



# T6.- INTERACCION FARMACO-RECEPTOR: LA CURVA DOSIS-RESPUESTA

## 1. DEFINICIONES:

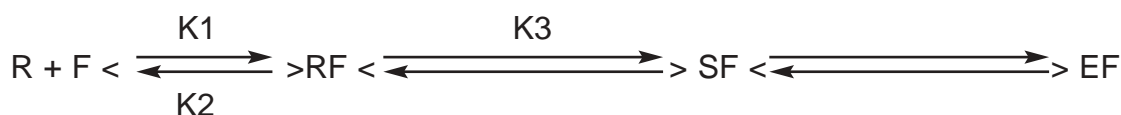
- 1.1. **Fármaco:** es toda molécula química capaz de producir efectos en un sistema biológico.
- 1.2. **Receptor:** es una macromolécula situada en el organismo con la que el fármaco interacciona específicamente para producir su efecto biológico característico.
- 1.3. **Afinidad:** es la capacidad que posee un fármaco para unirse al receptor específico y formar el complejo fármaco-receptor.
- 1.4. **Actividad intrínseca:** es la capacidad de un fármaco una vez unido al receptor, de activarlo y así producir su efecto.
- 1.5. **Fármacos agonistas** son aquellos que tienen gran actividad intrínseca y gran afinidad.
- 1.6. **Fármacos antagonistas:** Están dotados de afinidad pero carecen de actividad intrínseca.
- 1.7. **Fármacos agonistas parciales o de acción dual:** Están dotados de afinidad pero su actividad intrínseca es pequeña. Se comportan como agonistas o antagonistas, dependiendo de las situaciones.

## 2. CURVAS DOSIS-EFECTO:

- 2.1. Es la representación gráfica que expresa la relación entre la dosis administrada y la respuesta obtenida. La representación puede ser lineal o semilogarítmica.
- 2.2. Descripción de la curva dosis-respuesta: potencia, pendiente, efecto máximo.

## 3. CINÉTICA DE LA INTERACCIÓN FÁRMACO-RECEPTOR:

- 3.1. **Teoría de Clark o de la ocupación de receptores:** Se fundamenta en los siguientes postulados: a) La unión fármaco-receptor (FR) es reversible; 2 El efecto de un fármaco es proporcional al número de receptores ocupados; y 3) El efecto máximo se alcanza cuando todos los receptores están ocupados.  
En la actualidad se ha comprobado que esta teoría no se ajusta a la realidad. Sin embargo, en determinadas condiciones experimentales, estos postulados son válidos y permiten extraer mediciones cuantitativas de la interacción fármaco-receptor.
- 3.2. **Teoría cinética de Paton:** La magnitud del efecto depende de la velocidad de unión del fármaco con el receptor, de forma que una misma molécula de fármaco que se disocia de su receptor puede interactuar de nuevo con él.
- 3.3. Por analogía con lo que sucede en las reacciones enzimáticas se acepta que la interacción fármaco-receptor tiene lugar de acuerdo con la ley de acción de masas de la forma siguiente:



R=Receptor; F=Fármaco; RF=Complejo fármaco receptor; SF=Estímulo inducido por la interacción RF; K1, K2, K3=Constantes de la reacción; EF=Efecto.

En una situación equilibrio, las velocidades de formación y disociación son iguales. Asumiendo los postulados de la Teoría de Clark y tras una serie de ecuaciones matemáticas se concluye que la obtención de la mitad del efecto máximo representa la ocupación del 50% de los receptores. Ello permite definir la Constante de Disociación de un fármaco (KD), como la concentración de este fármaco capaz de producir el 50% de la respuesta máxima. A su vez, la afinidad del fármaco se define como la inversa de la KD. La expresión logarítmica de la KD se conoce como  $pD_2$ .

## 4. ANTAGONISMOS

Los fármacos antagonistas disminuyen o inhiben, dependiendo de la dosis, el efecto de los agonistas. Los antagonismos pueden ser de tres tipos:

### 4.1. Antagonismo farmacológico.

**4.1.1. Competitivo:** La molécula del agonista y antagonista compiten por el mismo lugar dentro del receptor.

**4.1.1.1.** En presencia de estos antagonistas, la curva dosis-efecto del agonista se desplaza hacia la derecha, sin que se produzcan cambios en la pendiente o en el efecto máximo, que puede ser alcanzado aumentando suficientemente la dosis de agonista.

**4.1.1.2.**  $pA_2$ , concepto útil para el estudio de los antagonismos competitivos, se define como la concentración de antagonista que hace necesario multiplicar por dos la dosis de agonista, para obtener un efecto similar al que se obtendría por éste en ausencia del antagonista. Este término sirve para medir la afinidad de un antagonista por un receptor, y se utiliza como base para la clasificación de receptores.

**4.1.2. No competitivo:** El fármaco antagonista no actúa en el mismo lugar que el agonista, sino en una zona relacionada con él y necesaria para que el agonista pueda ejercer su efecto. Esta acción antagonista no puede revertirse incrementando la dosis de agonista, puesto que ambas moléculas no compiten. Así, en presencia de un antagonista no competitivo se produce una disminución de la pendiente y del efecto máximo en la curva dosis respuesta al agonista.

**4.2. Antagonismo fisiológico:** Aparece con fármacos que tienen acciones opuestas y actúan a través de receptores distintos.

**4.3. Antagonismo químico:** Aparece cuando dos sustancias presentes en una solución reaccionan entre sí, lo que conduce a la inactivación del fármaco activo.

## 5. SINERGISMOS

Cuando el efecto de dos fármacos al usarlos conjuntamente es igual o superior a la suma de sus efectos individuales, se dice que ambos actúan sinérgicamente.

**5.1.** Sinergismo de sumación.

**5.2.** Sinergismo de potenciación.

## **6. IDENTIFICACIÓN DE RECEPTORES**

**6.1. Criterios farmacológicos:** Uso de agonistas y antagonistas.

**6.2. Criterios bioquímicos y moleculares:**

- 6.2.1.** Identificación molecular de receptores con fármacos agonistas o antagonistas marcados radioactivamente (radioligandos) y dotados de gran afinidad y selectividad para cada tipo de receptor.
- 6.2.2.** Desarrollo de anticuerpos monoclonales dirigidos frente a receptores.
- 6.2.3.** Técnicas de recombinación de DNA: Una vez aislada y purificada una proteína receptora se puede analizar la secuencia de aminoácidos de una pequeña zona. Esa secuencia de aminoácidos permite deducir la correspondiente secuencia de bases del mRNA. Con esta secuencia de base se sintetiza una sonda de oligonucleótidos para obtener la secuencia total de DNA de ese receptor por métodos de clonación.

## **7. DESENSIBILIZACIÓN Y TAQUIFILAXIA**

Se habla de desensibilización o taquifilaxia cuando el efecto de un fármaco disminuye gradualmente si se administra continua o repetidamente en un periodo de minutos u horas. Si el fenómeno aparece en días o semanas, se conoce como tolerancia.