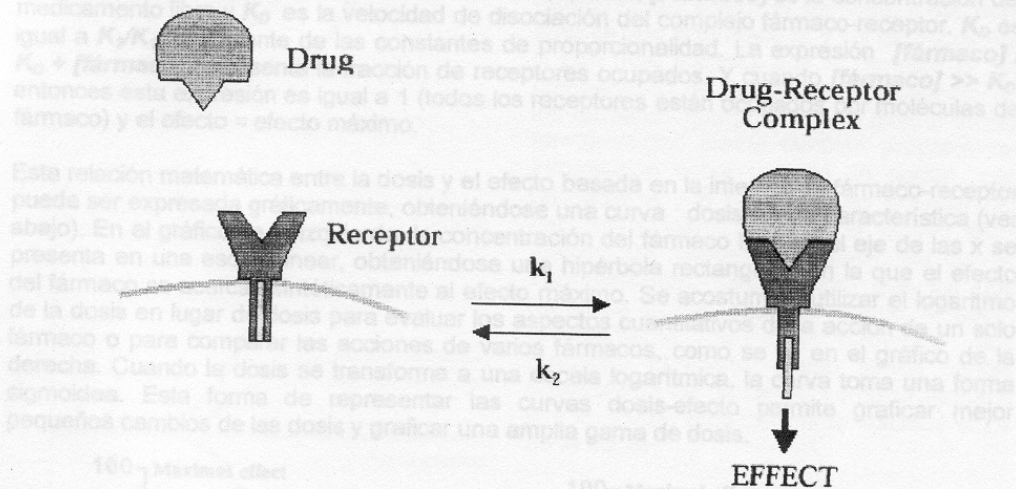


RELACION DOSIS-RESPUESTA

Un principio fundamental en farmacología dice que la intensidad del efecto producido por un fármaco esta en función de la cantidad de fármaco administrado (o de la concentración del fármaco en el sitio blanco).

La relación entre la dosis y el efecto del fármaco se puede expresar matemáticamente por dos métodos, que se llaman **gradual** y **cuantal**.

- **Gradual:** La respuesta gradual se mide en una sola unidad biológica (una célula, un tejido, un órgano, o un organismo integro). El efecto se mide en una escala continua y la intensidad del efecto es proporcional a la dosis.
- **Cuantal:** Un efecto cuantal es un efecto definitivo tal como vivo o muerto, dormido o despierto, sin dolor o adolorido, etc. Los estudios dosis-efecto cuantales se realizan en poblaciones de sujetos de experimentación y relacionan la dosis con la frecuencia del efecto definitivo, tal como el % de los animales que se mueren o que presentan definitivamente un efecto dado.



RELACION DOSIS-EFECTO GRADUAL: los efectos de la mayoría de los fármacos resultan de su interacción con macromoléculas, que se llaman receptores. Un receptor puede ser cualquier macromolécula celular a la cual un fármaco se una para iniciar su efecto. Las proteínas forman la clase más importante de receptores para fármacos.

Las proteínas celulares que son receptores para los ligandos reguladores endógenos (hormonas, factores del crecimiento, neurotransmisores) son los receptores más importantes para los fármacos. Estas proteínas tienen un dominio obligatorio del ligando, complementario química y estructuralmente a la molécula del fármaco y un dominio efector que propaga el mensaje, produciéndose un efecto mensurable.

Otros receptores incluyen las enzimas (p.e. la acetilcolinesterasa), las proteínas encargadas del transporte (p.e. la Na+K+-ATPasa), las proteínas estructurales (p.e. la tubulina), y los ácidos nucleicos. El efecto de un fármaco es proporcional a la fracción de los receptores

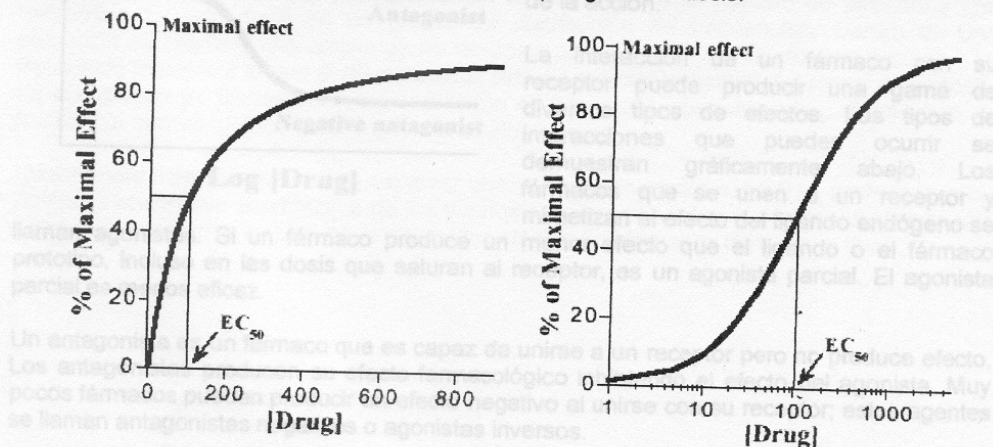
ocupados por el fármaco y el efecto máximo se produce cuando se ocupan todos los receptores.

