
CAPITULO 3:

FARMACOLOGIA GENERAL: FARMACODINAMIA

Malgor-Valsecia

La Farmacodinamia comprende el estudio de los mecanismos de acción de las drogas y de los efectos bioquímicos, fisiológicos o directamente farmacológicos que desarrollan las drogas.

El mecanismo de acción de las drogas se analiza a nivel molecular y la **FARMACODINAMIA** comprende el estudio de como una molécula de una droga o sus metabolitos interactúan con otras moléculas originando una respuesta (acción farmacológica).

En farmacodinamia es fundamental el concepto de **receptor farmacológico**, estructura que ha sido plenamente identificada para numerosas drogas. Sin embargo los receptores no son las únicas estructuras que tienen que ver con el mecanismo de acción de las drogas. Los fármacos pueden también actuar por otros mecanismos, por ej. interacciones con enzimas, o a través de sus propiedades fisicoquímicas.

El receptor farmacológico:

La gran mayoría de los fármacos cumplen su mecanismo de acción a través de la interacción con los receptores de fármacos. Estas estructuras son moléculas, generalmente proteicas, que se encuentran ubicadas en las células y que son estructuralmente específicas para un autoide o una droga cuya estructura química sea similar al mismo.

La molécula de la droga que luego de los procesos de absorción y distribución llega al espacio intersticial tienen afinidad por estas macromoléculas receptoras y por ello se unen formando un complejo fármaco-receptor. Las uniones químicas de las drogas con el receptor son generalmente lábiles y reversibles. Mediante la combinación química de la droga con el receptor, este sufre una transformación configu-

racional que ya sea por si misma o a través de una inducción de reacciones posteriores con la intervención de los llamados segundos mensajeros origina una respuesta funcional de la célula que es en definitiva el efecto farmacológico. A través del mecanismo mencionado la droga puede provocar efectos tales como: la contracción de un músculo liso o la relajación del mismo, el aumento o la inhibición de la secreción de una glándula, alteración de la permeabilidad de la membrana celular, apertura de un canal iónico o bloqueo del mismo, variaciones del metabolismo celular, activación de enzimas y proteínas intracelulares, inhibición de las mismas, etc.

Ubicación celular de los receptores: Los receptores pueden estar ubicados en la membrana celular o intracelularmente.

Los receptores de membrana son macromoléculas proteicas que se ubican entre los fosfolípidos de la membrana generalmente sobresaliendo en el lado externo o interno de la misma. Los receptores están además en estrecha relación con otros componentes intracelulares como enzimas, adenilciclase, por ej., a la que activan para generar un cambio funcional en la célula. También pueden estar en contacto con canales iónicos los que como consecuencia de la interacción droga-receptor se abren produciendo la despolarización o hiperpolarización de la célula. A veces la droga forma un complejo con proteínas bomba, como la bomba de sodio potasio ATPasa, la que resulta inhibida como consecuencia de la interacción. Así actúan los digitálicos y la bomba de Na-K-ATPasa sería el receptor farmacológico. Un buen ejemplo de como actúa un receptor de membrana es el receptor beta adrenérgico. La formación del complejo agonista-receptor, con la intervención de la proteína G reguladora de nucleótidos de guanina produce la activación de la enzima adenilciclase y en consecuencia incremento del

AMPc intracelular. El AMPc es un segundo mensajero que se ha originado a consecuencia de la interacción del agonista con el receptor. Una vez formado el AMPc actúa intracelularmente estimulando proteinkinases específicas dependientes del mismo. Estas enzimas y otras proteínas ocasionan el cambio del funcionamiento celular y el efecto farmacológico correspondiente.

La interacción agonista-receptor puede también causar la activación de otros segundos mensajeros, actualmente bien definidos, como el inositol-1,4,5-trifosfato (IP3) y el diacilglicerol (DAG). Por ej. esto ocurre con la activación del receptor adrenérgico alfa-1, es así como la unión del agonista con el receptor alfa-1, con la intervención de la proteína G reguladora, produce la activación de la enzima fosfolipasa C dando origen a los segundos mensajeros mencionados. El IP3 es un segundo mensajero movilizador de calcio intracelular, principalmente del retículo endoplasmático lo que provoca en general un incremento del calcio citosólico y se estimularían así funciones celulares dependientes del calcio, la activación de calmodulinas y otras enzimas.

