



FARMACODINAMIA

OBJETIVOS

Aprender las siguientes definiciones:

Término	Definición
Receptor	Componente del sistema biológico al cual se une el fármaco y que tiene como consecuencia un cambio en la función del sistema
Sitios de unión inertes	Componentes del sistema biológico al cual se une el fármaco sin cambio en la función del sistema
Sitio receptor	Región específica de la molécula receptora a la cual se une el fármaco
Agonista	Fármaco que activa su receptor una vez que se une
Efector	Componente del sistema biológico que da cuenta de los efectos biológicos una vez que se une el fármaco al receptor; frecuentemente un canal o enzima
Antagonista	Fármaco que se une a su receptor son activarlo
Antagonista competitivo	Un antagonista que puede ser desplazado al incrementar la dosis de agonista
Antagonista irreversible	Un antagonista que no puede ser desplazado al incrementar la dosis de agonista
Antagonista fisiológico	Fármaco que contrarresta los efectos de otro fármaco al unirse a diferentes receptores que provocan el efecto opuesto
Antagonista químico	Fármaco que contrarresta los efectos de otro fármaco al unirse a éste, previniendo su acción
Agonista parcial	Fármaco que se une a su receptor pero produce una pequeña fracción del efecto producido por un agonista total
Curva dosis respuesta graduada	Gráfico que muestra el aumento de la respuesta versus dosis incrementales de fármaco
Curva dosis respuesta cualitativa	Gráfico que muestra la fracción de una población que responde específicamente a dosis incrementales de fármaco
EC ₅₀	En las curvas dosis respuesta graduadas, la dosis de fármaco que produce el 50% de la respuesta máxima. En las curva dosis respuesta cualitativas, la dosis que provoca una respuesta específica en el 50% de la población
K _d	Concentración de fármaco necesaria para que se produzca la unión de éste al 50% de los receptores
Eficacia	Efecto máximo posible del fármaco
Potencia	Dosis de fármaco necesaria para producir el 50% del efecto máximo
Receptores de reserva	Receptores a los cuales no es necesario que se una el fármaco para dar cuenta de su efecto máximo

Ser capaz de:

- Comparar la eficacia y potencia de dos fármacos sobre la base de sus curvas dosis-respuesta
- Predecir el efecto de un agonista parcial en un paciente en presencia y ausencia de un agonista total
- Nombrar dos proteínas plasmáticas como sitios de unión inertes de fármacos



- Predecir el efecto de la adición de un fármaco B cuando está presente un fármaco A cercano a su dosis tóxica, en la situación de que ambos fármacos se unen al mismo sitio de unión inerte.
- Especificar cuando un antagonista es competitivo o irreversible basado en su efecto sobre las curva dosis-respuesta de un agonista
- Dar ejemplos de antagonistas competitivos e irreversibles, y de antagonistas fisiológicos y químicos
- Nombrar las proteínas de acoplamiento y efectoras activadas por los receptores muscarínicos, alfa y beta adrenérgicos.
- Nombrar cinco mecanismos de señalización por los cuales la interacción fármaco-receptor dan cuenta del efecto farmacológico.

