiente confianza. En caso contrario, el diseño racional de fármacos se puede conseguir mediante métodos indirectos (basados en ligandos), que se basan en el análisis y comparación de propiedades moleculares y datos de afinidad por el receptor para moléculas conocidas, sin tener en cuenta la estructura de dicho receptor. [162, 163]

A menudo se combinan ambas aproximaciones, la basada en la estructura y la basada en ligandos, de manera que se intentan superar las limitaciones particulares de cada uno de estos métodos; no sólo a través de la comparación/complementación de los resultados obtenidos por cada uno de ellos, sino también incorporando la información procedente de uno en la metodología del otro. [164] Existen reportes de varios ejemplos del uso de estas metodologías y la combinación entre varias de ellas en la búsqueda de nuevos compuestos líderes por *cribado virtual*. [160] La principal restricción de los métodos de *Cribado Virtual* (CV) es que, como se ha comentado, necesitan algún tipo de información previa acerca de los factores responsables de la actividad del fármaco. Sin embargo, cada vez se dispone de un mayor número de compuestos activos frente a familias de proteínas, se determinan secuencias de genes ligadas a determinadas proteínas y se incrementa el número de estructuras de proteínas resueltas experimentalmente, por rayos-X o por resonancia magnética nuclear tridimensional (3D-RMN). Además, desde un punto de vista teórico, se sigue avanzando en la comprensión de las interacciones proteína-ligando, aunque todavía los métodos no se encuentran lo suficientemente desarrollados. Básicamente, el problema reside en la implementación de modelos físicos válidos para analizar en un tiempo asequible cientos de miles de posibles compuestos. [160]

En el presente trabajo utilizamos un método de *cribado virtual* basado en ligandos, a partir de compuestos nunca reportados con actividad antihelmíntica para probar la capacidad predictiva de nuestro sistema multclasificador basado en modelos QSAR. La combinación posterior de estos resultados, junto con la aplicación de otros métodos de acoplamiento molecular, alineamiento y técnicas de similitud/diversidad molecular, puede incrementar la eficiencia de este proceso, el primer paso en el desarrollo de nuevos Ingredientes Farmacéuticos Activos.

1.5.3 Regulaciones de los Métodos QSAR.

Las políticas recientes para el desarrollo de nuevos compuestos químicos, está poniendo un desafío enorme en los QSAR, y ha surgido la necesidad de desarrollar una guía internacional para la aceptación de las buenas prácticas en la modelación QSAR, con el animo de promover la disponibilidad de QSARs validos para su uso regulatorio en toxicología, y mas recientemente en la identificación de actividades biológicas. [165]

En febrero del 2007, los países miembros de la OECD (siglas acrónimas en ingles de Organization for Economic Cooperation and Development) aprobaron los lineamientos para la validación de modelos QSAR para principios regulatorios, los cuales son conocidos actualmente como los Principios de la OECD para la Validación de los QSAR. [166] De acuerdo con estos principios, y en aras de facilitar su consideración para principios regulatorios, un modelo QSAR debería ser asociado con la siguiente información:

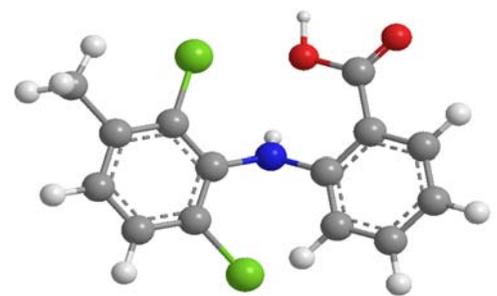
1. Un punto de medición definido.
2. Un algoritmo no ambiguo.
3. Un dominio de aplicación definido.
4. Medidas apropiadas de bondad de ajuste, robustez y predictibilidad.
5. Una interpretación mecanística, si es posible.

El aspecto 3 de estos principios de la OECD, el dominio de aplicación (DA), es de una importancia considerable en las tres fases del ciclo de vida de un QSAR (desarrollo, validación y aplicación). Este concepto debe ser aplicado durante el desarrollo del modelo para asegurar que el dominio es definido lo más ampliamente posible para un nivel deseado de predictibilidad. En general un modelo debe ser generalmente construido con una gran aplicabilidad, sacrificando en alguna medida el nivel de predictibilidad, (modelos globales) o en otro caso, modelos con poca aplicabilidad y una gran predictibilidad (modelos locales), estos últimos por ejemplo, para clases específicas de compuestos químicos.

Un problema crucial de cualquier estudio QSAR es la identificación del dominio de aplicación (DA) de un modelo de clasificación o de regresión. Pues, en efecto solo son validas las predicciones para aquellos compuestos que estén dentro del dominio de aplicación. El DA es aquella región teórica en el espacio químico, definido por los descriptores del modelos y la respuesta modelada, y por todo esto a su vez por la naturaleza de los compuestos de la serie de entrenamiento, representado en cada modelo por descriptores moleculares específicos. Se puede decir por lo tanto, que el DA de un modelo QSAR en “el rango dentro del cual es tolerada una

nueva molécula. [167] El dominio de aplicación de un modelo QSAR es la respuesta y el espacio químico estructural en el cual el modelo realiza predicciones con una fiabilidad dada, por ejemplo, un compuesto registrado en REACH (*Registration, Evaluation, Authorization of Chemicals*) que se encuentre dentro del DA del modelo.

Por lo que no se puede pretender extrapolar el uso de los modelos QSAR para aquellos tipos de compuestos que están fuera del dominio de aplicación. [168] Actualmente, existen varios enfoques para evaluar el DA de los modelos QSAR. [169] Para la RLM (Regresión Lineal Múltiple), es usado el *leverage* (h), una medida basada en distancias. A través del enfoque del *leverage* es posible verificar si un nuevo compuesto está dentro del dominio de aplicación del modelo, el valor de h de un compuesto mide la influencia de este en el modelo. [170] Los valores de leverage pueden ser calculados para los compuestos de la SE y nuevos compuestos. En el primer caso, son útiles para encontrar aquellos compuestos que influyen los parámetros del modelo, y que lo convierten en un modelo inestable. En el segundo caso, son útiles para chequear el dominio de aplicación del modelo. [167, 171] El leverage crítico es el valor de corte realizado para el modelo en una base de datos. Valores por encima de este *leverage* crítico son considerados no fiables. Solo las estructuras químicas predichas que pertenezcan al dominio de aplicación deben ser propuestas.



Materialles y Métodos

2. MATERIALES Y MÉTODOS.

2.1 Generalidades.

Todos los cálculos fueron efectuados en un ordenador personal PC Celeron D a 1.5 GHz. El módulo *CARDD* (siglas en ingles de Computer-Aided Rational Drug Design), implementado en el programa *TOMOCOMD* [172] (siglas en ingles de TOpological Molecular COMputer Design), fue usado para el cálculo de los descriptores moleculares (DMs). El análisis estadístico se efectuó empleando el paquete de procesamiento STATISTICA 6.0 para Windows. [173] Los datos fueron almacenados y procesados utilizando el programa de Microsoft Office Excel 2003.

2.2 Selección de compuestos y cálculo de descriptores moleculares.

2.2.1 Base de datos de compuestos con actividad anti-inflamatoria.

La aplicabilidad y representatividad del presente método dependen de forma crítica de la selección de los compuestos que son utilizados como serie de entrenamiento (SE) para construir los modelos de clasificación. El aspecto más importante en la construcción de la SE es garantizar la gran diversidad molecular de la base de datos; lo cual permita abarcar, en la medida de las posibilidades, la mayor amplitud del espacio experimental.

En nuestro caso hemos seleccionado 1213 compuestos para construir la base datos, con un alto grado de variabilidad estructural, 587 de ellos con actividad antiinflamatoria reportada y el resto, 626 compuestos, con otros usos farmacológicos.

El subconjunto de los compuestos activos fue seleccionado considerando toda la representatividad de los diferentes núcleos con subsistemas estructurales diferentes para garantizar una suficiente diversidad estructural y diferentes mecanismos de acción antiinflamatorios, un ejemplo de ello se muestra en la Figura 2.1 Todos los compuestos fueron tomados del *Handbook of Drugs and their Synonyms* de Martin Negwer [174] y de la base de datos '*Merck Index*' [175] donde los nombres, sinónimos y fórmulas estructurales para cada uno de los compuestos pueden ser encontrados. Las estructuras químicas están representadas en la **Tabla MS1** del Material Suplementario.

El conjunto de compuestos inactivos fue construido de la siguiente forma. Se seleccionó aleatoriamente una base de datos de fármacos con diferentes usos farmacológicos. Estos fármacos incluyen antivirales, hipnótico y sedante, anticonvulsivante y antiepiléptico, Diuréticos, radioprotector, Hipoglucemiante, antihipertensivo, anestésicos, anticoagulantes, antihelmínticos,

antidepresivos, antiprotozos, antipsicóticos, antifúngicos, antibacteriales, etc. Debe tenerse en cuenta que al declarar estos compuestos como inactivos (sin actividad estudiada) no quiere decir que algunos de ellos presenten alguna actividad antiinflamatoria aún no detectada, solamente se expone la no presencia de una actividad indicada. Esta situación puede verse reflejada en los resultados de la clasificación de la serie de compuestos inactivos. Sin embargo, alguno de estos compuestos puede ser detectado (clasificado) por la función de clasificación como antiinflamatorios. En este sentido, estas moléculas serían ‘erróneamente’ clasificadas como activas en un principio y pudieran ser escogidas para ser evaluadas experimentalmente.

Todos los compuestos fueron estructuralmente representados en la interfaz grafica del programa **TOMOCOMD-CARDD**. Empleando el modo de cálculo de este programa fueron calculados los índices lineales [$f_k(v)$, $f_{kl}(v)$, $f_{kH}(v)$, $f_{kLH}(v)$] y bilineales [$b_k(v_n, z_m)$, $b_{kl}(v_n, z_m)$, $b_{kH}(v_n, z_m)$, $b_{kLH}(v_n, z_m)$] estocásticos y no estocásticos, totales y locales (L) basados en relaciones de enlace ($v = \bar{w}$; $z = \bar{u}$).

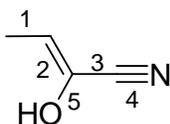
Con el objetivo de diferenciar las aristas (enlaces) de los grafos moleculares, cinco sistemas de propiedades atómicas (etiquetas o pesos de vértices o enlace) fueron considerados como componentes vectoriales en el cálculo de los DMs. Con tal propósito fueron empleados valores de masa atómica (M), polarizabilidad atómica (P), volumen de van der Waals (V) y electronegatividad en la escala de Mulliken (K) y en la escala de Pauling (G) **Tabla MS2** del Material Suplementario. En el caso de los índices bilineales fueron consideradas todas las posibles combinaciones de dichos pesos, excluyendo en este caso la electronegatividad en la escala de Pauling como ponderación molecular. M-V; M-P; M-K; V-P; V-K; P-K.

En los descriptores moleculares basados en relaciones de enlace, los pesos de los enlaces se calculan a partir de expresiones matemáticas que toman en consideración las etiquetas atómicas comentadas anteriormente. Aquí se caracteriza enlace con el siguiente parámetro:

$$w_i = x_i/\delta_i + x_j/\delta_j \tag{2.1}$$

el cual caracteriza a cada enlace. En esta expresión x_i puede ser cualquier propiedad atómica del átomo i unido al átomo j . δ_i es el grado del vértice (átomo) del átomo i . El uso de cada escala (propiedad del enlace) define el vector molecular alternativo \bar{w} .

Consideremos la molécula de 3-hidroxi-2-butenitrilo como un ejemplo simple,



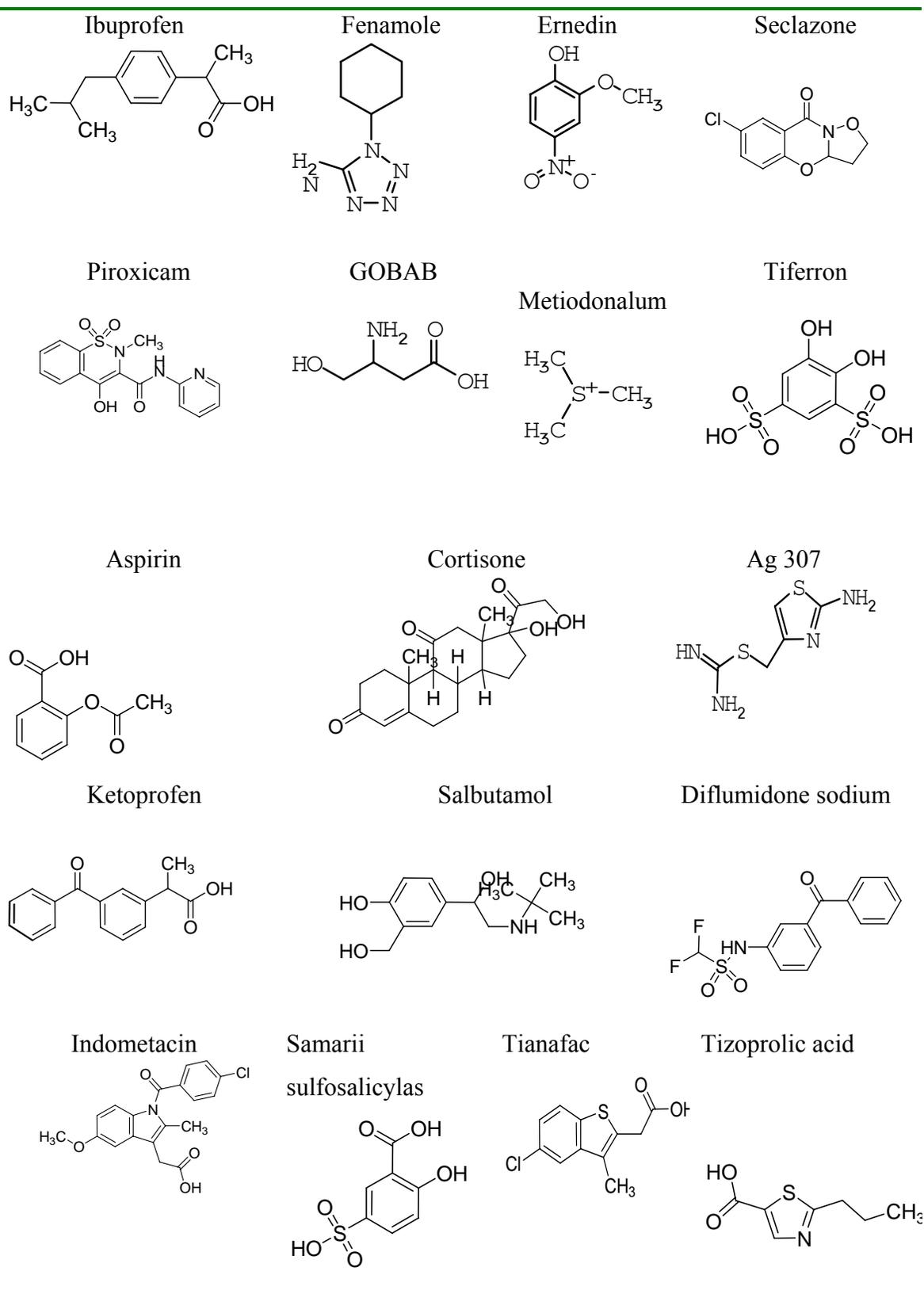


Figura 2.1. Ejemplo de la diversidad estructural de los compuestos con actividad antiinflamatoria utilizados en este estudio.

Esta molécula contiene cinco enlaces localizados (que corresponden a los cinco ejes del grafo molecular de hidrógenos suprimidos). A este se asocian los cinco “orbitales de enlace” $w_1, w_2, w_3, w_4,$ y w_5 . De ahí que, $\bar{w} = [w_1, w_2, w_3, w_4, w_5] = [w(C-C), w(C=C), w(C-C), w(C\equiv N), w(C-O)]$ y cada “orbital de enlace” puede ser calculado usando la ecuación 2.1, por ejemplo si usamos la electronegatividad en la escala de Pauling (x) [176] como peso atómico (etiqueta del átomo):

$$w_1 = x_C / 1 + x_C / 4 = 2.55/1 + 2.55/4 = 3.1875$$

$$w_2 = x_C / 4 + x_C / 3 = 2.55/4 + 2.55/3 = 1.4875$$

$$w_3 = x_C / 3 + x_C / 4 = 2.55/3 + 2.55/4 = 1.4875$$

$$w_4 = x_C / 4 + x_N / 3 = 2.55/4 + 3.04/3 = 1.650833$$

$$w_5 = x_C / 4 + x_O / 1 = 2.55/4 + 3.44/1 = 4.0775$$

y por consiguiente el vector molecular quedaría, $\bar{w} = [3.1875, 1.4875, 1.4875, 1.650833, 4.0775]$.

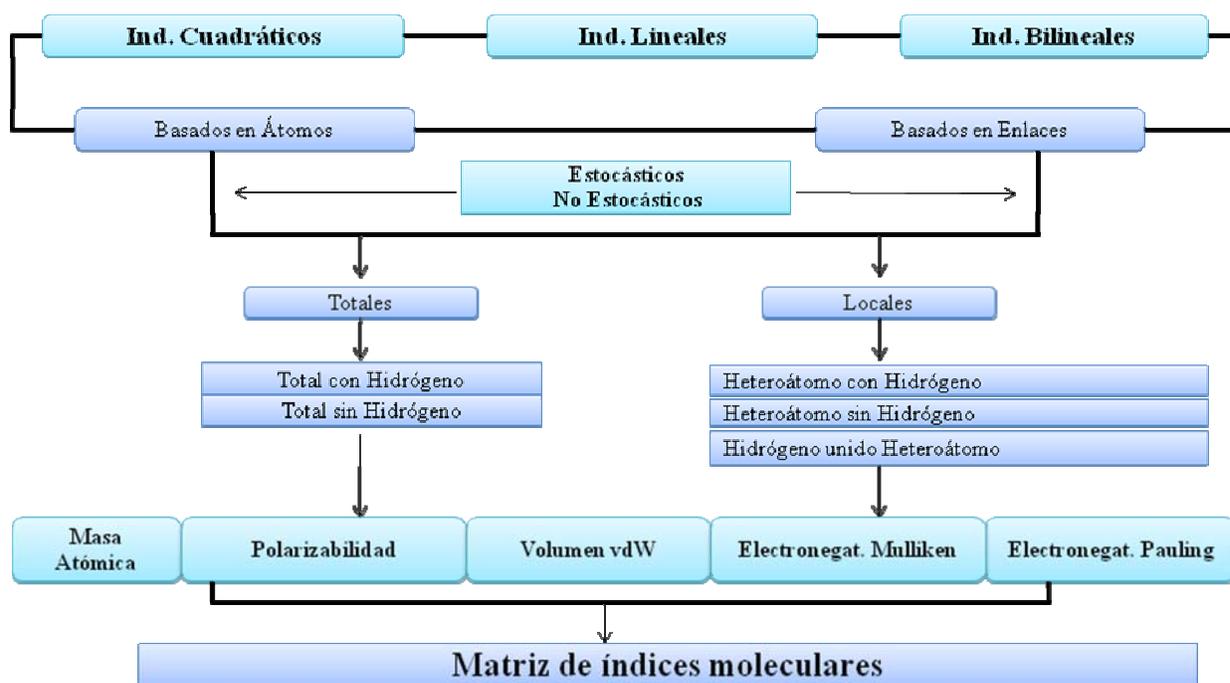


Figura 2.2. Diagrama de los cálculos realizados utilizando el programa *TOMOCOMD-CARDD*.

2.2.2 Diseño de las series de entrenamiento y predicción utilizando Análisis de Cluster (AC).

La diversidad estructural de la base de datos es el primer aspecto que tenemos que asegurar. Como vía de evaluación de la distribución y diversidad estructural existente dentro de los grupos de observaciones activas e inactivas respectivamente, fueron efectuados dos análisis de clusters o conglomerados jerárquicos según el procedimiento k -NNCA (siglas de *k-nearest neighbor cluster algorithm*) implementado en el paquete de procesamiento STATISTICA. [173] Para efectuar dicho

estudio se procedió a estandarizar todas las matrices de descriptores moleculares anteriormente calculados.

Con posterioridad, los conjuntos de compuestos activos e inactivos, respectivamente, fueron divididos a su vez en dos subconjuntos mediante dos análisis de clusters (AC) del tipo k-MCA (*k-means cluster analysis*) (también llamado análisis de agrupaciones o análisis de conglomerados), [177-179] los cuales fueron efectuados para cada grupo.

2.3 Desarrollo y validación de la función discriminante.

2.3.1 Generación y validación de los modelos QSAR.

Para la obtención de las funciones de clasificación fue seleccionado el método de análisis discriminante lineal [ADL]. [138] Los modelos QSAR-ADL se obtuvieron con el paquete de programas estadísticos STATISTICA, [173] utilizando los métodos de “pasos hacia delante” (*forward stepwise*) y “mejor subconjunto” (*best subset*) para la selección de las variables. Los mismos poseen la forma general, ejemplificada a continuación para el caso de los índices lineales no estocásticos respectivamente:

$$A = a_0 f_0(\bar{x}) + a_1 f_1(\bar{x}) + a_2 f_2(\bar{x}) + \dots + a_k f_k(\bar{x}) + c \quad (2.2)$$

donde A es el clasificador de la actividad, $f_k(\bar{x})$ [o $f_{kL}(\bar{x})$] el k -ésimo índice cuadrático total o local, y los términos a_k 's los coeficientes obtenidos por el análisis estadístico multivariado. El principio de parsimonia (“*Occam's Razor*”) fue tomado siempre en cuenta para la selección del modelo, teniendo presente que cuando las explicaciones múltiples están disponibles para un fenómeno, se prefiere la versión más simple (*necessitatem del praeter del multiplicanda del sunt de los entia no*, o las "entidades no se deben multiplicar más allá de necesidad").[180]

En todos los casos el estadígrafo F y la tolerancia se usaron para el control del proceder de selección. Siempre se utilizó, por defecto, como mínimo aceptable de tolerancia el valor de 0.01. Con el objetivo de ensayar la calidad y robustez de los modelos obtenidos, se evaluaron varios parámetros estadísticos, tales como la λ de Wilks, la razón de Fisher (F) y el cuadrado de la distancia de Mahalanobis (D^2). Otro factor que se tuvo en consideración para evaluar la habilidad (poder discriminante) de las funciones discriminantes obtenidas, fueron los porcentajes de buena clasificación (Exactitud, Q) en cada uno de los grupos y del modelo en general en la SE. La clasificación de los casos se desarrolló por medio de la probabilidad de clasificación posterior. En este sentido, fueron calculados los valores de diferencia de probabilidades según: $\Delta P\% = [P(\text{activ}) -$

$P(\text{inactv})] \times 100$, donde $P(\text{actv})$ es la probabilidad con que la ecuación clasifica un compuesto como activo. Contrariamente, $P(\text{inactv})$ es la probabilidad con que el modelo clasifica un compuesto como inactivo. Compuestos con valores de $\Delta P\% > 0$, fueron considerados con probabilidad positiva de poseer la acción deseada. Por el contrario, valores de $\Delta P\% \leq 0$, indicaron la presencia de casos inactivos.

De igual forma fueron calculados los parámetros estadísticos recomendados en la literatura médico-estadística. [181] En este sentido la calidad de los modelos obtenidos fue igualmente expresada a través del coeficiente de correlación de Matthews (C), la sensibilidad, la especificidad y la relación de falsos positivos “*false alarm rate (FAR)*” [181]

$$Q = 100 * (VP + VN) / (VP + FP + VN + FN) \quad (2.3)$$

$$C = 100 * (VP * VN - FP * FN) / \sqrt{(VN + FN) * (VN + FP) * (VP + FP) * (VP + FN)} \quad (2.4)$$

$$\text{Sensibilidad} = 100 * VP / (VP + FN) \quad (2.5)$$

$$\text{Especificidad} = 100 * VN / (VN + FP) \quad (2.6)$$

$$FAR = 100 * FP / (FP + VN) \quad (2.7)$$

Donde VP y VN son los verdaderos positivos y negativos, respectivamente y FP y FN son los falsos positivos y negativos, correspondientemente.

Para probar la robustez de los modelos y demostrar el poder predictivo de los mismos, fueron efectuados ejercicios de validación interna y externa. En la validación interna, se llevó a cabo una estrategia de validación cruzada (VC) dejando el 5,10,15,20,25, 30 y 35% de los compuestos fuera (*Leave-Group-Out*, según sus siglas en inglés) generando nuevos modelos con los cuales se predice tanto la nueva SE utilizada. Este proceder se repite hasta que todos los casos (en este caso grupos) han sido retirados una vez y predichos por el modelo generado con las respectivas bases de datos reducidas. Además se realizó la prueba de la Y-aleatoria, también como método de validación interna, donde se intercambiaron los valores de la asignación de la serie de activos e inactivos en el 5, 10, 15, 20, 25, 30 y 35 % de la data, y posteriormente se construyeron los nuevos modelos.

Como segundo ejercicio de validación, la SP generada mediante el análisis de clusters o conglomerados fue sometida a la evaluación de las funciones discriminantes, de modo que pudieron ser calculados para cada caso los porcentajes de buena clasificación, así como los parámetros estadísticos recomendados (C , sensibilidad, especificidad y FAR).[181]

2.3.2 Dominio de Aplicación de los Modelos Obtenidos.

Uno de los puntos de importancia considerable en el estudio QSAR es el dominio de aplicación (DA). En este trabajo el enfoque del *leverage* es utilizado para calcular los DAs de los modelos obtenidos donde el valor de h de un compuesto mide la influencia de este en el modelo.[170] A través de este método es posible comprobar si un nuevo compuesto químico se encuentra dentro del dominio estructural del modelo. Pues, en efecto solo son válidas las predicciones para aquellos compuestos que estén dentro del dominio de aplicación. Se puede decir por lo tanto, que el DA de un modelo QSAR es “el rango dentro del cual es tolerada una nueva molécula”. [167] Los valores de leverage pueden ser calculados para los compuestos de la SE y los nuevos compuestos.

El leverage (h_i) que mide la distancia de una molécula a toda serie de entrenamiento en el espacio de los descriptores, y es calculado de la forma siguiente:

$$h_i = t_i (T T T)^{-1} t_i T \quad (i=1, \dots, N) \quad (2.8)$$

Dónde t_i es el vector descriptor del compuesto y T es la matriz del modelo derivado de valores de descriptores de la serie de entrenamiento. El valor crítico es:

$$h^* = 3 \times p' / N, \quad (2.9)$$

Dónde p' es el número de los variables del modelo más uno, y N es el número de los objetos utilizados para calcular el modelo. Se utiliza el ploteo de Williams obtenido a partir de los residuales estandarizados (R) contra el *leverage* (h) (diagonal Hat) el cual puede ser utilizado para una detección simple e inmediata de ambas respuestas *outliers* (i.e., compuestos con residuales estandarizados más grande que tres unidades de desviación estándar, $>3s$) y compuestos químicos estructuralmente influyente en el modelo ($h > h^*$).

2.4 Sistema multclasificador ensamblado basado en modelos QSAR.

Aunque cada modelo capta por separado una gran fracción de la información química contenida en la base de datos a través de los DMs que usa, esta fracción de información necesita complementariedad del resto de los modelos para su completitud. Por ello se utilizó un clasificador ensamblado a partir de todos los modelos QSAR considerados. Este sistema ensamblado o multclasificador, tiene una tendencia general a mejorar los resultados de las clasificaciones combinando adecuadamente varios clasificadores, como puede verse en trabajos previos.[182, 183]y aquí las ideas básicas que utilizaremos en este trabajo.

Consideremos el conjunto de clasificaciones T conformado por la unión de los subconjuntos de clasificaciones posibles a obtener:

$$T = A \cup I \tag{2.10}$$

Donde, $A = (0\% < \Delta P\% < 100\%)$ es el subconjunto de clasificaciones de compuestos como positivos

$I = (-100\% < \Delta P\% < 0\%)$ es el subconjunto de clasificaciones de compuestos como negativos

$\Delta P\% : (Q) \rightarrow \Delta P\%(Q)$ es una función que asigna a cada compuesto Q una clasificación $\Delta P\%(Q)$ contenida en T .

Por otra parte, el clasificador individual básico se puede considerar como:

$$C_i = M_i, i=1, N \tag{2.11}$$

Donde M_i representa cada uno de los modelos QSAR utilizados, en nuestro caso $N = 28$.

De esta forma se define:

$$C_i \triangleright Q = \Delta P\%(Q) \in T \tag{2.12}$$

El símbolo \triangleright representa un operador de acción que usa a C_i para clasificar a Q , lo que resulta en una clasificación $\Delta P\%(Q)$ definido previamente. Ahora introduzcamos el clasificador ensamblado C^E , el cual se forma por la fusión de los 28 clasificadores individuales básicos de la ecuación 2.12 y se formula como:

$$C^E = C(1) \nabla C(2) \nabla C(3) \nabla \dots \nabla C(28) \tag{2.13}$$

Donde el símbolo ∇ denota el operador de fusión. Entonces, teniendo en cuenta lo definido anteriormente el problema de la clasificación conjunta se puede considerar como la acción del clasificador ensamblado C^E sobre Q ($C^E \Delta Q$) que devuelve una clasificación, esta vez en forma de una votación $V(Q)$ como sigue:

$$C^E \triangleright Q = V(Q) = \sum_{i=1}^{28} w_i * \delta [C_i \triangleright Q] \tag{2.14}$$

Donde, w_i es el peso que se asigna para cada modelo. Inicialmente podemos ensayarlo con valores de 1 para los pesos en aras de simplicidad; pero es presumible que puedan mejorarse los resultados dando diferentes pesos a los distintos clasificadores. Para ello existirían varias estrategias, como por ejemplo algunas que se muestran en la literatura. [184, 185]

La función δ en la ecuación 2.14 esta dada por:

$$\delta [C_i \triangleright Q] = \begin{cases} 1 & \text{si } \Delta P\%(Q) \in A \\ 0 & \text{de otra forma} \end{cases} \tag{2.15}$$

Así se expresa matemáticamente la posibilidad de establecer una clasificación conjunta o concensuada a partir de las clasificaciones dadas por los clasificadores (o modelos QSAR)

individuales mediante el establecimiento de valores umbrales U para la votación $V(Q)$ de todos los clasificadores unidos.

Es decir el compuesto Q muestreado es clasificado como activo si:

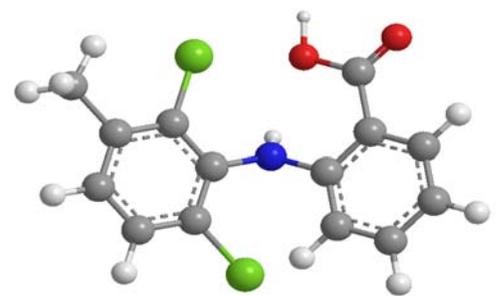
$$V(Q)_{min} \geq U, U \in \mathbb{N} \wedge U = \overline{11,21} \quad (2.16)$$

Debe añadirse que estos valores de umbral dependen del objetivo de la problemática a analizar que conllevan a umbrales cada vez más altos con el objetivo de garantizar con mayor certeza que el compuesto votado como activo lo sea en la práctica.

2.5 Identificación/Selección “*in silico*” de compuestos químicos obtenidos por vía sintética.

Los diferentes ejercicios propuestos encima para la validación de los modelos QSAR permiten probar su eficacia para la aplicación de los mismos en la identificación de compuestos. Además permite su utilización para la identificación y/o selección de nuevos compuestos con actividad antiinflamatoria.

Por ello se utilizaron estos modelos QSAR en el cribado virtual de un grupo de compuestos de origen sintético. En este sentido, se tamizaron algunos compuestos que no han sido reportados nunca con actividad antiinflamatoria para seleccionar algunos, a partir de los modelos *in silico*, como promisorios antiinflamatorios. Además, fue analizada una base de datos de fármacos con otros usos (actividades farmacológicas diferentes de la estudiada), estos compuestos fueron recolectados del *Handbook of Drugs and their Synonyms* de Martin Negwer, [174] aproximadamente 30 compuestos de cada actividad.



Resultados y Discusión

3. RESULTADOS Y DISCUSION

3.1. Obtención de las series de entrenamiento y predicción mediante análisis de Conglomerados.

La diversidad molecular de los compuestos activos e inactivos en la base de datos objeto de los estudios de QSAR tiene que ser asegurada para garantizar el buen funcionamiento de los modelos obtenidos. Es por eso que en primer lugar en este trabajo se efectuó un análisis de cluster jerárquico *k*-NNCA (*k*-Nearest Neighbor Cluster Analysis) para visualizar la distribución en diferentes grupos de los compuestos tanto de la serie de compuestos activos como de compuestos inactivos. En la Figura 3.1 y 3.2 se pueden observar los dendrogramas para la serie de compuestos activos e inactivos, respectivamente.