La relación dosis-efecto se puede explicar basándose en las leyes que gobiernan el equilibrio químico o la acción de masas, si se asume que la respuesta al fármaco es directamente proporcional al % de receptores ocupados por moléculas de fármaco y la cantidad de fármaco unido al receptor es insignificante (es decir, la concentración de fármaco libre permanece constante). En el esquema anterior, k_1 y k_2 son las constantes de la proporcionalidad para la formación y la disociación del complejo fármaco-receptor (la interacción es reversible).

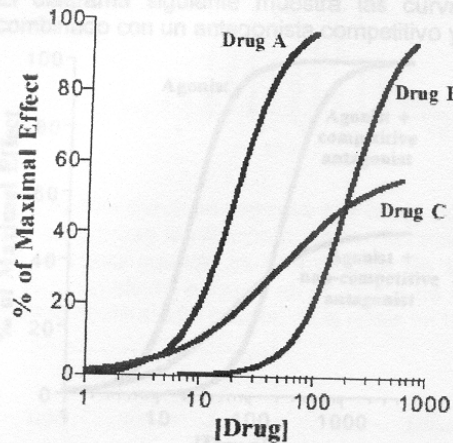
$$\text{Efecto} = \frac{\text{Efecto máximo} \cdot [\text{fármaco}]}{K_D + [\text{fármaco}]}$$

En el equilibrio, la reacción se puede también expresar por esta ecuación que toma la misma forma que la ecuación de Michaelis-Menten, donde **Efecto máximo** es la intensidad del efecto que ocurre cuando se ocupan todos los receptores, **[Fármaco]** es la concentración del medicamento libre y K_D es la velocidad de disociación del complejo fármaco-receptor. K_D es igual a K_2/K_1 , el cociente de las constantes de proporcionalidad. La expresión $[\text{fármaco}] / K_D + [\text{fármaco}]$ representa la fracción de receptores ocupados. Y cuando $[\text{fármaco}] \gg K_D$, entonces esta expresión es igual a 1 (todos los receptores están ocupados por moléculas de fármaco) y el efecto = efecto máximo.

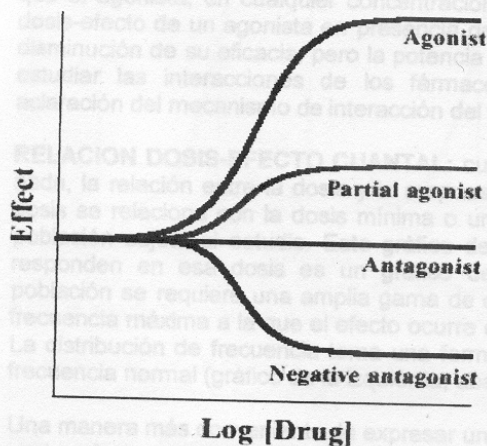
Esta relación matemática entre la dosis y el efecto basada en la interacción fármaco-receptor puede ser expresada gráficamente, obteniéndose una curva dosis-efecto característica (ver abajo). En el gráfico de la izquierda, la concentración del fármaco libre en el eje de las x se presenta en una escala lineal, obteniéndose una hipérbola rectangular, en la que el efecto del fármaco se acerca asintóticamente al efecto máximo. Se acostumbra utilizar el logaritmo de la dosis en lugar de dosis para evaluar los aspectos cuantitativos de la acción de un solo fármaco o para comparar las acciones de varios fármacos, como se ve en el gráfico de la derecha. Cuando la dosis se transforma a una escala logarítmica, la curva toma una forma sigmoidea. Esta forma de representar las curvas dosis-efecto permite graficar mejor pequeños cambios de las dosis y graficar una amplia gama de dosis.



La EC50 es la concentración del fármaco a la cual se presenta el 50% del efecto máximo. En la curva semi-logarítmica, la EC50 es el punto medio o de inflexión de la curva. Cuando la relación entre la ocupación del receptor y la respuesta es lineal, $KD = EC50$. Los fármacos que producen el mismo efecto sobre el mismo receptor, varían únicamente en términos de su potencia y de su eficacia; estos parámetros se determinan en sus curvas dosis-respuesta.