El DAG también activa proteinkinases las que promueven fosforilaciones de otras proteínas específicas, como enzimas, proteínas reguladoras ligadas a canales iónicos, etc. Como consecuencia de la acción del primer mensajero y la intervención de la proteína G se desarrolla la respuesta celular correspondiente, por ej. la contracción o relajación de un músculo liso, estímulo o inhibición de secreciones celulares endocrinas o exocrinas, movilización de hormonas y autocoides, etc. que como dijimos constituyen el efecto farmacológico.

Los **receptores intracelulares** se ubican en el citoplasma celular o en mitocondrias o incluso en el núcleo de la célula. La presencia de receptores citosólicos se ha demostrado para las hormonas esteroideas como los glucocorticoides, estrógenos, andrógenos, etc. Con respecto a los estrógenos por ej. estos receptores fueron demostrados en células del útero, vagina, glándulas mamarias, hipotálamo, hipófisis, etc. Como todos los esteroides los estrógenos atraviesan la membrana celular fácilmente debido a su elevada liposolubilidad y se ligan al receptor formando un complejo receptor-esteroide que origina un cambio conformacional que facilita la traslocación del complejo al compartimiento nuclear. En el núcleo se liga a la cromatina nuclear a través de un sitio aceptor

en la misma uniéndose con gran afinidad. La presencia de este complejo en el núcleo estimula la actividad de RNA-polimerasa, con la consiguiente transcripción del DNA y formación de RNAm que pasan al citoplasma donde su traducción origina la síntesis de proteínas estructurales, enzimáticas o de secreción que caracterizan al tejido en cuestión y que dan origen al efecto fisiofarmacológico.

El mecanismo de acción de las hormonas tiroideas T3 y T4 implica la existencia de receptores específicos para T3 en el núcleo y en las mitocondrias.

Las moléculas libres de T3 interaccionan con dichos receptores originando los efectos específicos sobre el crecimiento, desarrollo y el metabolismo. Se estima que los efectos metabólicos sobre el consumo de oxígeno ocurren debido a la interacción de las hormonas tiroideas sobre los receptores de las mitocondrias. Los efectos anabólicos se relacionan con los receptores nucleares, la síntesis de RNAm y formación de proteínas citoplasmáticas.

Receptores presinápticos: Los receptores responsables de los efectos farmacológicos directos son generalmente postsinápticos, es decir que se ubican en la célula efectora ya sean de membrana o intracelulares. En farmacología sin embargo han adquirido gran importancia los llamados receptores presinápticos o autorreceptores. Estos receptores se ubican en la membrana axonal presináptica y su activación por autacoides, neurotransmisores o fármacos provoca una inhibición o una liberación del neurotransmisor almacenado en el axoplasma, determinando así una regulación, de la liberación del mencionado neurotransmisor.

Estos receptores presinápticos han adquirido en los últimos años importancia en terapéutica farmacológica ya que muchas drogas actuarían a través de la interacción con dichos receptores. (alfa-, clonidina, beta bloqueantes, etc.). -

Características de la interacción Fármaco-Receptor.

Dos parámetros son fundamentales en la acción del fármaco con el receptor:

1- AFINIDAD.

2- EFICACIA o ACTIVIDAD INTRINSECA.

La capacidad de unión o fijación del fármaco al receptor está determinada por la afinidad. En

cambio la capacidad para producir la acción fisiológico-farmacológica después de la fijación o unión del fármaco se expresa como eficacia o actividad intrínseca.

Cuando como consecuencia de la unión del fármaco con el receptor se generan algunos de los mecanismos descritos y se crea un estímulo se dice que el fármaco posee afinidad y eficacia o actividad intrínseca.

Tanto la afinidad como la eficacia están determinadas por las propiedades moleculares de la droga, pero en general las características estructurales químicas que determinan la eficacia o actividad intrínseca son diferentes de las que determinan la eficacia por el receptor. Es por eso que un fármaco puede poseer afinidad pero carecer de actividad específica.

