

INTERACCION FARMACO-RECEPTOR: LA CURVA DOSIS RESPUESTA

Carlos F. Sánchez Ferrer

El fármaco y su receptor

Paul Ehrlich (1854-1915): Premio Nobel 1908

“corpora non agunt nisi fixata”
(los fármacos no actúan si no están unidos)



-La acción de los fármacos no se debe a efectos “tónicos” ni a poderes “mágicos” para combatir la enfermedad.

-Los fármacos actúan mediante interacciones químicas con elementos concretos de las células y los tejidos (receptores farmacológicos).

El fármaco y su receptor

Fármaco: toda molécula química capaz de producir efectos en un sistema biológico.

Receptor: macromolécula del organismo con la que el fármaco interacciona para producir su efecto biológico característico.

Características de la unión fármaco-receptor

La interacción fármaco-receptor se basa en los siguientes conceptos:

-especificidad: selectividad con la que un fármaco se une a un receptor determinado y no a otro

-afinidad: capacidad que posee un fármaco para unirse a un receptor específico y formar el complejo fármaco-receptor.

→ uniones reversibles (puentes de hidrógeno, enlaces iónicos, fuerzas de Van der Waals)

→ uniones irreversibles (enlaces covalentes)

Características de la unión fármaco-receptor

-Eficacia ó actividad intrínseca: capacidad del fármaco, una vez unido a su receptor, de activarlo y producir un efecto biológico.

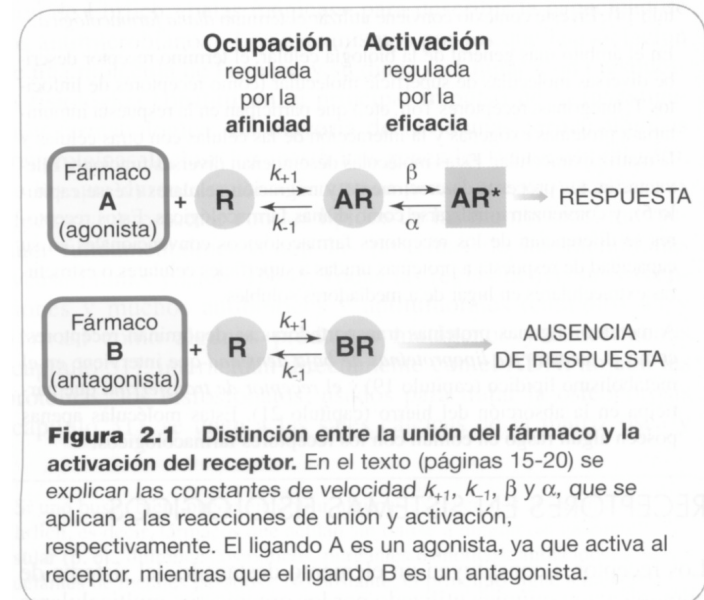
Clasificación de fármacos en relación con la actividad intrínseca:

Agonistas: se unen al receptor y poseen actividad intrínseca.

Antagonistas: se unen al receptor pero carecen de actividad intrínseca.

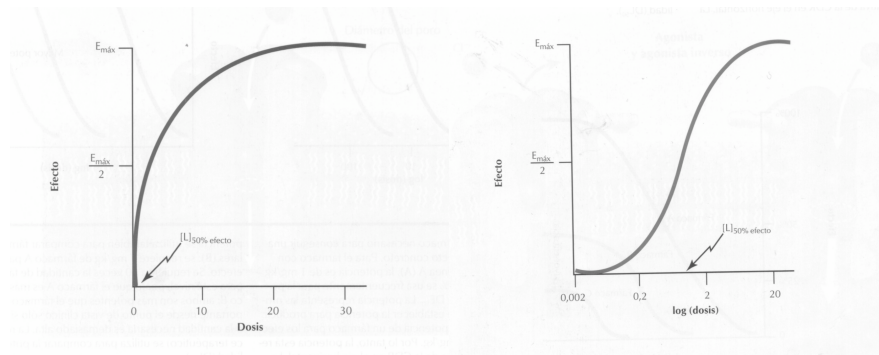
Agonistas parciales: se unen al receptor y poseen actividad intrínseca inferior a la presentada por los agonistas puros.

Agonistas inversos: se unen al receptor y tienen actividad intrínseca con efectos opuestos a los del agonista puro.