La potencia es una medida de la sensibilidad de un órgano o de un tejido blanco al efecto del fármaco. Es un término relativo que relaciona la cantidad de fármaco requerida para producir un efecto deseado comparado con otro agente. En una curva de la reacción a cierta dosis los agentes más potentes están a la izquierda (el que presente una EC50 más baja, será el más potente). La eficacia se relaciona con el efecto máximo del fármaco. En el gráfico representado abajo, el fármaco A es más potente que el fármaco B, y los fármacos A y B son más eficaces que el fármaco C. La comparación de las curvas dosis-efecto de los fármacos que producen el mismo efecto farmacológico puede también proporcionar información sobre su sitio de acción. Los fármacos A y B tienen curvas dosis-efecto con forma idéntica y con el mismo nivel máximo de respuesta (es decir, las curvas son paralelas). Esto sugiere que los dos fármacos actúan sobre el mismo receptor. Inversamente, si dos fármacos que producen el mismo efecto tienen curvas dosis-efecto no paralelas, como el fármaco A y C, tienen probablemente distintos sitios de la acción.

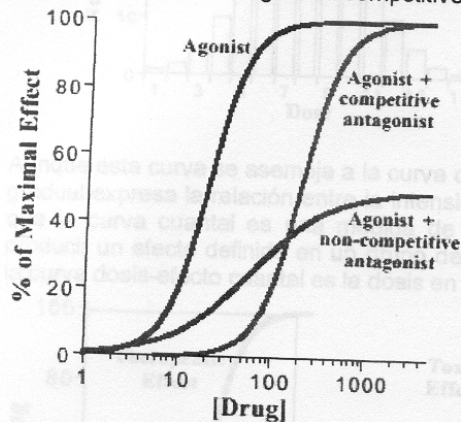


Una manera más sencilla de expresar una curva dosis-efecto es en términos de la potencia. Si un fármaco produce un menor efecto que el ligando o el fármaco prototipo, incluso en las dosis que saturan al receptor, es un agonista parcial. El agonista parcial es menos eficaz.

Un antagonista es un fármaco que es capaz de unirse a un receptor pero no produce efecto. Los antagonistas producen su efecto farmacológico inhibiendo el efecto del agonista. Muy pocos fármacos pueden producir un efecto negativo al unirse con su receptor; estos agentes se llaman antagonistas negativos o agonistas inversos.

Las interacciones fármaco-receptor pueden ser complejas y la curva dosis-efecto puede adquirir una forma diferente a la curva sigmoidea clásica. El efecto farmacológico puede ser la suma la interacción del fármaco con múltiples receptores. Hay también fármacos que producen un efecto farmacológico que no se debe a su interacción con un receptor, tal como antiácidos.

El diagrama siguiente muestra las curvas dosis-efecto para un agonista, el agonista combinado con un antagonista competitivo y combinado con un antagonista no competitivo.



Un antagonista competitivo se combina reversiblemente con el mismo sitio receptor que el agonista, y puede ser desplazado del sitio de unión con un exceso del agonista. El efecto máximo del agonista puede todavía ser alcanzado si se utiliza el suficiente agonista.

La presencia de un inhibidor competitivo baja la potencia del agonista pero no altera su eficacia.

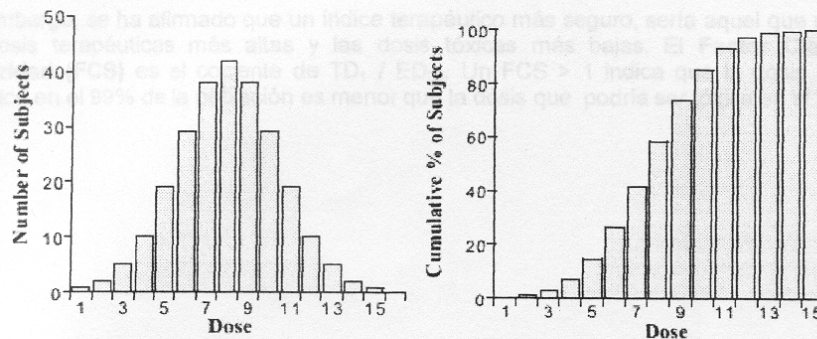
Un antagonista no competitivo se une irreversiblemente al sitio activo del receptor, disminuyendo o eliminando el efecto del agonista. Un antagonista no competitivo impide

que el agonista, en cualquier concentración, pueda producir su efecto máximo. La curva dosis-efecto de un agonista en presencia de este tipo de antagonistas, revela una evidente disminución de su eficacia, pero la potencia no se altera. Usar las curvas dosis-efecto para estudiar las interacciones de los fármacos puede obviamente ser provechoso en la aclaración del mecanismo de interacción del fármaco.