La intensidad del efecto farmacológico se relaciona con varios factores: Cuando el número de receptores ocupados por la droga es mayor, la intensidad de la respuesta es también mayor. Esto parece ser verdad, pero sin embargo, generalmente existe en la célula un número disponible de receptores, mucho mayor para algunas drogas la ocupación del 1-5% de los receptores disponibles ya determina una respuesta celular máxima. Otro factor que modifica la intensidad del efecto puede ser la cinética de recambio de los receptores.

Como son de naturaleza proteica los receptores están en permanente producción o síntesis, ubicación en los sitios celulares, regulación y destrucción o biotransformación.

Fármaco agonista: es aquel que posee afinidad y eficacia.

Antagonista: Fármaco dotado de afinidad pero no de eficacia.

Agonista parcial: Posee afinidad y cierta eficacia.

Agonista-antagonista: dos fármacos tienen afinidad y eficacia, pero uno de ellos tiene mayor afinidad, entonces ocupa el receptor, tiene eficacia (es agonista) pero bloquea la acción del segundo fármaco (es antagonista).

Agonista inverso: Tiene afinidad y eficacia, pero el efecto que produce es inverso al del agonista.

REGULACION DE LOS RECEPTORES

Los receptores regulan o desencadenan efectos fisiológico-farmacológicos a través de la unión con ligandos o moléculas que poseen **afinidad** por el receptor y a raíz de la propagación de señales que determinan el efecto, con participación frecuente de segundos mensajeros intracelulares (eficacia o *actividad específica*).

Los receptores además de regular o modular funciones, son a su vez objeto de mecanismos de regulación o autorregulación de su actividad.

Progresos recientes, sobre todo en receptores de membrana han demostrado que la unión de un agonista con un receptor que origina una respuesta celular, puede, si la activación es frecuente y continua, producir cambios en el tipo de unión química ligando-receptor, en el número de receptores disponibles y en la afinidad del agonista con el receptor. Como consecuencia, dichos cambios producen un estado de desensibilización conocido como **“down regulation”** o **regulación en descenso** que modula la respuesta celular ante la sobreestimulación y sobreocupación de receptores. Es decir son mecanismos de defensa celular que se desencadenan ante la gran sobreestimulación y sobreocupación de los receptores, y poseen actualmente importantes implicancias terapéuticas. En otros casos ocurre lo contrario. Ante la utilización continua o frecuente de fármacos antagonistas, o ante la carencia o ausencia de ligandos agonistas, ocurre un fenómeno de supersensibilidad, llamado también **“up regulation”** o **regulación en ascenso**. En este caso puede ocurrir un aumento del número de receptores disponibles, un incremento de la síntesis de receptores o aumento de la afinidad por los agonistas. También constituye un mecanismo de defensa celular autorregulatoria, para mantener funciones esenciales.

Por lo tanto, la regulación de los receptores debe ser considerada en la actualidad, como un mecanismo importante a tener en cuenta en la respuesta celular a un agonista determinado. En terapéutica farmacológica debemos considerar no solamente el efecto que se desencadenará como consecuencia de la interacción fármaco-receptor, sino también la autorregulación de los receptores ya que la respuesta farmacológica también depende de este mecanismo.

HOMOSPECIFICIDAD Y HETEROSPECIFICIDAD EN LA REGULACION DE RECEPTORES

Regulación homoespecífica: En este tipo de regulación un fármaco o ligando puede a través

de la interacción con su receptor, regular la función, las propiedades y/o el número del receptor específico. Por ej. un fármaco como el factor de crecimiento epidermal (EGF), que ha sido bien estudiado, produce ante la activación persistente de los receptores una regulación en descenso (Down regulation) de los receptores, y como consecuencia una disminución o pérdida del efecto. En este caso la presencia continuada del ligando determina una disminución progresiva del número de receptores sensibles. Se presume que lo mismo ocurre con numerosos fármacos utilizados en terapéutica.