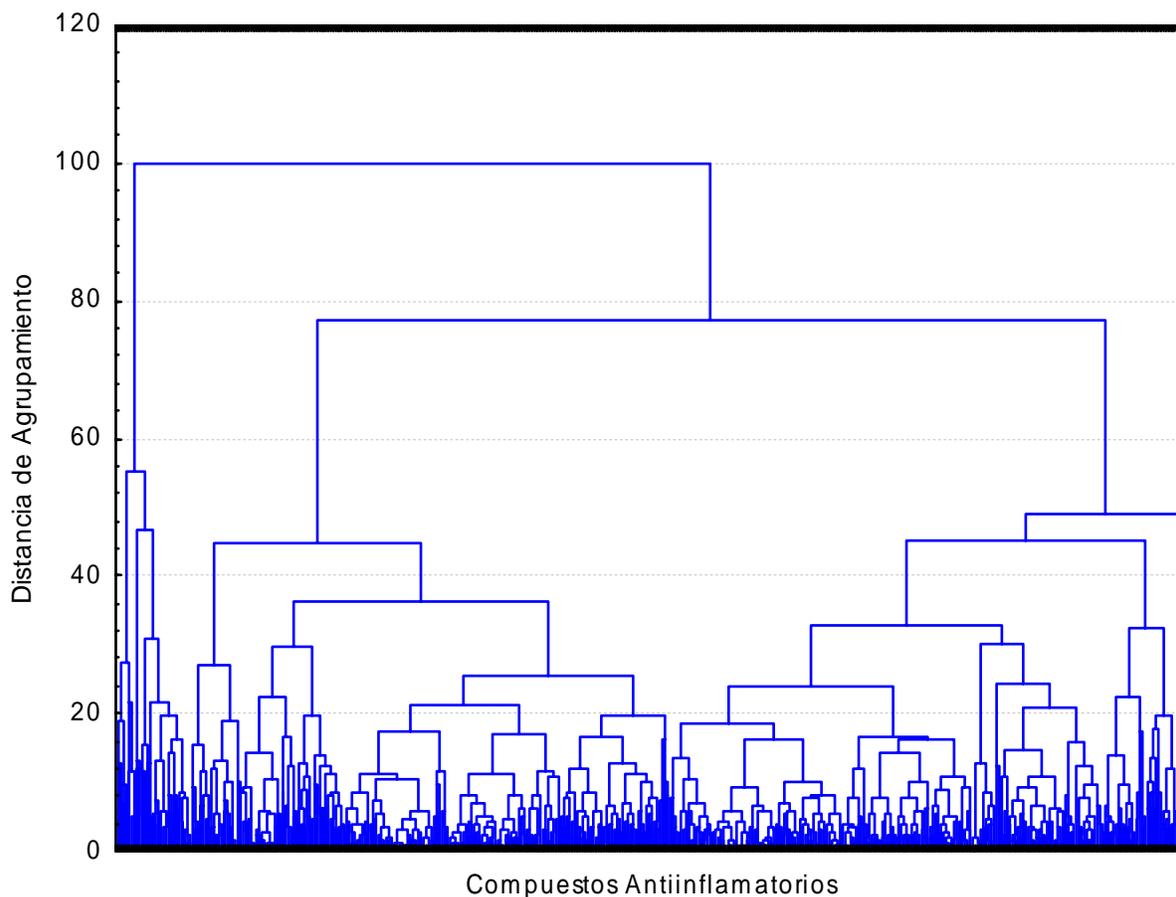


Figura 3.1. Dendrograma que muestra los resultados del *k*-NNCA jerárquico del conjunto de compuestos antiinflamatorios usados en la serie de entrenamiento y predicción del presente trabajo.

En el eje de las abscisas se utilizó el valor de la distancia Euclidiana y como esquema de agrupamiento en la ordenada, el agrupamiento completo. Como se puede observar, en ambos árboles binarios existe un gran número de diferentes subconjuntos lo cual prueba la variabilidad molecular de los compuestos seleccionados en estas bases de datos.

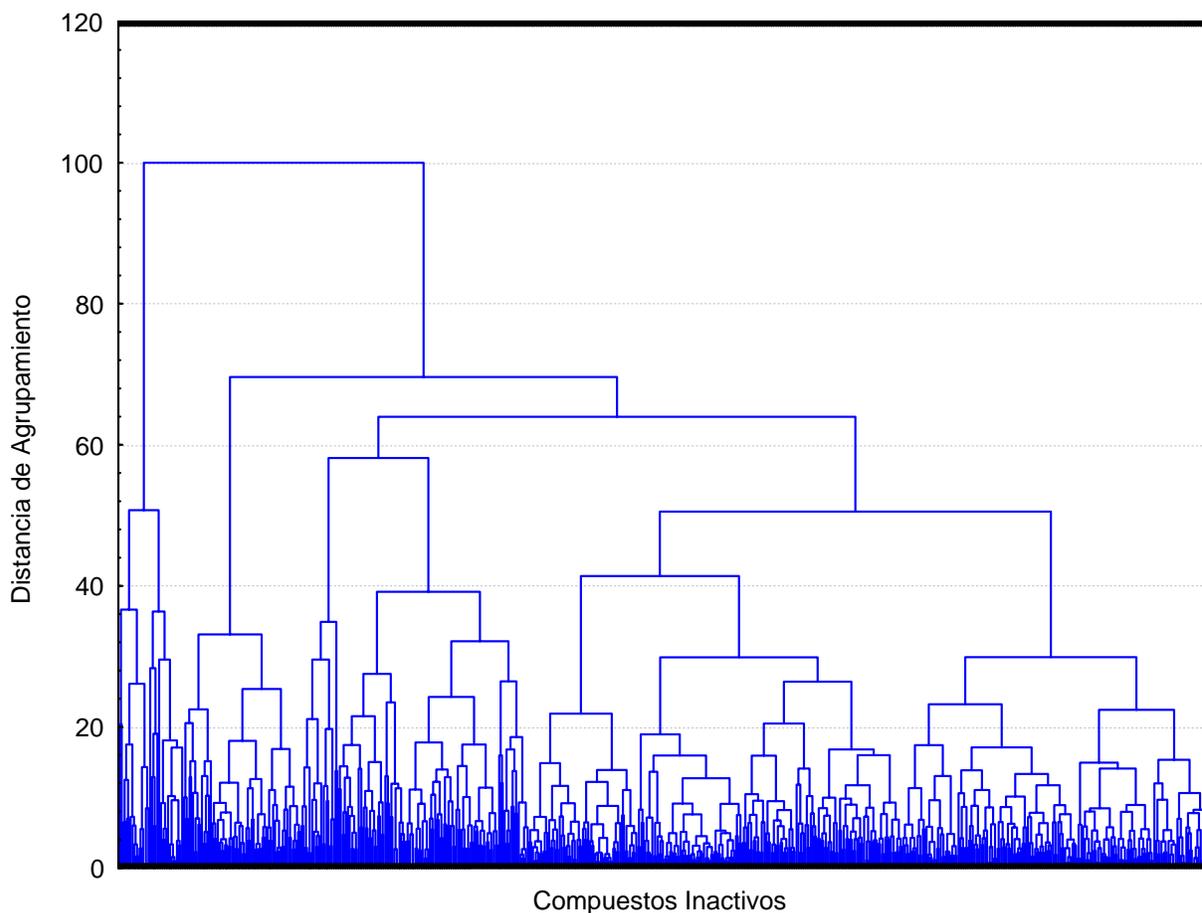


Figura 3.2. Dendrograma que muestra los resultados del k -NNCA jerárquico para el conjunto de compuestos inactivos usados en la serie de entrenamiento y predicción del presente trabajo.

Debido a que mediante este tipo de análisis no es posible agrupar los compuestos en diferentes cluster para seleccionar subsistemas químicos y realizar una división adecuada de la data en SE y SP, otro tipo de AC fue empleado. Así por ejemplo, se desarrolló un análisis de varianza teniendo en cuenta los resultados de los dendrogramas, y se realizó la partición de la serie de compuestos activos en 10 conglomerados, utilizando el análisis de conglomerados de k -medias (k -MCA) tomando en consideración que tuvieran la menor variabilidad dentro de los grupos y la mayor variabilidad entre los grupos, dado por el estadístico F de Fisher, en este caso. La serie de compuestos inactivos fue dividida siguiendo este mismo procedimiento en 9 conglomerados. Los

resultados del análisis de varianza para ambas series (activos e inactivos) se muestran en la Tabla 3.1.

Posteriormente, fueron seleccionados los compuestos de la SE y SP, tomando de forma aleatoria compuestos de cada uno de los conglomerados. Asegurada de este modo la representatividad de elementos del mismo dominio en los dos subconjuntos obtenidos en cada caso, fueron tomados dos grupos constituidos por 443 compuestos activos y 476 compuestos inactivos para conformar la SE de los modelos. Los restantes compuestos (144 activos y 150 inactivos) fueron preparados como grupo de predicción externa de los modelos. En este caso se tuvo en cuenta también que la SP constituyera un 25 a un 30% de los compuestos de la base de datos de partida. Estos 294 compuestos no fueron usados para la confección de los modelos de clasificación. En la Figura 3.3 se muestra, de forma gráfica, el procedimiento descrito para la división de la data en SE y SP.

Tabla 3.1. Principales resultados de los *k*-MCAs, para los compuestos antiinflamatorios y los compuestos inactivos.

Análisis de Varianza				
Variabes	Between SS ^a	Within SS ^b	Fisher(F)	p-level ^c
Análisis de Conglomerados de los Compuestos Antiinflamatorios (k - MCA I)				
$Vf_3(\bar{x})$	240.52	38.39	401.65	0.00
$Vf_{1L}^H(\bar{x} \ \epsilon)$	213.35	59.42	230.19	0.00
$Vf_7^H(\bar{x})$	209.32	48.90	274.45	0.00
$Gf_{2L}(\bar{x} \ \epsilon)$	174.14	71.72	155.67	0.00
$Mf_{0L}^H(\bar{x} \ \epsilon)$	180.77	85.47	135.59	0.00
$Pf_{1L}^H(\bar{x} \ \epsilon)$	197.43	47.40	267.05	0.00
$Kf_0(\bar{x})$	311.21	72.67	274.56	0.00
$Pf_4^H(\bar{x})$	234.51	40.56	370.71	0.00
$Mf_{1L}^H(\bar{x} \ \epsilon)$	207.44	53.82	247.11	0.00
$Gf_1(\bar{x})$	279.88	39.16	458.22	0.00
Análisis de Conglomerados de los Compuestos Inactivos (k – MCA II)				
$Vf_3(\bar{x})$	253.38	72.80	263.22	0.00
$Vf_{1L}^H(\bar{x} \ \epsilon)$	388.93	62.22	472.76	0.00
$Vf_7^H(\bar{x})$	260.13	86.26	228.05	0.00
$Gf_{2L}(\bar{x} \ \epsilon)$	458.04	72.83	475.62	0.00
$Mf_{0L}^H(\bar{x} \ \epsilon)$	425.55	136.08	236.51	0.00
$Pf_{1L}^H(\bar{x} \ \epsilon)$	405.26	62.62	489.45	0.00
$Kf_0(\bar{x})$	192.71	66.92	217.77	0.00
$Pf_4^H(\bar{x})$	281.11	69.04	307.91	0.00
$Mf_{1L}^H(\bar{x} \ \epsilon)$	527.46	85.78	465.04	0.00
$Gf_1(\bar{x})$	235.24	53.72	331.16	0.00

^aVariabilidad entre los grupos; ^bVariabilidad dentro de los grupos; ^cNivel de significación.

3.2 Obtención y validación de las funciones discriminantes.

Los modelos de clasificación se obtuvieron a partir de los índices k^{th} ($k \leq 15$) lineales y bilineales de enlace, no-estocásticos y estocásticos como variable independiente; usando como esquemas de etiquetado molecular los valores de los pesos atómicos descritos previamente en la Tabla MS1 del Material Suplementario y el ADL implementado en el paquete de procesamiento estadístico *STATISTICA*. [173] Todos los modelos fueron validados evaluando una serie de predicción externa y calculando los parámetros utilizados comunmente en la estadística médica tales como sensibilidad, especificidad, FAR y C [181]. En este contexto, la sensibilidad no es más que la probabilidad de predecir un caso positivo correctamente, mientras que la especificidad es la probabilidad de que una predicción positiva sea correcta. A su vez, C cuantifica la fuerza de la relación lineal entre los descriptores moleculares y las clasificaciones, y proporciona una evaluación mucho más equilibrada de la predicción que, por ejemplo, los porcentajes de clasificación correcta.

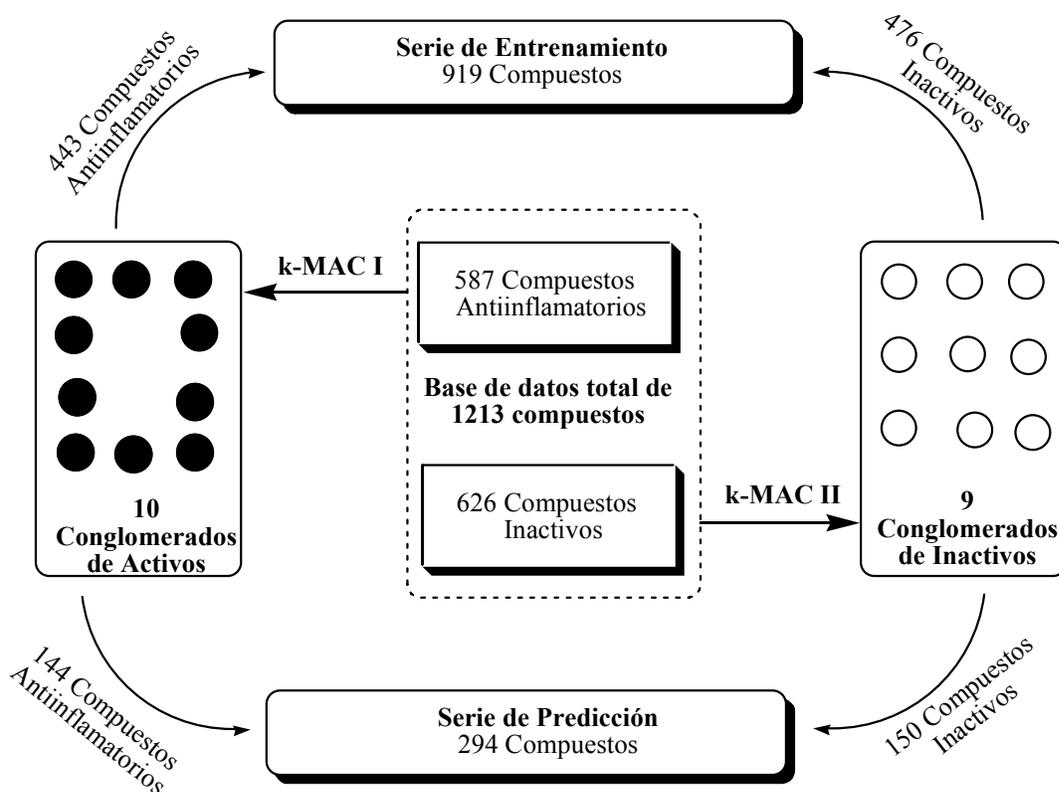


Figura 3.3. Algoritmo para el diseño de las series de entrenamiento y predicción

Para la confección de los modelos se debe considerar el número óptimo de variables, de modo que cumpliendo con el principio de parsimonia se describa adecuadamente la actividad farmacológica en estudio. En este trabajo se realizó un estudio de optimización de variables utilizando el

etiquetado molecular electronegatividad en la escala de Mulliken y el par combinado de etiquetado molecular de V-P, para los índices lineales y bilineales respectivamente. Para ello, se confeccionaron modelos utilizando un número creciente de descriptores, desde 5 hasta 15, utilizando los métodos de pasos hacia delante y mejor subconjunto para la selección de las variables. Posteriormente se analizaron los valores de Exactitud y FAR obtenidos para la SE y SP, parámetros estadísticos comúnmente utilizados para analizar el poder predictivo de los modelos.

En las Figuras 3.4 y 3.5 se describe el comportamiento de la exactitud y FAR según el número creciente de descriptores, para los 11 modelos obtenidos utilizando los descriptores lineales de enlace, no estocásticos y el etiquetado molecular electronegatividad en la escala de Mulliken. De igual forma, las Figuras 3.6 y 3.7 muestran el comportamiento de estos parámetros estadísticos para los 11 modelos obtenidos utilizando los descriptores bilineales de enlace, no estocásticos y la combinación V-P.

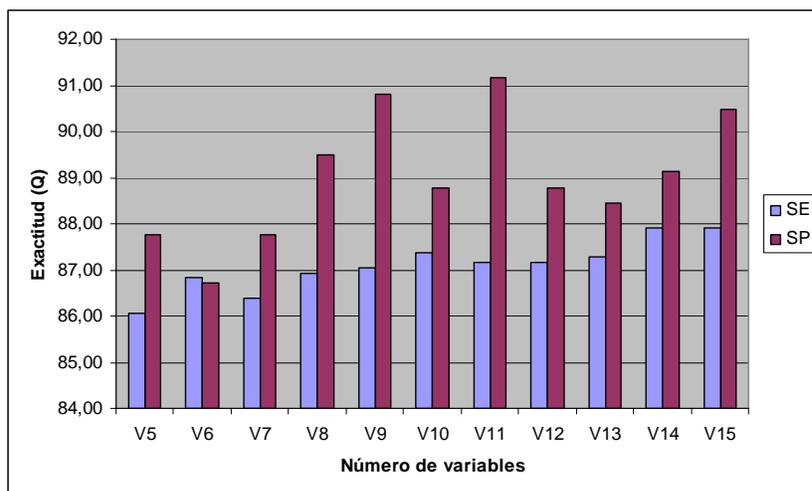


Figura 3.4. Comportamiento de la exactitud vs número de variables de los modelos obtenidos utilizando los descriptores lineales de enlace, no estocásticos y el etiquetado molecular la electronegatividad en la escala de Mulliken.

Como puede observarse todos los modelos obtenidos muestran valores de Q entre 86.07 y 87.92% para la SE, mientras que para la SP estos valores fluctúan en un rango mayor (87.41 y 91.16), estos resultados son adecuados si se tiene en cuenta que los modelos serán utilizados para predecir la posible actividad anti-inflamatoria de bases de datos.

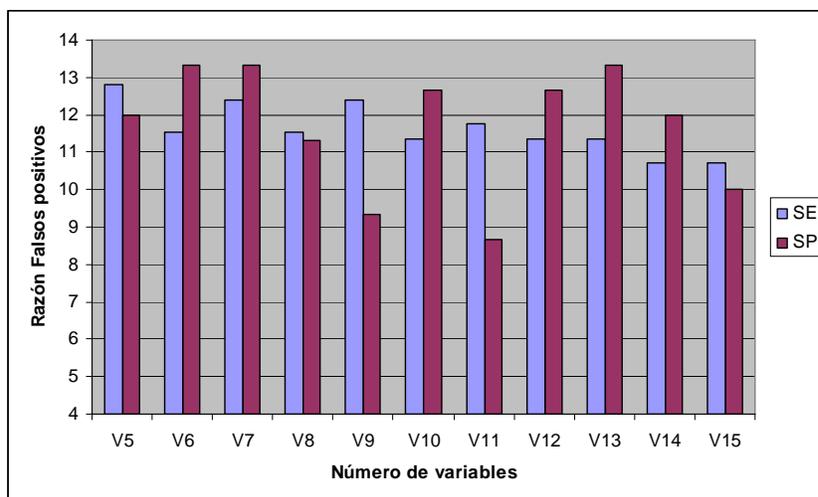


Figura 3.5. Comportamiento de la FAR vs número de variables de los modelos obtenidos utilizando los descriptores lineales de enlace, no estocásticos y el etiquetado molecular electronegatividad en la escala de Mulliken.

Aunque el criterio del valor de Q de los modelos para la SE y SP es importante, debe ser siempre apoyado por el resultado del análisis de la FAR. Teniendo en cuenta la cantidad de compuestos químicos que existen en la actualidad, a los cuales no se les han realizado ningún tipo de ensayo, es preferible obtener una FAR lo más baja posible, pues de esta manera no se evaluarán compuestos descritos por los modelos como activos, siendo realmente inactivos.

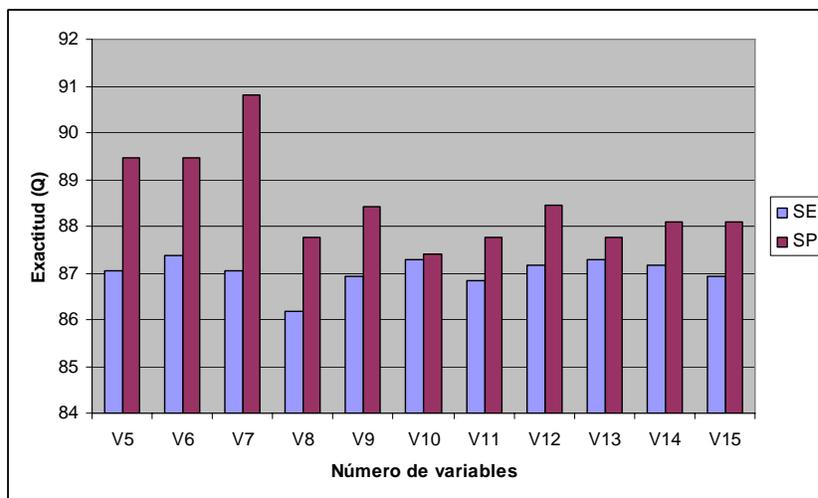


Figura 3.6. Comportamiento de la exactitud vs número de variables de los modelos obtenidos utilizando los descriptores bilineales de enlace, no estocásticos y el par combinado de etiquetado molecular de V-P.

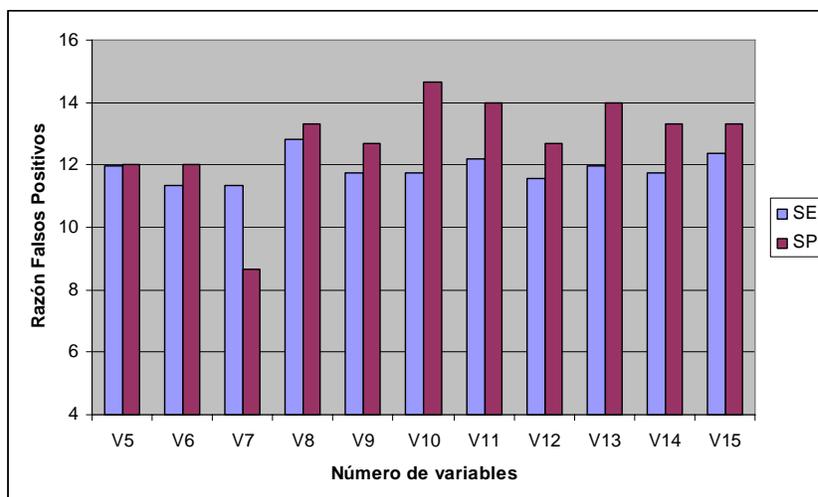


Figura 3.7. Comportamiento de la FAR vs número de variables de los modelos obtenidos utilizando los descriptores lineales de enlace, no estocásticos y el par combinado de etiquetado molecular de V-P.

Los valores de FAR se obtienen por debajo de 14% para todos modelos con excepción del modelo de índice bilineales que utiliza 10 descriptores, con un valor de 14.67% para la SP. Considerando estos aspectos, y teniendo en cuenta el principio de la parsimonia, se seleccionó el modelo de índice lineal que utiliza 9 variables y con valores de Q (87.05% y 90.82%) y FAR (12.39% y 9.33%), para SE y SP respectivamente, como el más adecuado para describir la actividad anti-inflamatoria y no el que se obtiene con 11 que presenta los mejores resultados. La diferencia entre los valores para los parámetros estadísticos de estos dos modelos no es significativa y sin embargo utilizamos el modelo más simple. Para el caso del modelo de índice bilineal, se seleccionó el de 7 variables que exhibe porcentajes de buena clasificación global adecuados (87.05% y 90.82%) y los menores valores de FAR (11.34% y 8.67%).

Una vez seleccionado el número óptimo de variables que describen la actividad anti-inflamatoria para las ponderaciones en estudio, se extrapoló este resultado al resto de las ponderaciones de sus respectivos índices moleculares.

De esta forma se obtuvo un total de 28 modelos de predicción, trece de ellos utilizando los índices lineales de enlace y lo quince restantes, los índices bilineales. En la Tabla 1 de los Anexos se muestran las ecuaciones de todos los modelos obtenidos para cada una de las familias de descriptores (Ecuación 3.1 a 3.28). En las Tablas 2, 3, 4 y 5 de los Anexos se dan a conocer los parámetros estadísticos de estos modelos para la SE y SP. En las Tablas MS3 y 4 del Anexo electrónico se muestran los resultados de clasificación (valores de $\Delta P\%$) de todos los modelos para todas las entidades moleculares de la SE. A continuación se muestran las ecuaciones

correspondientes a los modelos que describen de forma más adecuada la actividad anti-inflamatoria según los índices lineales y bilineales de enlace, **3.4** y **3.17**, respectivamente; coincidiendo estos con los estudiados anteriormente. También se reflejan los parámetros estadísticos: λ de Wilks, D^2 , y F que miden la calidad de los modelos obtenidos. Las ecuaciones mostraron ser significativas estadísticamente a una significación $p < 0.05$.

$$\begin{aligned} \text{Class} = & -3.087 + 2.338 \times 10^{-1K} f_0^H(\bar{w}) - 4.026^K f_7^H(\bar{w}) + 1.854 \times 10^{-4K} f_5(\bar{w}) - 1.073 \times 10^{-4K} f_{7L}^H(\bar{w}_E) \\ & + 2.079^K f_{8L}^H(\bar{w}_E) + 1.691 \times 10^{-1K} f_{2L}(\bar{w}_E) + 5.271 \times 10^{-2K} f_{4L}(\bar{w}_E) - 1.490 \times 10^{-2K} f_{5L}(\bar{w}_E) + \\ & 1.050 \times 10^{-3K} f_{6L}(\bar{w}_E) \end{aligned} \quad (3.4)$$

N=919 $\lambda=0,46$ $D^2=4,74$ F=119,9
 SE C=0,74 Q=87,05 Especif=86,65 Sensib=86,46 FAR=12,4
 SP C=0,82 Q=90,82 Especif=90,34 Sensib=90,97 FAR=9,3

$$\begin{aligned} \text{Class} = & -2.457 + 1.284 \times 10^{-2VP} b_1^H(\bar{w}, \bar{u}) - 5.313 \times 10^{-3VP} b_{1L}^H(\bar{w}_E, \bar{u}_E) - 1.090 \times 10^{-2VP} b_{0L}^H(\bar{w}_E, \bar{u}_E) + \\ & 1.353^{VP} b_5(\bar{w}, \bar{u}) - 1.318^{VP} b_{15}^H(\bar{w}, \bar{u}) - 4.031^{VP} b_{11}^H(\bar{w}, \bar{u}) + 9.469^{VP} b_{12}(\bar{w}, \bar{u}) \end{aligned} \quad (3.17)$$

N=919 $\lambda=0,47$ $D^2=4,20$ F=136,6
 SE C=0,74 Q=87,05 Especif=87,50 Sensib=85,33 FAR=11,3
 SP C=0,82 Q=90,82 Especif=90,91 Sensib=90,28 FAR=8,7

Dadas las interpretaciones hechas en el capítulo anterior sobre estos estadísticos de bondad de ajuste, resulta evidente que estos modelos con índices lineales y bilineales muestran valores muestrales aceptables. Estos modelos fueron utilizados posteriormente para constituir el sistema multclasificador utilizado en esta investigación para el tamizaje virtual de bases de datos.

Estos modelos (Ecuaciones **3.4** y **3.17**) mostrados arriba mostraron unos coeficientes de correlación de Matthews (C) de 0.74 y 0.74, respectivamente en la SE. Es de destacar que el valor de C cuantifica la relación lineal que existe entre los descriptores moleculares y la clasificación, y puede proporcionar a menudo una evaluación más equilibrada de la predicción que, por ejemplo, los porcentajes (la exactitud). [181]

El proceso de validación de un modelo QSAR es uno de los aspectos más importantes, pues permite corroborar la fiabilidad del modelo construido, en este sentido varios enfoques se utilizan, pero la condición necesaria y suficiente para validar cualquier modelo QSAR es evaluar el comportamiento de la ecuación frente a una SP, [186, 187] construida con compuestos (casos) que nunca se utilizaron a la hora de entrenar el modelo. El análisis de los parámetros estadísticos derivados de esta SP, es el que permite la aceptación o no, de los modelos QSAR. Estos valores, para las dos mejores ecuaciones (**3.4** y **3.17**) se comportaron adecuadamente con C=0.82 y 0.82, respectivamente. En los anexos electrónicos Tablas MS5 y 6 se

muestran los resultados de clasificación de todos los modelos para los compuestos activos e inactivos de la SP dando sus $\Delta P\%$.

Posteriormente y para dar cumplimiento a las normas establecidas por la OECD para el registro de modelos QSAR, se desarrolló, para el mejor modelo de predicción, representado por la Ecuación 3.17, un proceso exhaustivo de validación interna y de esta forma probar su robustez. Se utilizó para ello la técnica de validación cruzada (VC), que consiste en la operación de hacer un número (G) de reducidas modificaciones al conjunto de compuestos de la data original y entonces se calcula la precisión de las predicciones de cada uno de los resultados de los modelos. [188, 189]

En la VC se crean G conjuntos de datos modificados tomando uno o mas grupos de compuestos de los datos, en donde cada observación (compuestos) se toma una vez, sobre el número total de ciclos de VC, G. Entonces, el modelo es ajustado a los nuevos datos, dejando la parte omitida fuera, y estos se evalúan en el modelo para computar las predicciones de los compuestos que fueron excluidos. Este procedimiento se repite para cada conjunto de datos modificados. En este trabajo se empleó el método de VC de “dejar-grupos-fuera”, (LGO; Leave-Group-Out), en el cual una fracción de los datos es dejada fuera y predicha por el modelo basado en los datos reducidos. [186] Este proceso es repetido hasta que cada observación ha sido dejada fuera una vez. El promedio de la media de los errores en valores absolutos, MAE (Mean Absolute Error), para cada uno de los grupos dejados fuera puede ser usado como un criterio significativo para acceder a la calidad del modelo. [190]

En la Figura 3.8 se ilustran los resultados de este proceso de validación dejando varios tamaños de grupos fuera, es decir, el 5, 10, 15, 20, 25, 30 y 35% de la SE, representados en el eje de la abscisa por V5, V10, V15, V20, V25, V30 y V35, respectivamente. En la Tabla 3.5 están mostrados los resultados de esta validación mientras que la Figura 3.14 se relaciona estos valores con el tamaño del grupo. En el eje de la ordenada (Y) se muestra el porcentaje global de clasificación (exactitud) y su desviación estándar, para la serie de entrenamiento y predicción. De este resultado puede concluirse que el modelo presenta una gran estabilidad a perturbaciones dentro de la base de datos pues la exactitud no varía de manera significativa, concluyendo que este posee una robustez adecuada.

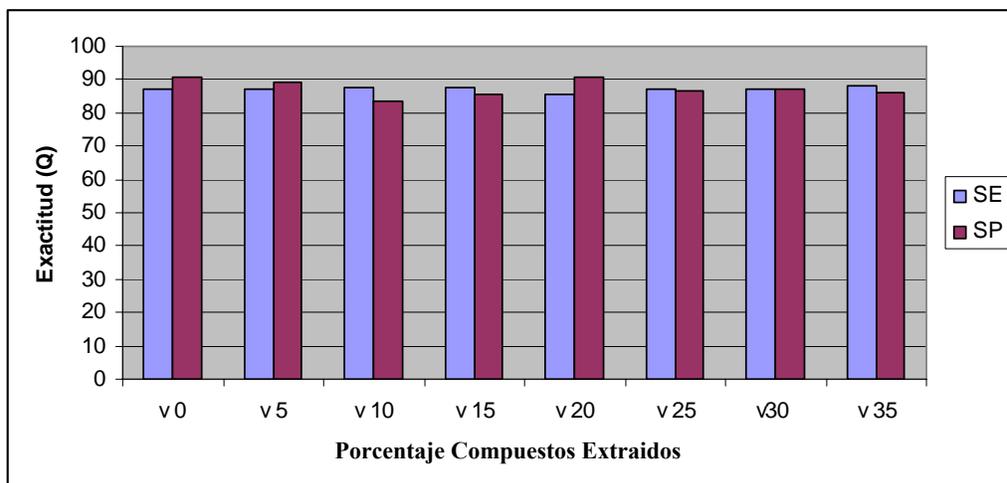


Figura 3.8 Comportamiento del modelo representado por la ecuación 3.17 en la validación cruzada (LGO)

Se efectuó también una prueba de aleatorización de la variable respuesta con el objetivo de comprobar si existe correlación casual entre las variables porque un gran número de descriptores moleculares están altamente intercorrelacionados y algunos a veces se aproximan a ser una combinación lineal de los otros descriptores. Este procedimiento es similar a la validación cruzada pero en lugar de dejar grupos fuera, se invierten las asignaciones (en lugar de 1 se pone -1 y viceversa) para un grupo de la data (5-10-15-20-25-30-35%). Este proceso es repetido hasta que cada caso ha sido invertido una vez. El promedio de la media de los errores en valores absolutos, MAE (Mean Absolute Error, siglas acrónicas en inglés), para cada uno de los grupos puede ser usado como un criterio significativo para acceder a la calidad del modelo. Los resultados están mostrados en la Figura 3.9, se puede observar la relación entre los valores del ploteo de la exactitud vs. Y-aleatoria.