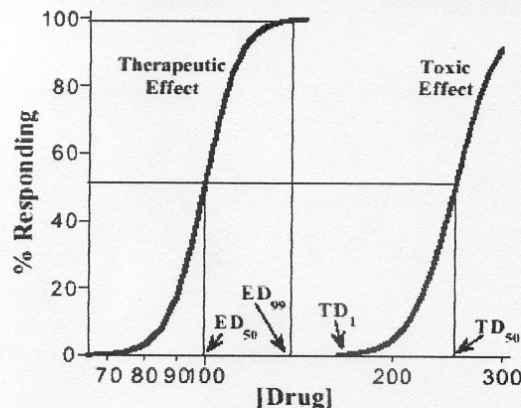
RELACION DOSIS-EFECTO CUANTAL: cuando el efecto del fármaco es un efecto todo o nada, la relación entre la dosis y la respuesta se determina en un estudio poblacional y la dosis se relaciona con la dosis mínima o umbral que produce el efecto en cada lote de la población sujeta al estudio. Este gráfico de la dosis contra el número de individuos que responden en esa dosis es un gráfico de distribución de frecuencias. Dentro de una población se requiere una amplia gama de dosis para producir un efecto determinado. La frecuencia máxima a la que el efecto ocurre está en la porción central del rango de la dosis. La distribución de frecuencia toma una forma acampanada, conocida como distribución de frecuencia normal (gráfico de la izquierda, abajo).

Una manera más conveniente de expresar una curva dosis-efecto cuantil es graficar la dosis contra el porcentaje acumulativo de los sujetos que experimentan el efecto. La distribución normal se transforma en una curva sigmoidea clásica (gráfico en la derecha, arriba).

- El cociente terapéutico (TD_{50} / ED_{50}) es el cociente de la TD_{50} (la dosis a la cual el 50% de los sujetos experimenta toxicidad) entre la ED_{50} (la dosis a la cual el 50% de los pacientes experimenta el efecto benéfico). El cociente terapéutico para el fármaco del gráfico presentado arriba es de cerca de 2.5, lo que significa que se requiere aumentar 2.5 veces la dosis que produce el efecto benéfico, causar síntomas de toxicidad en el 50% de los sujetos.



Aunque esta curva se asemeja a la curva dosis-efecto gradual, debe recordarse que la curva gradual expresa la relación entre la intensidad del efecto a una dosis determinada, mientras que la curva cuantál es una medida de la variación en la dosis umbral requerida para producir un efecto definido en un grupo de individuos. La dosis efectiva mediana (ED₅₀) de la curva dosis-efecto cuantál es la dosis en la cual 50% de la población responde.



Definir la dosis efectiva para cada individuo no es práctico; por lo tanto, los estudios dosis-efecto de una población se diseñan para tratar a grupos de individuos en diversos niveles de dosis. Esto esencialmente representa una respuesta acumulativa para cada nivel de dosis. No hay curva dosis-efecto que pueda adecuadamente caracterizar el espectro completo de la actividad de un fármaco. Todos los fármacos producen por lo menos 2 tipos de efectos (los efectos terapéuticos deseados y los efectos secundarios) y

por lo tanto los fármacos tienen por lo menos dos curvas dosis-respuesta cuantales: una para el efecto terapéutico y una o más para los efectos secundarios o tóxico.

La seguridad de un fármaco depende del grado de separación que exista entre las dosis que producen el efecto terapéutico y las dosis que producen los efectos secundarios o tóxicos.

Los **Índices Terapéuticos (IT)**, que son una medida de una seguridad relativa de los fármacos, se pueden estimar de las curvas dosis-efecto.

- El cociente terapéutico (TD₅₀ / ED₅₀) es el cociente de la TD₅₀ (la dosis a la cual el 50% de los sujetos experimenta toxicidad) entre la ED₅₀ (la dosis a la cual el 50% de los pacientes experimenta el efecto benéfico). El cociente terapéutico para el fármaco del gráfico presentado arriba es de cerca de 2.5, lo que significa que se requiere aumentar 2.5 veces la dosis que produce el efecto benéfico, causar síntomas de toxicidad en el 50% de los sujetos.

Sin embargo, se ha afirmado que un índice terapéutico más seguro, sería aquel que utilizara las dosis terapéuticas más altas y las dosis tóxicas más bajas. El **Factor Cierta de Seguridad (FCS)** es el cociente de TD_1 / ED_{99} . Un $FCS > 1$ indica que la dosis que es benéfica en el 99% de la población es menor que la dosis que podría ser tóxica en el 1%.