Regulación heteroespecífica: un agente como la acetilcolina puede activar varios subtipos de receptores colinérgicos que son intrínsecamente diferentes, como los receptores nicotínicos del músculo estriado o los muscarínicos de la terminación neuroefectora del parasimpático. Asimismo fue demostrado que la histamina en concentraciones apropiadas, relativamente bajas (10^{-6} M) activa sus propios receptores: H1 y H2. En cambio en concentraciones altas (10^{-4} M) la histamina es también capaz de activar otros receptores como los colinérgicos mencionados precedentemente.

Así, un mismo fármaco (acetilcolina) puede activar varios receptores diferentes y un receptor (colinérgico) puede ser activado por dos o más fármacos o ligandos. La regulación heteroespecífica ocurre cuando la activación de un sistema receptor determinado, produce la regulación o cambios en otro sistema receptor. Esta regulación también se denomina **trans-regulación**. Es un fenómeno indirecto. Puede ocurrir a través de mecanismos localizados en una misma membrana celular, o como consecuencia de mecanismos que se desarrollan a niveles más o menos remotos del sitio inicial de la interacción droga-receptor. Por ej. la insulina, provoca sobre los receptores específicos del "Factor de crecimiento insulínico II" (Insulin Growth Factor II o IGF-II), un marcado incremento de la afinidad para el IGF-II, sin aumentar su número.

"In vitro" se ha demostrado que el polipéptido vasoactivo intestinal (VIP) incrementa la afinidad de los receptores muscarínicos a la acetilcolina, en glándulas salivales de gato. También el anti depresivo tricíclico IMPRAMINA incrementa la afinidad de los receptores de **serotonina**, en membranas sinápticas del cerebro de ratas.

También se observó que el GABA modula la afinidad de los receptores de las **benzodiazepinas**.

Mecanismos la regulación de los receptores:

A nivel de los receptores sus funciones pueden autoregularse o controlarse de las siguientes maneras:

1)**En el propio receptor:** A través de una modificación estructural del mismo o por cambios en el tipo de unión o enlace químico entre la droga y el receptor. Por ej.: el receptor beta pierde progresivamente sus sensibilidad en un proceso de regulación ante la presencia persistente de un agonista porque sufre una **fosforilación** por la acción de dos kinasas: la proteína-kinasa C y una Kinasa modulada por el AMPc (proteinkinasa A), de esta manera en el propio proceso de activación del receptor beta se genera AMPc intracelular, el que a su vez induce dicha kinasa específica, que fosforila al receptor y determina una pérdida de su sensibilidad.

Un mecanismo similar ocurre con la proteína-kinasa C. Este proceso de "down regulation" por pérdida progresiva de la afinidad de los receptores por los agonistas específicos está bien demostrado en exposiciones prolongadas con estimulantes beta adrenérgicos en las vías aéreas respiratorias (down regulation de la acción broncodilatadora).

2)**Internalización de los receptores:** Es un proceso dinámico característico de los receptores de membrana. A través de la interacción de los agonistas que ocurre naturalmente puede internalizarse, y de esa manera incrementar la degradación metabólica intracelular del receptor. El resultado final es una disminución del número de receptores. Este fenómeno también se demostró con receptores beta adrenérgicos y también un mecanismo de "down regulation".

Radioligandos lipofílicos marcados como ^{131}P indolol o ^3H Alprenolol, unidos a los receptores beta demuestran fácilmente la internalización de los mismos. En este caso la administración de radioligandos hidrofílicos que no pueden atravesar la membrana celular demuestran una clara disminución del número de receptores de superficie.

Los receptores internalizados pueden metabolizarse por la acción de enzimas lisosomales o sufrir un proceso de **reciclaje**, incorporando moléculas de aminoácidos si se habían perdido, luego se **externalizan** hacia la membrana celular recobrando su actividad.

3) El proceso de down regulation puede también desarrollarse por una modificación o alteración de los mecanismos "**post-receptor**", que son activados como; consecuencia de la interacción fármaco-receptor. Por ej. la actividad de fosfodiesterasa o fosfatasa pueden incrementarse regulando la presencia del segundo mensajero AMPc, generado luego del proceso inicial de activación del receptor beta y de la adenilciclase.