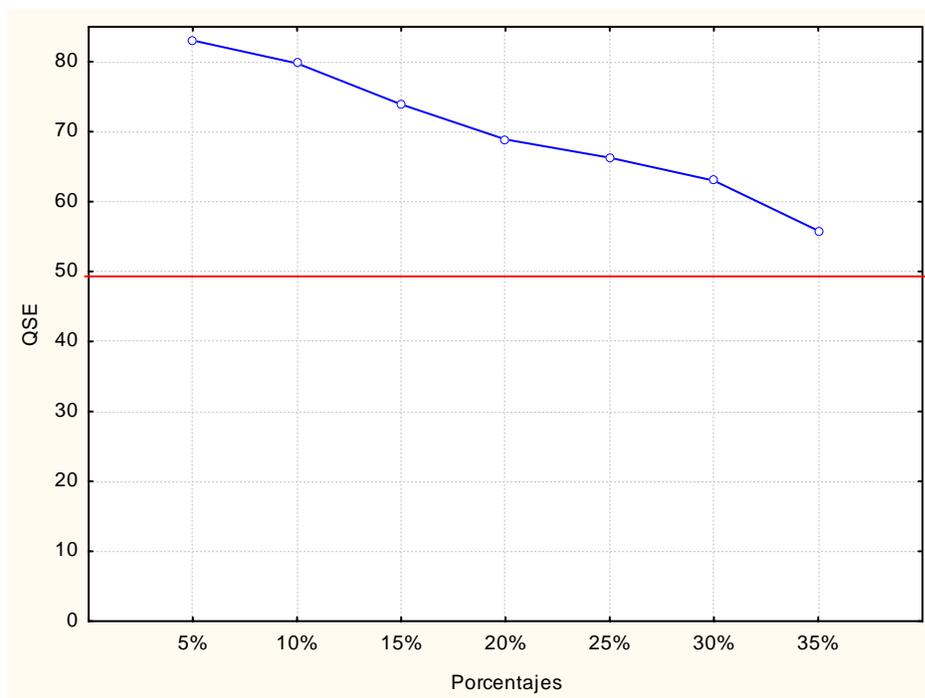


Figura 3.9. Gráfico de Y-aleatoria, para el modelo representado por la ecuación 3.17.

En este caso el modelo fue comparado con aquellos obtenidos cuando se realizó la aleatorización de la actividad en la SE. Esta SE fue aleatorizada en un 5, 10, 15, 20, 25 y 30% del total (activo e inactivo) de la SE y los valores mostrados por estos modelos fueron 83.03, 79.76, 73.88, 68.88, 66.27, 63.00 y 55.82% respectivamente. En este gráfico se observa la disminución de la buena clasificación global, por lo que puede afirmarse que en el modelo 3.17 este valor no es debido a correlaciones casuales o redundancia estructural en la SE. Siendo esta una prueba más de la robustez del mismo.

La definición del DA de un modelo de clasificación o regresión es un problema crucial en los estudios quimiométricos y QSAR por ello se desarrolló un estudio del Dominio de Aplicación (DA) del mejor modelo (ecuación 3.17). “Incluso de un modelo QSAR robusto, significativo y validado no pueden esperarse predicciones fiables de la propiedad modelada para el universo completo de compuestos químicos. En efecto, solo las predicciones para los compuestos que caen dentro del dominio de aplicación pueden considerarse fiables y no las extrapolaciones de los modelos”. [171] En consecuencia, no se puede pretender extrapolar el uso de los modelos para otros tipos de compuestos que este fuera del DA, haciendo predicciones inciertas.

En este caso, para visualizar el DA del modelo QSAR-ADL, se utilizó un gráfico de William, donde se utilizan los residuales estandarizados, primera (SE) y segunda (SP) ordenada, y los *leverages* h (línea Hat: abcisa)

Por ejemplo, en la Figura 3.10 se muestra el gráfico de la ecuación 3.17 (para describir la actividad anti-inflamatoria).

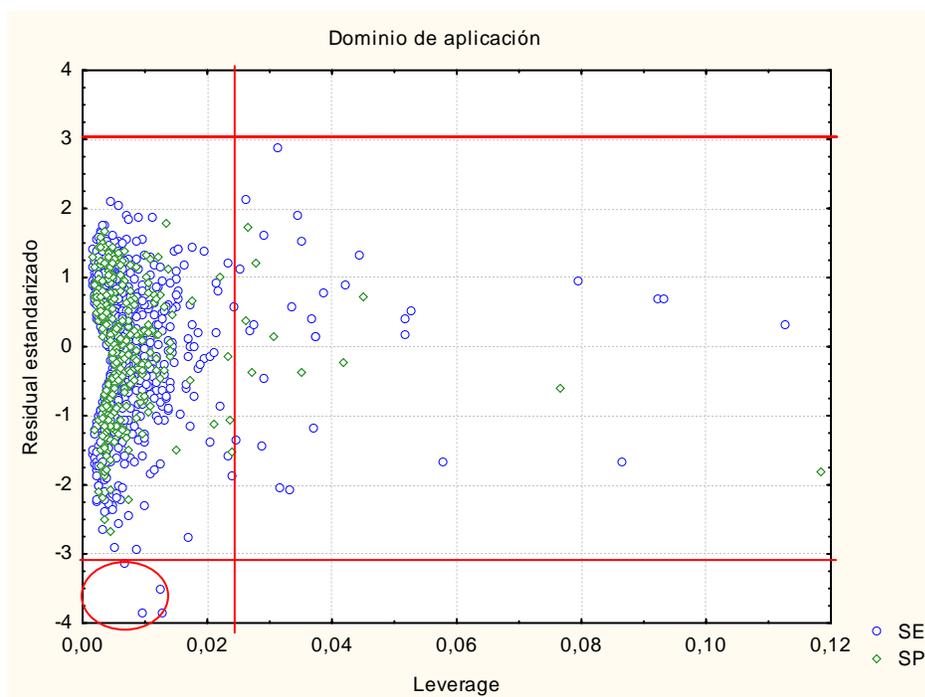


Figura 3.10 Dominio de aplicación del modelo 3.17 para la SE y SP. La SE esta representada por círculos y la SP por rombos.

Los valores de h definen el DA del modelo como el área cuadrada en el intervalo de ± 3 para los residuales, un valor de corte para la aceptación de las predicciones, pues los puntos que caen dentro de estos valores de residuales estandarizados a partir de la media cubren el 99% de la base de datos normalmente distribuida. Además un valor de *leverage* umbral de $h = 0.02612$ fue calculado como el valor de *leverage* critico para la actividad anti-inflamatoria.

Este grafico de William puede ser usado para una detección grafica e inmediata de ambos tipos de respuestas *outliers* (es decir compuestos con residuales estandarizados mayores que las tres unidades de desviación estándar, $>3\sigma$), y compuestos que influyen estructuralmente en el modelo ($h > h^*$). Como se puede observar en esta Figura 3.10 la mayoría de los compuestos están dentro de esta área. Solo algunos compuestos ((29 en total) de los 919 compuestos de la serie de entrenamiento tuvieron valores de *leverage* mas alto que el umbral prefijado, pero sus residuales estandarizados estuvieron dentro de los límites. Además, cuatro compuestos se predijeron incorrectamente ($>3\sigma$); aunque ninguno de ellos está completamente fuera del DA del modelo, definido por la línea vertical Hat (un alto valor de *leverage*), resultan finalmente compuestos *outliers*.

Este resultado representa una predicción *outlier* (alto valor de leverage o un residual estandarizado $>3\sigma$). En el caso de la SP mostrada en el mismo gráfico 3.10, un número de diez compuestos estuvieron fuera del DA de este modelo, lo cual asegura la gran fiabilidad de las predicciones de este tipo de compuestos usados en el conjunto de prueba.

Estos compuestos que están fuera del DA del modelo pueden influenciar en los parámetros estadísticos del mismo. Considerando este hecho, se pasó a chequear los parámetros estadísticos del modelo una vez sacados estos compuestos fuera de la SE. De esta manera, pudo apreciarse que al conformar el modelo nuevamente este no mostró una diferencia significativa en cuanto a su comportamiento en SE y SP.

Por tanto, la influencia de estos compuestos no afectan críticamente los parámetros del modelo original. Consecuentemente, la eliminación de dichas estructuras no está justificada. Sin embargo, estos compuestos presentan bajos residuos y como se encuentran en el mismo espacio experimental (dentro de este rango) que otros casos en la serie SE. Es decir, las predicciones en esta zona y rango de leverage para un nuevo compuesto puede ser considerado como confiable debido a que en este espacio existe representación considerable en los compuestos incluidos en la SE.

En conclusión, el modelo puede ser usado con una alta fiabilidad en este DA. Más adelante en este informe, se retomara este tipo de análisis con el propósito de determinar la veracidad de las predicciones realizadas a nuevos compuestos evaluados (seleccionados) mediante el *cribado virtual*.

3.3 Sistema multclasificador ensamblado basado en modelos QSAR.

Aunque cada modelo capta por separado una gran fracción de la información química contenida en la base de datos a través de los DMs que usa, esta fracción de información necesita complementariedad del resto de los modelos para su completitud. Los parámetros estadísticos del sistema deben ser iguales o superiores a los del mejor modelo ensamblado en este. Por ello se estudiaron varios ensamblados donde siempre se dio el mismo peso a todos los modelo considerando que presentan porcentajes de buena clasificación global por encima de 85% y valores adecuados para el resto de los parámetros estadísticos utilizados en estadística médica . Los sistemas incluyeron el 70, 80 y 100% de los modelos obtenidos, considerando en cada caso valores de ΔP mayores de 0, 30, 50 y 80%. Además, como regla de clasificación fue considerada que los compuestos debían ser activos por el 80% de los modelos que formaban el sistema. En la figura 3.11 se muestra el comportamiento de la exactitud para cada sistema multclasificador obtenido y considerando la regla de clasificación propuesta.

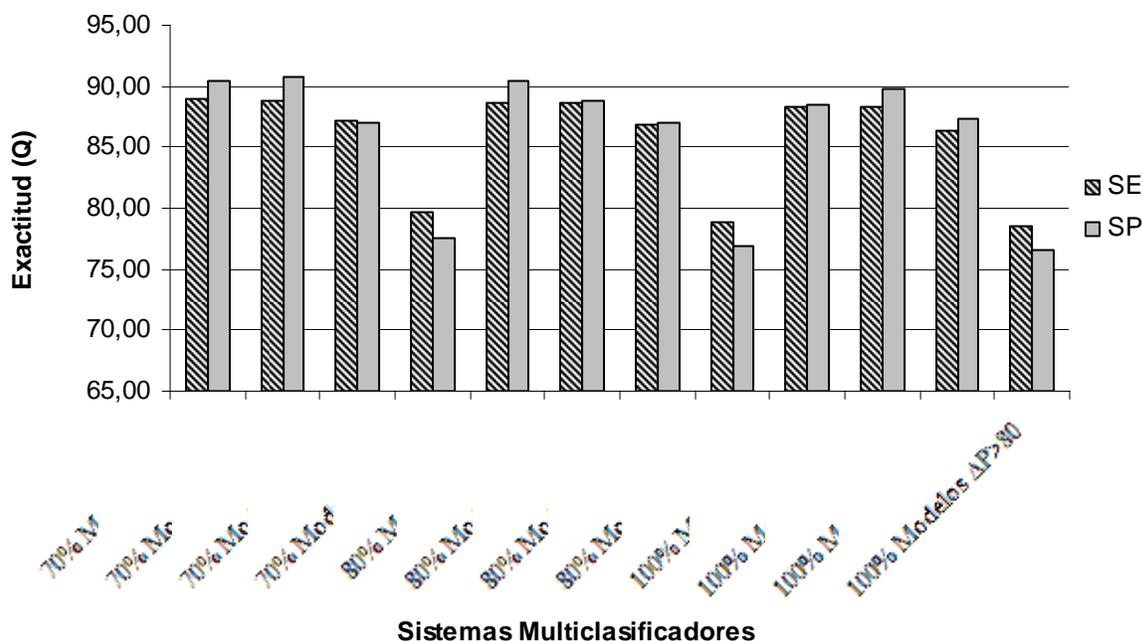


Figura 3.11 Comportamiento de la Exactitud (Q) para SE y SP en cada sistema multiclasificador obtenido.

Como puede observarse se encontraron varios sistemas con porcentajes de buena clasificación global muy cercanos a los modelos obtenidos en esta investigación. El mejor sistema resultó ser, teniendo en cuenta la regla de clasificación propuesta, el ensamblaje con el 70% de los modelos QSAR obtenidos y considerando $\Delta P > 30$ con valores de $Q = 88.79$ y 90.82 para SE y SP respectivamente. Los valores de los parámetros estadísticos del resto de los sistemas se pueden encontrar en la Tablas 7 y 8 de los Anexos.

3.4 Cribado “*in silico*” de fármacos con otras propiedades farmacológicas.

Como promiscuidad de los fármacos puede definirse la capacidad de tener más de una actividad farmacológica, dado por el principio de similitud molecular, pues un compuesto químico tiene implícito diferentes rasgos subestructurales que pueden conducir a diferentes tipos de actividades biológicas o farmacológicas. Asociado también al costo del descubrimiento de un nuevo fármaco, el cual excede los 750 millones de USD por cada nueva entidad química (NEQ), las investigaciones en la industria farmacéutica se han enfocado a la búsqueda de compuestos activos contra diferentes enfermedades a partir de fármacos ya conocidos. [191] Este tipo de enfoque ha permitido el descubrimiento de algunos fármacos con actividad contra diferentes tipos de padecimientos, por ejemplo: la malaria, [192] tripanosoma, [193] y leishmania. [194]

Según ha planteado el farmacólogo y Premio Nobel James Blank “uno de los conceptos más fructífero es buscar nuevos fármacos comenzando a partir de viejos fármacos”, esta estrategia es muy atractiva económicamente pues por ejemplo los estudios clínicos de la fase IV cuestan aproximadamente 100 millones de USD por cada nuevo fármaco. [195]

Este tipo de re-descubrimiento representa también una reducción para la quimioterapéutica, pues se evitan los largos lapsos de tiempo que demora un compuesto en entrar en el mercado, pues los fármacos que son re-descubiertos ya se encuentran en uso y sus propiedades farmacocinéticas y toxicológicas son conocidas. [196] Por ello utilizamos los modelos QSAR desarrollados en este trabajo como un sistema multclasificador para realizar un cribado virtual de una librería de compuestos con diferentes actividades farmacológicas reportadas, para la detección de la actividad antiinflamatoria. En este caso se utilizaron 30 compuestos por cada actividad farmacológica y se identificaron 270 compuestos como anti-inflamatorios. Los valores de $\Delta P\%$ de estas moléculas aparecen reflejados en las Tablas 9 y 10 de los Anexos.

Existe diversidad en el tipo de actividad farmacológica que presentan cada uno de estos compuestos. Hay compuestos que son catárticos, antimaláricos, vasoconstrictores, anticoagulantes, antipsicóticos, antivirales, entre otros. Además, comparten rasgos estructurales similares con compuestos dentro de la base de datos, lo que aporta indicios favorables para su propuesta como promisorios compuestos anti-inflamatorios. Por otro lado, la mayoría de los compuestos se encuentran dentro DA del modelo 3.17 según la representación del Gráfico de William, Figura 3.12.

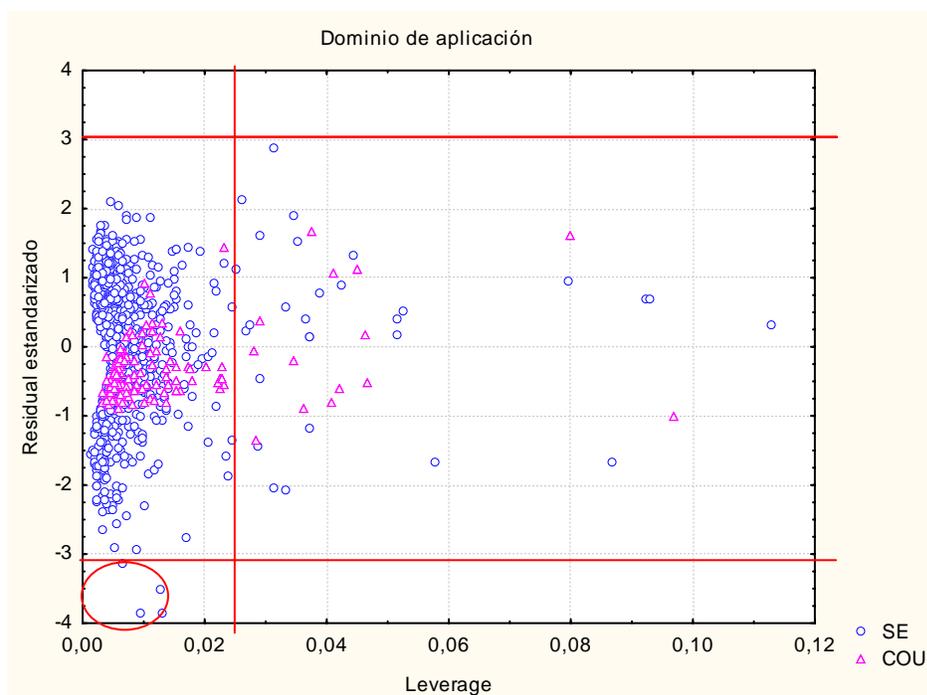


Figura 3.12. Dominio de aplicación de la Ec. 3.17 para la SE y las series de compuestos con otros usos farmacológicos. Los compuestos en la SE están representados mediante círculos y los compuestos con otros usos farmacológicos mediante triángulos.

Los compuestos con valores de *leverage* por encima del umbral presentan bajos valores de residuos estandarizados y como se encuentran en el mismo espacio experimental que algunos casos de la serie SE pueden ser considerados como confiables.

3.5 Cribado “*in silico*” de nuevos compuestos de síntesis.

Como se señaló anteriormente, estos modelos mostraron una buena habilidad para identificar nuevos subsistemas moleculares, estos resultados nos impulsaron a desarrollar la búsqueda de nuevos compuestos activos no descritos en la literatura como anti-inflamatorios. Para ello realizamos ensayos *in silico* de bases de datos de compuestos sintetizados en diferentes laboratorios del mundo, buscando nuevos compuestos anti-inflamatorios mediante el uso de las funciones discriminantes desarrolladas a través de los índices lineales y bilineales de relación de enlace y la técnica de ADL. En las Tablas 11, 12, 13 y 14 de los Anexos se muestran los valores de $\Delta P\%$ de los compuestos seleccionados por el sistema multclasificador propuesto en el epígrafe anterior, para cada uno de los modelos obtenidos.

El gráfico de William desarrollado para la ecuación 3.17 muestra que la mayoría de los compuestos de síntesis evaluados en este modelo se encuentran dentro del DA, y aquellos que presentan valores de *leverage* por encima del *leverage* crítico están dentro del área de los compuestos de la SE.

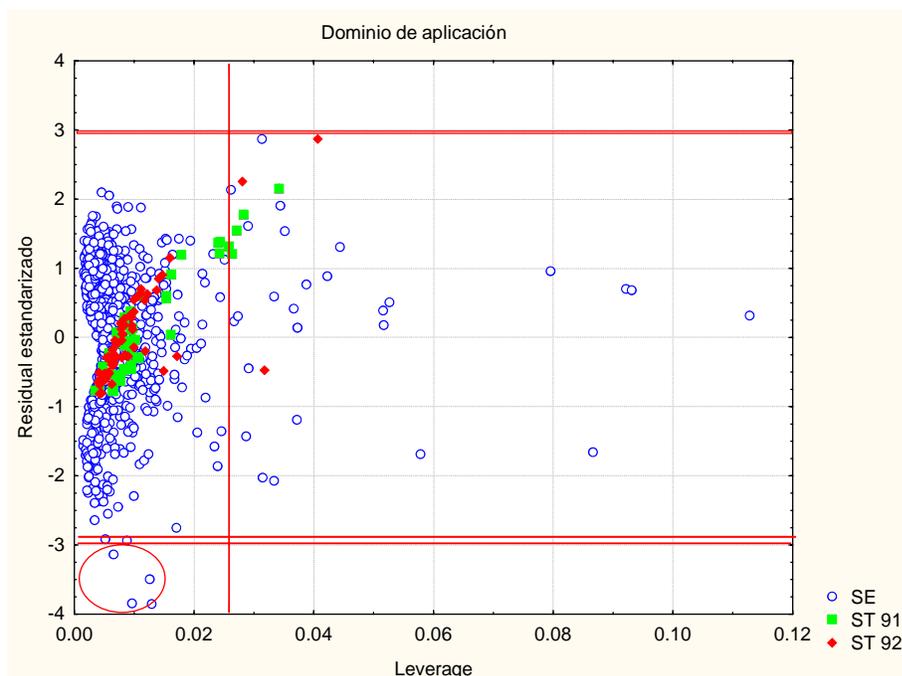


Figura 3.11 Dominio de aplicación de la **Ec. 3.17** para la SE y las series de nuevos compuestos sintéticos líderes. Los compuestos en la SE están representados mediante círculos y los nuevos compuestos sintéticos mediante cuadrados y rombos.

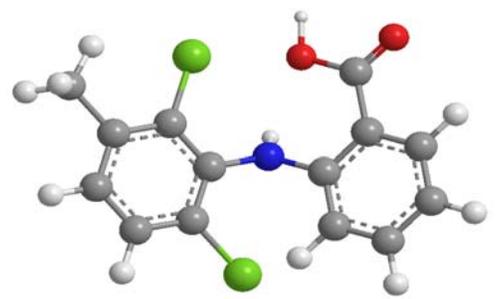
Conclusiones parciales del capítulo

En este trabajo se hace uso de una base de datos de 919 compuestos para la modelación de la actividad anti-inflamatoria. La data fue dividida representativamente con el uso del análisis de conglomerados, y la extracción aleatoria dentro de estos conglomerados, de todos los subsistemas moleculares presentes. Esto asegura una adecuada resolución de los conjuntos de entrenamiento y prueba para la construcción de los modelos QSAR.

Los modelos QSAR desarrollados en este trabajo, presentan adecuados parámetros estadísticos en la SE y SP, así como en los ejercicios de simulación de cribado virtual. Debe hacerse notar que en todos los casos, fue necesaria la inclusión de índices de tipo total y local para una adecuada predicción de la actividad anti-inflamatoria, lo cual es razonable por la complejidad de esta actividad biológica.

Se tamizaron diferentes familias de compuestos de origen sintético y algunos fármacos con diversos usos terapéuticos, resultando identificados como promisorios anti-inflamatorios con el uso de este enfoque de cribado virtual, algunos de ellos. Sus rasgos estructurales similares a compuestos dentro de la base de datos, nos permiten proponerlos para su evaluación en diferentes laboratorios internacionales.

Finalmente todos estos resultados, permiten proponer estos compuestos para la posterior corroboración experimental, haciendo posible una integración adecuada entre los métodos de cribado virtual y ensayos experimentales en la búsqueda de nuevos fármacos con actividad anti-inflamatoria. Esta interrelación es necesaria para el ahorro que puede representar en recursos de laboratorio, la adecuada resolución del problema de la identificación de nuevos compuestos líderes con el uso de sistemas multi-clasificadores basados en modelos QSAR.

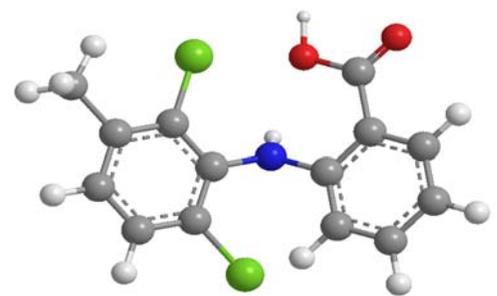


Conclusiones

CONCLUSIONES

Atendiendo a los resultados obtenidos se ha llegado a las siguientes conclusiones,

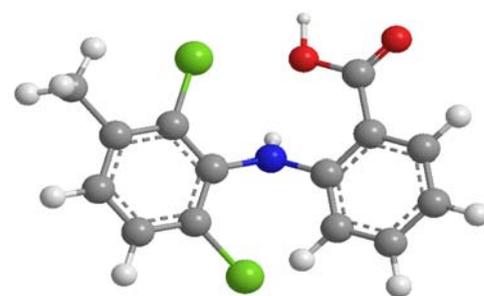
- Se conformó una base de datos de compuestos químicos, a los que se les ha reportado experimentalmente actividad anti-inflamatoria y que puede servir no solo para los químicos teóricos sino para todos los que trabajan en el campo de la farmacología.
- Los 28 modelos QSAR obtenidos, utilizando descriptores moleculares y análisis discriminante lineal, permitieron la correcta clasificación de la actividad anti-inflamatoria de compuestos orgánicos mostrando exactitud en la totalidad de los modelos superior a 85%.
- El proceso de validación externa desarrollado a la totalidad de los modelos, así como los procesos de validación interna llevados a cabo en el mejor modelo de predicción demostraron la robustez de los mismos.
- Los modelos QSAR individuales fueron ensamblados para generar un sistema multclasificador de cribado virtual, el cual permitió la identificación de diferentes subsistemas moleculares (compuestos de origen sintético con nuevos núcleos bases, y fármacos con otros usos terapéuticos) con potencialidades anti-inflamatorias.



Recomendaciones

RECOMENDACIONES

1. Obtener y validar nuevos conjuntos de modelos QSAR, utilizando otros grupos de descriptores moleculares 2D y 3D, al igual que otras técnicas de clasificación.
2. Realizar estudios de similitud y diversidad molecular en los compuestos seleccionados para identificar rasgos estructurales responsables de la actividad.
3. Desarrollar la corroboración experimental “*in vitro*” e “*in vivo*” de los compuestos seleccionados “*in silico*” como activos.



Referencias Bibliográficas

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Rang, H.P., et al., *Local homones inflamation and inmune reactions*. 6^{ta} ed, ed. R.a.D.s. Pharmacology. 2008, Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier. 205-225.
2. Flórez, J., *Esteroides corticales y antiinflamatorios esteroideos*, in *Farmacología Humana*, Flórez, J. , J.A. Armijo, and A. Mediavilla, Editors. 2003, Masson. S.A.: Barcelona (España). p. 923-938.
3. Feria, M., *Fármacos analgésicos, antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos*, in *Farmacología Humana*, J. Flórez, J.A. Armijo, and A. Mediavilla, Editors. 2003, Masson. S.A.: Barcelona (España). p. 374-408.
4. Hann, M. and R. Green, *Chemoinformatics - a new name for an old problem?* Curr. Opin. Chem. Biol., 1999. **3**: p. 379-383.
5. Ooms, F., *Molecular modelling and computer aided drug design. Examples of their application in medicinal chemistry*. Curr. Med. Chem., 2000. **7**: p. 141-158.
6. Tollman, P.A., *Revolution in R&D. How genomic and genetics are transforming the biopharmaceutical industry*. The Boston Consulting Group 2001.
7. Marrero-Ponce, Y., et al., *Atom, atom-type and total molecular linear indices as a promising approach for bioorganic and medicinal chemistry: theoretical and experimental assessment of a novel method for virtual screening and rational design of new lead anthelmintic*. Bioorg. Med. Chem., 2005. **31**: p. 1005-20. .
8. Marrero-Ponce, Y., A. Huesca-Guillen, and F. Ibarra-Velarde, *Quadratic indices of the "Molecular Pseudograph's Atom Adjacency Matrix" and their stochastic forms: A novel approach for virtual screening and in silico discovery of new lead paramphistomicide drugs-like compounds* J. Theor. Chem. (Theochem), 2005. **717**: p. 67-79.
9. Marrero-Ponce, Y., et al., *Predicting Antitrichomonal Activity: A Computational Screening Using Atom-Based Bilinear Indices and Experimental Proofs*. Bioorg. Med. Chem., 2006. **14**: p. 6502-6524.
10. Venkatesh, S. and R.A. Lipper, *Role of the development scientist in compound lead selection and optimization*. J. Pharm. Sci., 2000. **89**(2): p. 145-154.
11. Marrero-Ponce, Y., *Total and local quadratic indices of the molecular pseudograph's atom adjacency matrix: Applications to the prediction of physical properties of organic compounds*. Molecules, 2003. **8**: p. 687-726.
12. Marrero-Ponce, Y., et al., *Atom, atom-type and total linear indices of the "Molecular Pseudograph's Atom Adjacency Matrix"*. Molecules, 2004: p. 1100-23.
13. Marrero-Ponce, Y., et al., *TOMOCOMD-CARDD, a novel approach for computer-aided "rational" drug design: I. Theoretical and experimental assessment of a promising method for computational screening and in silico design of new anthelmintic compounds*. J. Comput. Aided Mol., 2004. **18** p. 615-33.
14. Estrada, E., A. Peña, and R. García-Domenech, J. Comput.-Aided Mol. Des., 1998. **12**: p. 583.
15. Estrada, E., *Spectral moments of the edge adjacency matrix in molecular graphs, I. Definition and applications to the prediction of physical properties of alkanes*. J. Chem. Inf. Comput. Sci., 1996. **36**(4): p. 844-849.
16. Marrero-Ponce, Y., *Linear Indices of the "Molecular Pseudograph's Atom Adjacency Matrix": Definition, significance-interpretation and application to QSAR analysis of flavone derivatives as HIV-1 integrase inhibitors*. J. Chem. Inf. Comput. Sci., 2004. **44**: p. 2010-26.

17. Marrero-Ponce, Y., J.A. Castillo-Garit, and D. Nodarse, *Linear indices of the "Macromolecular Graph's Nucleotides Adjacency Matrix" as a promising approach for bioinformatics studies. I. Prediction of paromomycin's affinity constant with HIV-1 Ψ-RNA packaging region.* Bioorg. Med. Chem. Letter., 2005. **13**: p. 3397-404.
18. Marrero-Ponce, Y., et al., *Ligand-based virtual screening and in silico design of new antimalarial compounds using non-stochastic and stochastic total and atom-type quadratic maps.* J. Chem. Inf. Comput. Sci., 2005. **45**: p. 1082-100.
19. Marrero-Ponce, Y., et al., *A computer-based approach to the rational discovery of new trichomonacidal drugs by atom-type linear indices* Curr. Drug Discov. Technol., 2005. **2**(4): p. 245-65.
20. Marrero-Ponce, Y., et al., *Atom, atom-type, and total non-stochastic and stochastic quadratic fingerprints: A promising approach for modeling of antibacterial activity.* Bioorg. Med. Chem., 2005. **13**: p. 2881-99.
21. Montero-Torres, A., et al., *A novel non-stochastic quadratic fingerprints-based approach for the 'in silico' discovery of new antitrypanosomal compounds.* Bioorganic & Medicinal Chemistry 2005. **13**(22): p. 6264-6275.
22. Marrero-Ponce, Y., et al., *Non-stochastic and stochastic linear indices of the 'molecular pseudograph's atom adjacency matrix': application to 'in silico' studies for the rational discovery of new antimalarial compounds.* Bioorg Med Chem, 2005. **13**(4): p. 1293-1304.
23. Meneses-Marcel, A., et al., *A linear discrimination analysis based virtual screening of trichomonacidal lead-like compounds: Outcomes of in silico studies supported by experimental results.* Bioorg. Med. Chem. Letter, 2005. **17**: p. 3838-3843.
24. Majno, G., *The healing hang. Man and wound in the ancient world.* 1975, Cambridge: Harvard University Press.
25. Majno, G. and I. Jonis, *Cells, Tissues, and Disease. Principles of general pathology.* 1996, Massachusetts: Blackwell Science.
26. Pérez-Tamayo, R., *De la medicina primitiva a la medicina científica.* 1995, México: FCE.
27. Jones, T.C., R.D. Hunt, and N.W. King, *Veterinary pathology.* 6ta ed. 1997, Maryland: Williams & Wilkins.
28. Arias, J., *Inflamación: De Virchow a la actualidad, apuntes históricos.* Anales Academia Nacional de Medicina, 2005: p. 23-27.
29. Cotran, R., V. Kuman, and S. Robbins, *Patología estructural y Funcional.* 6ta ed. 1999, México: Interamericana.
30. Metchnikoff, E., *Lectures on the Comparative Pathology of Inflammation. Delivered at the Pasteur Institute in 1891.* 1893, London: Kegan Paul, Trench, Trubner. 218.
31. Gallin, J.M., I.M. Goldstein, and R. Snyderman, *Inflammation: Basic principles and clinical correlates.* 2da ed. 1992, New York: Raven Press.
32. Slauson, D.O. and B.J. Cooper, *Mechanism of Disease. A textbook of Comparative General Pathology.* 2da ed. 1990, Maryland: Williams & Wilkins.
33. Signore, A., et al., *Biological imaging for the diagnosis of inflammatory conditions.* BioDrugs, 2002. **16**: p. 241-259.
34. Ali, H., et al., *Mechanisms of inflammation and leukocyte activation.* Adv Rheumatol, 1997. **81**: p. 1-28.
35. Marinovic, M.A., *Inflamación, daño y reparación en enfermedades reumáticas.* Medwave, 2008. **8**(6).
36. Trigo, F., *Patología general veterinaria.* 2da ed. 1993, México: McGraw-Hill.