FARMACODINAMIA

- A. Receptores.** Moléculas específicas en un sistema biológico con las cuales interactúan los fármacos para producir cambio en la función de un sistema. Los receptores deben ser selectivos en sus característica de unión al ligando. Los receptores deben también ser modificados como resultado de la unión del agonista, de manera de producir el cambio funcional. Muchos receptores ya han sido identificados, purificados, caracterizados químicamente, y clonados). La mayoría de los receptores caracterizados hasta ahora son proteínas; unos pocos son otras moléculas como ADN. El **sitio receptor** o **sitio de reconocimiento** para un fármaco es la región específica de unión de la macromolécula y tiene una alta y selectiva afinidad por el fármaco. La interacción de un fármaco con su receptor es el evento fundamental que inicia la acción farmacológica.
- B. Efectores.** Moléculas que traducen las interacciones fármaco-receptor en un cambio en la actividad celular. Los mejores ejemplos de efectores son enzimas tales como la adenilciclase. Algunos receptores también son efectores, en donde una molécula puede incorporar tanto el sitio de unión para el fármaco como el mecanismo efector (Ej.: receptor de insulina con el efector tirosinkinasa, o el receptor nicotínico con su efector, el canal de Na^+/K^+).
- C. Curva Dosis-Respuesta Graduada.** Cuando se mide la respuesta de un sistema frente a concentraciones crecientes de fármaco, el gráfico respuesta versus concentración se denomina curva dosis-respuesta graduada (Fig. 1-A). Al graficar el los mismos datos en una escala semilogarítmica, normalmente se obtiene una curva sigmoídea, lo cual simplifica la manipulación matemática de la curva dosis-respuesta (Fig. 1-B). Los parámetros de eficacia (E_{max}) y la potencia (EC_{50}) se derivan de estos datos. Mientras más pequeño el valor de EC_{50} , mayor es la potencia del fármaco.
- D. Curva Dosis-Unión y Afinidad de Unión.** Es posible medir la fracción de receptores unidos por fármaco mediante la graficación de esta unión versus el log de la concentración de fármaco (Fig-1-C). La concentración de fármaco para unir el 50% de los sitios receptores se denomina K_d y es una medición útil de afinidad de un fármaco por su sitio de unión sobre la molécula receptora.

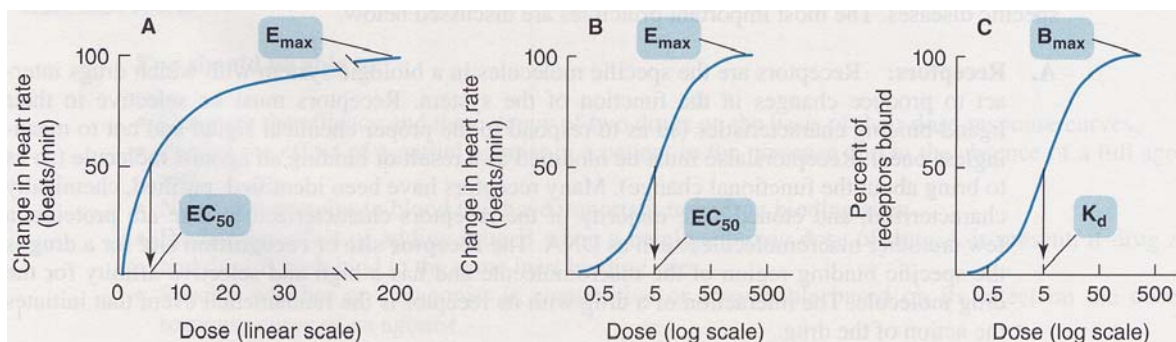


Fig. 1. Curvas dosis-respuesta graduadas

E. Curva Dosis-Respuesta Cuantal. La curva dosis-respuesta cuantal se construye a partir de la determinación de las dosis mínimas requeridas para alcanzar una respuesta determinada en cada miembro de una población (Fig. 2). Cuando se grafica la fracción de la población que responde a cada dosis versus el log de la dosis administrada, se obtiene una curva dosis-respuesta cuantal, generalmente de forma sigmoidea. La **dosis media efectiva (ED_{50})**, **media tóxica (TD_{50})**, y la **dosis media letal (LD_{50})** se obtienen desde datos experimentales de acuerdo a esta metodología.

