

# Obtención de un modelo matemático para la predicción del sitio de acción de compuestos antihistamínicos

Obtaining a mathematical model for the prediction of the site of action of antihistamine compounds

Luis Alberto Torres Gómez<sup>1</sup> 

Lorena Moreno León<sup>1\*</sup> 

Melissa Gil Delgado<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Universidad de La Habana, Instituto de Farmacia y Alimentos. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia:  
[lorenamorenoleon95@gmail.com](mailto:lorenamorenoleon95@gmail.com)

## Artículo original

Recibido: 25/06/2024

Aceptado: 28/06/2024

### Cómo citar

Torres Gómez LA, Moreno León L, Gil Delgado Melissa. Análisis del proceso de perfeccionamiento para la extracción de quitina en caparazones de langosta. Obtención de un modelo matemático para la predicción del sitio de acción de compuestos antihistamínicos. *Revista de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias*. 2024;7(2):e9756



Acceso abierto



Licencia Creative Commons 4.0.  
No comercial

ISSN 2411-927X

## RESUMEN

**Introducción.** Los antihistamínicos son los medicamentos más empleados en el tratamiento de las enfermedades alérgicas. Actúan inhibiendo la histamina sobre los diferentes receptores  $H_1$ ,  $H_2$ ,  $H_3$  y  $H_4$  ubicados en los diferentes tejidos del organismo. Sin embargo, la clasificación experimental de estos compuestos según su sitio de acción es limitada por el elevado tiempo empleado, recursos y dinero invertidos. Los métodos QSAR optimizan el procedimiento en el descubrimiento de nuevos fármacos.

**Objetivo.** Obtener un modelo matemático que prediga la posible unión al sitio de acción de una serie de compuestos antihistamínicos para la identificación de nuevos candidatos terapéuticos.

**Métodos.** Se seleccionaron varios compuestos con propiedades antihistamínicas. Se calculó los momentos espectrales de la matriz de adyacencia entre aristas del grafo molecular con diferentes parámetros que caracterizan las moléculas de 39 antihistamínicos  $H_1$ , cuatro antihistamínicos  $H_2$  y cuatro antihistamínicos  $H_3$ , usando el *software* MODESLAB. Se calcularon 91 descriptores moleculares, los cuales fueron usados en una serie de entrenamiento dividida en tres grupos. Se realizó un análisis estadístico que permitió la obtención de una función que constituye combinaciones lineales de seis descriptores moleculares, los cuales codifican tanto información estérica como electrónica de las moléculas de cada grupo.

**Resultados.** La función obtenida presenta una Lambda de Wilks de (0,17) y una elevada correlación canónica, lo cual demuestra su poder discriminante, y permite emplear los descriptores incluidos en ella en futuros estudios de relación estructura-propiedad o estructura-actividad.

**Conclusiones.** Los resultados sugieren el empleo de este modelo con elevado valor predictivo en la determinación del sitio de acción de compuestos antihistamínicos.

**Palabras clave:** antihistamínicos; modelación; estructura-actividad; estructura-propiedad.

## **ABSTRACT**

**Introduction.** Antihistamines are the most used medications in the treatment of allergic diseases. They act by inhibiting histamine on the different H1, H2, H3 and H4 receptors located in the different tissues of the body. However, the experimental classification of these compounds according to their site of action is limited by the high time, resources and money invested. QSAR methods optimize the procedure in the discovery of new drugs.

**Objective.** Obtain a mathematical model that predicts the possible binding to the site of action of a series of antihistamine compounds for the identification of new therapeutic candidates.

**Methods.** Several compounds with antihistamine properties were selected. The spectral moments of the adjacency matrix between edges of the molecular graph were calculated with different parameters that characterize the molecules of 39 H1 antihistamines, four H2 antihistamines and four H3 antihistamines, using the MODESLAB software. 91 molecular descriptors were calculated, which were used in a training series divided into three groups. A statistical analysis was carried out that allowed obtaining a function that constitutes linear combinations of six molecular descriptors, which encode both steric and electronic information of the molecules of each group.

**Results.** The function obtained has a Wilks Lambda of (0.17) and a high canonical correlation, which demonstrates its discriminating power, and allows the descriptors included in it to be used in future studies of the structure-property or structure-activity relationship.