37. Guyton, A.C., *Tratado de Fisiología Medica* 7^{ma} ed. Vol. I. 1977: Edición Revolucionaria. 51-59.
38. Venge, P., *Soluble markers of allergic inflammation*. Allergy, 1994. **49**: p. 1-8.
39. Fernández, J. and A. Esteban, *Detección de marcadores de inflamación ¿Es útil en alergia a medicamentos?* Alergol Inmunol Clin, 2000. **15**: p. 162-169.
40. D'Ambrosio, D., et al., *Localization of Th-cell subsets in inflammation: differential thresholds for extravasation of Th1 and Th2 cells*. Immunol Today, 2000. **21**: p. 175-178.
41. Videla, S., et al., *Antitumor necrosis factor therapy in rat chronic granulomatous colitis: critical dose-timing effects on outcome*. J Pharmacol Exp Ther, 1998. **287**: p. 854-859.
42. Liew, F.Y. and I.B. McInnes, *The role of innate mediators in inflammatory response*. Mol Immunol, 2001. **38**: p. 887-890.
43. Gerlag, D.M., et al., *The effect of a T cell-specific NF- κ B inhibitor on in vitro cytokine production and collagen-induced arthritis*. J Immunol, 2000. **165**: p. 1652-1658.
44. Locigno, R., et al., *TNP-470, a potent angiogenesis inhibitor, amplifies human T lymphocyte activation through an induction of nuclear factor- κ B, nuclear factor-AT, and activation protein-1 transcription factors*. Lab Invest, 2000. **80**: p. 13-21.
45. Espulgues, J.V. and M.D. Barrachina, *Mediadores celulares II. Eicosanoides, Oxido nítrico y factor activador de plaquetas*, in *Farmacología Humana*, J. Flórez, J.A. Armijo, and A. Mediavilla, Editors. 2003, Masson. S.A.: Barcelona (España). p. 347-362.
46. Valdés, Y.C., et al., *Origen e importancia de la fosfolipasa A₂ de secreción*. Revista Cubana Farm, 2002. **36**(2): p. 121-128.
47. Maclouf, J., G. Folco, and C. Patrono, *Eicosanoids and iso-eicosanoids: Constitutive, inducible and transcellular biosynthesis in vascular disease*. Thromb Haemost, 1998. **79**: p. 691-705.
48. Gerritsen, M.E., *Physiological and pathophysiological roles of eicosanoids in the microcirculation*. Cardio Res, 1996. **32**: p. 720-732.
49. Blobaum, A.L. and L.J. Marnett, *Structural and functional basis of cyclooxygenase inhibition*. J Med Chem, 2007. **50**(7): p. 1425-1441.
50. Jouzeau, J., et al., *Cyclo-oxygenase isoenzymes*. Drugs, 1997. **53**: p. 563-582.
51. Vane, J.R., Y.S. Bakhle, and R.M. Botting, *Cyclooxygenases 1 and 2*. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 1998. **38**: p. 97-120.
52. Piomelli, D., *Arachidonic acid*, in *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*, F.E. Bloom and D.J. Kupfer, Editors. 1995, Raven Press Ltd: New York. p. 595-607.
53. Rita, M. and I. Young, *Eicosanoids and the immunology of cancer*. Cancer and Metastasis Rev 1994. **13**: p. 337-348.
54. Sharma, S. and S.C. Sharma, *An update on eicosanoids and inhibitors of cyclooxygenase enzyme systems*. Indian J Exp Biol, 1997. **35**: p. 1025-1031.
55. O'Banion, K., *Cyclooxygenase-2: Molecular biology, pharmacology and neurobiology*. Crit Rev Neurobiol, 1999. **13**: p. 45-82.
56. Ushikubi, F., M. Hirata, and S. Narumiya, *Molecular biology of prostanoid receptors; an overview*. J Lipid Med Cell Sign, 1995. **12**: p. 243-259.
57. Prigge, S.T., et al., *Structure and mechanism of lipoxygenases*. Biochemie, 1997. **79**: p. 629-636.
58. Serhan, C.N. and J.M. Drazen, *Antiinflammatory potential of lipoxygenase-derived eicosanoids: A molecular switch at 5 and 15 positions*. J Clin Invest, 1997. **99**: p. 1147-1148.
59. Peters-Golden, M., *Molecular mechanisms of leukotriene synthesis: the changing paradigm*. Clin Exp Allergy, 1998. **28**: p. 1059-1065.
60. Lynch, K.R., et al., *Characterization of the human cysteinyl leukotriene CysLTD₄ receptor*. Nature, 1999. **399**: p. 789-793.

61. Nicosia, S., *Receptors for cysteinyl-leukotrienes: targets for new drugs.*, in *Novel inhibitors of leukotrienes*, G. Folco, B. Samuelsson, and R.C. Murphy, Editors. 1999, Birkhäuser Verlag: Basel-Boston-Berlin. p. 83-100.
62. Murphy, R.C. and J.A. Hankin, *Metabolism of leukotrienes and formation of new leukotriene structures*, in *Novel inhibitors of leukotrienes*, G. Folco, B. Samuelsson, and R.C. Murphy, Editors. 1999, Birkhäuser Verlag: Basel-Boston-Berlin. p. 63-82.
63. Hedqvist, P.O. and L.J.O. Lindbom, *Physiological and pathophysiological activities of leukotrienes*, in *Novel inhibitors of leukotrienes*, G. Folco, B. Samuelsson, and R.C. Murphy, Editors. 1999, Birkhäuser Verlag: Basel-Boston-Berlin. p. 125-137.
64. Standiford, T.J., *Anti-inflammatory cytokines and cytokines antagonist*. *Curr Pharm Design*, 2000. **6**: p. 633-649.
65. Akbar, A.N., J.M. Lord, and M. Salmon, *IFN-a and IFN-b: a link between immune memory and chronic inflammation*. *Immunol Today*, 2000. **21**: p. 337-341.
66. Arai, K., et al., *Cytokine Signal Networks and a new rea in biomedical research*. *Mol Cells*, 1997. **7**: p. 1-12.
67. Poole, S., et al., *Cytokines-mediated inflammatory hyperalgesia limited by interleukin-10*. *Br J Pharmacol*, 1995. **115**: p. 668-678.
68. Elenkov, I.J. and G.P. Chrousos, *Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity*. *Ann N Y Acad Sci*, 2002. **966**: p. 290-303.
69. Morcillo, E. and J. Cortijo, *Mediadores celulares III. Antagonistas, quinina, citoquinas y otros mediadores peptídicos*, in *Farmacología Humana*, J. Flórez, J.A. Armijo, and A. Mediavilla, Editors. 2003, Masson. S.A: Barcelona (España). p. 363-374.
70. Rosengren, S., G.W. Bong, and G.S. Frestein, *Anti-inflammatory effects of an adenosine kinase inhibitor. Decreased neutrophil accumulation and vascular leakage*. *J Med Chem*, 1995. **154**: p. 5444-5451.
71. Downey, G.P., T. Fukushima, and L. Fialkow, *Intracellular signalling in neutrophil priming and activation*. *Cell Biol*, 1995. **6**: p. 345-356.
72. Escoubet-Lozach, L., C.K. Glass, and S.I. Wasserman, *The role of transcription factors in allergic inflammation*. *J Allergy Clin Immunol*, 2002. **110**: p. 553-564.
73. Zamora, R., Y. Vodovotz, and T.R. Billiar, *Inducible nitric oxide synthase and inflammatory diseases*. *Mol Med*, 2000. **6**: p. 347-373.
74. Moncada, S., *The L-arginine: nitric oxide pathway*. *Acta Physiol Scand*, 1992. **145**: p. 201-227.
75. Moncada, S., *Nitric oxide: discovery and impact on clinical medicine*. *J R Soc Med*, 1999. **92**: p. 164-169.
76. Salvemini, D., K. Seibert, and M.H. Marino, *PG release, as a consequence of NO-driven COX activation contributes to the proinflammatory effects of NO*. *Drugs News Perspect*, 1996. **4**: p. 204-219.
77. Geller, D.A. and T.R. Billiar, *Molecular biology of nitric oxide synthases*. *Cancer Metastasis Rev* 1998. **17**: p. 7-23.
78. Rang, H.P., et al., *Nitric oxide*. 6^{ta} ed, ed. R.a.D.s. Pharmacology. 2008, Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier. 265-274.
79. Clancy, R.M., A.R. Amin, and S.B. Abramson, *The role of nitric oxide in inflammation and immunity*. *Arthritis Rheum*, 1998. **41**: p. 1141-1151.
80. Clough, G.F., *Role of nitric oxide in the regulation of microvascular perfusion in human skin in vivo*. *J Physiol* 1999. **516**: p. 549-557.
81. Kronche, K.D., K. Fehsel, and V. Kolb-Bachofen, *Inducible nitric oxide synthase in human diseases*. *Clin Exp Immunol*, 1998. **113**: p. 147-156.

82. Maxwell, A.J. and J.P. Cooke, *The role of nitric oxide in atherosclerosis*. Coron Artery Dis, 1999. **10**: p. 277-286.
83. Sanders, S.P., *Nitric oxide in asthma. Pathogenic, therapeutic, or diagnostic?* Am J Resp Cell Mol Biol, 1999. **21**: p. 147-149.
84. Schaffer, M.R., et al., *Inhibition of nitric oxide synthesis in wounds: pharmacology and effect on accumulation of collagen in wounds in mice*. Eur J Surg, 1999. **165**: p. 262-267.
85. Leonard, N., et al., *Expression of nitric oxide synthase in inflammatory bowel disease is not affected by corticosteroid treatment*. J Clin Pathol, 1998. **51**: p. 750-753.
86. Barnes, P.J., K.F. Chung, and C.P. Page, *Inflammatory mediators of asthma: an update*. Pharmacol Rev, 1998. **50**: p. 515-596.
87. Drazen, J., *Clinical pharmacology of leukotriene receptor antagonists and 5-lipoxygenase inhibitors*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **157**(S233-S237).
88. Garland, L.G. and S.T. Hodgson, *Inhibition of leukotriene production by inhibitors of lipoxygenation*, in *Advances in prostaglandin, tromboxane, and leukotriene research. Leukotrienes as mediators of asthma and inflammation: basic and applied research*, S.E. Dahlén, et al., Editors. 1994, Raven Press Ltd: New York. p. 33-48.
89. Gardiner, P.J., et al., *Leukotriene receptors and their selectives antagonists*, in *Advances in prostaglandin, tromboxane, and leukotriene research. Leukotrienes as mediators of asthma and inflammation: basic and applied research*, S.E. Dahlén, et al., Editors. 1994, Raven Press Ltd: New York. p. 49-63.
90. Chiou, G.C.Y. and S.X.L. Liu, *Pulmonary-allergy, dermatological, gastrointestinal and arthritis. Novel, non-traditional, non-steroidal, anti-inflammatory agents*. Exp Opin Ther Patents, 1996. **6**: p. 41-56.
91. Cronstein, B.N., *A novel approach to the development of anti-inflammatory agents: Adenosine release at inflamed sites*. J Invest Med, 1995. **43**: p. 57-59.
92. Conner, E.M. and M.B. Grisham, *Inflammation, Free radicals and antioxidants*. Nutrition, 1996. **12**: p. 274-277.
93. Campbell, W.B., *Autacoides derivados de lípidos: Eicosanoides y factor activador plaquetario*, in *Bases farmacológicas de la terapéutica*, A. Goodman-Gilman, et al., Editors. 1991, Panamericana: México D.F. p. 588-623
94. Bremner, P. and M. Heinrich, *Natural products as modulators of the NF- κ B-pathway*. J Pharm Pharmacol, 2002. **54**: p. 453-472.
95. Tak, P.P. and G.S. Firestein, *NF- κ B: a key role in inflammatory diseases*. J Clin Invest, 2001. **107**: p. 7-11.
96. Han, Z.N., et al., *AP-1 and NF-kappa B regulation in rheumatoid arthritis and murine collagen-induced arthritis*. Autoimmunity, 1998. **28**: p. 197-208.
97. Tak, P.P., et al., *Inhibitor of nuclear factor kappaB kinase beta is a key regular of synovial inflammation*. Arthritis Reum, 2001. **44**: p. 1897-1907.
98. Hart, L.A., et al., *Activation and localization of transcription factor, nuclear factor-kappa B, in asthma*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **158**: p. 1585-1592
99. van Den Brink, G.R., et al., *Expression and activation of NF-kappa B in the antrum of the human stomach*. J Immunol 2000. **164**: p. 3353-3359.
100. Neurath, M.F., et al., *Cytokine gene transcription by NF-kappa B family members in patients with inflammatory bowel disease*. Ann NY Acad Sci, 1998. **859**: p. 149-159.
101. Mattson, M.P. and S. Camandola, *NF- κ B in neuronal plasticity and neurodegenerative disorders*. J Clin Invest 2001. **107**: p. 247-254.

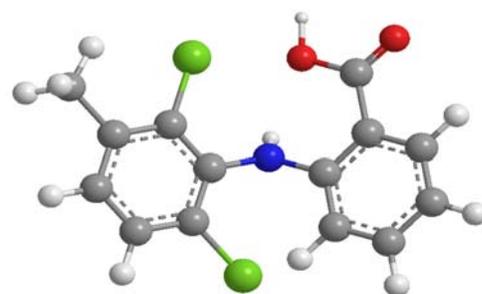
102. Collins, T. and M.I. Cybulsky, *NF- κ B: pivotal mediator or innocent bystander in atherogenesis?* J Clin Invest 2001. **107**: p. 255-264.
103. Kopp, E. and S. Ghosh, *Inhibition of NF- κ B by sodium-salicylate and aspirin.* Science, 1994. **265**: p. 956-959.
104. de las Heras, B., et al., *Inhibition of NOS-2 expression in macrophages through the inactivation of NF- κ B by andalusol.* Br J Pharmacol, 1999. **128**: p. 605-612.
105. Castrillo, A., et al., *Inhibition of the nuclear factor κ B (NF- κ B) pathway by tetracyclic kaurene diterpenoids in macrophages.* J Biol Chem, 2001. **276**: p. 15854-15860.
106. Hwang, B.Y., et al., *Kaurane diterpenoids from Isodon japonicus inhibited nitric oxide and prostaglandin E2 production and NF- κ B activation in LPS-stimulated macrophage RAW264 \pm 7 cells.* Planta Med, 2001. **67**: p. 406-410.
107. Ojo-Amaize, E.A., et al., *Hypoestoxide, a novel anti-inflammatory natural diterpene, inhibits the activity of I κ B kinase.* Cell Immunol, 2001. **209**: p. 149-157.
108. Rüngeler, P., et al., *Inhibition of transcription factor NF- κ B by sesquiterpene lactones: a proposed molecular mechanism of action.* Bioorg Med Chem, 1999. **7**: p. 2343-2352.
109. Kwok, B.H.B., et al., *The anti-inflammatory natural product parthenolide from the medicinal herb Feverfew directly binds to and inhibits I κ B kinase.* Chem Biol, 2001. **8**: p. 759-766.
110. Hehner, S.P., et al., *The Antiinflammatory Sesquiterpene Lactone Parthenolide Inhibits NF- κ B by Targeting the I κ B Kinase Complex.* The Journal of Immunology, 1999. **163**: p. 5617-5623
111. Haridas, V., C.J. Arntzen, and J.U. Gutterman, *Avicins, a family of triterpenoid saponins from Acacia victoriae (Benthams), inhibit activation of nuclear factor- κ B by inhibiting both its nuclear localization and ability to bind to DNA.* Proc Natl Acad Sci USA, 2001. **98**: p. 11557-11562.
112. Dirsch, V.M., et al., *The triterpenoid quinonemethide pristimerin inhibits induction of inducible nitric oxide synthase in murine macrophages.* Eur J Pharmacol, 1997. **336**: p. 211-217.
113. Manna, S.K., et al., *Oleandrin suppresses activation of nuclear transcription factor- κ B, activator protein-1, and c-Jun NH2-terminal kinase.* Cancer Res, 2000. **60**: p. 3838-3847.
114. Surh, Y.-J., et al., *Molecular mechanisms underlying chemopreventive activities of anti-inflammatory phytochemicals: down-regulation of COX-2 and iNOS through suppression of NF- κ B activation.* Mutat Res, 2001. **480-481**: p. 243-268.
115. Musonda, C.A. and J.K. Chipman, *Quercetin inhibits hydrogen peroxide (H₂O₂)-induced NF- κ B DNA binding activity and DNA damage in HepG2 cells.* Carcinogenesis, 1998. **19**: p. 1583-1589.
116. Pan, M.-H., et al., *Suppression of lipopolysaccharide-induced nuclear factor- κ B activity by theaflavin-3,3'-digallate from black tea and other polyphenols through down regulation of I κ B kinase activity in macrophages.* Biochem Pharmacol, 2000. **59**: p. 357-367.
117. Chen, Y.-C., et al., *Wogonin, baicalin, and baicalein inhibition of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenas-2 gene expressions induced by nitric oxide synthase inhibitors and lipopolysaccharide.* Biochem Pharmacol, 2001. **61**(1417-1427).
118. Bork, P.M., et al., *Hypericin as a non-antioxidant inhibitor of NF- κ B.* Planta Med, 1999. **65**: p. 297-300.

119. Pan, M.-H., S.-Y. Lin-Shiau, and J.-K. Lin, *Comparative studies on the suppression of nitric oxide synthase by curcumin and its hydrogenated metabolites through down-regulation of I κ B kinase and NF- κ B activation in macrophages*. *Biochem Pharmacol*, 2000. **60**: p. 1665-1676.
120. Saliou, C., et al., *Selective inhibition of NF- κ B activation by the flavonoid hepato-protector silymarin in HepG2*. *FEBS Lett*, 1998. **440**: p. 8-12.
121. Murase, T., et al., *Gallates inhibit cytokine-induced nuclear translocation of NF- κ B and expression of leukocyte adhesion molecules in vascular endothelial cells*. *Arterioscl Throm Vasc Biol*, 1999. **19**: p. 1412-1420.
122. Natarajan, K., et al., *Protein tyrosine kinase inhibitors block tumor necrosis factor-induced activation of NF- κ B, degradation of I κ B α , nuclear translocation of p65, and subsequent gene expression*. *Arch Biochem Biophys*, 1998. **352**: p. 59-70.
123. Ye, J., et al., *On the role of hydroxyl radical and the effect of tetrandrine on nuclear factor- κ B activation by phorbol 12-myristate 13-acetate*. *Ann Clin Lab Sci*, 2000. **30**: p. 65-71.
124. Heinrich, M. and S. Gibbons, *Ethnopharmacology in drug discovery: an analysis of its role and potential contribution*. *J Pharm Pharmacol*, 2001. **53**: p. 425-432.
125. Riehemann, K., B. Behnke, and K. Schulze-Osthoff, *Plant extracts from stinging nettle (Urtica dioica), an antirheumatic remedy, inhibit the proinflammatory transcription factor NF- κ B*. *FEBS Lett* 1999. **442**: p. 89-94.
126. Wei, Z., et al., *Ginkgo biloba inhibits hydrogen peroxide-induced activation of nuclear factor kappa B in vascular endothelial cells*. *Gen Pharmacol*, 1999. **33**: p. 369-375.
127. Cho, K.-J., et al., *Effect of bioflavonoids extracted from the bark of Pinus maritima on proinflammatory cytokine interleukin-1 production in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 cells*. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2000. **168**: p. 64-71.
128. Marks, R., *Adverse side effects from the use of topical corticosteroids*, in *Topical corticosteroids*, H. Maibach and C. Surber, Editors. 1992, Karger: Basel. p. 170-183.
129. Bravo, L., *Farmacoterapia del dolor, inflamación y alergia*, in *Manual de Farmacoterapia*, E. Marhuenda, et al., Editors. 2005, Elsevier: Madrid (España). p. 1-58.
130. Gambero, A., et al., *Comparative study of anti-inflammatory and ulcerogenic activities of different cyclo-oxygenase inhibitors*. *Inflammation pharmacology*, 2005. **13**(5-6): p. 441-454
131. Talley, J.J., *Selective inhibitors of cyclooxygenase-2*. *Exp Opin Ther Patents*, 1997. **7**: p. 55-62.
132. Laporte, J.R., et al., *Experiencia inicial de toxicidad de los AINE inhibidores de la COX-2*. *Butlletí Groc*, 2000. **13**: p. 17-20.
133. Rang, H.P., et al., *Anti-inflammatory and immunosuppressant drugs*. 6^{ta} ed, ed. R.a.D.s. *Pharmacology*. 2008, Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier.
134. Navarro, A., B. de las Heras, and A. Villar, *Anti-inflammatory and immunomodulating properties of a sterol fraction from Sideritis foetens*. *Clem. Biol. Pharm.*, 2001. **24**(5): p. 470-473. .
135. Crum-Brown, A. and T.R. Fraser, *Trans.Roy.Soc.Edinburgh*, 1868. **25**: p. 693-739.
136. Crum-Brown, A. and T.R. Fraser, *Trans.Roy.Soc.Edinburgh*, 1868. **25**: p. 151-203.
137. Todeschini, R. and V. Consonni, *Handbook of Molecular Descriptors*. 1st ed. Vol. 11. 2000, Federal Republic of Germany: WILEY-VCH Verlag GmbH: D-69469 Weinheim.
138. van de Waterbeemd, H., *Chemometric methods in molecular design*. Vol. 2. 1995, New York: Wiley-VCH.
139. Brereton, R.G., *Chemometrics*. 1990, Chichester (UK): Ellis Horwood. 308.

140. Devillers, J. and W. Karcher, *Applied Multivariate Analysis in SAR and Environmental Studies*. 1991, Dordrecht (The Netherlands): Kluwer Academic Publishers for the European Communities. 530.
141. Frank, I.E. and R. Todechini, *The Data Analysis Handbook*. 1994, Amsterdam (The Netherlands): Elsevier.
142. van de Waterbeemd, H., et al., *Experimental Design in Synthesis Planning and Structure-Property Correlations. Disjoint Principal Properties of Organic Substituents*, in *Chemometric Methods in Molecular Design*, H. van de Waterbeemd, Editor. 1995, VCH Publishers: New York (NY). p. 103-112.
143. Massart, D.L., et al., *Handbook of Chemometrics and Qualimetrics. Part A*. 1997, Elsevier: Amsterdam (The Netherlands). p. 868.
144. Massart, D.L., et al., eds. *Handbook of Chemometrics and Qualimetrics. Part B*. 1998, Elsevier: Amsterdam (The Netherlands). 714.
145. Hand, D.J., *Discrimination and Classification*. 1981, Chichester (UK): Wiley.
146. Frank, I.E. and J.H. Friedman, *Classifications: Oldtimers and Newcomers*. J. Chemom., 1989. **3**: p. 463-475.
147. Hand, D.J., *Construction and Assessments of Classification Rules*. 1997, Chichester (UK): Wiley. 214.
148. Klopman, G., *Artificial Intelligence Approach to Structure-Activities Studies. Computer Automated Structure Evaluation of Biological Activity of Organic Molecules*. J. Am. Chem. Soc., 1984. **106**: p. 7315-7321.
149. Zupan, J. and J. Gasteiger, *Neural Networks for Chemistry and Drug Design*. 1999, Weinheim (Germany): Wiley-VCH Publishers.
150. Anzali, S., et al., *The Use of Self-Organizing Neural Networks in Drug Design*, in *3D QSAR in Drug Design*, H. Kubinyi, G. Folkers, and Y.C. Martin, Editors. 1998, Kluwer/ESCOM: Dordrecht (The Netherlands). p. 273-299.
151. Rodríguez-Abed, A., *Nuevo sistema multclasificador jerárquico. Posibilidades de aplicación*. 2007, Universidad Central "Martha Abreu" de Las Villas: Santa Clara, Cuba.
152. Massart, D.L. and D.L. Kaufman, *The Interpretation of Analytical Chemical Data by the Use of Cluster Analysis*. 1983, New York (NY): Wiley.
153. Willett, P., *Similarity and Clustering in Chemical Information Systems* 1987, Letchworth (UK): Research Studies Press.
154. Ultsch, A., *Emergence in Self-Organizing Feature Maps*. 2007, Bielefeld (Germany): Springer-Verlag.
155. Alvarez, J. and B. Shoichet, *Virtual Screening in Drug Discovery*. 2005, Florida(USA): CRC Press.
156. Jorgensen, W.L., *The many roles of computation in drug discovery*. Science 2004. **303**(5665): p. 1813-1818.
157. Böhm, H.J., et al., eds. *Virtual Screening for Bioactive Molecules*. 2000, Wiley-VCH: Germany.
158. Böhm, H.J., et al., *Novel Inhibitors of DNA Gyrase: 3D Structure Based Biased Needle Screening, Hit Validation by Biophysical Methods, and 3D Guided Optimization. A Promising Alternative to Random Screening*. J. Med. Chem., 2000. **43**: p. 2664-2674.
159. Schmid, E. and D.A. Smith, *Keynote review: Is declining innovation in the pharmaceutical industry a myth?* Drug Discov. Today, 2005. **10**(15): p. 1031-1039.

160. Reddy, S.A., et al., *Virtual Screening in Drug Discovery-A Computational Perspective*. Current Protein and Peptide. Science, 2007. **8**: p. 329-351.
161. Eckert, H. and J. Bajorath, *Molecular similarity analysis in virtual screening: foundations, limitations and novel approaches*. Drug Discov. Today, 2007. **12**(5-6): p. 225-236.
162. Christopher, W., *Predictive in silico models in drug discovery*. Biosilico 2003. **1**(3): p. 83-84.
163. Vega, M.C., et al., *New ligand-based approach for the discovery of antitrypanosomal compounds*. Bioorg. Med. Chem. Lett. . 2006. **16**(7): p. 1898-1904.
164. Evers, A., et al., *Virtual screening of biogenic amine-binding G-protein coupled receptors: comparative evaluation of protein- and ligand-based virtual screening protocols*. J. Med. Chem., 2005. **48**(17): p. 5448-5465.
165. Zhang, S., et al., J. Comput-Aided Mol. Des. , 2007. **21**: p. 97.
166. OECD, in *Guidance Document on the Validation of (Quantitative) Structure-Activity Relationship [(Q)SAR] Models, Series on Testing and Assessment. No. 69*. 2007: Paris. p. 154.
167. Eriksson, L., et al., Environ Health Perspect, 2003. **111**: p. 1361.
168. Papa, E., F. Villa, and P.J. Gramatica, Chem Inf Model 2005. **45**: p. 1256.
169. Netzeva, T.I., et al., ATLA, 2005. **33**: p. 155.
170. Atkinson, A.C.P., *Transformations and Regression*. 1985, Oxford: Clarendon Press.
171. Gramatica, P., QSAR Comb. Sci., 2007. **26**: p. 694.
172. Marrero-Ponce, Y. and V. Romero, *TOMOCOMD Software, Central University of Las Villas TOMOCOMD (TOPological MOlecular COMputer Design) for Windows, version 1.0 is a preliminary experimental version; in future a professional version can be obtained upon request to Y. Marrero: yovanimp@uclv.edu.cu or ymarrero77@yahoo.es* 2002.
173. STATISTICA. 2001, StatSoft Inc: Tulsa.
174. Negwer, M., *Organic-Chemical Drugs and their Synonyms*. 1987, Berlin: Akademie-Verlag.
175. Chapman and Hall, *The Merck Index*. 1996.
176. Pauling, L., *The Nature of Chemical Bond*. 1939, Ithaca (New York): Cornell University Press.
177. Johnson, R.A. and D.W. Wichern, *Applied Multivariate Statistical Analysis*. 1988, Englewood Cliffs (New York): Prentice-Hall.
178. Mc Farland, J.W. and D.J. Gans, *Cluster Significance Analysis*, in *Chemometric Methods in Molecular Design*, H. Waterbeemd and G. Weinheim, Editors. 1995, VCH Publishers. p. 295.
179. Xu, J. and A. Hagler, 2002. Molecules. **7**: p. 566.
180. Ariew, R., *Universidad de Illinois*. 1976.
181. Baldi, P., et al., Bioinformatics, 2000. **16**: p. 412.
182. Opitz, D. and R. Maclin, Journal of Artificial Intelligence Research, 1999. **11**: p. 169.
183. Goebel, K. and W. Yan. *Seventh International Conference in Information Fusion*. 2004.
184. Chu, F., W. Wang, and C. Zaniolo, *Mining Noisy Data Streams via a Discriminative Model*. 2004, Berlin: Springer.
185. Kuncheva, L.I., *Combining Pattern Classifiers*, in *Methods and Algorithms*. 2004, Wiley Interscience.
186. Wold, S. and L. Erikson, *Statistical Validation of QSAR Results. Validation Tools*, in *Chemometric Methods in Molecular Design*, H. van de Waterbeemd, Editor. 1995, VCH Publishers: New York. p. 309.
187. Golbraikh, A. and A. Tropsha, Mol Divers **2002**. **5**: p. 231.

188. Stone, M., J. Roy. Stat. Soc., 1974. **36**: p. 111.
189. Wold, S., Technometrics, 1978. **20**: p. 397.
190. Shao, J., J. Amer. Stat. Assoc, 1993. **88**: p. 486.
191. Chong, R.C. and J.D. Sullivan, Nature, 2007: p. 448.
192. Weisman, J.L., et al., Chem. Biol. Drug Des., 2006. **67**: p. 409.
193. Mackey, Z.B., et al., 67. Chem. Biol. Drug Des., 2006: p. 355.
194. George, S.S., et al., Antimicrob. Agents Chemother., 2006. **50**: p. 474.
195. DiMasi, J.A., R.W. Hansen, and H.G. Grabowski, J. Health Econ., 2003. **22**: p. 151.
196. Ashburn, T.T. and K.B. Thor, Nat. Rev. Drug. Discov. , 2004. **3**: p. 673.