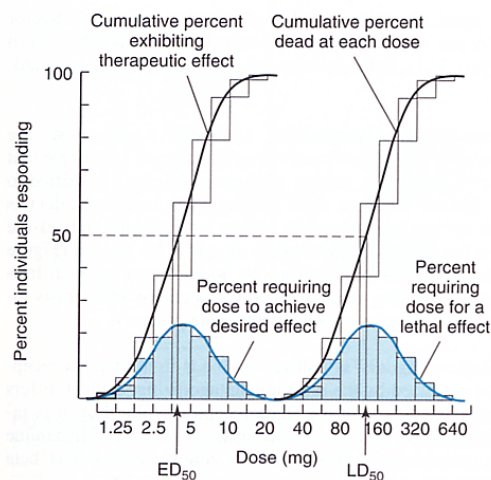


Fig. 2. Curvas dosis-respuesta cuantal



- F. Eficacia.** La eficacia es el máximo efecto (E_{\max}) que un agonista puede producir si la dosis es elevada a niveles elevados. La eficacia es determinada principalmente por la naturaleza del receptor y su sistema efector asociado. Ésta puede ser medida a partir de una curva dosis-respuesta graduada (Fig. 1) pero no desde una curva dosis-respuesta cuantál. Por definición los agonistas parciales tienen una menor eficacia que los agonistas totales.
- G. Potencia.** La potencia de un fármaco indica la cantidad necesaria para producir un efecto determinado. En las mediciones realizadas en las curvas dosis-respuesta graduadas, se elige normalmente el 50% del efecto máximo y la dosis que provoca este efecto se denomina EC_{50} (Fig. 1A-B). La potencia es determinada principalmente por la afinidad del fármaco por su receptor. En las mediciones realizadas con curvas dosis-respuestas cuantales las variables típicas de potencia son ED_{50} , TD_{50} y LD_{50} . De esta manera, la potencia se puede determinar tanto a partir de curvas dosis-respuesta graduadas como cuantales (Fig. 1 y 2), pero los valores obtenidos no son los mismos.
- H. Receptores de Reserva.** Se dice que existen receptores de reserva cuando los efectos máximos del fármaco se producen cuando se ha ocupado un número significativamente menor que el máximo número de receptores. En la práctica se compara la IC_{50} con la K_d . Si la EC_{50} es menor que la K_d , se dice que existen receptores de reserva (Fig. 3).
- I. Sitios de Unión Inertes.** Estos sitios de unión están compuestos por moléculas endógenas que unen a los fármacos sin iniciar eventos que lleven a efectos farmacológicos. En algunos compartimentos del cuerpo (ej.: plasma), la unión a sitios inertes juega un papel importante como amortiguador de la concentración de fármaco puesto que el fármaco unido no contribuye directamente a la gradiente de concentración que impulsa la difusión. Las dos proteínas plasmáticas más importantes con una significativa capacidad de unión son **albúmina** y **alfa₁-glicoproteína**.
- J. Agonista y Agonista Parcial.** Un agonista es un fármaco capaz de activar totalmente el sistema efector cuando se une al receptor. Un agonista parcial producen un efecto menor al efecto máximo, aún cuando se saturan los receptores (Fig. 4). En presencia de un agonista total, un agonista parcial actúa como inhibidor.
- K. Antagonistas Competitivos e Irreversibles.** Los antagonistas competitivos son fármacos que se unen de manera reversible al receptor sin activar al sistema efector asociado al receptor. En presencia de un antagonista competitivo, la curva logarítmica dosis-respuesta es desplazada hacia dosis mayores, pero se alcanza el mismo efecto máximo (Fig. 5A). Al contrario, un antagonista irreversible provoca una disminución del máximo, sin cambios en la curva dosis respuesta en el eje de la dosis, a menos que estén presentes receptores de reserva (Fig. 5B). Los efectos de un antagonista competitivo pueden ser superados agregando más agonista. Los efectos de un antagonista no competitivo no pueden ser superados agregando más agonista. Los antagonistas competitivos aumentan la ED_{50} ; los antagonistas irreversibles no la afectan (a menos que existan receptores de reserva).
- L. Antagonistas Fisiológicos.** Un antagonista fisiológico es un fármaco que se une a un receptor diferente, produciendo un efecto opuesto al producido por el fármaco, es decir antagonizándolo. De esta manera éste difiere del antagonista farmacológico que se une al mismo receptor que el agonista. Un ejemplo común es el antagonismo de la acción broncoconstrictora de histamina (mediada por receptores de histamina) por epinefrina (mediada por receptores beta-adrenérgicos).