**Conclusions.** The results suggest the use of this model with high predictive value in determining the site of action of antihistamine compounds.

**Keywords:** antihistamines; modeling; structure-activity; structure-property

## Introducción

Los antihistamínicos son los medicamentos más empleados en el tratamiento de las enfermedades alérgicas. Se trata de un grupo de fármacos cuya característica común es la de inhibir los efectos de la histamina.

La histamina es una sustancia química presente en todos los tejidos del organismo, fabricada y almacenada en células especializadas llamadas mastocitos y en un tipo de glóbulos blancos de la sangre llamados basófilos. Interviene en numerosos procesos fisiológicos, desde las reacciones alérgicas a la secreción ácida del estómago, y a nivel del sistema nervioso central (SNC) determina en gran parte la sensación de hambre y los ritmos sueño-vigilia. Actúa a través de cuatro tipos distintos de receptores llamados  $H_1$ ,  $H_2$ ,  $H_3$ ,  $H_4$ .

Los antihistamínicos propiamente dichos son los inhibidores específicos de los receptores  $H_1$ , y el término *antihistamínico* se reserva, por consiguiente, para estos fármacos. También existen inhibidores de los receptores  $H_2$  (que inhiben la secreción ácida del estómago y se usan para

tratar las úlceras, gastritis y las enfermedades por reflujo), y se hallan en fase de desarrollo antihistamínicos  $H_3$  (para ciertos trastornos del sistema nervioso) y antihistamínicos  $H_4$  (para algunas enfermedades inflamatorias, incluyendo la dermatitis atópica).<sup>(1,2)</sup>

Los antihistamínicos se emplean, sobre todo, en el tratamiento sintomático de distintas enfermedades alérgicas, como rinitis y conjuntivitis alérgicas y no alérgicas; urticarias agudas y crónicas; control del picor y del rascado de diversas causas dermatológicas (ej. picaduras, dermatitis) y no dermatológicas (ej. prurito metabólico); tratamiento sintomático de infecciones respiratorias catarrales y de la tos inespecífica; mareo del movimiento (cinetosis), náuseas y vértigos, y para el tratamiento menor del insomnio y de la anorexia (falta de apetito). Los antihistamínicos disponibles por vía parenteral (intramuscular o intravenosa) se usan como complemento de la adrenalina y los corticoides en el tratamiento urgente de la anafilaxia, o choque alérgico generalizado.<sup>(3)</sup>

La química medicinal tiene como objetivos el descubrimiento, desarrollo, identificación e interpretación del modo de acción de los compuestos biológicamente activos a nivel molecular. En la actualidad abarca desde la comprensión de reacciones metabólicas, intentando realizar estudios retrometabólicos para el diseño de profármacos, bioprecursores de metabolitos activos como fármacos, hasta el análisis de la relación cuantitativa estructura-actividad (QSAR por sus siglas en inglés).<sup>(4)</sup>

Mediante el empleo de los métodos QSAR se intenta cuantificar el vínculo entre uno o varios aspectos de la estructura química y la actividad o propiedad impartida por dicha estructura, con el objetivo de revelar el potencial activo de las moléculas nuevas o carentes de esta información.<sup>(5,6)</sup> Este constituye un intento de eliminar el elemento suerte

en el diseño de drogas para establecer una relación matemática en forma de una ecuación entre la medida de la actividad biológica y descriptores moleculares (electrónicos, estéricos, topológicos); esto hace posible medir o calcular los valores de estos descriptores para un grupo de compuestos y relacionarlos con la actividad.<sup>(7)</sup> Estos modelos permiten estimar computacionalmente las propiedades físico-químicas, biológicas o toxicológicas de compuestos cuya actividad desconocemos, sin necesidad de realizar experimentación en el laboratorio, a partir de datos de otros compuestos cuyos valores para dichas propiedades son conocidos.<sup>(8)</sup>

En el Instituto de Farmacia y Alimentos de la Universidad de la Habana el grupo de Modelación Molecular ha logrado aproximaciones al diseño racional de fármacos con el uso de métodos basados en la teoría de grafos moleculares, según aproximaciones muy eficientes de la estructura molecular. Estas han sido implementadas en varios paquetes computacionales, entre los que se destacan la Herramienta de Diseño Molecular (MODEST; del inglés, Molecular Design Tool) y el Diseño Molecular Sub-Estructural Topológico (ToSS-MoDE; del inglés, Topological Sub-Structural Molecular Design) este último representa una alternativa al diseño racional de fármacos, pues se basa en el cálculo de los momentos espectrales de la matriz de adyacencia entre los enlaces.