4) La actividad de los receptores puede también sufrir un incremento, es decir un fenómeno contrario al de la regulación en descenso llamado **UP REGULATION**". Este proceso puede ocurrir por aumento de la sensibilidad o afinidad del receptor o por el aumento del número de receptores. Este fenómeno ocurre generalmente luego del uso prolongado de antagonistas competitivos. Por ej. el uso crónico del propranolol en el tratamiento de la hipertensión arterial puede ocasionar una supersensibilidad de los receptores o un aumento del número de los mismos, y ante la supresión brusca del fármaco ocurrir un efecto hipertensor "rebote" adverso para el paciente.

Implicancias Terapéuticas de la Regulación de los Receptores

La regulación de los receptores puede tener en el futuro importantes aplicaciones terapéuticas. Un ejemplo de lo manifestado es la reciente incorporación del agente **BUSERELIN**, un análogo del factor de liberación de gonadotrofinas (GRF) que se utiliza actualmente para el tratamiento del carcinoma de próstata avanzado (inoperable). El 80% de los carcinomas prostáticos, tienen dependencia hormonal, es decir que tendrán una respuesta favorable ante la privación o la supresión de la testosterona.

El GRH secretado por el hipotálamo estimula la síntesis y liberación de las gonadotrofinas folículoestimulante y luteinizante. Estas hormonas en los testículos estimulan la producción de testosterona. El GRH se fija a receptores de membrana en células hipofisarias activando la síntesis y liberación de gonadotrofinas pero es inmediatamente degradado y el efecto desaparece muy rápidamente.

En cambio el Buserelín que es un análogo del GRH se fija a los receptores durante un tiempo prolongado ya que es resistente a la degradación enzimática. El estímulo persistente que se origina sobre los receptores, produce una intensa liberación inicial de gonadotrofinas y el desarrollo de "down regulation" de los receptores de un nivel tal que determina la desaparición de los receptores de la membrana de las células hipofisarias. La administración continuada del buserelín determina así la supresión de la secreción de gonadotrofinas y por lo tanto de testosterona, efecto este útil en la terapéutica del carcinoma de próstata.

La administración continua de Buserelín mantiene por "down regulation" la situación creada, anulándose la secreción hormonal androgénica que es el efecto deseado. Debe considerarse que durante los primeros 10 días de tratamiento con buserelín, se producirá por el contrario un aumento de la secreción de gonadotrofinas y testosterona por estimulación de los receptores hipofisarios y posteriormente una supresión de esas hormonas por el mecanismo mencionado.

Otros mecanismos de Acción no mediados por receptores

1)Efectos sobre enzimas:

Algunas drogas actúan modificando reacciones celulares que son desarrolladas enzimáticamente, interaccionando sobre dichas enzimas. En tal sentido es muy común el desarrollo de **Inhibición enzimática** como mecanismo de acción de muchas drogas.

Las siguientes enzimas son importantes en lo que respecta a mecanismos de acción por estas drogas:

Acetilcolinesterasa: Es inhibida en forma reversible por la **neostigmina**, fisostigmina y otros agentes, desencadenándose efectos parasimpaticomiméticos que son útiles en determinadas situaciones patológicas (íleo paralítico o atonía intestinal postoperatoria, por ej.). Esta enzima puede ser inhibida también en forma irreversible por los compuestos organofosforados siendo este el mecanismo de la intoxicación por organofosforados.

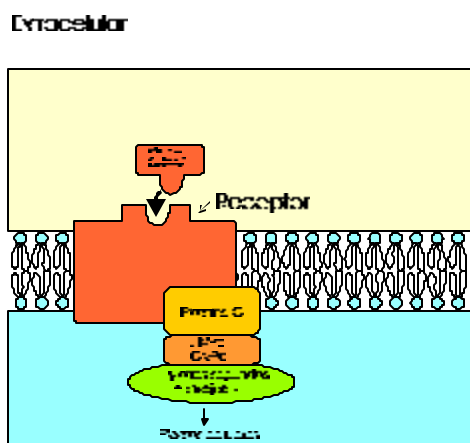
Aldehído deshidrogenasa: Es una enzima inhibida por el **disulfiram**, un disuasivo alcohólico. (Esta enzima también es inhibida por la

cefoperazona y el metronidazol). Al inhibir la enzima que cataliza la reacción que transforma el **acetaldehído** en ácido acético y agua, se acumula entonces acetaldehído provocando síntomas y signos muy molestos.