- M. Antagonista Químico.** Se trata de un fármaco que interactúa directamente con otro fármaco que esta siendo antagonizado, ya sea removiéndolo o evitando que alcance su sitio de acción. Un ejemplo es el dimercaprol, quelante de plomo y otros metales tóxicos.
- N. Índice Terapéutico, Ventana Terapéutica.** El índice terapéutico es la relación de TD₅₀ (o LD₅₀) con la ED₅₀, a partir de la curva dosis-respuesta cuantitativa. El índice terapéutico representa una estimación de la seguridad del fármaco. Por ejemplo en la Fig. 2, la ED₅₀ es de aproximadamente 3 mg y la LD₅₀ de 150 mg. El índice terapéutico es por lo tanto de aproximadamente 50 (150/3). La ventana terapéutica, un importante índice de seguridad terapéutica, describe el rango de dosis entre la concentración mínima terapéutica, y la concentración mínima tóxica.
- O. Mecanismos de Señalización.** Una vez que el agonista se une a su receptor, se activan algunos mecanismos efectoras. Para la mayoría de las interacciones fármaco-receptor, el fármaco esta presente en el espacio extracelular mientras que el mecanismo efector reside dentro de la célula, y modifica algunos procesos celulares. Para el sistema receptor-efector se han definido cinco mecanismos principales de señales de transmembrana:
- 1. Receptores intracelulares.** Algunos fármacos, especialmente los más liposolubles (ej. Hormonas esteroidales, óxido nítrico) pueden cruzar la membrana plasmática y combinarse con receptores intracelulares afectando moléculas efectoras intracelulares.
 - 2. Receptores localizados sobre enzimas que atraviesan la membrana plasmática.** Los fármacos se unen con un receptor ubicado en la porción extracelular de la enzima modificando su actividad intracelular. Por ejemplo, la insulina actúa sobre una tirosinkinasa que está localizada en la membrana.
 - 3. Receptores localizados sobre moléculas que atraviesan la membrana plasmática y que unen moléculas de tirosinkinasa separadas.** Al igual que el receptor de tirosinkinasa, estos receptores tienen dominios extracelulares e intracelulares forman dímeros. Sin embargo, una vez que el receptor es activado por el fármaco adecuado, se activan las moléculas de tirosinkinasa que llevan a la fosforilación de moléculas "STAT" (signal transducers and activators of transcription). Los dímeros de STAT viajan entonces al núcleo, donde van a regular la transcripción génica.
 - 4. Receptores localizados sobre canales iónicos de membrana.** Algunos receptores pueden regular directamente los canales iónicos de membrana provocando su apertura (ej.: receptor nicotínico) o modificando la respuesta del canal iónico a otras sustancias (ej.: benzodiazepinas en el canal del GABA). El resultado es un cambio en el potencial de membrana.
 - 5. Receptores unidos a efectores vía proteínas.** Un gran número de fármacos se unen a receptores que están asociados a proteínas acopladas a efectores intracelulares o de membrana. El ejemplo mejor definido para este grupo es el de los fármacos simpaticomiméticos, los cuales activan o inhiben a la adenilciclase, mediante un proceso de múltiples pasos: la activación del receptor por el fármaco es seguido por la activación de proteínas G que estimulan o inhiben la ciclase. Se han identificado más de 30 tipos de proteínas G, tres de las cuales se muestran en la Tabla siguiente:



Tipo de Receptor	Proteína acopladora	Efector	Sustrato	Segundo mensajero	Resultado
M ₁ , M ₃ , α	G _q	Fosfolipasa C	Lípidos de membrana	↑ IP3 ↑ DAG	↑ Ca ²⁺ ↑ Proteinkinasa
β ; D ₁	G _s	Adenilciclasa	ATP	↑ AMPc	↑ Entrada Ca ²⁺ ↑ Actividad enzimática
α_2 , M ₂	G _i	Adenilciclasa	ATP	↓ AMPc	↓ Entrada Ca ²⁺ ↓ Actividad enzimática