En cuanto a los antihistamínicos existen investigaciones en los que se emplea QSAR, y el análisis discriminante como método estadístico para predecir a partir del estudio cromatográfico su selectividad sobre sus diferentes receptores.<sup>(9)</sup> Otras evalúan determinantes estructurales responsables de la unión cinética de los antihistamínicos con sus receptores por QSAR.<sup>(10)</sup> Sin embargo, son pocos los estudios relacionados con la aplicación de estas técnicas en el diseño y predicción

de la actividad antihistamínica, por lo que se hace necesario el desarrollo de modelos con este fin.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, el estudio se propuso obtener un modelo matemático que prediga la posible unión al sitio de acción de una serie de compuestos antihistamínicos para la identificación de nuevos candidatos terapéuticos.

## Métodos

### Construcción de la serie de entrenamiento

Se construyó una serie de entrenamiento con diversos compuestos orgánicos, la cual fue dividida en dos componentes fundamentales: los compuestos activos que son un conjunto de estructuras químicas con una actividad farmacológica y en segundo lugar los compuestos inactivos, estructuras con actividades farmacológicas diversas pero diferentes a la de los activos.<sup>(11)</sup> Se obtuvo un conjunto de compuestos activos que se utilizaron para la predicción de su acción en los diferentes receptores antihistamínicos.

Se seleccionó la serie de entrenamiento de compuestos activos, la cual fue dividida en tres componentes: H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub> de acuerdo al sitio de acción de cada fármaco. Se utilizó el *software* ACDLABS\_v.10\_0, se representaron las estructuras moleculares de los compuestos incluidos en la serie, las cuales fueron salvadas como SMILES, códigos de representación abreviados que pueden ser importados por otros *softwares*.

### Cálculo de los descriptores moleculares

El cálculo de los descriptores moleculares se realizó con la ayuda del programa computacional MODESLAB, a partir de importar los SMILES

generados por ACDLABS\_v.10\_0. La ponderación de los grafos moleculares: distancia de enlace (Std), momento dipolo (Dip), hidrofobicidad (Hyd), polarizabilidad (Pol), radio atómico de Van der Waals (Van) y peso atómico (Ato) permitió obtener una matriz con momentos espectrales desde  $\mu_0$  hasta  $\mu_{15}$  por grafo. Procediéndose de forma similar con una serie posterior externa, generándose así 91 variables independientes y una variable dependiente a las cuales se les asignó valores de 1, 2 y 3 para los compuestos que actúan en los receptores  $H_1$ ,  $H_2$  y  $H_3$ , respectivamente. Se debe destacar que se calcularon descriptores moleculares totales, es decir no se incluyeron los de carácter local.

Luego se conformó una base de datos utilizando Microsoft Office Excel, gracias a que el *software* MODESLAB permite generar ficheros txt. compatibles con este tabulador electrónico.

### **Modelación matemática de clasificación**

El *software* estadístico Statistical versión 8 se utilizó para buscar el modelo de clasificación, para lo cual se empleó el análisis discriminante lineal. Esta técnica permitió seleccionar entre los momentos espectrales incluidos en la matriz de datos, aquellos que permiten clasificar los compuestos de acuerdo a su actividad en los grupos establecidos previamente y conocer la contribución de cada uno de ellos a la función discriminante. En la estrategia de inclusión por pasos las variables independientes se fueron incorporando paso a paso a la función discriminante tras evaluar su grado de contribución individual a la diferenciación entre los grupos. Cada vez que se incorporaba una nueva variable al modelo, las variables previamente seleccionadas eran evaluadas nuevamente para determinar si cumplían o no el criterio de

salida. Si alguna variable de las ya seleccionadas cumplía el criterio de salida era expulsada del modelo.