Anexos

ANEXOS

Tabla 1. Modelos Discriminantes obtenidos usando los índices lineales totales y locales (no estocástico y estocástico) basados en enlace.**Modelos QSAR-ADL obtenidos con los índices lineales no estocásticos**

$$\text{Class} = -2.605 + 6.295 \times 10^{-2} M f_0^H(\bar{W}) + 1.693 \times 10^{-2} M f_1^H(\bar{W}) - 8.502 \times 10^{-4} M f_3^H(\bar{W}) - 5.290 \times 10^{-2} M f_0(\bar{W}) + 8.405 \times 10^{-3} M f_1(\bar{W}) + 1.085 \times 10^{-4} M f_4(\bar{W}) - 4.459 \times 10^{-2} M f_{0L}^H(\bar{W}_E) - 1.428 \times 10^{-3} M f_{3L}^H(\bar{W}_E) + 2.131 \times 10^{-4} M f_{4L}(\bar{W}_E) \quad (3.1)$$

$$\text{Class} = -3.164 + 2.469 \times 10^{-2} V f_1^H(\bar{W}) - 8.838 \times 10^{-4} V f_3^H(\bar{W}) - 2.537 \times 10^{-2} V f_0(\bar{W}) + 1.312 \times 10^{-4} V f_4(\bar{W}) - 1.759 \times 10^{-3} V f_{3L}^H(\bar{W}_E) - 1.622 \times 10^{-2} V f_{2L}(\bar{W}_E) + 7.758 \times 10^{-3} V f_{4L}(\bar{W}_E) - 2.635 \times 10^{-3} V f_{5L}(\bar{W}_E) + 2.477 \times 10^{-4} V f_{6L}(\bar{W}_E) \quad (3.2)$$

$$\text{Class} = -2.943 + 5.618 \times 10^{-2} P f_4^H(\bar{W}) - 2.243 \times 10^{-2} P f_5^H(\bar{W}) + 2.306 \times 10^{-3} P f_6^H(\bar{W}) - 4.033 \times 10^{-1} P f_0(\bar{W}) + 3.940 \times 10^{-1} P f_{1L}^H(\bar{W}_E) - 1.863 \times 10^{-1} P f_{2L}^H(\bar{W}_E) - 9.495 \times 10^{-2} P f_{3L}(\bar{W}_E) + 5.470 \times 10^{-2} P f_{4L}(\bar{W}_E) - 6.826 \times 10^{-3} P f_{5L}(\bar{W}_E) \quad (3.3)$$

$$\text{Class} = -3.087 + 2.338 \times 10^{-1} K f_0^H(\bar{W}) - 4.026 K f_7^H(\bar{W}) + 1.854 \times 10^{-4} K f_5(\bar{W}) - 1.073 \times 10^{-4} K f_{7L}^H(\bar{W}_E) + 2.079 K f_{8L}^H(\bar{W}_E) + 1.691 \times 10^{-1} K f_{2L}(\bar{W}_E) + 5.271 \times 10^{-2} K f_{4L}(\bar{W}_E) - 1.490 \times 10^{-2} K f_{5L}(\bar{W}_E) + 1.050 \times 10^{-3} K f_{6L}(\bar{W}_E) \quad (3.4)$$

$$\text{Class} = -3.452 - 6.729 \times 10^{-2} G f_3^H(\bar{W}) + 7.076 \times 10^{-2} G f_4^H(\bar{W}) - 2.071 \times 10^{-2} G f_5^H(\bar{W}) + 1.870 \times 10^{-3} G f_6^H(\bar{W}) + 2.208 \times 10^{-1} G f_{1L}^H(\bar{W}_E) - 1.088 \times 10^{-1} G f_{2L}^H(\bar{W}_E) - 6.761 \times 10^{-2} G f_{3L}(\bar{W}_E) + 3.729 \times 10^{-2} G f_{4L}(\bar{W}_E) - 4.560 \times 10^{-3} G f_{5L}(\bar{W}_E) \quad (3.5)$$

$$\text{Class} = -3.149 - 5.774 \times 10^{-2} M f_0^H(\bar{W}) + 3.029 \times 10^{-2} M f_{0L}(\bar{W}_E) - 1.692 \times 10^{-4} M f_{5L}(\bar{W}_E) + 1.180 \times 10^{-1} V f_0^H(\bar{W}) - 1.596 \times 10^{-2} V f_1^H(\bar{W}) + 1.290 \times 10^{-3} V f_2(\bar{W}) - 1.288 \times 10^{-3} V f_{3L}^H(\bar{W}_E) - 3.441 \times 10^{-2} V f_{0L}(\bar{W}_E) + 2.467 \times 10^{-3} K f_{4L}(\bar{W}_E) \quad (3.6)$$

Modelos QSAR-ADL obtenidos con los índices lineales estocásticos

$$\text{Class} = -2.508 + 1.942 \times 10^{-1} M_s f_0^H(\bar{W}) - 8.608 \times 10^{-2} M_s f_1^H(\bar{W}) + 5.742 \times 10^{-2} M_s f_4^H(\bar{W}) - 7.250 \times 10^{-2} M_s f_{11}(\bar{W}) - 1.442 \times 10^{-1} M_s f_{0L}^H(\bar{W}_E) + 1.005 \times 10^{-1} M_s f_{1L}^H(\bar{W}_E) - 6.384 \times 10^{-2} M_s f_{6L}^H(\bar{W}_E) - 1.608 \times 10^{-1} M_s f_{3L}(\bar{W}_E) + 1.769 \times 10^{-1} M_s f_{12L}(\bar{W}_E) \quad (3.7)$$

$$\text{Class} = -2.273 + 1.161 \times 10^{-1} V_s f_0^H(\bar{W}) - 6.702 \times 10^{-2} V_s f_1^H(\bar{W}) + 3.211 \times 10^{-2} V_s f_{14}^H(\bar{W}) - 4.239 \times 10^{-2} V_s f_0(\bar{W}) + 1.823 \times 10^{-1} V_s f_5(\bar{W}) - 1.690 \times 10^{-1} V_s f_6(\bar{W}) - 7.278 \times 10^{-2} V_s f_{0L}^H(\bar{W}_E) + 8.641 \times 10^{-2} V_s f_{1L}^H(\bar{W}_E) - 7.180 \times 10^{-2} V_s f_{15}^H(\bar{W}_E) \quad (3.8)$$

$$\text{Class} = -2.342 + 1.336 P_s f_0^H(\bar{W}) - 8.566 \times 10^{-1} P_s f_1^H(\bar{W}) + 6.435 \times 10^{-1} P_s f_3^H(\bar{W}) - 5.168 \times 10^{-1} P_s f_0(\bar{W}) - 7.800 \times 10^{-1} P_s f_{0L}^H(\bar{W}_E) + 1.045 P_s f_{1L}^H(\bar{W}_E) - 9.134 \times 10^{-1} P_s f_{4L}^H(\bar{W}_E) - 1.015 P_s f_{2L}(\bar{W}_E) + 1.009 P_s f_{9L}(\bar{W}_E) \quad (3.9)$$

$$\text{Class} = -2.697 + 9.023 \times 10^{-1} K_s f_0^H(\bar{W}) - 4.551 \times 10^{-1} K_s f_1^H(\bar{W}) + 2.656 \times 10^{-1} K_s f_3^H(\bar{W}) - 2.995 \times 10^{-1} K_s f_9(\bar{W}) - 6.301 \times 10^{-1} K_s f_{0L}^H(\bar{W}_E) + 5.952 \times 10^{-1} K_s f_{1L}^H(\bar{W}_E) - 4.687 \times 10^{-1} K_s f_{4L}^H(\bar{W}_E) - 3.214 K_s f_5(\bar{W}_E) + 3.307 K_s f_{7L}(\bar{W}_E) \quad (3.10)$$

Tabla 1. Cont.

$$\text{Class} = -2.804 + 1.188^{Gs}f_0^H(\bar{w}) - 5.045 \times 10^{-1} Gs f_1^H(\bar{w}) - 2.001 \times 10^{-1} Gs f_3^H(\bar{w}) - 6.719 \times 10^{-1} Gs f_{0L}^H(\bar{w}_E) + 7.212 \times 10^{-1} Gs f_{1L}^H(\bar{w}_E) - 5.784 \times 10^{-1} Gs f_{2L}^H(\bar{w}_E) + 3.242 \times 10^{-1} Gs f_{3L}^H(\bar{w}_E) - 1.727 Gs f_{3L}^H(\bar{w}_E) + 1.476 Gs f_7^H(\bar{w}_E) \quad (3.11)$$

$$\text{Class} = -2.555 + 3.426 \times 10^{-1} Ms f_0^H(\bar{w}) + 8.856 \times 10^{-2} Ms f_1^H(\bar{w}) - 4.255 Ms f_{0L}^H(\bar{w}_E) - 1.687 Ms f_{3L}^H(\bar{w}_E) + 1.506 \times 10^{-1} Ms f_{7L}^H(\bar{w}_E) - 1.630 \times 10^{-1} Vs f_1^H(\bar{w}) + 1.515 \times 10^{-1} Vs f_{0L}^H(\bar{w}_E) + 7.667 \times 10^{-2} Vs f_{1L}^H(\bar{w}_E) - 5.261 \times 10^{-2} Vs f_{15L}^H(\bar{w}_E) \quad (3.12)$$

Modelos QSAR-ADL obtenidos con los índices lineales no estocásticos y estocásticos.

$$\text{Class} = -3.585 - 2.101 \times 10^{-4} M f_{4L}^H(\bar{w}_E) + 9.528 \times 10^{-2} V f_0^H(\bar{w}) - 1.712 \times 10^{-2} V f_1^H(\bar{w}) + 1.299 \times 10^{-3} V f_2^H(\bar{w}) - 1.676 \times 10^{-3} V f_{3L}^H(\bar{w}_E) + 3.068 \times 10^{-3} K f_{4L}^H(\bar{w}_E) - 3.402 \times 10^{-2} Ms f_{0L}^H(\bar{w}_E) - 1.289 \times 10^{-1} Ms f_{3L}^H(\bar{w}_E) + 1.357 \times 10^{-1} Ms f_{7L}^H(\bar{w}_E) \quad (3.13)$$

Tabla 2. Modelos Discriminantes obtenidos usando los índices bilineales totales y locales (no estocástico y estocástico) basados en enlace.

Modelos QSAR-ADL obtenidos con los índices bilineales no estocásticos

$$\text{Class} = -2.824 + 1.930 \times 10^{-3} MV b_3^H(\bar{w}, \bar{u}) - 6.258 \times 10^{-4} MV b_4^H(\bar{w}, \bar{u}) + 1.026 MV b_6^H(\bar{w}, \bar{u}) - 1.665 \times 10^{-3} MV b_{3L}^H(\bar{w}_E, \bar{u}_E) + 5.468 \times 10^{-4} MV b_{4L}^H(\bar{w}_E, \bar{u}_E) - 9.240 MV b_6^H(\bar{w}_E, \bar{u}_E) - 1.306 \times 10^{-3} MV b_{0L}^H(\bar{w}_E, \bar{u}_E) \quad (3.14)$$

$$\text{Class} = -2.593 + 3.739 \times 10^{-2} MP b_0^H(\bar{w}, \bar{u}) - 2.179 \times 10^{-4} MP b_4^H(\bar{w}, \bar{u}) - 4.207 \times 10^{-3} M b_1^H(\bar{w}, \bar{u}) + 4.341 MP b_6^H(\bar{w}, \bar{u}) - 3.033 \times 10^{-2} MP b_{1L}^H(\bar{w}_E, \bar{u}_E) + 1.930 \times 10^{-3} MP b_{2L}^H(\bar{w}_E, \bar{u}_E) - 1.036 \times 10^{-2} MP b_{0L}^H(\bar{w}_E, \bar{u}_E) \quad (3.15)$$

$$\text{Class} = -2.376 - 5.667 \times 10^{-3} MK b_0^H(\bar{w}, \bar{u}) + 2.347 \times 10^{-1} MK b_1^H(\bar{w}, \bar{u}) - 1.784 MK b_5^H(\bar{w}, \bar{u}) - 3.656 \times 10^{-3} MK b_1^H(\bar{w}, \bar{u}) + 2.068 MK b_6^H(\bar{w}, \bar{u}) - 1.520 \times 10^{-2} MK b_{1L}^H(\bar{w}_E, \bar{u}_E) - 3.301 \times 10^{-3} MK b_{0L}^H(\bar{w}_E, \bar{u}_E) \quad (3.16)$$

$$\text{Class} = -2.457 + 1.284 \times 10^{-2} VP b_1^H(\bar{w}, \bar{u}) - 5.313 \times 10^{-3} VP b_{1L}^H(\bar{w}_E, \bar{u}_E) - 1.090 \times 10^{-2} VP b_{0L}^H(\bar{w}_E, \bar{u}_E) + 1.353 VP b_5^H(\bar{w}, \bar{u}) - 1.318 VP b_{15}^H(\bar{w}, \bar{u}) - 4.031 VP b_{11}^H(\bar{w}, \bar{u}) + 9.469 VP b_{12}^H(\bar{w}, \bar{u}) \quad (3.17)$$

$$\text{Class} = -3.194 + 1.305 \times 10^{-2} VK b_1^H(\bar{w}, \bar{u}) - 3.734 \times 10^{-4} VK b_3^H(\bar{w}, \bar{u}) - 2.088 \times 10^{-3} VK b_{3L}^H(\bar{w}_E, \bar{u}_E) + 2.557 \times 10^{-3} VK b_{5L}^H(\bar{w}_E, \bar{u}_E) - 4.038 VK b_{6L}^H(\bar{w}_E, \bar{u}_E) - 4.146 \times 10^{-3} VK b_{1L}^H(\bar{w}_E, \bar{u}_E) + 2.818 VK b_{5L}^H(\bar{w}_E, \bar{u}_E) \quad (3.18)$$

$$\text{Class} = -2.724 + 1.767 \times 10^{-1} PK b_{41}^H(\bar{w}, \bar{u}) - 1.166 \times 10^{-3} PK b_4^H(\bar{w}, \bar{u}) - 1.025 \times 10^{-2} PK b_2^H(\bar{w}, \bar{u}) + 7.868 \times 10^{-4} PK b_4^H(\bar{w}, \bar{u}) - 1.145 \times 10^{-1} PK b_{1L}^H(\bar{w}_E, \bar{u}_E) - 6.793 \times 10^{-2} PK b_{0L}^H(\bar{w}_E, \bar{u}_E) + 9.569 \times 10^{-4} PK b_{3L}^H(\bar{w}_E, \bar{u}_E) \quad (3.19)$$

$$\text{Class} = -2.724 + 1.767 \times 10^{-1} PK b_{41}^H(\bar{w}, \bar{u}) - 1.166 \times 10^{-3} PK b_4^H(\bar{w}, \bar{u}) - 1.025 \times 10^{-2} PK b_2^H(\bar{w}, \bar{u}) + 7.868 \times 10^{-4} PK b_4^H(\bar{w}, \bar{u}) - 1.145 \times 10^{-1} PK b_{1L}^H(\bar{w}_E, \bar{u}_E) - 6.793 \times 10^{-2} PK b_{0L}^H(\bar{w}_E, \bar{u}_E) + 9.569 \times 10^{-4} PK b_{3L}^H(\bar{w}_E, \bar{u}_E) \quad (3.20)$$

Tabla 2. Cont.

Modelos QSAR-ADL obtenidos con los índices bilineales estocásticos

$$\text{Class} = -2.375 + 9.532 \times 10^{-3} \text{MV}_{\text{s}} \mathbf{b}_1^{\text{H}}(\bar{w}, \bar{u}) - 1.135 \times 10^{-3} \text{MV}_{\text{s}} \mathbf{b}_6(\bar{w}, \bar{u}) - 7.894 \times 10^{-3} \text{MV}_{\text{s}} \mathbf{b}_{1\text{L}}^{\text{H}}(\bar{w}_{\text{E}}, \bar{u}_{\text{E}}) - 2.106 \times 10^{-3} \text{MV}_{\text{s}} \mathbf{b}_{0\text{L}}(\bar{w}_{\text{E}}, \bar{u}_{\text{E}}) - 7.443 \times 10^{-3} \text{MV}_{\text{s}} \mathbf{b}_{3\text{L}}(\bar{w}_{\text{E}}, \bar{u}_{\text{E}}) - 6.387 \times 10^{-3} \text{MV}_{\text{s}} \mathbf{b}_{4\text{L}}(\bar{w}_{\text{E}}, \bar{u}_{\text{E}}) + 2.499 \times 10^{-3} \text{MV}_{\text{s}} \mathbf{b}_{15\text{L}}(\bar{w}_{\text{E}}, \bar{u}_{\text{E}}) \quad (3.21)$$

$$\text{Class} = -2.579 + 4.140 \times 10^{-2} \text{MP}_{\text{s}} \mathbf{b}_1^{\text{H}}(\bar{w}, \bar{u}) + 6.887 \times 10^{-2} \text{MP}_{\text{s}} \mathbf{b}_{12}^{\text{H}}(\bar{w}, \bar{u}) - 1.360 \times 10^{-2} \text{MP}_{\text{s}} \mathbf{b}_7(\bar{w}, \bar{u}) - 3.124 \times 10^{-2} \text{MP}_{\text{s}} \mathbf{b}_{2\text{L}}^{\text{H}}(\bar{w}_{\text{E}}, \bar{u}_{\text{E}}) - 6.130 \times 10^{-2} \text{MP}_{\text{s}} \mathbf{b}_{15\text{L}}^{\text{H}}(\bar{w}_{\text{E}}, \bar{u}_{\text{E}}) - 1.384 \times 10^{-1} \text{MP}_{\text{s}} \mathbf{b}_{3\text{L}}(\bar{w}_{\text{E}}, \bar{u}_{\text{E}}) + 1.306 \times 10^{-1} \text{MP}_{\text{s}} \mathbf{b}_{5\text{L}}(\bar{w}_{\text{E}}, \bar{u}_{\text{E}}) \quad (3.22)$$

$$\text{Class} = -2.535 + 1.986 \times 10^{-2} \text{MK}_{\text{s}} \mathbf{b}_1^{\text{H}}(\bar{w}, \bar{u}) + 5.612 \times 10^{-2} \text{MK}_{\text{s}} \mathbf{b}_{15}^{\text{H}}(\bar{w}, \bar{u}) - 8.846 \times 10^{-3} \text{MK}_{\text{s}} \mathbf{b}_3(\bar{w}, \bar{u}) - 1.228 \times 10^{-2} \text{MK}_{\text{s}} \mathbf{b}_{0\text{L}}^{\text{H}}(\bar{w}_{\text{E}}, \bar{u}_{\text{E}}) - 5.327 \times 10^{-2} \text{MK}_{\text{s}} \mathbf{b}_{15\text{L}}^{\text{H}}(\bar{w}_{\text{E}}, \bar{u}_{\text{E}}) - 4.896 \times 10^{-2} \text{MK}_{\text{s}} \mathbf{b}_{3\text{L}}(\bar{w}_{\text{E}}, \bar{u}_{\text{E}}) + 4.718 \times 10^{-2} \text{MK}_{\text{s}} \mathbf{b}_{4\text{L}}(\bar{w}_{\text{E}}, \bar{u}_{\text{E}}) \quad (3.23)$$

$$\text{Class} = -2.556 + 5.995 \times 10^{-2} \text{VP}_{\text{s}} \mathbf{b}_1^{\text{H}}(\bar{w}, \bar{u}) + 1.438 \times 10^{-2} \text{VP}_{\text{s}} \mathbf{b}_{15}^{\text{H}}(\bar{w}, \bar{u}) - 9.874 \times 10^{-3} \text{VP}_{\text{s}} \mathbf{b}_6(\bar{w}, \bar{u}) - 4.279 \times 10^{-2} \text{VP}_{\text{s}} \mathbf{b}_{2\text{L}}^{\text{H}}(\bar{w}_{\text{E}}, \bar{u}_{\text{E}}) - 2.754 \times 10^{-2} \text{VP}_{\text{s}} \mathbf{b}_{15\text{L}}(\bar{w}_{\text{E}}, \bar{u}_{\text{E}}) - 1.245 \times 10^{-1} \text{VP}_{\text{s}} \mathbf{b}_{3\text{L}}(\bar{w}_{\text{E}}, \bar{u}_{\text{E}}) + 1.202 \times 10^{-1} \text{VP}_{\text{s}} \mathbf{b}_{5\text{L}}(\bar{w}_{\text{E}}, \bar{u}_{\text{E}}) \quad (3.24)$$

$$\text{Class} = -2.154 + 4.381 \times 10^{-2} \text{VK}_{\text{s}} \mathbf{b}_1^{\text{H}}(\bar{w}, \bar{u}) - 3.708 \times 10^{-2} \text{VK}_{\text{s}} \mathbf{b}_2^{\text{H}}(\bar{w}, \bar{u}) + 4.071 \times 10^{-2} \text{VK}_{\text{s}} \mathbf{b}_{15}^{\text{H}}(\bar{w}, \bar{u}) - 5.688 \times 10^{-3} \text{VK}_{\text{s}} \mathbf{b}_1(\bar{w}, \bar{u}) - 4.559 \times 10^{-2} \text{VK}_{\text{s}} \mathbf{b}_{15\text{L}}^{\text{H}}(\bar{w}_{\text{E}}, \bar{u}_{\text{E}}) - 2.296 \times 10^{-2} \text{VK}_{\text{s}} \mathbf{b}_{3\text{L}}(\bar{w}_{\text{E}}, \bar{u}_{\text{E}}) + 2.133 \times 10^{-2} \text{VK}_{\text{s}} \mathbf{b}_{10\text{L}}(\bar{w}_{\text{E}}, \bar{u}_{\text{E}}) \quad (3.25)$$

$$\text{Class} = -2.192 + 5.122 \times 10^{-1} \text{PK}_{\text{s}} \mathbf{b}_1^{\text{H}}(\bar{w}, \bar{u}) - 4.427 \times 10^{-1} \text{PK}_{\text{s}} \mathbf{b}_2^{\text{H}}(\bar{w}, \bar{u}) + 5.183 \times 10^{-1} \text{PK}_{\text{s}} \mathbf{b}_{15}^{\text{H}}(\bar{w}, \bar{u}) - 7.027 \times 10^{-2} \text{PK}_{\text{s}} \mathbf{b}_1(\bar{w}, \bar{u}) - 5.562 \times 10^{-1} \text{PK}_{\text{s}} \mathbf{b}_{15\text{L}}^{\text{H}}(\bar{w}_{\text{E}}, \bar{u}_{\text{E}}) - 3.412 \times 10^{-1} \text{PK}_{\text{s}} \mathbf{b}_{3\text{L}}(\bar{w}_{\text{E}}, \bar{u}_{\text{E}}) + 3.195 \times 10^{-1} \text{PK}_{\text{s}} \mathbf{b}_{8\text{L}}(\bar{w}_{\text{E}}, \bar{u}_{\text{E}}) \quad (3.26)$$

$$\text{Class} = -2.472 + 2.359 \times 10^{-3} \text{MV}_{\text{s}} \mathbf{b}_{5\text{L}}(\bar{w}_{\text{E}}, \bar{u}_{\text{E}}) - 2.578 \times 10^{-2} \text{MK}_{\text{s}} \mathbf{b}_1^{\text{H}}(\bar{w}, \bar{u}) - 5.864 \times 10^{-2} \text{VP}_{\text{s}} \mathbf{b}_{2\text{L}}^{\text{H}}(\bar{w}_{\text{E}}, \bar{u}_{\text{E}}) + 6.044 \times 10^{-2} \text{VK}_{\text{s}} \mathbf{b}_1^{\text{H}}(\bar{w}, \bar{u}) - 5.509 \times 10^{-3} \text{VK}_{\text{s}} \mathbf{b}_1(\bar{w}, \bar{u}) - 3.934 \times 10^{-2} \text{VK}_{\text{s}} \mathbf{b}_{3\text{L}}(\bar{w}_{\text{E}}, \bar{u}_{\text{E}}) + 3.004 \times 10^{-1} \text{PK}_{\text{s}} \mathbf{b}_{8\text{L}}(\bar{w}_{\text{E}}, \bar{u}_{\text{E}}) \quad (3.27)$$

Modelos QSAR-ADL obtenidos con los índices bilineales no estocásticos y estocásticos.

$$\text{Class} = -2.577 - 3.892 \times 10^{-2} \text{PK}_{\text{s}} \mathbf{b}_{1\text{L}}^{\text{H}}(\bar{w}_{\text{E}}, \bar{u}_{\text{E}}) + 3.242 \times 10^{-2} \text{VP}_{\text{s}} \mathbf{b}_1^{\text{H}}(\bar{w}, \bar{u}) - 6.573 \times 10^{-2} \text{VP}_{\text{s}} \mathbf{b}_{2\text{L}}^{\text{H}}(\bar{w}_{\text{E}}, \bar{u}_{\text{E}}) + 2.794 \times 10^{-2} \text{VK}_{\text{s}} \mathbf{b}_1^{\text{H}}(\bar{w}, \bar{u}) - 5.835 \times 10^{-3} \text{VK}_{\text{s}} \mathbf{b}_1(\bar{w}, \bar{u}) - 3.033 \times 10^{-2} \text{VK}_{\text{s}} \mathbf{b}_{3\text{L}}(\bar{w}_{\text{E}}, \bar{u}_{\text{E}}) + 3.742 \times 10^{-1} \text{PK}_{\text{s}} \mathbf{b}_{8\text{L}}(\bar{w}_{\text{E}}, \bar{u}_{\text{E}}) \quad (3.28)$$

Tabla 3. Parámetros estadísticos de los modelos QSAR-ADL en la serie de entrenamiento obtenidos usando los índices lineales totales y locales (no estocástico y estocástico) basados en relaciones de enlace.

Modelos	Coefficiente de correlación de Matthews (C)	Exactitud 'Q _{Total} ' (%)	Especificidad (%)	Sensibilidad (%)	Razón falsos positivos (%)	Wilks 'λ	F	D ²
Modelos QSAR\ADL utilizando los índices lineales no estocásticos								
[Ec.3.1 (9)]	0.72	86.07	85.88	85.10	13.0	0.47	114.5	4.54
[Ec.3.2 (9)]	0.73	86.40	86.30	85.33	12.6	0.45	123.6	4.89
[Ec.3.3 (9)]	0.73	86.72	86.39	86.00	12.6	0.45	121.8	4.82
[Ec.3.4 (9)]	0.74	87.05	86.65	86.46	12.4	0.46	119.9	4.74
[Ec.3.5 (9)]	0.75	87.60	87.64	86.46	11.3	0.45	122.4	4.84
[Ec.3.6(9)]	0.75	87.60	87.82	86.23	11.1	0.44	128.5	5.09
Modelos QSAR\ADL utilizando los índices lineales estocásticos								
[Ec.3.7 (9)]	0.73	86.62	87.04	84.88	11.8	0.46	117.9	4.67
[Ec.3.8 (9)]	0.73	86.62	86.53	85.55	12.4	0.46	120.3	4.76
[Ec.3.9 (9)]	0.72	86.07	86.54	84.20	12,2	0.46	117,9	4.67
[Ec.3.10 (9)]	0,73	86,29	86,10	85,33	12,8	0,46	116,2	4,60
[Ec.3.11 (9)]	0,73	86,29	86,27	85,10	12,6	0,46	116,7	4,62
[Ec.3.12(9)]	0.76	88.03	88.99	85.78	9.9	0.44	128.0	5.06
Modelo general QSAR\ADL utilizando los índices lineales no estocásticos y estocásticos.								
[Ec.3.13(9)]	0.76	87.92	88.07	86.68	10.9	0.43	131.8	5.22

Tabla 4. Parámetros estadísticos de los modelos QSAR-ADL en la serie de predicción obtenidos usando los índices lineales totales y locales (no estocástico y estocástico) basados en relaciones de enlace.

Modelos	Coefficiente de correlación de Matthews (C)	Exactitud 'Q _{Total} ' (%)	Especificidad (%)	Sensibilidad (%)	Razón falsos positivos (%)
Modelos QSAR\ADL utilizando los índices lineales no estocásticos					
[Ec.3.1(9)]	0.72	86.05	85.03	86.81	14.7
[Ec.3.2 (9)]	0.76	88.10	87.07	88.89	12.7
[Ec.3.3 (9)]	0.74	87.07	84.87	89.58	15.3
[Ec.3.4 (9)]	0.82	90.82	90.34	90.97	9.3
[Ec.3.5 (9)]	0.78	89.12	87.33	90.97	12.7
[Ec.3.6(9)]	0.78	88.78	86.75	90.97	13.3
Modelos QSAR\ADL utilizando los índices lineales estocásticos					
[Ec.3.7(9)]	0.72	86.05	85.52	86.11	14.0
[Ec.3.8 (9)]	0.71	85.37	84.83	85.42	14.7
[Ec.3.9 (9)]	0.75	87.41	87.41	86.81	12.0
[Ec.3.10 (9)]	0.80	89.80	90.71	88.19	8.7
[Ec.3.11 (9)]	0.75	87.41	87.94	86.11	11.3
[Ec.3.12(9)]	0.78	88.78	88.28	88.89	11.3
Modelo general QSAR\ADL utilizando los índices lineales no estocásticos y estocásticos.					
[Ec.3.13(9)]	0.78	89.12	88.36	89.58	11.3

Tabla 5. Parámetros estadísticos de los modelos QSAR-ADL en la serie de entrenamiento obtenidos usando los índices bilineales totales y locales (no estocástico y estocástico) basados en relaciones de enlace.

Modelos	Coefficiente de correlación de Matthews (C)	Exactitud 'Q _{Total} ' (%)	Especificidad (%)	Sensibilidad (%)	Razón falsos positivos (%)	Wilks 'λ	F	D ²
Modelos QSAR\ADL utilizando los índices bilineales no estocásticos								
[Ec.3.14 (7)]	0.71	85.64	85.10	85.10	13.9	0.47	147.6	4.53
[Ec.3.15 (7)]	0.71	85.31	84.38	85.33	14.7	0.48	141.3	4.34
[Ec.3.16 (7)]	0.72	85.96	85.52	85.33	13.5	0.48	140.3	4.31
[Ec.3.17 (7)]	0.74	87.05	87.50	85.33	11.3	0.47	136.8	4.20
[Ec.3.18 (7)]	0.72	86.18	85.91	86.33	13.0	0.48	142.1	4.36
[Ec.3.19 (7)]	0.73	86.51	86.33	85.55	12.6	0.47	146.9	4.51
[Ec.3.20(7)]	0.73	86.72	86.39	86.00	12.6	0.46	152.1	4.67
Modelos QSAR\ADL utilizando los índices bilineales estocásticos								
[Ec.3.21 (7)]	0.72	85.85	85.33	85.33	13.7	0.47	149.6	4.59
[Ec.3.22 (7)]	0.70	85.20	84.19	85.33	14.9	0.48	139.4	4.28
[Ec.3.23 (7)]	0.71	85.31	85.00	84.42	13.9	0.48	138.6	4.26
[Ec.3.24 (7)]	0.73	86.29	86.10	85.33	12.8	0.46	154.2	4.73
[Ec.3.25 (7)]	0.72	86.16	86.07	85.10	12.8	0.46	155.4	4.77
[Ec.3.26 (7)]	0.72	86.18	85.75	85.55	13.2	0.46	151.4	4.65
[Ec.3.27(7)]	0.73	86.62	86.70	85.33	12.2	0.44	163.3	5.02
Modelo general QSAR\ADL utilizando los índices bilineales no estocásticos y estocásticos.								
[Ec.3.28(7)]	0.73	86.51	86.50	85.33	12.4	0.45	160.4	4.92

Tabla 6. Parámetros estadísticos de los modelos QSAR-ADL en la serie de predicción obtenidos usando los índices bilineales totales y locales (no estocástico y estocástico) basados en relaciones de enlace.