El acetaldehído se forma por acción de otra deshidrogenasa sobre el alcohol o etanol.

Transpeptidasa bacteriana: Resulta inhibida por las penicilinas y las cefalosporinas. La transpeptidasa es indispensable para la síntesis de la pared bacteriana (en la etapa final de la síntesis). Al interferirse la síntesis de la pared bacteriana, como el medio intracelular bacteriano es muy hipertónico ingresa líquido a la célula bacteriana, se producen protoplastos y finalmente destrucción bacteriana. Así la penicilina es finalmente bactericida.

Figura 1: Esquema de receptor de membrana y 2os. mensajeros



Cicloxigenasa o prostaglandinsintetasa: Esta enzima es inhibida por las drogas analgésicas, antipiréticas o antiinflamatorias no esteroideas como la aspirina, indometacina, etc. inhibiéndose la síntesis de prostaglandinas, autacoides reponsables de la inflamación dolor y fiebre.

Fosfolipasa A2: Esta enzima es inhibida por los Glucocorticoides y de esta manera se evita la producción de prostaglandinas y leucotrienes, que son los responsables de la inflamación, broncoconstricción, etc.

Monoaminooxidas(MAO): Importantísima enzima que interviene en la metabolización de las catecolaminas, produciendo metabolitos de aminados. Es inhibida por las IMAO, psicofármacos antidepresivos o por los neurolépticos; tranquilizantes mayores.

DOPA-decarboxilasa: Enzima necesaria para la transformación de dopa a dopamina. La dopa-decarboxilasa es inhibida por la Carbidopa y la Benzerazida, útiles en la enfermedad de Parkinson.

Tirosina-hidroxilasa: Enzima necesaria para la transformación de la tirosina (hidroxifenilalanina) en DOPA (dihidroxifenilalanina) y así continúa la síntesis de catecolaminas. Es inhibida esta enzima por la **alfa-metil tirosina** provocando efectos simpaticolíticos.

Dihidrofolicoreductasa: es inhibida por trimetoprima, que así tiene una acción secuencial potenciando la acción de las sulfonamidas sobre la síntesis del ácido fólico necesario para bacterias sensibles.

ATPasa Na⁺K⁺ cardíaca: Esta enzima es inhibida por los digitálicos o agentes cardiotónicos, siendo este uno de los efectos responsables de la acción inotrópica positiva que presentan los digitálicos.

ATPasa de H⁺: La bomba de hidrogeniones de la mucosa gástrica es inhibida por el omeprazole, de este modo este agente actúa como antisecretor gástrico, siendo de utilidad para el tratamiento de la úlcera gástrica.

2) Acción de Drogas dependientes de sus Propiedades Físico-Químicas no específicas:

a) **Drogas que actúan por sus propiedades osmóticas:** **Manitol:** Diurético osmótico, expansor plasmático.

b) **Radioisótopos y material radiopaco.**

c) **Agentes quelantes:** Son agentes que desarrollan fuertes uniones con algunos cationes metálicos. Por ej: BAL o dimercaprol se une al mercurio o al plomo produciendo quelación y de esta manera se eliminan estos agentes en caso de intoxicación con los mismos.

3) **Efectos de tipo Indirecto:** Tiramina, Efedrina, Amfetamina: Producen desplazamiento del pool móvil de catecolaminas, desde el axoplasma al espacio intersináptico.

Guanetidina, Reserpina: Producen depleción de catecolaminas.

Farmacodinamia o Mecanismos de acción de las drogas:

1.El receptor farmacológico

Receptores de membrana
Receptores citosólicos o intracelulares
Receptores nucleares

Receptores postsinápticos
Receptores presinápticos

Interacción droga receptor

Afinidad

Eficacia

Regulación de receptores

En ascenso (up regulation)
En descenso (down regulation)

2. Mecanismos de acción no mediados por receptores:

Efectos enzimáticos
Efectos osmóticos
Radioisótopos
Quelación
Efectos indirectos