## **Validación de los modelos de predicción**

La comprobación de la fortaleza de los modelos y la demostración de su poder predictivo se realizó mediante una validación interna llevando a cabo una estrategia de validación cruzada (VC).

También se realizó una validación externa la cual se llevó a cabo con una serie de prueba que incluyó 24 compuestos antihistamínicos activos, la serie externa se dividió en tres subseries una con 20 compuestos que actúan en el receptor  $H_1$ , dos compuestos que ejercen su acción en el receptor  $H_2$  y otra con dos compuestos que presentan actividad en el receptor  $H_3$ , de forma similar a como se estructuró la serie de entrenamiento.

Los *softwares* utilizados fueron corridos sobre una computadora personal Asus con un procesador AMD A12-9720P RADEON R7, 12 COMPUTE CORES 4C+8G 2.70 GHz y una RAM de 12,0 GB.

## **Resultados**

Después de una amplia revisión bibliográfica se recopiló la estructura de 47 sustancias con propiedades antihistamínicas, empleando el *software* ACD Labs (Advanced Chemistry Development Laboratory) y salvadas como sus correspondientes *SMILES* (*Simplified Molecular Input Line Entry Specification*). Estas fueron clasificadas entre tres grupos que representan diferentes sitios de acción.

Mediante el *software* MODESLAB se representaron las moléculas y se seleccionaron los parámetros atómicos o de enlace que se emplearon para el cálculo de los descriptores moleculares.

Se obtuvieron los modelos matemáticos a partir del procesamiento estadísticos de los datos mediante el *software* Statistical 8.5 siguiendo la técnica de análisis discriminante lineal. Se analizaron la base de datos referida de 47 compuestos y 91 variables independientes (descriptores moleculares) y una variable nominal dependiente.

La selección de los modelos se realizó con base en su calidad estadística, los estadígrafos de comparación multivariada tenidos en cuenta para este fin se muestran en la tabla 1.

**Tabla 1** - Estadígrafos de las ecuaciones canónicas discriminantes

No.	Eigen- value	Canonicl-R	Wilks'-Lambda	Chi-Sqr.	df	p-level
1	3,1880	0,8725	0,1791	71,3813	12	0,0000
2	0,3335	0,5001	0,7499	11,9437	5	0,0356

Uno de los resultados sobresalientes en el procesamiento estadístico fue la reducción de 91 a solo 6 variables en el modelo, todas significativas, pues es una data pequeña.

En la tabla 2 se muestran las dos ecuaciones canónicas obtenidas mediante el análisis discriminante. Se muestran en orden jerárquico, por lo tanto, la primera es la de mayor poder discriminante.

**Tabla 2** - Ecuaciones canónicas obtenidas a través del análisis discriminante

Variable	Ecuación 1	Ecuación 2
" $\mu_0$ "	-2,3079	2,7144
" $\mu$ STD1	12,6717	-11,2687
" $\mu$ STD2	-11,3422	11,6716
" $\mu$ Dip1	-0,2863	-2,5038
$\mu$ Hyd1	0,9080	-0,5432
" $\mu$ Van1	1,0156	-0,3282

La tabla 3 muestra la función de clasificación atendiendo a los diferentes grupos de antihistamínicos analizados. Se puede apreciar en las variables incluidas que en los modelos se codifica información tanto estérica como electrónica de la molécula, hecho este, que avala la utilidad de los modelos obtenidos.

**Tabla 3** - Función de clasificación

Variable	G_1:1 - $p = 0,82979$	G_2:2 - $p = 0,08511$	G_3:3 - $p = 0,08511$
Intercept	-1,5838	1,2190	-1,2148
" $\mu_0$ "	0,0567	-0,0763	0,0281
" $\mu$ STD1	-0,0003	0,0005	-0,0002
" $\mu$ STD2	0,0073	-0,0082	0,0065
" $\mu$ Dip1	-0,0003	0,0043	0,0011
$\mu$ Hyd1	0,058	-0,043	0,0047
" $\mu$ Van1	-24,6377	19,4645	16,3634

G\_1:ATH1, G\_2:ATH2, G\_3:ATH3.