Modelos	Coefficiente de correlación de Matthews (C)	Exactitud 'Q _{Total} ' (%)	Especificidad (%)	Sensibilidad (%)	Razón falsos positivos (%)
Modelos QSAR\ADL utilizando los índices bilineales no estocásticos					
[Ec.3.14(7)]	0.76	88.10	87.07	88.89	12.7
[Ec.3.15 (7)]	0.76	87.76	86.49	88.89	13.3
[Ec.3.16 (7)]	0.72	86.05	85.52	86.11	14.0
[Ec.3.17 (7)]	0.82	90.82	90.91	90.28	8.7
[Ec.3.18 (7)]	0.74	87.07	86.30	87.50	13.3
[Ec.3.19 (7)]	0.73	86.39	85.14	87.50	14.7
[Ec.3.20(7)]	0.74	87.07	86.30	87.50	13.3
Modelos QSAR\ADL utilizando los índices bilineales estocásticos					
[Ec.3.21(7)]	0.76	87.76	88.03	86.81	11.3
[Ec.3.22 (7)]	0.73	86.39	86.11	86.11	13.3
[Ec.3.23 (7)]	0.75	87.41	87.41	86.81	12.0
[Ec.3.24 (7)]	0.76	87.76	88.03	86.81	11.3
[Ec.3.25 (7)]	0.73	86.39	85.62	86.81	14.0
[Ec.3.26 (7)]	0.73	86.73	86.21	86.81	13.3
[Ec.3.27(7)]	0.78	88.78	88.28	88.89	11.3
Modelo general QSAR\ADL utilizando los índices bilineales no estocásticos y estocásticos.					
[Ec.3.28(7)]	0.77	88.44	88.19	88.19	11.3

Tabla 7. Parámetros estadísticos de los sistemas multicasificadores estudiados obtenidos para la SE

Condición de corte para ΔP	Coefficiente de correlación de Matthews (C)	Exactitud 'Q _{Total} ' (%)	Especificidad (d) (%)	Sensibilidad (%)	Razón falsos positivos (%)
Sistema formado por el 70% (20) de los modelos obtenidos y valor umbral para la votación $\geq 80\%$ de los modelos ensamblados					
$\Delta P \geq 0$	0,77	88,90	83,41	82,84	5,46
$\Delta P \geq 30$	0,77	88,79	78,64	78,10	1,26
$\Delta P \geq 50$	0,73	87,16	74,32	73,81	0,42
$\Delta P \geq 80$	0,58	79,65	58,41	58,01	0,21
Sistema formado por el 80%(22) de los modelos obtenidos y valor umbral para la votación $\geq 80\%$ de los modelos ensamblados					
$\Delta P \geq 0$	0,77	88,57	82,50	81,94	5,25
$\Delta P \geq 30$	0,76	88,57	78,18	77,65	1,26
$\Delta P \geq 50$	0,73	86,83	73,64	73,14	0,42
$\Delta P \geq 80$	0,56	78,78	56,59	56,21	0,21
Sistema formado por el 100%(28) de los modelos obtenidos y valor umbral para la votación $\geq 80\%$ de los modelos ensamblados					
$\Delta P \geq 0$	0,76	88,36	82,95	82,39	6,09
$\Delta P \geq 30$	0,76	88,36	77,95	77,43	1,47
$\Delta P \geq 50$	0,72	86,40	72,95	72,46	0,63
$\Delta P \geq 80$	0,55	78,45	55,91	55,53	0,21

Tabla 8. Parámetros estadísticos de los sistemas multicasificadores estudiados obtenidos para la SP

Condición de corte para ΔP	Coefficiente de correlación de Matthews (C)	Exactitud 'Q _{Total} ' (%)	Especificidad (d) (%)	Sensibilidad (%)	Razón falsos positivos (%)
Sistema formado por el 70% (20) de los modelos obtenidos y valor umbral para la votación $\geq 80\%$ de los modelos ensamblados					
$\Delta P \geq 0$	0,81	90,48	94,62	85,42	4,67
$\Delta P \geq 30$	0,83	90,82	98,35	82,64	1,33
$\Delta P \geq 50$	0,76	87,07	99,07	74,31	0,67
$\Delta P \geq 80$	0,61	77,55	100,00	54,17	0,00
Sistema formado por el 80%(22) de los modelos obtenidos y valor umbral para la votación $\geq 80\%$ de los modelos ensamblados					
$\Delta P \geq 0$	0,81	90,48	94,62	85,42	4,67
$\Delta P \geq 30$	0,79	88,78	99,12	77,78	0,67
$\Delta P \geq 50$	0,77	87,07	100,00	73,61	0,00
$\Delta P \geq 80$	0,60	76,87	100,00	52,78	0,00
Sistema formado por el 100%(28) de los modelos obtenidos y valor umbral para la votación $\geq 80\%$ de los modelos ensamblados					
$\Delta P \geq 0$	0,77	88,44	92,97	82,64	6,00
$\Delta P \geq 30$	0,81	89,80	98,31	80,56	1,33
$\Delta P \geq 50$	0,77	87,41	100,00	74,31	0,00
$\Delta P \geq 80$	0,60	76,53	100,00	52,08	0,00

Tabla 9. Valores de ΔP % para los compuestos con otras actividades (Índice Lineal) identificados como promisorios anti-inflamatorios por el sistema multclasificador (70% de los modelos, $\Delta P \geq 30\%$ y considerando activos por encima del 80% de los modelos del sistema)

Nombre	Act.	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$
Ro 09-179	ATV	92,85	89,80	98,94	97,65	94,59	89,46	82,96	88,50	91,12	96,98	97,69
DCF, BW 683c	ATV	92,08	92,48	90,91	92,26	93,57	93,09	87,59	90,84	92,15	93,60	94,73
4- chloro-6-cyano flavan	ATV	92,40	92,10	90,80	88,66	96,48	95,55	93,76	94,49	95,22	97,08	97,50
Enviroxime	ATV	80,02	89,24	76,63	85,70	89,00	95,05	75,42	95,21	93,13	88,20	91,34
Radicinin	ATV	1,19	-0,40	44,79	39,33	36,02	46,14	29,46	41,14	49,32	69,01	33,65
Futhan	ATV	95,00	96,81	85,97	92,50	95,79	93,15	88,93	86,89	82,74	74,42	94,70
Oxolin	ATV	77,48	69,93	81,67	57,85	86,50	84,84	88,58	74,78	72,12	90,29	89,02
Xenygloxal	ATV	85,42	86,64	67,65	79,14	88,43	54,88	77,01	26,87	26,09	57,78	78,03
Indinavir	ATV	50,77	31,36	45,16	31,37	57,56	77,64	63,16	81,47	84,64	75,56	70,87
Saquinavir	ATV	81,92	88,09	88,35	84,64	88,29	95,23	94,40	95,29	96,17	93,05	91,96
Metindion	AC	30,51	-40,87	65,26	-45,42	33,29	64,89	40,16	51,51	41,77	56,70	39,26
Erythrophyll	Hemantinic	97,79	99,04	94,65	99,69	99,30	99,90	100,00	100,00	99,99	100,00	96,19
Ferroceron	Hemantinic	97,18	99,35	95,29	92,77	88,61	83,32	96,90	94,79	93,43	86,61	82,76
Phenolphthalein	Catártico	99,62	98,88	99,05	98,44	99,53	99,78	99,75	99,64	99,24	99,18	99,58
Phenoltetrachlorophthalein	Catártico	99,88	97,71	99,91	99,62	99,95	99,07	99,67	99,42	99,17	99,78	99,95
Aloe-Emodin	Catártico	97,53	96,05	99,10	98,19	97,75	98,49	96,92	97,55	97,66	99,16	98,48
Aloin	Catártico	79,92	54,22	92,45	72,00	86,27	90,49	84,06	83,44	85,17	95,47	83,57
Bisacodyl	Catártico	98,22	98,50	95,17	98,77	99,18	97,83	98,90	98,00	98,28	96,75	99,06
Bisoxatin acetate	Catártico	99,36	99,05	98,83	99,20	99,67	99,40	99,83	99,35	99,33	99,13	99,55
Colocynthin	Catártico	99,90	98,38	99,88	99,52	99,90	99,70	99,82	99,78	99,65	99,96	99,95
Danthron	Catártico	97,08	95,89	97,69	96,66	97,36	97,98	97,35	97,25	97,05	98,29	97,87
Emodin	Catártico	97,08	96,82	98,46	98,70	98,50	98,54	98,00	97,91	98,12	99,39	98,67
Oxyphenisatin Acetate	Catártico	97,08	99,57	99,58	99,68	99,91	99,85	99,95	99,87	99,86	99,76	99,89
Phenolphthalol	Catártico	97,08	97,89	96,92	96,83	98,28	98,95	97,19	98,35	97,55	96,11	98,61
Picosulfate	Ht	97,08	98,94	98,19	97,91	97,90	89,27	93,93	89,90	90,11	88,85	98,37
Acide ellagique	Ht	97,08	95,97	97,59	98,75	98,91	96,82	94,96	96,08	95,27	98,94	98,86
Policresulen	Ht	97,08	93,97	92,81	95,76	92,77	68,12	88,16	87,46	91,70	95,94	89,66
Hydrastine	Ht	97,08	2,17	74,77	38,18	42,71	65,56	36,91	58,01	74,81	87,92	56,71
Besunide	Diurético	97,08	80,43	70,47	78,51	79,57	71,02	63,55	77,83	70,65	58,09	72,31
MJ 8592-1	Diurético	97,08	88,55	89,99	77,13	89,31	90,32	87,75	87,56	80,91	89,99	90,55
Hydroxindasate	Diurético	82,71	81,60	82,78	90,27	83,63	89,24	70,33	89,59	90,78	87,57	84,01
Canrenone	Diurético	97,15	97,58	92,94	94,07	96,52	98,31	97,41	98,16	98,14	98,36	97,02
Prorenone	Diurético	97,40	99,60	90,42	98,40	96,62	99,09	98,53	98,96	99,01	99,20	97,06
Spiroxasone	Diurético	87,95	97,47	78,32	93,52	85,92	92,95	96,11	95,06	95,48	92,68	69,93

Tabla 9. Cont.

Nombre	Act.	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$
Spironolactone	Diurético	93,81	98,62	86,77	96,92	95,00	96,66	98,53	98,20	98,67	97,61	89,12
Natrii dehydrochololas	Diurético	92,92	97,47	89,50	96,53	95,91	97,85	97,85	97,99	98,51	98,20	96,82
Decinin	Diurético	89,74	87,46	92,79	91,92	90,25	95,70	84,75	95,08	95,43	96,59	92,58
Cicletanine	Diurético	68,06	61,06	77,66	70,91	80,57	80,18	73,89	72,78	72,64	89,65	82,71
Ficusin	Rp	70,26	76,99	62,53	67,82	72,67	74,27	77,36	70,70	70,92	75,84	70,18
Beroxan	Rp	66,69	61,97	81,50	66,80	68,93	63,30	61,28	54,62	58,82	75,57	72,98
Peucedanin	Rp	83,13	77,85	91,01	85,85	84,14	88,15	77,09	85,82	87,09	94,64	87,95
Geroquinol	Rp	57,94	72,51	81,06	89,50	83,89	62,39	53,86	56,31	63,01	91,77	86,85
Glibornuride	ATDb	88,50	96,79	88,59	87,69	61,75	90,40	89,80	91,39	84,55	87,27	39,87
Glicetanile sodium	ATDb	84,23	90,62	93,50	93,98	87,23	92,40	72,66	90,30	93,10	95,26	95,73
Glibenclamide	ATDb	23,09	54,92	64,46	53,09	20,46	77,30	55,23	70,68	82,04	73,44	42,71
Glisindamide	ATDb	33,08	47,01	41,48	-21,48	21,25	60,92	80,53	54,39	54,11	55,07	2,63
Gliflumide	ATDb	83,21	86,51	94,46	94,83	84,40	93,22	75,29	93,44	95,90	95,29	93,62
Gliquidone	ATDb	86,23	83,32	90,99	75,33	85,66	92,82	91,13	93,11	91,87	95,88	89,68
Cyasterone	ATDb	96,49	93,23	96,69	97,21	95,97	97,98	97,71	97,76	96,00	98,45	95,07
Meglitinide	ATDb	75,98	79,35	87,73	88,39	85,53	88,79	53,08	85,65	89,50	89,43	92,62
Phenactropinium chloride	GB	61,89	92,75	58,46	85,05	70,81	62,03	59,65	63,54	68,54	60,34	80,22
Pivalylindandione	ATCg	90,68	84,91	94,43	86,17	92,16	91,77	91,73	90,45	91,64	96,43	94,43
Fluindarol	ATCg	99,01	98,29	99,48	99,12	98,51	98,10	99,29	97,83	98,41	98,80	98,67
Anisindione	ATCg	94,48	92,68	95,32	90,77	94,23	96,57	96,26	95,30	96,00	95,93	96,24
Omefin	ATCg	97,59	88,96	98,26	79,63	96,25	97,87	97,14	96,73	97,08	95,80	97,22
Xylocoumarol	ATCg	96,70	97,57	97,80	98,23	98,15	97,72	97,76	96,96	97,34	99,13	98,57
Phenprocoumon	ATCg	97,79	95,63	98,11	94,45	97,10	96,26	93,76	94,86	95,20	97,16	97,88
N	ATCg	99,59	99,52	99,39	99,05	99,51	99,47	99,50	99,24	99,24	99,48	99,65
Dicumarol	ATCg	99,44	99,06	99,53	98,99	99,57	98,99	99,18	99,09	99,14	99,72	99,73
Coumachlore	ATCg	98,05	97,62	98,71	98,20	99,21	98,58	98,76	97,94	98,48	99,05	99,30
Iowarfarin	ATCg	98,25	97,85	98,57	98,06	95,47	99,26	98,55	97,95	98,53	82,21	92,16
Acenocoumarol	ATCg	98,12	97,89	98,69	98,63	99,25	98,90	99,09	98,93	99,25	99,13	99,24
Warfarin	ATCg	97,72	97,11	98,07	97,02	98,58	97,36	98,59	96,66	97,53	98,21	98,77
Eticoumarolum	ATCg	99,63	98,79	99,80	98,98	99,67	99,26	99,29	99,28	99,29	99,84	99,80
Nitropharin	ATCg	98,41	98,11	98,83	98,66	99,25	99,14	98,72	99,12	99,29	99,15	99,32
Napharin	ATCg	98,07	97,41	98,29	97,07	98,58	97,94	98,05	97,26	97,66	98,26	98,90
Cyclocoumarol	ATCg	98,19	96,73	97,83	95,24	97,98	95,03	97,34	95,09	95,65	97,70	98,65
Oxazidione	ATCg	77,45	42,84	65,96	4,92	73,45	73,03	93,35	19,99	23,56	51,19	53,51
Coumetarol	ATCg	98,49	97,55	99,48	98,98	99,08	98,13	97,85	98,37	98,64	99,35	99,43

Tabla 9. Cont.

Nombre	Act.	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$
Picotamide tartrate	ATCg	58,69	54,34	67,38	47,74	73,85	70,24	30,20	69,89	75,36	63,21	86,15
Clocoumarol	ATCg	97,48	94,82	98,94	96,18	97,00	98,35	87,97	96,74	95,85	97,86	97,65
Tiocloamarol	ATCg	99,61	99,52	99,56	99,47	99,67	99,20	99,23	99,45	99,59	99,74	99,64
Ethylis biscoumacetas	ATCg	99,42	99,00	99,71	99,68	99,70	99,38	99,13	99,52	99,62	99,64	99,77
Tioporanum	ATCg	98,65	98,30	99,42	98,58	98,71	92,13	97,60	96,74	95,34	96,00	96,45
Diphenadione	ATCg	99,86	99,80	99,80	99,45	99,85	99,90	99,93	99,84	99,88	99,79	99,92
Etiphen	ATCg	99,90	99,80	99,85	99,53	99,91	99,93	99,84	99,89	99,92	99,90	99,96
Efloxate	Vd C	92,65	94,47	91,18	94,19	94,00	88,69	93,39	88,50	91,59	93,57	95,06
Perflavon	Vd C	61,46	75,13	39,64	73,95	66,37	34,92	73,06	32,83	40,89	56,30	77,68
Hydrolapachol	ATM	81,59	79,52	89,36	84,64	88,46	92,33	86,32	86,10	77,45	93,84	90,43
Hapinone	ATM	95,89	94,97	98,62	98,10	92,70	89,19	79,41	79,65	72,52	84,44	94,69
Atovaquone	ATM	97,75	97,82	96,91	95,31	97,56	97,78	95,17	96,51	97,57	97,71	98,26
Arteflene	ATM	92,32	93,69	97,95	98,99	91,08	75,85	95,96	85,31	95,10	87,93	83,01
Empirolina	ATM	89,05	84,46	97,99	96,91	82,53	52,60	91,20	52,45	67,12	85,78	77,17
Refigallol	ATM	97,71	95,72	98,47	99,00	99,03	95,30	93,52	92,25	87,93	98,50	99,04
Exifone	ATM	90,65	88,26	90,27	96,08	95,50	76,77	73,93	71,50	44,88	89,70	96,19
Dioncophyline B	ATM	96,38	93,18	98,53	97,21	97,16	98,96	97,25	98,42	98,60	99,64	97,58
Axisonitrile	ATM	45,04	40,23	67,00	45,16	66,84	90,67	80,30	84,03	82,59	87,66	72,29
Berbamine	ATM	99,26	97,83	99,69	99,10	99,10	98,98	96,70	98,74	99,11	99,85	99,72
Berberine	ATM	82,62	76,47	89,80	77,16	76,82	84,84	62,73	79,47	85,59	94,36	82,47
Peroxycalamenene	ATM	97,26	95,72	97,58	92,26	98,78	99,58	99,86	100,00	99,99	96,40	97,73
Simalikalactone D	ATM	61,48	85,72	83,59	91,63	90,37	96,59	94,34	95,62	94,64	97,54	88,39
Gutolactone	ATM	70,13	92,64	89,71	96,53	95,18	97,61	97,37	97,10	97,19	99,13	94,56
Tebuquine	ATM	99,16	99,25	99,10	99,30	99,59	99,55	98,79	99,36	99,29	99,61	99,72
Cinchonine	ATM	82,12	94,96	74,80	83,52	84,90	95,86	90,06	94,65	91,52	91,72	86,46
Cinchonidine	ATM	95,92	99,65	88,19	98,00	94,43	98,95	97,34	98,52	97,26	97,71	94,78
Brusatol	ATM	65,14	88,84	92,24	96,51	97,38	97,95	96,75	97,69	97,78	99,41	97,83
Niclofolan	ATHt	94,19	95,19	98,82	99,32	98,17	97,38	82,62	96,43	98,74	94,70	98,57
Feniodium chloride	ATHt	91,94	93,16	93,23	88,41	39,49	-58,30	76,91	78,09	80,47	88,63	77,77
Amendol	ATDp	91,19	90,17	86,98	93,16	92,74	94,52	90,10	93,08	87,61	91,55	90,13
Ciclopramine	ATDp	68,57	48,40	67,09	14,11	41,27	85,22	65,67	79,79	79,21	78,84	45,05
Elanzepine	ATDp	68,06	74,78	46,73	74,37	76,51	52,76	62,28	36,13	43,99	57,08	79,79
Nortriptyline	ATDp	82,22	83,94	75,44	67,24	80,13	86,63	76,24	43,14	47,60	53,24	70,44
Mariptiline hydrochloride	ATDp	88,67	87,67	75,96	73,80	87,54	92,25	88,60	75,08	75,79	79,88	77,99
Pridefine hydrochloride	ATDp	73,18	70,04	40,45	40,90	68,49	78,92	61,75	60,29	50,71	42,47	62,17

Tabla 9. Cont.

Nombre	Act.	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$
Pizotifen	ATDp	76,67	74,79	47,76	44,56	75,86	67,47	73,41	61,74	66,33	82,68	64,79
Amedalin hidrocloreto	ATDp	86,40	79,75	84,99	74,97	83,48	72,36	79,48	13,43	6,53	46,39	79,38
Prooxifen	ATDp	70,73	76,44	35,24	68,86	64,99	48,63	67,46	36,85	34,09	44,19	71,63
Prasterone	ATDp	81,71	86,95	78,30	77,64	89,86	97,69	96,98	96,43	96,85	98,74	89,41
Befuralina	ATDp	55,83	48,79	15,29	2,25	36,96	36,03	45,96	27,85	27,91	41,92	42,11
Danitraceno	ATDp	85,86	74,36	67,47	54,66	80,35	88,08	88,77	73,72	73,51	84,41	77,64
Cotriptilina	ATDp	83,44	85,68	62,67	79,83	87,67	79,88	86,31	63,35	66,17	78,78	89,32
Peritidina	ATDp	79,90	82,76	51,85	52,28	67,88	73,17	79,46	65,70	66,17	73,05	56,32
Mequitazina	ATDp	79,56	89,72	61,74	56,58	54,75	81,10	88,79	84,50	83,33	90,16	55,22
Litraceno	ATDp	92,71	73,56	90,63	58,64	88,36	85,32	83,85	35,57	48,46	76,67	81,92
Oxaprotina hidrocloreto	ATDp	87,48	56,99	77,77	23,39	77,34	83,92	88,33	34,95	38,07	53,77	57,56
Pinafide	ATPz	50,30	47,30	25,28	23,53	62,41	75,57	79,28	70,10	71,77	74,58	45,00
Buparvaquona	ATPz	95,48	95,93	96,74	96,73	97,37	94,14	93,85	90,69	90,08	98,43	98,08
Diminazona	ATPz	55,79	72,84	33,80	51,33	69,59	71,09	19,31	64,84	54,55	4,08	70,11
Homidum	ATPz	97,30	96,85	94,34	94,05	96,37	99,32	92,14	98,31	97,08	95,96	96,81
Hidroxistilbamidina	ATPz	91,04	91,65	90,33	91,65	93,87	90,75	23,64	85,93	78,70	49,23	95,70
Mepartricin A	ATPz	89,66	92,62	96,84	98,86	96,54	80,93	78,02	93,77	98,59	86,32	99,03
Mepartricin B	ATPz	99,99	100,00	100,00	100,00	100,00	99,95	99,98	99,98	100,00	100,00	100,00
Dimidium bromuro	ATPz	97,55	97,29	94,78	94,93	96,48	98,94	93,86	97,42	96,15	95,59	97,72
Nonesin	ATPz	18,79	88,18	85,74	95,60	78,10	96,25	96,66	99,94	99,86	90,53	82,57
Nimorazole	ATPz	-29,85	-76,55	14,49	-67,72	97,55	57,41	41,12	34,31	68,16	86,54	98,07
Parnaquona	ATPz	90,53	88,08	92,65	85,92	89,59	94,96	89,64	91,07	88,59	95,14	91,89
Hidrocodona	Opioides	56,50	7,51	59,71	-18,42	54,86	85,33	77,57	76,83	70,76	87,22	53,61
Noscapina	Opioides	13,29	-8,64	57,87	29,37	41,85	67,30	40,72	66,80	80,40	89,06	59,53
Oxicodona	Opioides	14,30	-26,55	37,50	-32,04	39,18	75,42	71,54	66,30	63,18	80,26	36,19
Naltrexona	Opioides	53,83	46,26	51,68	12,19	66,67	92,37	89,80	88,09	85,90	93,85	56,88
Benzitramina	Opioides	98,84	97,50	97,70	93,41	98,66	99,48	98,36	98,84	97,43	96,79	98,79
Buprenorfina	Opioides	79,97	82,65	86,57	78,21	77,67	94,60	89,58	90,47	80,93	94,89	75,35
Dezocina	Opioides	43,10	30,97	46,51	16,30	29,54	68,45	25,01	50,53	38,15	52,66	24,54
Butorfanol	Opioides	53,35	61,49	45,82	32,49	37,04	83,13	64,13	71,99	59,48	65,95	24,13
Dipipanone	Opioides	89,92	67,68	80,69	48,65	80,02	92,77	80,34	82,47	71,61	44,16	77,87
Closiramina acetato	ATHm	72,29	97,94	86,71	98,55	96,91	97,67	99,81	100,00	100,00	75,37	94,26
Histamitizina	ATHm	81,13	79,01	57,09	61,05	79,87	81,67	67,29	66,21	68,70	67,24	78,42
Pimetixeno	ATHm	86,09	90,59	73,58	63,98	78,98	89,53	90,41	87,21	84,11	86,38	64,99
Azatidina maleato	ATHm	75,66	68,81	48,32	42,67	74,16	80,60	80,78	64,10	64,10	79,98	74,83

Tabla 9. Cont.

Nombre	Act.	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$
Tironamine	ATHm	52,33	69,67	50,58	70,17	47,40	60,40	12,79	60,68	53,03	24,96	50,57
Octastine	ATHm	67,68	47,98	50,62	36,34	50,00	42,11	28,63	16,60	13,08	-0,09	52,58
Clocinizine	ATHm	90,48	88,81	66,99	66,41	86,65	86,17	70,63	74,50	72,63	49,34	86,68
Quifenadine hydrochloride	ATHm	75,54	67,72	58,25	26,49	56,20	67,80	74,82	46,17	37,51	34,62	50,98
Dipiridincarboxan	ATLp	39,80	37,48	44,63	29,38	76,98	40,88	35,12	38,60	42,56	49,03	84,69
Penferon	ATLp	60,73	35,09	71,07	51,67	63,34	23,37	31,71	20,58	22,69	57,76	61,71
Acidum sultosilicum	ATLp	75,47	90,90	80,75	90,58	73,06	53,99	72,20	76,10	78,77	62,86	66,96
Ciprofibrate	ATLp	87,56	82,37	86,96	89,47	73,29	-2,51	86,80	67,77	69,84	86,80	70,89
Refortan	ATLp	78,93	82,33	77,58	85,10	86,68	59,59	61,90	41,74	57,09	65,31	91,22
Urefibrate	ATLp	51,96	65,45	50,96	55,60	75,83	36,84	30,95	5,56	41,52	19,13	82,38
Acidum fenofibricum	ATLp	82,49	86,98	76,33	91,23	86,88	73,23	75,96	75,53	76,06	80,77	90,73
Treloxinate	ATLp	85,77	84,08	90,67	88,64	91,48	80,80	78,96	63,73	77,12	91,56	93,71
Dulofibrate	ATLp	96,49	96,79	96,45	98,41	97,34	90,01	83,43	90,88	92,21	95,55	98,89
Clofenapic acid	ATLp	96,13	96,45	94,22	96,69	97,26	89,36	90,81	91,43	86,96	93,48	98,10
Nicoconlate	ATLp	75,05	65,79	78,26	71,98	83,60	76,15	33,24	70,95	66,53	75,87	88,46
Nicofibrate hydrochloride	ATLp	85,15	85,39	84,59	91,42	88,66	58,69	41,02	62,11	64,65	78,77	95,18
Itanoxone	ATLp	97,91	97,66	97,31	97,48	98,64	96,64	97,55	97,50	96,66	97,58	99,00
Ciproximide	ATPs	41,71	26,79	48,46	-11,73	67,29	86,25	75,97	76,47	73,76	72,71	56,02
Fluperlapine	ATPs	58,88	45,18	59,21	13,63	43,07	82,32	67,67	68,61	61,19	64,86	37,53
SCH 23390	ATPs	61,97	38,40	47,54	39,28	66,26	54,65	43,53	47,91	38,12	64,78	65,02
Meperidide	ATPs	80,55	72,86	73,50	71,85	84,72	92,40	85,11	82,61	74,92	67,74	81,37
Diopirone fumarate	ATPs	89,35	90,87	89,69	93,59	70,28	86,66	88,22	89,06	88,79	88,73	68,96
Flurtaline	ATPs	36,61	85,33	54,09	87,36	28,88	85,81	55,74	74,10	70,01	32,40	22,14
6,7dihydroxi-4-metil couma bis(hidrogen sulfate)	AINES	80,81	82,15	87,65	87,96	78,04	2,90	44,53	7,71	25,02	57,14	66,53
Etretin	ATC	91,33	91,86	96,39	97,32	97,89	89,71	86,97	87,11	89,95	98,32	98,59
S 2346	Sweetener	89,71	89,01	90,55	90,48	91,77	89,35	84,55	86,21	84,15	84,96	93,43
Chinoín-401	Sweetener	75,34	71,78	83,49	88,31	72,80	65,75	43,50	76,79	78,30	85,58	83,96
DL 204 IT	Mixtos	87,92	88,36	80,42	79,16	84,81	90,13	76,21	87,63	83,21	88,76	83,54
Clanobulin	Mixtos	70,18	68,88	70,82	81,25	82,53	78,75	59,03	80,36	75,28	73,12	87,46
Dienestrol	Mixtos	95,79	96,32	92,87	95,89	97,02	97,59	88,64	96,46	93,67	94,19	97,39
Equilenin	Mixtos	97,28	94,09	95,06	89,11	97,26	97,95	96,64	97,34	97,33	98,87	97,57
Diethylstilbestrol	Mixtos	92,89	91,94	90,34	92,06	94,64	95,84	66,99	94,37	90,72	92,73	95,21
Equilin	Mixtos	94,59	90,28	91,45	83,54	94,41	96,43	94,71	95,24	95,33	97,84	94,95
Pipadrol hydrochloride	Mixtos	63,11	37,78	59,70	1,46	44,10	63,97	69,33	39,86	19,35	15,43	29,24

Tabla 9. Cont.

Nombre	Act.	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$
Hexestrol	Mixtos	83,35	76,44	78,51	77,24	87,31	89,12	44,59	85,33	77,26	77,19	88,45
Estrone	Mixtos	87,67	90,87	79,36	82,74	88,84	93,23	88,54	90,99	91,10	94,90	89,72
Trenbdone	Mixtos	83,90	78,30	79,03	61,96	83,87	91,85	88,70	89,65	91,39	94,30	83,14
Hydroxyestrone	Mixtos	83,94	88,05	74,00	80,70	86,16	91,19	85,98	88,23	86,83	93,89	85,57
Methallenestril	Mixtos	92,43	81,37	93,21	85,49	92,87	81,90	72,57	80,67	75,86	89,54	94,24
Zearalenone	Mixtos	62,58	72,83	75,20	86,43	76,75	70,59	63,23	63,01	64,96	74,75	74,02
Piperazine estrone sulfato	Mixtos	93,30	94,79	89,71	88,97	90,98	87,39	88,57	86,08	88,91	94,58	91,35
Sigetin	Mixtos	90,57	89,63	86,42	80,74	83,31	79,58	57,92	86,27	83,68	70,15	75,29
Drupanol	Mixtos	81,86	81,14	82,47	83,17	89,33	82,29	77,26	76,04	63,22	81,18	90,25
Estradiol	Mixtos	72,93	87,65	57,13	76,36	73,29	84,09	72,03	79,34	77,00	86,07	70,14
Epiestriol	Mixtos	61,97	84,19	41,44	74,53	67,09	77,86	68,64	70,92	67,07	82,97	58,11
Norclostebol	Mixtos	60,64	75,37	56,27	66,64	69,83	68,96	69,10	71,63	69,89	86,70	68,47
Nandrolone	Mixtos	39,93	82,59	23,24	64,51	47,44	73,83	65,06	66,23	69,91	73,66	43,71
Nandrolone sulfato sodio	Mixtos	63,67	90,33	48,28	75,62	59,50	56,14	67,52	53,57	55,87	69,11	41,66
Clonazoline hidrocloreto	Vc	41,91	42,55	23,28	12,09	49,44	56,11	57,96	49,90	52,44	60,90	40,87
Ergotamina	Vc	59,61	83,25	29,57	65,12	96,69	98,20	97,98	98,22	98,09	98,49	98,25
Dihidroergotamina mesilato	Vc	78,68	88,83	52,78	77,32	98,28	99,03	98,86	99,04	99,00	99,21	99,07
Flucarbril	RM	69,10	61,99	72,81	77,69	55,28	34,68	62,65	34,42	29,01	46,50	51,54
Nafomina	RM	40,46	54,37	47,23	41,25	54,06	67,38	31,02	56,32	45,34	44,53	38,38
Pifexole	RM	83,43	83,89	85,40	78,35	89,70	80,51	72,29	76,47	77,92	75,36	93,70
Clodanole	RM	74,06	54,83	73,50	58,72	84,01	60,72	63,11	69,86	71,27	78,15	90,21
Doxaminol	SM	86,87	82,23	62,59	76,25	79,47	63,81	69,05	53,37	62,72	64,18	85,51
Ergocristina	SM	78,57	86,85	65,14	73,33	98,54	99,51	99,13	99,38	99,21	99,50	99,22
Dihidroergocristina	SM	59,42	80,46	45,86	59,63	97,19	99,08	98,44	98,84	98,47	99,00	98,53
MK-801	SM	87,85	63,61	81,85	25,09	81,39	93,91	93,51	90,96	90,52	94,23	79,37
Fostedil	Vd	78,78	72,76	69,73	47,75	39,80	27,76	52,92	76,55	68,41	55,12	30,77
Benfurodil hemisuccinato	Vd	88,51	86,16	90,55	94,94	95,29	89,74	95,23	93,45	96,09	98,32	95,37
Papaverina	Vd	80,90	75,26	95,99	90,97	81,72	76,52	34,35	72,80	83,94	89,70	93,95
Ftorin	Vd	79,02	54,03	96,10	93,58	91,99	82,28	90,54	77,88	67,08	87,12	74,06
Apovincamina	Vd	61,88	48,79	63,70	21,64	63,27	92,18	72,39	86,21	78,94	88,94	60,75
Vincamina	Vd	21,28	42,73	28,52	40,03	65,58	79,00	69,62	67,29	51,04	80,18	64,02
Fendilina hidrocloreto	Vd	93,94	92,94	87,44	80,70	92,31	92,33	79,36	87,08	85,78	69,33	92,66
Micinicato	Vd	88,05	90,93	91,81	93,75	93,24	80,84	87,69	77,17	81,60	88,18	95,62
Belarizina	Vd	74,72	68,48	25,86	29,50	58,45	62,41	49,73	46,43	42,54	26,42	55,15
Aceperone	Vd	47,60	44,96	36,98	34,49	67,46	63,35	61,90	32,62	41,88	14,07	52,20

Tabla 9. Cont.

Nombre	Act.	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$
Carvedilol	Vd	55,02	52,10	47,76	48,86	41,70	57,40	65,25	35,90	43,42	59,36	42,39
Prenylamine	Vd	93,29	93,82	85,85	84,14	92,43	90,16	79,28	81,95	81,73	63,79	92,16
Odiphalin	Vd	88,70	90,21	79,42	80,14	85,20	74,58	69,13	62,68	68,08	49,43	84,14
Depogen	Vd	57,70	83,49	86,97	91,85	76,50	94,65	71,63	99,87	99,65	76,02	51,53
Iprocrololhydrochloride	Bab	-4,39	-2,23	48,60	54,77	36,88	17,98	54,41	14,99	34,55	77,22	30,30
Butocrolol	Bab	50,96	44,92	80,37	83,28	70,92	55,79	69,29	53,94	61,91	91,17	72,41
IPS 339	Bab	84,65	79,92	69,92	79,70	82,79	86,71	89,15	83,24	80,83	86,55	82,03
D 2343-HCl	Bab	52,80	45,14	50,29	60,28	50,05	31,20	-9,93	40,31	40,39	54,15	62,40
Bopindolol	Bab	79,36	74,62	77,16	81,05	77,24	80,80	80,99	81,29	79,55	90,30	80,38
Pimobendan		85,17	83,68	84,41	74,08	87,97	93,60	89,15	91,96	91,47	96,00	89,57
Colforsin		74,27	68,34	77,68	89,16	94,05	93,95	96,57	92,08	83,89	89,65	92,13
Bufogenin		91,78	99,10	79,06	96,38	91,39	97,92	95,54	96,31	93,87	96,32	90,53
Bufalin		94,25	98,25	87,25	95,89	90,90	95,37	90,15	92,79	87,58	93,68	89,95
AY-17605		91,36	97,54	84,45	96,85	90,28	94,99	91,79	95,20	93,89	95,73	89,84
Mioflazine hydrochloride		87,06	72,26	94,27	84,28	90,89	94,70	74,97	92,85	94,53	93,55	97,21
Acrihellin		98,80	99,18	99,07	99,07	99,00	98,80	97,55	98,69	97,74	99,41	99,25
4'-dinitrate	Cd	81,96	87,29	85,58	80,98	85,45	96,77	88,13	97,38	92,27	95,17	77,89
Erysimin	Cd	77,85	85,05	80,87	79,20	70,33	89,72	84,31	90,61	83,97	93,02	69,87
Corchoroside A	Cd	77,85	85,05	80,87	79,20	70,33	89,72	84,31	90,61	83,97	93,02	69,87
Convallatoxin	Cd	70,23	78,20	71,64	70,36	66,06	87,14	78,79	86,45	75,71	91,76	66,26
Glucostrophantidin	Cd	53,58	64,34	63,38	49,78	48,11	81,12	59,36	81,07	72,50	85,86	51,66
Ramnodigin	Cd	79,88	93,48	63,90	88,48	63,27	90,01	82,61	89,54	85,49	92,51	64,10
Locundieside	Cd	59,87	82,75	59,56	84,71	53,80	85,82	77,71	87,50	79,94	91,78	49,21
Covallatoxal	Cd	53,09	76,74	59,31	69,26	42,08	83,98	63,95	84,67	78,00	87,63	40,64
Acocantherin	Cd	13,69	60,87	60,47	71,57	21,24	80,97	49,97	84,47	82,80	83,06	12,91
Coumingine	Cd	54,62	59,73	47,96	87,86	75,96	36,16	70,74	55,44	67,13	85,77	88,80
Proscillaridin	Cd	91,78	88,49	82,38	78,19	87,11	93,50	88,60	92,12	88,17	96,80	88,69
Peruvoside	Cd	54,30	68,81	68,14	58,58	40,47	81,82	58,64	77,10	65,30	84,25	54,80
Strosipeside	Cd	33,23	71,13	50,88	72,45	20,17	78,23	54,34	77,06	70,10	83,33	30,81
Asclepin	Cd	79,32	96,34	79,01	93,71	93,40	95,82	96,65	96,25	95,52	97,74	93,76
Meproscillarín	Cd	88,95	79,89	87,54	68,68	80,77	90,89	82,57	88,34	82,58	95,15	86,43
Formylstrosipeside	Cd	62,25	85,23	67,05	85,57	64,21	88,86	75,94	89,86	84,55	91,48	69,71
Oleandrin	Cd	52,34	86,97	55,97	90,50	57,97	86,83	82,18	87,53	88,24	90,03	59,36
Amitraz	Ac	72,92	80,22	57,78	81,40	84,47	47,61	35,61	31,59	17,36	80,54	90,52
Deltamethrin	Ac	98,81	97,47	98,80	98,38	97,05	90,50	99,38	98,67	99,05	-23,40	-36,14

Tabla 9. Cont.

Nombre	Act.	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$
Cipermetrin	Ac	98,73	97,67	98,84	98,44	99,53	97,50	99,19	98,54	98,97	97,64	98,33
Flumethrin	Ac	99,94	99,91	99,96	99,92	99,98	99,91	99,87	99,92	99,94	99,97	99,99
Cyprothrin	Ac	99,98	99,89	99,96	99,75	99,97	99,94	99,95	99,93	99,94	99,96	99,98
Gossypol	Ac	99,99	99,90	100,00	99,99	100,00	99,99	99,93	99,99	99,98	100,00	100,00
Tetramethrin	Ac	59,36	42,21	81,95	46,10	79,41	87,27	80,71	84,55	83,70	94,91	83,83
Phenothrin	Ac	97,57	97,65	97,60	98,14	98,18	97,66	97,79	97,54	97,67	98,24	98,91
Bromopropylate	Ac	90,63	85,14	91,08	91,63	82,25	98,30	94,53	84,45	70,83	-30,22	49,74
Proclonol	Ac	93,86	89,07	92,73	85,30	95,44	96,62	88,15	92,77	90,83	93,02	95,25
Tibenzate	Ac	79,80	87,22	66,48	66,56	67,79	21,28	68,81	55,17	53,72	44,02	62,71
EN-3638	IMS	85,20	88,40	89,01	93,89	93,82	78,29	68,17	82,83	84,99	79,39	94,89
CP-17193	IMS	92,02	94,63	91,67	85,42	88,46	93,78	91,56	93,17	93,93	94,07	88,28
KC-8973	IMS	92,17	92,25	94,94	91,72	92,01	95,36	82,02	92,34	88,66	86,00	93,89
Metaphin	IMS	99,88	98,65	99,96	99,86	99,91	99,97	99,68	99,98	99,98	100,00	99,96
Dinaline	IMS	39,03	49,15	32,35	27,52	38,89	54,97	21,53	30,38	16,98	22,53	44,25
Oporphyrin	TDH	99,97	99,94	99,96	99,95	99,99	99,99	99,99	99,99	99,99	100,00	99,99
Beta-sitosterol	TDH	83,76	95,73	79,80	94,79	81,89	94,08	79,64	83,84	72,80	79,30	79,96
Silicristin	TDH	98,85	96,30	99,66	99,10	99,18	98,94	97,20	98,97	99,25	99,75	99,46
Silidianin	TDH	99,28	98,83	99,73	99,49	99,74	99,33	99,40	99,19	99,23	99,91	99,82
Fenoverine	ATSp	79,80	82,06	40,75	36,21	40,63	63,89	78,77	59,92	60,58	79,63	36,48
Flavoxate	ATSp	93,71	90,25	91,62	89,45	91,49	90,83	92,73	87,99	89,00	95,34	93,86
Hymecromone	ATSp	38,74	49,67	44,24	53,30	60,23	57,97	59,04	53,27	52,29	72,85	55,58
Leiopyrrole	ATSp	79,17	68,09	51,92	58,10	60,90	69,37	53,60	63,50	48,88	45,21	64,74
Moxaverine	ATSp	91,83	92,15	94,49	93,58	92,34	93,52	80,80	91,02	92,47	94,56	95,60
Nafiverine	ATSp	96,37	93,66	77,57	83,97	95,91	95,80	94,54	94,76	94,88	93,57	97,11
Pipoxolan hydrochloride	ATSp	61,37	39,76	35,49	-7,63	44,15	56,96	81,42	40,16	25,67	14,93	34,67

$\Delta P\%^{a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k}$ las letras a-m representa los modelos discriminantes **3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.10, 3.11, 3.12, 3.13** respectivamente. Act.:Actividad; ATV: Antiviral; Ht: Hemostatico; Rp: Radioprotector; ATDb: Antidiabético o hipoglucemiante oral; ATCg: Anticoagulante; VdC: Vasodilatador coronario; ATM: Antimalárico; ATHt: Antihelmíntico; ATDp: Antidepresivo; ATPz: Antiprotozoario; ATHm: Antihistamínico; ATLP: Antilipidémico; ATPs: Antipsicótico; ATC: Anticáncer; Vc: Vasoconstrictor; SM: Simpático mimético; Vd: Vasodilatador; Cdt: Cardíotónico; Ac: Acaricida; IMS: Inmunosupresor; TDH: Tratamiento desordenes del hígado; ATSp: Antiespasmódico.

Tabla 10. Valores de ΔP % para los compuestos con otras actividades (Índice Bilineal) identificados como promisorios anti-inflamatorios por el sistema multclasificador (70% de los modelos, $\Delta P \geq 30\%$ y considerando activos por encima del 80% de los modelos del sistema)

Nombre	Act.	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$
Ro 09-179	ATV	87,01	97,17	95,36	98,21	96,57	96,35	95,97	97,94	97,26
DCF, BW 683c	ATV	81,32	91,84	87,67	92,77	92,88	95,53	95,13	93,75	95,43
4- chloro-6-cyano flavan	ATV	87,11	92,56	92,57	95,23	96,33	97,66	97,28	97,38	97,73
Enviroxime	ATV	80,36	75,40	69,88	70,51	77,94	75,38	74,74	84,32	72,91
Radicinin	ATV	37,49	30,66	40,32	56,06	44,11	37,75	33,56	69,01	57,32
Futhan	ATV	92,77	91,80	95,70	94,07	94,35	96,31	96,31	93,31	90,92
Oxolin	ATV	76,36	72,85	87,01	87,23	91,56	92,77	92,07	94,24	93,77
Xenygloxal	ATV	80,26	69,51	82,11	52,87	86,49	64,74	70,72	72,31	73,73
Indinavir	ATV	52,56	73,73	70,85	85,36	79,78	84,37	83,67	88,52	81,99
Saquinavir	ATV	86,54	94,49	86,83	96,62	96,16	97,27	97,04	97,22	94,87
Metindion	AC	22,62	51,16	56,41	49,57	56,50	43,66	40,97	61,63	65,04
Erythrophyll	Hemantinic	99,90	99,99	99,91	99,93	100,00	99,98	99,98	99,93	99,84
Ferroceron	Hemantinic	80,91	89,24	91,49	87,85	93,74	97,44	98,35	87,63	96,09
Phenolphthalein	Catártico	97,65	98,78	99,25	99,15	99,63	99,84	99,82	99,62	99,51
Phenoltetrachlorophthalein	Catártico	99,11	99,84	99,60	99,48	98,90	99,04	98,68	97,70	97,31
Aloe-Emodin	Catártico	94,03	95,35	96,94	96,79	98,55	98,49	98,53	99,09	98,90
Aloin	Catártico	63,45	86,50	76,85	89,27	96,45	86,11	90,74	96,06	94,51
Bisacodyl	Catártico	94,78	96,02	97,74	98,00	96,12	98,37	98,04	96,33	95,18
Bisoxatin acetate	Catártico	98,59	99,04	99,56	99,47	99,30	99,79	99,76	99,54	99,22
Colocynthin	Catártico	99,90	99,75	99,84	99,84	99,57	99,48	99,53	99,80	99,70
Danthron	Catártico	93,65	95,29	97,12	97,15	98,46	98,90	98,76	98,73	98,67
Emodin	Catártico	96,20	97,88	98,27	98,90	98,87	99,00	98,85	99,21	99,11
Oxyphenisatin Acetate	Catártico	99,05	99,43	99,78	99,70	99,78	99,94	99,93	99,79	99,66
Phenolphthalol	Catártico	91,79	96,03	95,69	96,58	97,52	97,39	97,44	96,51	96,22
Picosulfate	Ht	94,61	89,18	94,73	91,87	96,15	98,41	98,09	95,85	97,28
Acide ellagique	Ht	96,76	98,73	98,41	99,21	98,30	99,21	99,15	99,48	98,77
Policresulen	Ht	91,04	89,85	84,41	84,48	91,32	95,27	94,32	93,37	94,47
Hydrastine	Ht	7,13	58,94	64,00	73,72	73,98	69,16	64,66	86,84	78,24
Besunide	Diurético	74,39	81,04	74,32	70,89	74,12	79,41	72,04	74,39	72,85
MJ 8592-1	Diurético	88,55	84,47	89,84	91,30	86,90	89,54	88,81	91,43	85,65
Hydroxindasate	Diurético	69,05	83,68	81,32	85,82	74,77	72,28	69,66	82,52	76,07
Canrenone	Diurético	95,09	92,52	95,14	95,92	95,08	97,85	97,08	97,55	97,09
Prorenone	Diurético	97,06	92,85	94,69	96,33	96,97	98,82	98,37	98,42	98,13
Spiroaxone	Diurético	90,76	78,50	86,71	89,13	76,34	94,20	93,40	81,98	83,02

Tabla 10. Cont.

Nombre	Act.	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$
Spironolactone	Diurético	94,45	89,56	92,74	95,70	89,22	98,03	97,54	93,61	93,20
Natrii dehydrocholas	Diurético	88,48	91,83	83,90	94,20	93,08	95,65	95,28	94,24	93,89
Decinin	Diurético	75,09	92,96	88,12	94,96	93,72	84,38	82,35	92,57	88,98
Cicletanine	Diurético	64,35	74,93	72,46	81,06	76,54	85,23	84,60	84,56	83,50
Ficusin	Rp	67,97	60,82	76,99	80,42	76,88	90,17	88,16	88,01	82,38
Beroxan	Rp	57,30	60,13	72,05	78,25	75,12	85,02	82,66	85,26	78,93
Peucedanin	Rp	78,06	84,67	84,63	91,99	87,24	85,07	81,69	91,94	88,39
Geroquinol	Rp	70,42	81,66	63,33	87,32	41,96	54,15	49,61	69,93	67,36
Glibornuride	ATDb	99,30	34,10	90,11	47,81	83,12	91,60	91,08	85,01	79,76
Glicetanile sodium	ATDb	86,10	89,95	75,39	89,14	91,18	91,75	90,71	92,36	89,80
Glibenclamide	ATDb	46,08	66,13	29,68	40,16	85,28	79,61	78,11	81,35	82,10
Glisindamide	ATDb	63,93	42,19	40,76	35,09	83,87	83,75	83,00	82,98	72,79
Gliflumide	ATDb	88,09	91,13	83,54	91,82	91,59	89,20	87,39	94,86	91,76
Gliquidone	ATDb	90,35	90,98	85,95	88,87	94,80	93,65	92,57	95,12	92,34
Cyasterone	ATDb	94,72	97,44	93,28	96,01	95,45	95,64	95,64	95,95	94,71
Meglitinide	ATDb	60,94	84,12	72,42	79,82	84,36	74,01	72,00	87,91	89,04
Phenactropinium chloride	GB	35,39	63,83	53,50	79,46	90,99	88,55	87,48	94,75	94,12
Pivalylindandione	ATCg	88,35	87,92	90,50	94,13	90,70	89,73	88,04	93,83	94,09
Fluindarol	ATCg	96,22	97,14	98,48	98,88	99,33	99,75	99,69	99,35	99,74
Anisindione	ATCg	81,31	89,69	92,24	93,76	97,20	98,05	97,82	96,81	97,13
Omefin	ATCg	88,27	92,86	95,81	93,89	98,51	98,84	98,79	98,76	98,87
Xylocoumarol	ATCg	96,15	96,73	97,56	98,53	97,91	98,86	98,54	99,14	99,01
Phenprocoumon	ATCg	91,42	94,70	95,55	96,16	97,30	97,12	96,54	98,57	98,31
N	ATCg	98,42	98,74	99,37	99,31	99,67	99,84	99,80	99,80	99,77
Dicumarol	ATCg	98,31	99,18	99,26	99,59	99,50	99,80	99,75	99,84	99,75
Coumachlore	ATCg	94,49	98,34	97,68	98,87	98,55	99,20	98,97	99,07	99,11
Iowarfarin	ATCg	84,47	98,46	97,11	94,14	93,35	99,40	99,35	93,03	96,16
Acenocoumarol	ATCg	95,44	97,72	97,50	98,65	98,57	99,26	99,04	99,28	99,09
Warfarin	ATCg	93,31	96,81	97,09	98,10	98,01	99,09	98,82	98,99	98,87
Eticoumarolum	ATCg	98,68	99,40	99,48	99,69	99,62	99,73	99,67	99,88	99,81
Nitropharin	ATCg	95,88	98,06	97,59	98,74	98,68	99,20	98,97	99,34	99,17
Napharin	ATCg	93,94	97,29	97,19	98,22	98,17	99,02	98,75	99,07	98,97
Cyclocoumarol	ATCg	89,45	95,63	95,73	97,20	97,10	98,65	98,21	98,80	98,41
Coumetarol	ATCg	95,12	98,60	98,43	98,98	98,43	99,31	99,16	99,53	99,34
Picotamide tartrate	ATCg	67,30	72,76	78,55	78,58	73,35	75,05	73,89	84,98	78,89

Tabla 10. Cont.

Nombre	Act.	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$
Clocoumarol	ATCg	82,06	93,87	91,26	92,65	91,78	89,91	87,55	95,81	94,21
Tiocloamarol	ATCg	98,28	99,57	98,95	99,47	99,61	99,70	99,72	99,37	99,66
Ethylis biscoumacetas	ATCg	98,46	99,48	99,47	99,60	99,18	99,81	99,74	99,74	99,60
Tioporanium	ATCg	87,65	98,25	97,54	98,96	46,36	98,12	96,36	98,43	98,13
Diphenadione	ATCg	98,71	99,43	99,70	99,72	99,92	99,97	99,96	99,93	99,95
Etiphen	ATCg	99,05	99,73	99,79	99,86	99,92	99,93	99,91	99,95	99,96
Efloxate	Vd C	90,27	88,30	94,72	94,20	93,39	94,34	94,17	94,86	94,33
Perflavon	Vd C	23,83	46,20	71,69	66,88	54,52	51,41	58,29	54,76	62,72
Hydrolapachol	ATM	81,00	87,68	83,98	91,16	86,82	76,01	73,32	91,51	91,40
Hapinone	ATM	88,59	98,01	88,11	95,16	92,28	80,22	82,51	93,33	94,93
Atovaquone	ATM	88,64	96,87	94,95	97,39	98,61	97,49	97,15	99,06	99,15
Arteflene	ATM	88,36	93,30	91,59	97,92	95,84	99,33	99,04	97,14	99,36
Empiroline	ATM	88,60	90,71	91,12	95,98	90,45	95,14	94,22	91,26	97,93
Refigallol	ATM	96,35	99,03	98,28	99,20	98,68	98,39	98,58	98,94	98,46
Exifone	ATM	86,04	94,85	89,31	95,63	91,11	89,00	90,67	92,16	90,12
Dioncophyline B	ATM	95,49	98,17	98,28	98,51	98,34	96,57	96,19	98,89	98,92
Axisonitrile	ATM	44,47	57,50	41,07	70,99	55,39	66,36	63,20	58,94	58,57
Berbamine	ATM	88,96	99,57	99,09	99,76	99,24	98,29	97,69	99,67	99,60
Berberine	ATM	72,36	80,07	87,72	87,14	90,96	77,31	75,02	92,22	88,20
Peroxycalamenene	ATM	95,88	98,31	99,73	99,43	99,55	99,93	99,92	99,99	99,94
Simalikalactone D	ATM	90,32	81,12	78,68	94,19	95,80	98,20	98,02	98,22	96,19
Gutolactone	ATM	94,24	87,12	89,19	97,37	97,42	99,05	98,90	99,08	97,87
Tebuquine	ATM	99,00	99,52	99,35	99,65	98,48	98,73	98,57	98,75	98,98
Cinchonine	ATM	86,19	73,44	85,30	87,02	92,84	94,48	93,86	96,06	93,96
Cinchonidine	ATM	98,53	79,59	95,76	91,98	97,69	98,42	98,21	98,66	97,90
Brusatol	ATM	90,97	92,13	88,23	98,25	98,14	99,22	99,04	99,13	97,87
Niclofolan	ATHt	87,26	96,21	86,29	94,95	93,15	97,57	97,67	97,01	97,36
Feniodium chloride	ATHt	89,54	91,32	83,09	76,41	92,63	92,88	94,70	33,53	85,94
Amendol	ATDp	87,68	82,79	90,39	85,88	76,65	77,24	73,11	78,75	69,54
Ciclopramine	ATDp	42,78	62,40	69,66	68,22	82,00	72,38	70,99	83,46	80,38
Elanzepine	ATDp	19,33	57,38	68,25	64,05	40,51	-0,29	16,84	9,24	29,47
Nortriptyline	ATDp	62,48	76,97	83,24	75,19	35,55	5,94	1,35	10,88	26,77
Mariptiline	ATDp									
hidrochloride		70,08	82,97	86,28	84,95	87,12	75,32	75,95	73,69	78,36
Pridefine hidrochloride	ATDp	56,53	48,14	75,41	60,57	33,42	19,07	18,37	40,18	44,24

Tabla 10. Cont.

Nombre	Act.	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$
Pizotifen	ATDp	74,45	83,42	91,20	88,57	66,17	50,97	52,17	60,68	74,52
Amedalin hidrocloreto	ATDp	59,46	62,03	71,99	66,08	31,21	40,27	36,04	22,54	11,36
Prooxifen	ATDp	18,52	40,01	67,57	54,04	38,69	1,20	17,10	15,74	28,01
Prasterone	ATDp	77,93	84,84	82,93	82,94	93,96	93,35	92,31	95,56	95,77
Befuralina	ATDp	36,27	19,79	60,53	55,28	53,09	49,48	46,76	79,03	71,23
Danitracen	ATDp	59,89	74,76	85,59	79,87	78,33	65,78	68,57	72,83	76,93
Cotriptilina	ATDp	46,19	72,25	85,31	81,69	59,36	30,83	37,79	46,27	61,98
Peritidina	ATDp	53,77	63,46	79,98	73,66	58,08	43,84	47,95	44,28	58,35
Mequitazina	ATDp	71,30	55,54	72,39	74,54	92,46	91,28	92,17	89,62	87,29
Litracen	ATDp	81,67	83,44	92,68	84,40	45,54	24,32	17,73	33,91	48,20
Oxaprotina hidrocloreto	ATDp	44,63	72,26	83,02	71,18	61,02	33,90	34,17	6,54	27,94
Pinafide	ATPz	56,53	39,08	64,24	59,67	71,82	60,13	61,95	79,41	68,37
Buparvaquone	ATPz	95,64	97,53	95,03	98,31	93,17	90,39	89,36	96,96	96,83
Diminazone	ATPz	61,12	58,23	64,51	62,58	61,44	76,68	75,41	64,24	53,63
Homidium	ATPz	93,50	94,89	96,97	96,23	96,36	93,93	93,25	96,46	96,38
Hidroxistilbamidina	ATPz	84,69	94,11	87,79	92,56	89,19	84,02	84,07	89,38	89,23
Mepartricin A	ATPz	63,19	99,61	59,72	98,79	99,13	98,28	98,59	98,38	98,56
Mepartricin B	ATPz	99,98	100,00	99,99	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Dimidium bromide	ATPz	91,45	96,02	96,33	97,10	98,11	97,32	97,07	97,99	98,02
Nonesin	ATPz	43,62	95,17	46,82	97,53	96,22	99,17	99,23	99,23	98,18
Nimorazole	ATPz	90,49	84,98	90,59	98,12	80,26	84,27	88,38	99,29	95,71
Parnaquone	ATPz	79,07	90,00	87,68	91,46	94,86	86,58	85,50	96,18	96,14
Hidrocodona	Opioides	37,86	39,75	73,07	68,97	60,56	77,55	71,96	71,82	64,91
Noscapina	Opioides	5,06	60,43	64,18	74,58	77,08	79,25	75,56	90,53	82,91
Oxicodona	Opioides	-5,04	52,35	60,99	64,67	59,98	79,23	75,00	70,25	65,75
Naltrexona	Opioides	54,22	77,48	81,63	86,94	91,55	93,99	93,22	94,91	92,52
Benzitramina	Opioides	93,69	91,88	96,48	95,17	98,06	95,05	95,10	98,13	96,00
Buprenorfina	Opioides	84,46	82,68	84,20	91,48	85,47	88,36	87,42	88,42	83,30
Dezocina	Opioides	36,80	65,58	43,06	65,23	52,62	38,72	37,85	53,85	52,79
Butorfanol	Opioides	37,76	66,15	59,01	66,13	76,60	74,45	73,67	74,97	72,46
Dipipanone	Opioides	64,20	68,81	81,56	72,15	76,16	56,26	62,55	64,73	65,61
Closiramina acetato	ATHm	23,19	98,79	98,74	98,79	98,49	99,66	99,78	99,72	99,52
Histamitizina	ATHm	62,42	73,62	82,43	84,71	77,09	65,70	64,61	85,99	87,66
Pimetixena	ATHm	87,02	81,84	92,14	83,71	86,31	76,68	77,74	75,26	84,16
Azatidina maleato	ATHm	47,63	59,10	77,65	73,50	57,04	46,12	47,22	53,57	54,38

Tabla 10. Cont.

Nombre	Act.	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$
Tironamine	ATHm	37,50	52,92	46,09	59,56	35,65	44,79	42,61	58,42	54,37
Octastine	ATHm	38,14	54,12	54,66	44,94	61,41	49,94	57,53	55,55	64,18
Clocinizine	ATHm	69,73	77,07	86,27	83,83	84,66	72,25	71,91	89,04	89,85
Quifenadine hydrochloride	ATHm	32,16	55,29	65,87	61,15	75,88	76,57	77,91	78,23	80,47
Dipiridincarboxan	ATLp	55,37	46,77	64,12	72,78	59,94	81,92	79,20	84,54	76,70
Penferon	ATLp	58,39	63,16	67,23	57,54	52,11	49,11	45,92	66,70	66,74
Acidum sultosilicum	ATLp	80,12	63,68	61,50	58,33	78,22	86,29	86,49	84,06	85,55
Ciprofibrate	ATLp	34,63	74,68	43,25	72,54	83,60	93,93	93,61	83,14	86,87
Refortan	ATLp	63,70	73,95	61,85	77,74	75,78	85,63	86,22	87,79	89,09
Urefibrate	ATLp	52,99	55,05	46,41	56,17	59,90	72,39	75,78	75,30	75,16
Acidum fenofibricum	ATLp	69,69	77,05	71,40	82,00	74,38	82,48	81,90	84,76	83,95
Treloxinate	ATLp	70,95	87,91	78,52	91,46	87,63	90,87	90,69	89,09	91,31
Dulofibrate	ATLp	87,48	94,81	89,42	95,26	86,15	92,05	90,68	95,22	95,63
Clofenapic acid	ATLp	88,85	93,58	90,99	94,07	86,44	90,55	89,09	91,19	91,33
Nicoclonate	ATLp	65,96	72,95	65,68	81,42	65,85	62,61	59,42	76,90	76,90
Nicofibrate hydrochloride	ATLp	72,01	78,07	72,94	82,88	53,20	75,52	71,26	82,02	79,40
Itanoxone	ATLp	92,77	96,10	95,55	96,72	97,46	97,83	97,57	96,98	97,72
Ciproximide	ATPs	30,51	46,89	56,10	59,07	73,22	85,13	82,53	76,08	74,13
Fluperlapine	ATPs	43,93	54,54	64,17	74,42	82,74	76,61	76,55	88,75	83,80
SCH 23390	ATPs	23,69	61,53	56,31	63,77	59,66	39,39	35,36	64,02	68,51
Meperidide	ATPs	74,77	86,37	90,47	91,95	74,40	55,42	54,52	77,19	74,98
Diopirone fumarate	ATPs	85,52	86,73	87,76	93,23	92,14	87,41	88,82	88,34	94,42
Flurtaline	ATPs	31,31	51,20	50,87	81,50	81,03	44,41	46,69	81,73	73,77
6,7dihydroxi-4-metilcoun rin bis (hidrogen sulfate)	AINES	78,79	50,01	68,68	65,48	48,72	68,15	61,76	72,76	73,57
Etretin	ATC	92,82	95,30	92,80	97,08	84,58	85,53	82,51	91,78	92,36
S 2346	Sweetener	75,48	83,76	84,97	86,73	91,03	91,34	90,78	90,55	90,37
Chinoi-401	Sweetener	50,98	73,39	60,95	71,55	78,99	65,65	63,59	78,62	84,00
DL 204 IT	Mixtos	80,36	68,63	84,34	79,05	76,73	73,44	67,78	84,67	75,22
Clanobulin	Mixtos	45,87	69,99	49,92	67,70	71,13	47,73	48,74	66,54	65,99
Dienestrol	Mixtos	92,36	93,16	94,73	94,71	93,03	89,52	89,24	92,98	92,92
Equilenin	Mixtos	92,46	95,13	96,68	97,06	97,02	96,41	95,72	97,94	98,07
Diethylstilbestrol	Mixtos	88,90	91,09	91,83	92,20	86,32	65,41	64,76	87,40	86,89
Equilin	Mixtos	85,16	91,72	92,51	94,46	94,00	94,35	93,41	95,66	95,76
Pipadrol hydrochloride	Mixtos	41,42	65,62	67,65	55,55	73,15	64,11	67,00	67,36	74,39

Tabla 10. Cont.

Nombre	Act.	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$
Hexestrol	Mixtos	66,25	81,75	74,84	81,87	70,35	45,08	45,36	70,58	68,20
Estrone	Mixtos	76,66	86,05	82,55	89,67	88,50	89,01	87,49	91,74	91,65
Trenbdone	Mixtos	72,10	84,45	82,10	87,79	88,51	89,63	88,02	91,70	91,98
Hydroxyestrone	Mixtos	72,53	84,12	78,82	87,38	88,59	86,95	85,53	90,56	89,72
Methallenestril	Mixtos	81,05	89,58	85,57	89,87	80,90	76,37	73,61	85,69	84,97
Zearalene	Mixtos	63,48	78,82	64,84	82,68	69,13	58,51	54,28	76,49	74,31
Piperazine estrone sulfato	Mixtos	84,41	84,52	85,01	88,01	90,87	93,09	91,83	92,94	94,55
Sigetin	Mixtos	79,73	72,16	69,97	48,91	82,92	79,85	78,17	77,36	83,38
Drupanol	Mixtos	80,21	83,51	77,31	89,55	50,54	58,02	56,38	64,80	63,60
Estradiol	Mixtos	65,76	75,27	61,79	76,99	75,11	74,26	72,69	80,16	79,04
Epiestriol	Mixtos	58,98	71,73	52,16	73,91	75,11	71,53	70,41	76,89	74,70
Norclostebol	Mixtos	52,15	73,77	39,15	68,19	71,18	66,48	63,26	70,05	73,34
Nandrolone	Mixtos	43,45	58,70	27,92	62,25	57,96	70,48	67,77	68,52	67,60
Nandrolone sulfato sodio	Mixtos	56,59	48,65	31,91	56,86	66,45	77,42	75,29	60,43	63,96
Clonazoline hidrocloreto	Vc	40,75	41,65	54,49	42,32	51,46	35,87	37,04	34,28	41,60
Ergotamina	Vc	71,40	96,93	91,89	96,32	97,39	99,17	98,89	99,42	97,96
Dihidroergotamina mesilato	Vc	86,35	98,46	96,74	97,95	98,47	99,44	99,24	99,70	98,97
Flucarbriol	RM	46,14	44,68	52,81	67,30	49,93	77,06	73,07	64,74	77,34
Nafomina	RM	45,77	32,04	51,14	39,94	31,85	35,78	32,98	30,94	32,09
Pifexole	RM	74,43	68,58	74,21	78,88	79,81	91,07	89,99	89,57	85,69
Clodanole	RM	68,91	59,49	61,26	66,96	50,72	60,63	58,82	67,08	46,49
Doxaminol	SM	51,90	71,70	80,77	79,80	79,79	62,75	67,85	79,86	81,69
Ergocristina	SM	89,61	99,11	97,17	98,78	99,18	99,54	99,40	99,74	99,17
Dihidroergocristina	SM	77,87	98,23	92,93	97,81	98,58	99,30	99,11	99,49	98,35
MK-801	SM	79,30	81,21	92,05	86,00	93,96	94,22	93,71	95,55	95,44
Fostedil	Vd	74,93	39,95	65,38	43,87	57,68	53,06	58,21	5,20	34,28
Benfurodil hemisuccinato	Vd	90,00	92,13	92,48	95,65	91,11	94,18	93,49	96,34	94,52
Papaverina	Vd	38,93	82,61	68,99	85,01	90,14	81,44	79,98	82,88	82,58
Ftorin	Vd	87,86	86,99	93,95	91,36	50,58	82,60	74,23	34,37	60,19
Apovincamina	Vd	49,39	62,47	72,68	73,01	82,75	75,69	72,37	81,65	67,53
Vincamina	Vd	33,53	67,03	59,49	63,85	77,74	78,56	75,86	76,78	61,95
Fendilina hidrocloreto	Vd	83,11	87,42	91,22	87,69	85,57	78,80	78,06	89,67	90,87
Micinicato	Vd	90,40	89,83	86,34	95,81	84,44	95,22	94,62	95,35	93,06
Belarizina	Vd	42,88	45,55	71,35	66,11	70,22	49,06	51,26	80,39	78,52

Tabla 10. Cont.

Nombre	Act.	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$
Aceperone	Vd	52,15	67,61	79,47	77,90	37,65	9,17	10,23	38,55	36,57
Carvedilol	Vd	62,63	64,43	78,61	66,32	75,24	29,89	44,42	58,31	59,05
Prenylamine	Vd	81,89	87,90	90,24	88,34	79,62	69,38	68,81	84,47	86,34
Odiphalin	Vd	78,37	81,17	85,86	84,33	77,04	68,42	68,39	84,93	86,02
Depogen	Vd	80,17	81,27	95,72	79,32	46,21	61,61	58,18	52,86	39,22
Iprocrololhydrochloride	Bab	60,40	58,84	68,66	70,88	44,62	31,58	39,66	65,45	53,29
Butocrolol	Bab	81,98	81,60	83,31	89,22	53,08	47,17	49,02	74,76	59,32
IPS 339	Bab	84,02	78,65	84,20	83,32	81,04	77,60	78,92	71,05	69,77
D 2343-HCl	Bab	39,39	64,40	41,22	60,68	33,59	9,23	8,93	42,24	42,22
Bopindolol	Bab	86,27	79,60	85,69	88,48	65,71	67,37	66,12	82,19	76,06
Pimobendan		84,47	85,46	87,53	90,97	89,51	88,84	87,48	91,61	85,73
Colforsin		94,43	93,89	92,40	91,12	80,32	93,68	92,73	89,64	83,87
Bufogenin		95,50	81,33	87,49	90,89	93,71	96,20	95,50	95,70	93,28
Bufalin		94,40	91,06	88,11	90,45	87,07	90,40	89,17	89,72	87,32
AY-17605		93,74	88,85	87,73	89,53	84,28	91,93	90,74	87,13	83,03
Mioflazine hydrochloride		76,73	94,74	92,75	96,90	96,65	80,82	81,86	96,58	96,56
Acrihellin		98,69	98,77	98,44	99,14	98,45	98,78	98,63	98,87	98,47
4'-dinitrate	Cd	89,66	85,76	75,46	91,09	90,55	91,66	91,34	91,52	87,37
Erysimin	Cd	86,13	81,11	75,30	82,27	91,05	90,69	91,72	89,39	84,78
Corchoroside A	Cd	86,13	81,11	75,30	82,27	91,05	90,69	91,72	89,39	84,78
Convallatoxin	Cd	83,43	81,23	69,01	82,30	91,97	89,58	91,36	89,90	85,29
Glucostrophantidin	Cd	73,52	74,72	50,48	73,64	90,51	84,68	88,32	87,39	81,09
Ramnodigin	Cd	89,04	72,31	66,63	78,78	81,28	87,16	87,46	83,70	77,66
Locundieside	Cd	86,68	78,10	63,07	78,03	87,50	87,97	89,76	86,93	79,71
Covallatoxal	Cd	78,96	76,16	50,32	71,97	87,64	84,80	87,74	85,09	77,68
Acocantherin	Cd	66,56	70,46	28,65	58,89	88,40	84,61	88,17	85,35	74,77
Coumingine	Cd	48,63	57,36	48,68	69,66	-7,98	12,46	22,09	-16,26	-9,21
Proscillaridin	Cd	92,80	90,99	87,10	93,21	94,80	94,38	94,93	95,61	93,81
Peruvoside	Cd	59,25	57,63	32,15	68,58	85,48	83,05	84,95	80,12	74,82
Strospeptide	Cd	62,87	51,45	17,74	60,82	77,80	79,90	81,87	74,21	66,15
Asclepin	Cd	90,78	90,52	86,56	94,46	97,00	98,85	98,74	98,33	96,69
Meproscillaridin	Cd	87,15	86,01	81,27	90,42	92,02	92,39	92,90	92,50	90,71
Formylstrospeptide	Cd	74,73	71,19	41,03	77,97	87,17	90,37	90,66	85,70	79,59
Oleandrin	Cd	77,18	60,00	47,26	75,72	77,64	89,54	88,84	76,29	64,81

Tabla 10. Cont.