Todo modelo matemático obtenido con el fin de ser empleado en los estudios relación-estructura-propiedad o estructura-actividad, debe tener una alta capacidad predictiva. En el presente estudio se hizo una valoración de la efectividad del proceso de clasificación y se analizaron

los resultados de la matriz de clasificación que se muestran en la tabla 4, donde se ha considerado que la probabilidad previa sea proporcional al tamaño de cada grupo.

**Tabla 4** - Matriz de clasificación, filas clasificación observada, columnas clasificación predicha

Grupo	Percent - Correct	G_1:1 - p=,82979	G_2:2 - p=,08511	G_3:3 - p=,08511
G_1:1	100,00	39	0	0
G_2:2	100,00	0	4	0
G_3:3	100,00	0	0	4
Total	100,00	39	4	4

## Discusión

En la tabla 1 se tuvo en cuenta, en primer lugar, la lambda ( $\lambda$ ) de Wilks. De un conjunto elevado de modelos obtenidos se seleccionaron solo aquellos cuyo valor de  $\lambda$  es el más pequeño posible, ya que permite evaluar la hipótesis de que dos o más grupos provienen de poblaciones con medias significativamente diferentes para un conjunto de variable. Debido a que valores pequeños de ( $\lambda$ ) indican diferencias entre las medias de grupos, este se considera uno de los mejores criterios de comparación multivariada. Evalúa la significación estadística de la capacidad de discriminación del modelo, puede tomar valores entre 0 (discriminación perfecta) y 1 (no discrimina).

La  $D^2$  de Mahalanobis indicó la separación de los respectivos grupos y pudo ser tomado en cuenta mejor que F para un análisis de separación ideal de grupos. Se reportaron valores mayores de 1 para este índice estadístico.

El coeficiente de Fischer (F) tiene que ver directamente con la varianza que logra explicar el modelo matemático por la introducción de un

determinado número de variables. Cuanto más alto es el porcentaje de varianza explicada por el modelo, mayor será el valor de F.

El valor de  $\lambda$  estuvo cercano a 0 (0,17), lo que garantizó que los grupos provinieran de poblaciones con medias significativamente diferentes; tuvo asociado un nivel crítico ( $p < 0,05$ ) de su valor transformado ( $\chi^2$  al cuadrado), por lo que podemos reafirmar que esta función diferenció eficientemente a los grupos en cuestión, dado que se rechazó la hipótesis nula de que sus medias multivariantes (centroides) eran iguales, el valor  $D^2$  es lo suficientemente grande para asumir que la distancia entre los centroides de los grupos activos e inactivos permite una buena discriminación, lo cual es corroborado por el alto valor del coeficiente de Fischer y la función que aparece presenta una correlación canónica (medida del poder discriminante de las variables independientes) muy elevada.

Los estadígrafos indicaron que las variables escogidas explican en un alto porcentaje la discriminación entre los grupos. Por tanto, podemos decir que el modelo escogido, es de buena calidad estadística. Para grupos idealmente separados entre sí, la  $D^2$  como estimador encastado de la F de Fisher, debe ser mayor o igual a esta para demostrar significación estadística en la prueba de hipótesis.

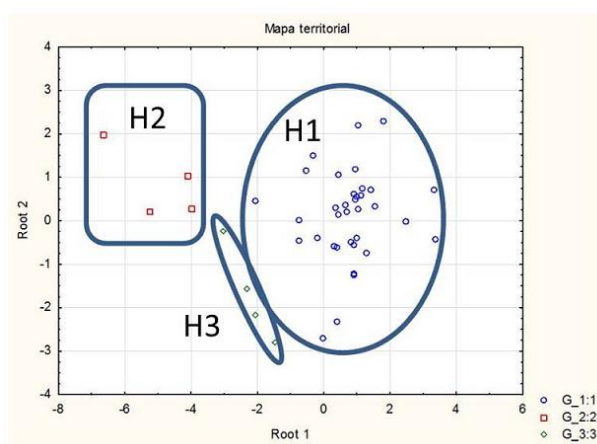
En la tabla 2 se aprecia la contribución de los diferentes descriptores a la propiedad donde destaca la contribución positiva de la distancia de enlace y la hidrofobicidad, aspectos estrechamente relacionados con la lipofilia de la molécula y en correspondencia con el comportamiento experimental. Mientras que, el dipolo de enlace contribuye negativamente, lo cual concuerda con lo expresado anteriormente.