Nombre	Act.	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$
Amitraz	Ac	72,02	63,80	66,99	82,67	33,99	35,79	34,06	55,64	44,47
Deltamethrin	Ac	97,05	98,86	97,89	97,92	92,18	99,56	99,29	-15,37	94,50
Cipermethrin	Ac	97,26	98,66	98,00	99,20	97,27	99,48	99,16	95,52	98,12
Flumethrin	Ac	99,73	99,93	99,89	99,96	99,96	99,96	99,96	99,98	99,98
Cyprothrin	Ac	99,83	99,71	99,94	99,90	99,96	99,98	99,97	99,98	99,98
Gossypol	Ac	99,98	100,00	99,99	100,00	99,99	99,89	99,89	100,00	100,00
Tetramethrin	Ac	75,46	68,18	65,02	82,09	78,33	84,41	81,43	84,16	70,97
Phenothrin	Ac	96,29	95,88	96,53	98,31	95,90	98,35	98,00	97,82	97,19
Bromopropylate	Ac	74,65	95,71	88,61	82,19	76,48	94,50	94,62	51,85	82,17
Proclonol	Ac	79,35	95,00	89,59	93,02	93,43	91,60	91,12	92,05	95,48
Tibenzate	Ac	58,97	51,23	62,15	62,45	76,58	81,95	81,57	72,56	77,32
EN-3638	IMS	77,83	87,18	81,96	87,76	87,61	91,80	90,89	90,45	90,68
CP-17193	IMS	87,56	88,30	89,61	90,34	93,09	96,21	96,34	96,21	96,08
KC-8973	IMS	86,24	90,33	91,25	93,22	90,80	82,88	80,92	92,48	93,19
Metaphin	IMS	99,88	99,96	99,96	99,92	99,94	99,13	99,13	99,96	99,98
Dinaline	IMS	47,42	47,47	49,18	60,57	62,64	70,38	70,49	63,49	59,99
Oporphyrin	TDH	99,96	99,97	99,98	99,98	99,97	99,95	99,94	99,98	99,96
Beta-sitosterol	TDH	88,85	89,24	58,45	83,97	30,37	52,47	52,15	54,56	51,10
Silicristin	TDH	95,61	99,51	98,75	99,66	99,67	99,46	99,49	99,83	99,71
Silidianin	TDH	96,74	99,76	99,50	99,86	99,92	99,90	99,90	99,94	99,90
Fenoverine	ATSp	79,25	39,22	84,22	72,12	84,97	66,84	73,64	86,94	80,51
Flavoxate	ATSp	89,33	89,50	94,56	94,39	96,01	95,25	95,11	97,19	96,84
Hymecromone	ATSp	51,65	44,69	55,91	68,57	54,25	66,72	61,93	70,78	62,44
Leiopyrrole	ATSp	59,47	24,71	66,23	34,68	41,34	34,41	40,04	44,48	36,66
Moxaverine	ATSp	78,33	89,91	87,53	92,13	91,52	87,19	84,79	90,25	89,91
Nafiverine	ATSp	91,50	92,22	97,10	95,71	96,43	94,77	94,76	96,97	96,99
Pipoxolan hydrochloride	ATSp	40,14	35,88	60,23	46,88	83,67	86,24	88,54	83,82	80,53

$\Delta P\%^{a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k}$ las letras a-m representa los modelos discriminantes 3.17, 3.18, 3.19, 3.24, 3.25, 3.26, 3.27, 3.2 respectivamente. Act.: Actividad; ATV: Antiviral; Ht: Hemostático; Rp: Radioprotector; ATDb: Antidiabético o hipoglucemiante oral; ATCg: Anticoagulante; VdC: Vasodilatador coronario; ATM: Antimalárico; ATHt: Antihelmíntico; ATDp: Antidepresivo; ATPz: Antiprotozoario; ATHm: Antihistamínico; ATlp: Antilipídémico; ATPs: Antipsicótico; ATC: Anticáncer; Vc: Vasoconstrictor; SM: Simpático mimético; Vd: Vasodilatador; Cdt: Cardiótonico; Ac: Acaricida; IMS: Inmunosupresor; TDH: Tratamiento desordenes del hígado; ATSp: Antiespasmódico.

Tabla 11. Valores de ΔP % para los nuevos compuestos sintetizados (Índice Lineal) identificados como promisorios anti-inflamatorios por el sistema multclasificador (70% de los modelos, $\Delta P \geq 30\%$ y considerando activos por encima del 80% de los modelos del sistema)

Nombre 91	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$
015 Va3-8a	94.92	94.21	90.58	83.82	92.99	96.75	94.42	95.41	94.82	96.50	100.00
016 Va3-8b	94.95	95.54	91.23	91.25	96.25	98.27	96.37	98.17	98.21	97.90	100.00
018 Va4-10	99.14	99.35	97.53	99.32	99.67	99.68	98.90	99.84	99.84	99.41	100.00
020 Va5-5b	84.26	86.23	81.79	88.42	90.11	90.41	84.89	92.18	92.05	83.74	100.00
026 Va5-14g	98.02	98.65	95.07	97.66	98.08	97.91	97.02	97.82	97.94	95.34	100.00
030 Va6-5d	92.09	95.69	93.55	94.97	98.16	98.05	98.65	98.32	99.17	99.28	100.00
034 Va6-17b	98.30	98.19	94.25	94.96	98.95	99.67	98.54	99.73	99.81	99.28	100.00
050 VAM1	98.92	99.18	97.95	99.33	99.27	99.54	98.21	99.75	99.76	99.07	100.00
051 VA-M2	99.99	100.00	99.96	99.99	99.99	99.99	99.98	99.99	100.00	99.98	100.00
052 VAM4	98.70	99.01	97.69	99.47	99.16	99.46	97.15	99.70	99.74	99.01	100.00
053 VA-M5	99.99	100.00	99.96	99.99	99.99	99.99	99.98	99.99	100.00	99.98	100.00
054 VAM6	99.18	99.43	97.44	99.48	99.66	99.67	98.93	99.84	99.84	99.42	100.00
055 VAM7	98.61	98.88	97.61	99.34	99.16	99.46	97.15	99.71	99.73	99.01	100.00
056 VA-M8	99.99	100.00	99.98	100.00	100.00	100.00	99.99	100.00	100.00	99.99	100.00
057 VAM9	99.07	99.32	97.22	99.33	99.63	99.64	98.81	99.82	99.82	99.35	100.00
058 VAM10	99.93	99.93	99.80	99.94	99.95	99.97	99.77	99.98	99.98	99.92	100.00
059 VA-M11	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
060 VAM12	99.95	99.96	99.78	99.94	99.98	99.98	99.91	99.99	99.99	99.95	100.00
061 VAM13	97.24	98.12	94.75	98.99	98.42	98.93	94.72	99.50	99.61	98.13	100.00
062 VA-M14	99.99	99.99	99.94	99.99	99.99	99.99	99.98	99.99	100.00	99.97	100.00
063 VAM15	98.19	98.91	93.93	98.99	99.36	99.37	97.98	99.73	99.77	98.91	100.00
070 VAM22	98.73	98.66	94.08	98.63	99.23	99.25	97.92	99.51	99.30	98.66	100.00
071 VAM23	99.99	99.99	99.95	99.97	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99	99.98	100.00
072 VAM24	98.80	98.84	93.96	98.95	99.21	99.23	97.97	99.49	99.29	98.70	100.00
073 VAM25	98.70	98.68	93.68	98.69	99.21	99.23	97.98	99.50	99.27	98.71	100.00
092 VA5-8pre	98.19	98.57	95.94	98.21	98.47	98.00	96.23	98.31	98.44	96.55	100.00
101 AG03	91.59	92.45	82.24	82.63	91.06	96.37	91.51	94.66	94.72	94.20	100.00
104 Ang5901	83.51	89.16	78.31	66.80	83.06	91.48	89.76	86.23	88.07	79.00	100.00
105 MJV60B	99.99	99.99	100.00	100.00	100.00	99.83	99.97	99.88	99.95	99.97	100.00
106 BSP226C	99.98	99.98	99.99	100.00	99.99	99.27	99.87	98.86	99.61	99.89	100.00
107 JSR137B	99.98	99.98	99.94	99.96	99.99	99.95	99.92	99.96	99.94	99.98	100.00
108 JSR165A	99.89	99.81	99.45	99.67	99.83	99.73	99.16	99.74	99.53	99.74	100.00
109 JDR171D	99.85	99.79	99.62	99.29	99.75	99.79	99.73	99.69	99.57	99.87	100.00
110 CRIS44	99.73	99.61	99.24	98.59	99.56	99.56	99.29	99.22	98.83	97.66	100.00

Tabla 11. Cont.

Nombre 91	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$
115 CRIS 105	95.94	91.46	91.75	67.69	95.67	98.32	97.08	97.56	97.54	97.28	100.00
116 CRIS 109	96.68	94.03	94.36	81.12	97.15	98.96	98.37	98.51	98.60	98.90	100.00
117 CRIS 110	97.28	94.92	94.97	82.05	97.21	99.02	98.73	98.46	98.56	98.99	100.00
118 CRIS 111	93.10	87.51	91.36	72.96	94.33	97.72	95.11	96.80	97.30	97.09	100.00
119 CRIS 112	94.32	89.32	92.29	74.23	94.44	97.87	96.15	96.69	97.23	97.31	100.00
120 CRIS 116	96.85	93.74	95.05	83.34	97.58	98.92	97.37	98.33	98.58	98.52	100.00
121 CRIS 119	97.41	94.67	95.59	84.17	97.63	99.00	97.93	98.29	98.55	98.63	100.00
122 CRIS 130	97.04	93.70	95.32	83.41	97.58	98.89	97.37	98.15	98.39	98.51	100.00
123 CRIS 131	99.54	99.33	99.04	98.47	99.54	99.72	99.56	99.51	99.50	99.72	100.00
124 CRIS 135	96.19	91.41	92.19	67.80	95.67	98.27	97.08	97.29	97.21	97.28	100.00
125 CRIS 140	96.89	93.99	94.66	81.19	97.14	98.92	98.37	98.34	98.41	98.90	100.00
126 CRIS 135	93.52	87.43	91.82	73.05	94.32	97.65	95.10	96.44	96.94	97.08	100.00
127 CRIS 142	99.73	99.56	99.10	98.15	99.65	99.83	99.74	99.72	99.65	99.77	100.00
128 CRIS 143	99.69	99.51	99.00	98.15	99.64	99.79	99.68	99.65	99.57	99.72	100.00
129 CRIS 147	99.67	99.51	98.94	98.15	99.64	99.78	99.68	99.65	99.58	99.71	100.00
130 CRIS 148	99.78	99.69	99.39	98.97	99.77	99.89	99.83	99.83	99.80	99.91	100.00
131 CRIS 149	99.75	99.65	99.32	98.98	99.76	99.87	99.79	99.79	99.75	99.89	100.00
132 CRIS 153	99.79	99.68	99.46	99.13	99.81	99.89	99.79	99.78	99.77	99.85	100.00
143 AR 1	97.22	94.24	95.23	79.26	97.20	99.18	98.06	98.70	98.68	98.81	100.00
144 AR 2	96.82	93.19	94.94	78.29	97.14	99.10	97.52	98.60	98.54	98.71	100.00
145 AR 3	96.61	93.24	94.65	78.21	97.14	99.13	97.53	98.74	98.71	98.71	100.00

$\Delta P\%^{a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k}$ las letras a-m representa los modelos discriminantes 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.10, 3.11, 3.12, 3.13 respectivamente

Tabla 12 Valores de ΔP % para los nuevos compuestos sintetizados (Índice Bilineal) identificados como promisorios anti-inflamatorios por el sistema multclasificador (70% de los modelos, $\Delta P \geq 30\%$ y considerando activos por encima del 80% de los modelos del sistema)

Nombre 91	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$
015 Va3-8a	87.78	93.93	92.77	96.46	94.79	93.89	97.80	97.23	90.77
016 Va3-8b	91.53	94.70	94.83	95.64	95.50	94.43	98.36	97.59	91.91
018 Va4-10	98.36	98.00	98.62	95.60	99.23	99.04	99.74	99.20	96.69
020 Va5-5b	80.95	80.21	85.37	83.65	87.72	86.71	94.22	90.18	76.87
026 Va5-14g	93.79	95.18	96.06	94.62	98.37	97.89	98.97	98.26	92.55
030 Va6-5d	95.67	97.11	97.95	97.88	99.18	98.98	99.59	99.15	95.44
034 Va6-17b	98.31	98.77	98.65	97.48	97.65	97.34	99.54	99.11	98.08
050 VAM1	97.56	96.94	98.26	92.47	98.85	98.48	99.58	98.72	95.43
051 VA-M2	99.96	99.96	99.98	99.94	99.99	99.99	100.00	99.99	99.91
052 VAM4	97.24	95.28	97.84	87.60	98.54	98.04	99.35	98.26	93.81
053 VA-M5	99.96	99.96	99.98	99.94	99.99	99.99	100.00	99.99	99.91
054 VAM6	98.37	97.97	98.72	95.74	99.27	99.08	99.74	99.21	96.66
055 VAM7	97.25	95.20	97.84	87.40	98.49	97.97	99.33	98.25	93.82
056 VA-M8	99.98	99.99	99.99	99.97	100.00	100.00	100.00	100.00	99.95
057 VAM9	98.19	97.70	98.57	95.31	99.18	98.96	99.70	99.13	96.35
058 VAM10	99.76	99.68	99.81	98.78	99.88	99.83	99.95	99.88	99.45
059 VA-M11	100.00	100.00	100.00	99.99	100.00	100.00	100.00	100.00	99.99
060 VAM12	99.86	99.86	99.89	99.60	99.94	99.92	99.98	99.95	99.70
061 VAM13	94.59	90.88	95.65	77.52	96.04	95.03	98.67	95.60	88.24
062 VA-M14	99.94	99.95	99.97	99.93	99.99	99.98	100.00	99.99	99.86
063 VAM15	96.79	96.02	97.42	92.00	98.04	97.66	99.47	97.98	93.56
070 VAM22	97.51	95.39	97.63	93.49	97.41	96.71	99.44	98.51	93.68
071 VAM23	99.96	99.95	99.97	99.97	99.99	99.99	100.00	100.00	99.89
072 VAM24	97.53	95.31	97.81	93.83	97.54	96.84	99.45	98.57	93.61
073 VAM25	97.54	95.23	97.82	93.75	97.48	96.75	99.45	98.57	93.62
092 VA5-8pre	95.40	95.84	96.58	93.64	97.90	97.55	98.92	98.02	93.82
101 AG03	91.86	95.83	92.38	89.06	95.20	94.76	97.74	96.20	94.46
104 Ang5901	75.02	88.04	79.32	86.87	94.68	94.39	93.93	92.87	83.64
105 MJV60B	99.99	99.99	100.00	99.99	100.00	100.00	100.00	100.00	99.99
106 BSP226C	99.96	99.98	99.99	99.95	99.99	99.98	99.99	99.99	99.96
107 JSR137B	99.90	99.97	99.97	99.93	99.98	99.97	99.99	99.97	99.91
108 JSR165A	99.39	99.75	99.62	99.43	98.40	98.36	99.68	99.20	99.59
109 JDR171D	99.30	99.72	99.67	99.64	99.76	99.71	99.87	99.78	99.43
110 CRIS44	98.16	98.78	98.75	99.03	99.42	99.35	99.48	99.48	97.81

Tabla 12. Cont.

Nombre 91	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$
115 CRIS 105	92.64	95.95	95.88	96.66	98.66	98.48	98.24	98.06	94.32
116 CRIS 109	95.52	97.21	97.78	97.69	99.18	99.05	98.93	98.83	96.13
117 CRIS 110	96.24	96.78	97.57	98.18	98.98	98.82	98.54	98.67	96.84
118 CRIS 111	96.29	96.68	97.63	98.41	99.00	98.87	98.65	98.74	96.65
119 CRIS 112	96.31	96.80	97.67	98.25	98.98	98.84	98.54	98.66	96.87
120 CRIS 116	98.69	99.33	99.31	98.74	99.70	99.63	99.57	99.48	98.90
121 CRIS 119	92.77	95.98	96.04	96.79	98.67	98.51	98.23	98.06	94.38
122 CRIS 130	95.59	97.23	97.87	97.78	99.18	99.06	98.93	98.82	96.17
123 CRIS 131	93.00	94.34	95.74	93.24	98.14	97.89	97.36	96.95	93.49
124 CRIS 135	98.63	99.53	99.36	99.45	99.82	99.78	99.74	99.70	99.06
125 CRIS 140	98.66	99.55	99.37	99.40	99.82	99.77	99.72	99.69	99.12
126 CRIS 135	98.65	99.54	99.35	99.37	99.82	99.77	99.72	99.69	99.11
127 CRIS 142	99.18	99.68	99.66	99.62	99.86	99.83	99.84	99.81	99.36
128 CRIS 143	99.19	99.69	99.66	99.58	99.86	99.82	99.82	99.81	99.40
129 CRIS 147	99.33	99.62	99.62	99.67	99.87	99.84	99.76	99.77	99.48
130 CRIS 148	95.99	97.31	97.71	98.04	99.03	98.91	99.01	98.89	96.08
131 CRIS 149	96.01	97.41	97.75	97.85	99.00	98.86	98.93	98.82	96.34
132 CRIS 153	95.94	97.39	97.65	97.76	99.00	98.84	98.93	98.83	96.30
143 AR 1	96.24	96.78	97.57	98.18	98.98	98.82	98.54	98.67	96.84
144 AR 2	96.29	96.68	97.63	98.41	99.00	98.87	98.65	98.74	96.65
145 AR 3	96.31	96.80	97.67	98.25	98.98	98.84	98.54	98.66	96.87

$\Delta P\%^{a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k}$ las letras a-m representa los modelos discriminantes 3.17, 3.18, 3.19, 3.24, 3.25, 3.26, 3.27, 3.2 respectivamente

Anexo 13. Valores de ΔP % para los nuevos compuestos sintetizados (Índice Lineal) identificados como promisorios anti-inflamatorios por el sistema multclasificador (70% de los modelos, $\Delta P \geq 30\%$ y considerando activos por encima del 80% de los modelos del sistema)

Nombre 92	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$
4	89.37	84.61	96.13	95.57	95.68	84.14	71.02	78.85	77.93	86.68	100.00
5	87.94	90.77	95.05	96.64	92.77	83.30	83.44	78.33	86.93	88.74	100.00
10	98.22	98.76	99.67	99.66	99.25	97.66	97.32	98.52	99.16	99.06	100.00
11	98.01	98.62	99.64	99.68	99.26	98.10	97.37	98.95	99.41	99.14	100.00
12	99.30	99.43	99.79	99.87	99.79	98.99	98.71	99.51	99.45	99.57	100.00
13	99.28	99.40	99.78	99.90	99.83	98.85	98.34	99.43	99.31	99.61	100.00
14	99.45	99.58	99.81	99.77	99.71	99.38	99.61	99.63	99.81	99.78	100.00
15	88.57	89.26	94.23	90.65	91.32	86.19	80.65	83.07	84.02	85.55	100.00
0033c	87.26	83.98	91.36	89.35	92.04	90.09	93.15	89.59	93.22	95.97	100.00
43	99.87	99.73	99.74	99.33	99.85	99.92	99.85	99.89	99.89	99.97	100.00
52	97.14	90.31	98.99	94.23	98.82	98.19	96.51	99.02	99.01	99.55	100.00
58	88.78	87.83	90.77	91.14	93.53	90.28	84.33	88.64	82.71	90.56	100.00
72	84.69	86.84	85.00	87.67	89.71	86.74	89.86	85.66	88.01	91.49	100.00
74	91.32	91.25	91.54	91.58	93.04	93.42	91.78	92.15	91.25	93.82	100.00
76	91.98	93.63	90.59	86.00	91.84	92.83	94.66	88.68	88.74	90.42	100.00
77	94.09	96.44	88.59	94.98	98.40	98.17	98.69	98.14	97.96	99.11	100.00
80	98.41	98.59	98.70	99.09	99.47	99.13	98.20	98.73	98.66	99.25	100.00
0080a	99.93	99.94	99.87	99.92	99.96	99.93	99.91	99.87	99.85	99.90	100.00
0081a	89.68	90.85	85.84	87.75	89.83	89.09	89.53	81.23	73.52	74.76	100.00
83	99.49	99.43	99.13	98.16	99.58	99.73	99.64	99.54	99.43	99.41	100.00
84	98.67	98.12	98.69	96.50	99.20	99.45	99.46	99.14	99.20	99.61	100.00
85	99.62	99.58	98.96	97.93	99.36	99.87	99.78	99.77	99.66	99.65	100.00
86	96.26	97.28	92.77	95.46	97.59	97.14	97.05	96.25	96.48	97.15	100.00
0086a	99.99	99.99	99.96	99.97	99.99	99.99	100.00	99.99	99.98	99.96	100.00
0086b	99.81	99.85	99.47	99.61	99.81	99.84	99.87	99.75	99.70	99.67	100.00
0086c	99.81	99.85	99.47	99.61	99.81	99.84	99.87	99.75	99.70	99.67	100.00
87	93.39	92.55	91.40	87.62	93.57	88.13	86.68	85.60	82.06	93.48	100.00
0087a	99.97	99.98	99.95	99.92	99.96	99.96	99.96	99.92	99.89	99.89	100.00
0087b	99.58	99.59	99.31	98.98	99.47	99.20	99.22	98.81	98.43	99.12	100.00
0087c	99.58	99.59	99.31	98.98	99.47	99.20	99.22	98.81	98.43	99.12	100.00
88	99.84	99.78	99.79	99.67	99.85	99.91	99.88	99.87	99.85	99.96	100.00
89	94.16	92.50	94.63	88.50	97.33	97.68	97.51	96.56	95.66	98.85	100.00
90	99.61	99.60	99.67	99.19	99.78	99.88	99.76	99.81	99.83	99.95	100.00
91	98.83	98.86	99.44	99.39	99.77	99.80	99.48	99.79	99.86	99.88	100.00

Tabla 13. Cont.

Nombre 92	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$
92	99.78	99.66	99.81	99.61	99.91	99.90	99.79	99.85	99.79	99.96	100.00
93	98.08	97.24	98.21	95.06	98.86	99.46	98.95	99.14	99.13	99.36	100.00
94	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
0097a	94.89	95.83	91.19	86.32	92.29	90.04	89.73	85.03	80.45	81.90	100.00
0100a	89.27	91.58	80.81	69.98	83.33	88.37	84.62	80.73	72.80	69.90	100.00
0100c	89.27	91.58	80.81	69.98	83.33	88.37	84.62	80.73	72.80	69.90	100.00
0101a	99.34	99.42	97.87	97.51	98.66	98.01	97.86	96.89	95.08	96.24	100.00
0102a	99.11	99.56	98.95	96.57	99.43	99.54	99.51	99.55	99.33	99.25	100.00
0102b	85.56	93.41	87.65	69.88	94.47	95.23	96.18	96.14	94.48	95.54	100.00
0102c	87.18	94.01	88.53	73.87	94.68	95.33	95.69	96.36	94.90	95.94	100.00
0103a	99.69	99.79	99.20	98.86	99.62	99.57	99.49	99.26	98.96	99.00	100.00
0103b	95.89	97.23	92.98	91.87	96.14	95.83	95.70	93.60	91.62	94.69	100.00
0103c	95.43	97.11	91.42	90.62	96.44	95.47	95.36	93.81	91.94	94.41	100.00
0106a	81.33	78.94	79.75	58.49	90.45	91.37	93.97	87.33	86.89	86.14	100.00
0109a	99.31	99.16	98.37	98.18	98.88	97.40	98.63	98.26	97.91	98.78	100.00
0109b	99.94	99.93	99.78	99.73	99.89	99.50	99.87	99.75	99.67	99.74	100.00
0109c	99.49	99.49	98.95	98.84	99.17	98.88	99.24	99.21	99.00	99.44	100.00
0109d	99.96	99.96	99.85	99.85	99.92	99.75	99.91	99.87	99.84	99.88	100.00
110	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
113	96.87	96.34	96.68	91.19	97.03	86.64	97.03	91.79	91.22	94.45	100.00
114	99.83	99.74	99.76	99.57	99.86	99.95	99.89	99.92	99.88	99.98	100.00
115	91.88	34.00	93.87	48.05	89.28	90.83	92.03	88.11	80.75	97.32	100.00
118	94.05	62.81	95.98	70.03	96.33	93.27	93.54	94.25	94.12	98.13	100.00
136	94.80	95.23	93.19	93.45	94.16	89.45	89.66	86.64	86.19	83.19	100.00
140	92.94	93.43	91.40	88.72	95.68	95.03	95.72	93.95	96.03	96.83	100.00
141	97.68	97.02	97.80	94.49	96.21	95.73	97.54	94.32	93.86	86.48	100.00
149	97.22	96.76	97.57	94.68	96.16	95.54	97.62	94.15	94.04	87.05	100.00
150	99.65	99.59	99.46	98.61	99.65	98.69	99.62	99.10	99.01	99.50	100.00
151	98.17	97.65	98.27	95.72	96.26	96.00	97.43	94.60	94.97	94.00	100.00
153	96.87	96.34	96.68	91.19	97.03	86.64	97.03	91.79	91.22	94.45	100.00
154	93.83	94.64	93.82	90.46	93.62	85.55	93.37	93.25	94.50	94.31	100.00
155	97.57	97.05	97.81	94.31	98.11	92.14	97.67	95.02	95.14	98.02	100.00
156	95.51	94.55	96.89	92.22	96.08	84.49	94.22	88.72	88.69	94.23	100.00
157	95.39	94.28	97.03	93.00	96.14	87.83	94.18	90.38	90.98	94.73	100.00
158	97.39	97.15	97.71	94.39	98.04	91.71	97.44	94.91	94.32	97.77	100.00

Anexo 14. Valores de ΔP % para los nuevos compuestos sintetizados (Índice Bilineal) identificados como promisorios anti-inflamatorios por el sistema multclasificador (70% de los modelos, $\Delta P \geq 30\%$ y considerando activos por encima del 80% de los modelos del sistema)

Nombre 92	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$
4	94.31	94.61	95.81	97.12	91.30	92.80	91.70	96.50	94.95
5	88.00	86.54	92.57	92.33	81.76	88.97	86.74	93.01	89.20
10	93.93	98.36	97.12	99.08	98.99	99.66	99.56	99.77	99.58
11	94.06	98.48	97.24	99.02	99.08	99.72	99.64	99.82	99.68
12	98.24	99.42	99.00	99.70	99.46	99.83	99.81	99.90	99.76
13	98.48	99.60	99.14	99.79	99.49	99.82	99.81	99.91	99.76
14	98.60	99.18	99.35	99.70	99.73	99.95	99.94	99.97	99.93
15	76.67	85.19	86.60	90.37	90.05	91.62	90.29	92.87	92.92
0033c	83.89	84.44	87.13	90.89	82.10	93.26	91.64	91.59	91.44
43	99.46	99.59	99.84	99.82	99.89	99.88	99.84	99.94	99.94
52	95.67	96.64	97.97	98.35	94.29	95.93	94.59	97.77	96.80
58	85.54	87.54	90.89	90.39	83.87	81.99	80.18	82.61	83.11
72	83.52	78.56	88.39	87.96	83.22	86.93	85.10	86.22	81.93
74	87.01	88.70	92.06	93.08	94.35	97.00	96.59	96.51	95.29
76	89.83	77.35	88.21	88.08	92.14	94.28	94.08	95.79	89.20
77	94.65	95.78	95.36	96.61	97.64	98.52	98.37	99.34	97.95
80	96.30	98.78	98.16	98.91	99.06	99.30	99.15	99.45	98.66
0080a	99.65	99.84	99.84	99.88	99.93	99.96	99.94	99.96	99.90
0081a	86.78	75.91	87.53	82.83	82.68	83.72	82.50	83.87	74.36
83	98.49	98.44	99.31	99.14	99.73	99.79	99.75	99.78	99.74
84	97.17	96.61	98.58	98.37	99.58	99.73	99.69	99.75	99.63
85	98.84	98.66	99.53	99.29	99.78	99.85	99.82	99.80	99.77
86	89.26	95.83	95.34	95.57	98.10	98.67	98.37	99.38	99.07
0086a	99.91	99.91	99.96	99.94	99.99	100.00	100.00	100.00	99.99
0086b	98.98	99.37	99.56	99.48	99.87	99.93	99.91	99.95	99.92
0086c	98.98	99.37	99.56	99.48	99.87	99.93	99.91	99.95	99.92
87	77.61	82.70	82.15	88.22	89.75	88.07	87.16	96.62	91.91
0087a	99.81	99.63	99.84	99.83	99.96	99.98	99.97	99.99	99.96
0087b	97.84	97.39	98.23	98.55	99.32	99.39	99.35	99.78	99.37
0087c	97.84	97.39	98.23	98.55	99.32	99.39	99.35	99.78	99.37
88	99.67	99.70	99.84	99.87	99.88	99.92	99.90	99.95	99.93
89	94.34	93.42	95.78	96.70	97.01	97.38	96.96	97.99	97.55
90	99.56	99.49	99.73	99.80	99.83	99.86	99.82	99.93	99.87
91	98.21	99.27	99.21	99.55	99.75	99.71	99.67	99.82	99.75

Tabla 14. Cont.

Nombre 92	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$
93	94.53	93.77	97.14	96.73	99.11	99.27	99.18	99.35	99.16
94	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
0097a	89.38	78.65	88.76	88.98	92.45	96.39	95.97	97.09	93.31
0100a	84.95	67.97	83.84	78.66	88.04	92.05	91.51	93.09	85.16
0100c	84.95	67.97	83.84	78.66	88.04	92.05	91.51	93.09	85.16
0101a	95.87	94.90	96.41	96.79	98.82	98.84	98.76	99.52	98.86
0102a	98.90	96.15	98.18	98.69	99.39	99.72	99.70	99.91	99.39
0102b	92.52	70.16	84.55	87.72	89.60	94.56	94.31	98.25	88.05
0102c	92.66	70.18	84.52	88.31	88.61	94.50	94.10	98.26	87.96
0103a	98.94	97.78	98.85	98.85	99.57	99.79	99.76	99.87	99.54
0103b	93.17	82.84	89.73	90.82	94.09	96.71	96.47	97.90	92.24
0103c	92.89	81.76	90.01	89.63	91.75	95.77	95.17	97.40	90.58
0106a	85.11	76.90	88.96	83.78	90.87	95.48	95.10	92.56	90.68
0109a	97.19	96.81	97.91	98.15	98.49	99.08	98.91	99.07	98.84
0109b	99.59	99.61	99.76	99.74	99.91	99.93	99.92	99.92	99.91
0109c	98.46	96.42	98.13	98.20	98.59	99.26	99.16	99.08	98.62
0109d	99.78	99.56	99.81	99.75	99.92	99.95	99.94	99.93	99.90
110	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
113	94.96	87.72	94.04	93.45	97.58	98.21	98.11	97.51	96.81
114	99.60	99.74	99.85	99.88	99.92	99.90	99.88	99.93	99.92
115	90.67	90.90	94.16	90.18	86.83	87.38	85.92	92.02	91.84
118	90.34	92.47	96.86	93.62	84.88	91.24	88.29	87.19	88.27
136	86.52	87.87	91.10	92.21	92.40	94.95	94.53	95.31	95.15
140	87.32	88.24	93.37	94.31	96.41	97.31	96.73	97.91	97.84
141	94.59	93.64	94.79	93.67	96.77	98.62	98.60	94.80	95.97
149	94.59	93.62	94.87	93.76	96.79	98.69	98.65	94.52	96.06
150	99.15	98.21	99.28	99.20	99.69	99.78	99.76	99.68	99.61
151	94.90	93.93	94.83	92.38	97.70	98.58	98.59	94.61	96.40
153	94.96	87.72	94.04	93.45	97.58	98.21	98.11	97.51	96.81
154	89.63	81.32	88.93	89.74	94.30	95.21	94.33	96.42	95.45
155	96.80	92.27	96.04	96.09	98.10	98.27	98.11	98.23	97.72
156	92.39	87.73	91.66	92.96	96.24	96.39	96.32	95.52	94.15
157	92.57	88.26	92.02	92.48	96.76	96.79	96.68	96.24	94.99
158	96.71	92.37	95.80	96.47	97.75	98.25	98.02	98.14	97.64

$\Delta P\%$ ^{a. b. c. d. e. f. g. h. i. j. k.} las letras a-m representa los modelos discriminantes 3.17, 3.18, 3.19, 3.24, 3.25, 3.26, 3.27, 3.2 respectivamente