En la tabla 3 se muestra la contribución de las diferentes variables incluidas en el modelo para la clasificación de los compuestos en cada

uno de los grupos seleccionados, resultando significativo que no todas contribuyen de igual forma en cada uno de los grupos. Por tanto, demuestra que las especificaciones estructurales son diferentes en cada sitio de acción ya que para unos contribuye positivamente las variables que codifican información relacionada con la lipofilia mientras que en otros la mayor contribución está relacionada con la polaridad.

Teniendo en cuenta los resultados mostrados en la tabla 4, todos los casos en el análisis resultaron ponderados. Es de destacar que todos fueron bien clasificados denotando un alto poder discriminante y de caracterización estructural que poseen los descriptores seleccionados.

La figura 1 permite una mejor comprensión de lo planteado anteriormente. Se muestra el mapa territorial basado en el gráfico de la función uno vs. la dos. Se puede apreciar la agrupación de los compuestos según el grupo al que pertenecen, considerando el grupo de mayor representatividad los antihistamínicos H<sub>1</sub>. Se corroboró el criterio estadístico de separación entre los grupos, atendiendo a los estadígrafos de distancia de Mahalanobis y la Lambda de Wilks, parámetro con valores bajo, lo que implicó una correcta separación entre los grupos.



**Fig. 1** - Mapa territorial según grupo de clasificación.

Como se trabajó con una data pequeña, el criterio de validación estadística que se empleó fue la validación cruzada dejando uno fuera que lleva a menor perturbación de la data. Es significativo que en este caso también resultaron bien clasificados el 100 % de los compuestos en cada grupo.

También resulta significativo el hecho de que en los modelos se incluyeron descriptores moleculares calculados a partir de criterios de ponderación diferentes, como fueron distancia de enlace, dipolo de enlace, hidrofobicidad, radio de Van der Waals. Además de incluir el descriptor que ofrece el dato del número de átomos en la molécula, si analizamos los coeficientes de dichos descriptores en los modelos podemos apreciar que algunos contribuyeron de forma positiva y en otros negativamente, aunque no en la misma magnitud.

Tanto en las funciones canónicas discriminantes como en las de clasificación se apreció un comportamiento diferente en la contribución de los descriptores moleculares.

Es de destacar en primer lugar la contribución positiva del número de átomos representado a través de la variable " $\mu_0$ " lo cual se traduce en que un incremento del mismo favorece la contribución a manifestar propiedades como antihistamínicos  $H_2$  o  $H_3$ , o proporcionalmente disminuir sus posibilidades como  $H_1$ . Desde el punto de vista químico se puede interpretar que mientras más átomos tenga una molécula o puede incrementarse la lipofilia si es que dicho aumento es a expensas de carbonos saturados o átomos con baja capacidad de formación de enlaces de hidrógenos puede favorecerse un potencial fármaco con propiedades antihistamínicas sobre receptores  $H_1$ .

Un caso particularmente interesante lo encontramos en la contribución de la variable  $\mu_{Dip2}$  la cual contempla la contribución del dipolo de enlace en este caso positivo para los ATH2 y ATH3 aspecto lógico desde el punto de vista estructural puesto que un aumento de la polaridad forma interacciones hidrofóbicas con lípidos, por lo que, tendrían baja capacidad para atravesar membranas. Por lo tanto, la lipofilia condiciona esta baja polaridad.

Desde el punto de vista estructural también se puede ofrecer una explicación acorde con el comportamiento predictivo. En primer lugar, aunque dentro de los antihistamínicos del grupo denominado  $H_1$  existe variabilidad estructural y pueden ser clasificados de primera y segunda generación, existe una regularidad y es la lipofilia de la molécula. Atendiendo a la función de clasificación pudimos constatar la presencia de descriptores relacionados con este aspecto, como son la hidrofobicidad, el número de átomos y la distancia de enlace, con prevalencia de contribución positiva, en tanto para el grupo de los  $H_2$ , por ejemplo, los mismos parámetros tienen contribución preferente negativa.<sup>(12)</sup> La tabla 5 ilustra estructuras químicas de representación de cada grupo  $H_1$ ,  $H_2$  y  $H_3$  respectivamente, que avalan el comportamiento y la descripción ofrecida.

**Tabla 5** - Estructuras químicas de representación de cada grupo H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> y H<sub>3</sub>

Estructura molecular	Nombre químico	Representación
	1-(diphenylmethyl)-4-methylpiperazine	ATH1.
	<b>1- [4- (3H-imidazol-4-yl)butyl]-3-methylthiourea</b>	ATH2
	3-(1 <i>H</i> -imidazol-5-yl) propyl <i>N</i> -(4-chlorobenzyl) imidothiocarbamate	ATH3

Se puede apreciar la mayor prevalencia de estructura hidrocarbonada en las moléculas de los ATH1, mientras que para los ATH2 como para los ATH3 hay un incremento de los heteroátomos en la molécula, modificando las características lipófilas de las mismas. En los ATH3, a diferencia de los ATH2 se incrementan el número de átomo. También en consecuencia con las variables incluidas en el modelo, la presencia de átomos de azufre en estos últimos justificó de manera particular la contribución positiva para el descriptor calculado a partir de la ponderación con el radio de Van der Waals que permite que se acerque el fármaco a la diana a una distancia efectiva para establecer la interacción atractiva.

De manera general después de la obtención del modelo y del análisis del mismo se estableció que las variables que determinan el sitio de acción de compuestos antihistamínicos son hidrofobicidad, el número de átomos y la distancia de enlace. Mientras que la hidrosolubilidad, la polarizabilidad y el momento dipolo contribuyen negativamente a la misma. El radio atómico de Van der Waals también influye sobre la actividad antihistamínica ya que si el mismo es muy elevado se dificulta la unión al receptor. Estos parámetros tienen estrecha relación con los procesos que caracterizan la cinética de un fármaco en el organismo, así como con la capacidad de dichas moléculas de atravesar las diferentes barreras biológicas tales como la barrera hematoencefálica.<sup>(13)</sup> Estos parámetros ponderados le confieren balance entre la liposolubilidad y la afinidad a su receptor, garantizando su actividad farmacológica, en la cual es importante valorar los posibles efectos a nivel del SNC.<sup>(14)</sup> Estos aspectos se deben tener en cuenta en nuestros modelos para clasificar los antihistamínicos según el receptor al que se unan ya que, por ejemplo, algunos  $H_1$  tienden a ser más liposolubles que los  $H_2$ , por sus efectos centrales como antieméticos.

Son pocos los estudios que han tratado de relacionar las propiedades generales de los antihistamínicos con su clasificación en  $H_1$ ,  $H_2$ ,  $H_3$  y  $H_4$  tal es el caso del realizado en el año 2006 por Brzezinska E y Koska G empleando técnicas cromatográficas y análisis discriminante. <sup>(9)</sup>

Por lo antes referido el modelo obtenido en el presente estudio tiene un alto valor predictivo de los compuestos antihistamínicos según su sitio de acción que permitirá en un futuro su utilización en la predicción de nuevos candidatos terapéuticos.

## Conclusiones

Se confeccionó una serie de entrenamiento constituida por 47 sustancias con propiedades antihistamínicas, estas fueron clasificadas entre tres grupos que representaron diferentes sitios de acción que estos pueden presentar según su comportamiento químico. Se realizó una reducción de variables de los 91 descriptores moleculares a solo seis variables en el modelo, todas significativas, ponderados con diferentes parámetros que caracterizan a los átomos y las moléculas para obtener un modelo de clasificación. Se obtuvo un modelo óptimo de predicción del sitio de acción de compuestos antihistamínicos con un porcentaje de ajuste a los datos experimentales del 100 %. Se realizó la validación cruzada del modelo obtenido que llevó a menor perturbación de la data. Es significativo que en este caso también resultan bien clasificado el 100 % de los compuestos en cada grupo pues se trabajó con una data pequeña.

## Referencias bibliográficas

1. Eiwegger T, Simons F.E.R., y Akdis CA. Histamine and antihistamines. Elsevier. 2019.
2. Agache I, Alonso E, Zubeldia JM, Baeza ML, Chivato T, Jáuregui I, *et al*. El libro de las enfermedades alérgicas. 2.<sup>a</sup> ed. Bilbao: Fundación BBVA; 2021.
3. Guillén-Aguinaga S, Jáuregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, Guillén-Grima F, Ferrer M. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatol*. 2016; 175(6):1153-65. DOI: [10.1111/bjd.14768](https://doi.org/10.1111/bjd.14768)
4. Galbis J. Panorama actual de la química farmacéutica. 2nd ed. Sevilla España: Secretariado de Publicaciones; 2004.

5. Hansch C, Sammes PG, Taylor JB. *Comprehensive Medicinal Chemistry: The Rational Design, Mechanistic Study & Therapeutic Applications of Chemical Compounds*. 4th ed. Press P, editor. Oxford: Universidad de Michigan; 1990.
6. Muhammad U, Uzairu A, Arthur DE. Review on: Quantitative Structure Activity Relationship (QSAR) modelling. *Journal Analytical & Pharmaceutical Research*. 2018;7(2), p. 240-2.
7. Gareth T. *Fundamentals of Medicinal Chemistry*. UK: John Wiley & Sons; 2004.
8. Gozalbes R, de Julián-Ortiz JV. Applications of Chemoinformatics in predictive toxicology for regulatory purposes, especially in the context of the EU REACH legislation. *International Journal of Quantitative Structure-Property Relationships (IJQSPR)*. 2018;3(1):1-24.
9. Brzezinska E, Koska G. A structure-activity relationship study of compounds with antihistamine activity. *Wiley Inter Science*. 2006;13(2).
10. Akimato H, Uesawa Y, Hishinuma S. Molecular Determinants of the Kinetic Binding Properties of Antihistamines at the Histamine H1 receptors. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22(2400):2-9.
11. Gil M. Modelación de la actividad antihistamínica empleando métodos QSAR [tesis de Diploma]. [La Habana]: Instituto de Farmacia y Alimentos, Departamento de Farmacia; 2021.
12. Al-Saffar A, Nogueira da Costa A, Delaunois A, Leishman DJ, Marks L, Rosseels ML, Valentin JP. Gastrointestinal Safety Pharmacology in Drug Discovery and Development. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;229:291-321. DOI: [10.1007/978-3-662-46943-9\\_12](https://doi.org/10.1007/978-3-662-46943-9_12). PMID: 26091645.
13. Chassany O, Michaux A, Bergmann JF. Drug-induced diarrhoea. *Drug Saf*. 2000 Jan;22(1):53-72. DOI: [10.2165/00002018-200022010-00005](https://doi.org/10.2165/00002018-200022010-00005). PMID: 10647976.

14. de Las Vecillas Sánchez L, Alenazy LA, Garcia-Neuer M, Castells MC. Drug Hypersensitivity and Desensitizations: Mechanisms and New Approaches. Int J Mol Sci. 2017;18(6):1316. DOI: 10.3390/ijms18061316 PMID: 28632196; PMCID: PMC5486137.

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### **Contribuciones de los autores**

*Conceptualización:* Lorena Moreno León; Luis Alberto Torres Gómez.

*Curación de datos:* Lorena Moreno León; Luis Alberto Torres Gómez; Melissa Gil Delgado.

*Análisis formal:* Lorena Moreno León; Luis Alberto Torres Gómez; Melissa Gil Delgado.

*Metodología:* Lorena Moreno León; Melissa Gil Delgado.

*Administración del proyecto:* Lorena Moreno León; Luis Alberto Torres Gómez; Melissa Gil Delgado.

*Recursos:* Luis Alberto Torres Gómez.

*Software:* Lorena Moreno León; Luis Alberto Torres Gómez; Melissa Gil Delgado.

*Supervisión:* Lorena Moreno León; Luis Alberto Torres Gómez.

*Validación:* Lorena Moreno León; Luis Alberto Torres Gómez.

*Visualización:* Lorena Moreno León; Luis Alberto Torres Gómez.

*Redacción- borrador original:* Lorena Moreno León; Luis Alberto Torres Gómez.

*Redacción- revisión-edición:* Lorena Moreno León; Luis Alberto Torres Gómez.