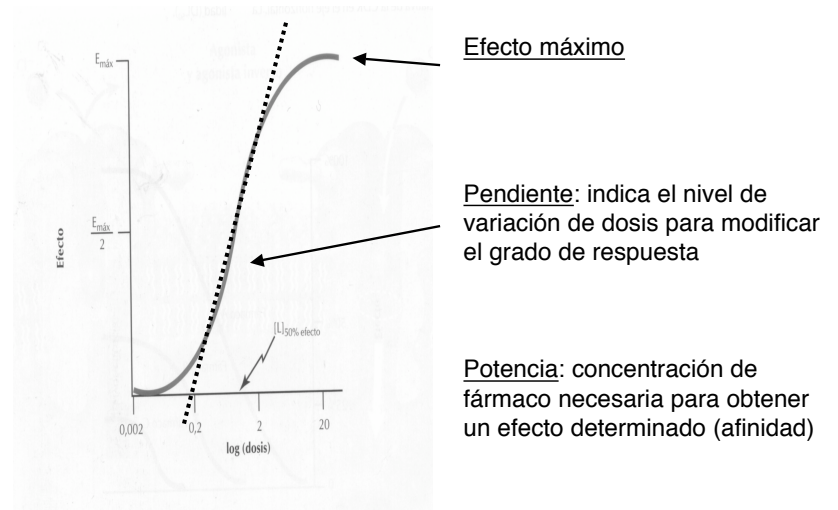


Curva dosis-respuesta

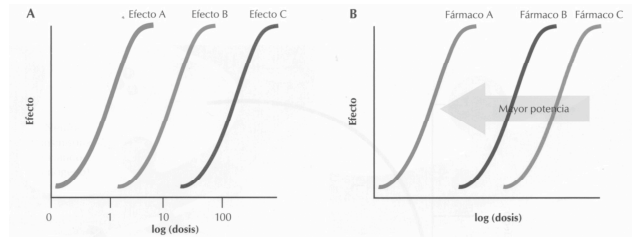
-Representación cuantitativa: expresa el efecto biológico en función de la concentración de un fármaco.



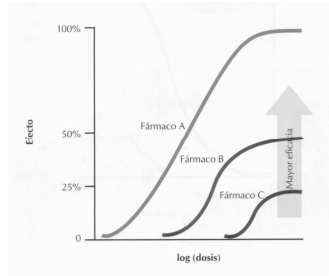
Curva dosis respuesta



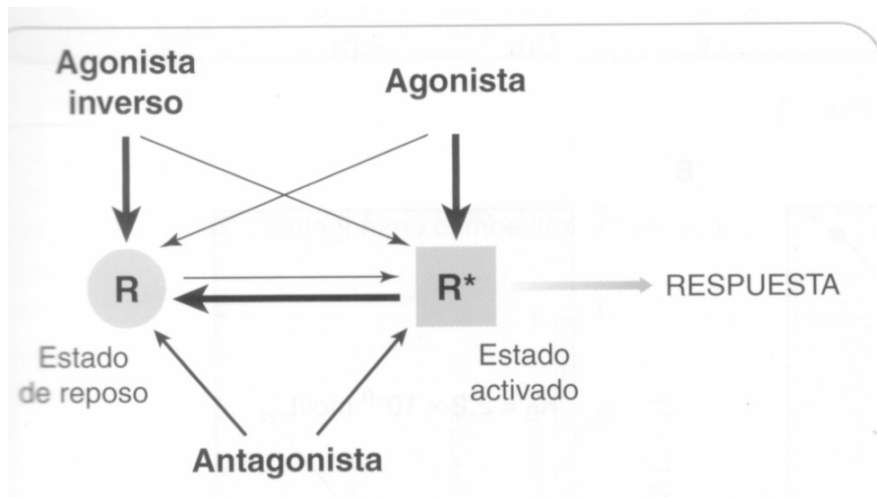
Potencia



Eficacia



MODELO DE DOS ESTADOS



Teoría de Clark o de ocupación de receptores:

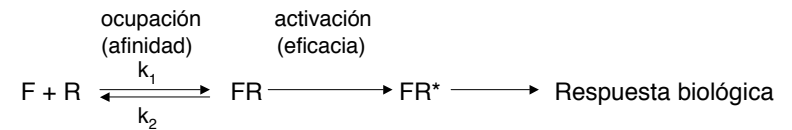
- La unión fármaco-receptor (FR) es reversible
- El efecto de un fármaco es proporcional al número de receptores ocupados
- El efecto máximo se alcanza cuando todos los receptores están ocupados

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

Mecanismos de interacción fármaco-receptor

Ley de acción de masas



$$[F] \cdot [R] \cdot k_1 = [FR] \cdot k_2 \Leftrightarrow [F] \cdot [R] / [FR] = k_2 / k_1 = K_D$$

K_D = constante de disociación en equilibrio

$1 / K_D$ = constante de afinidad

Teoría ocupacional de Clark

- La unión fármaco-receptor es reversible.
- El efecto de un fármaco es proporcional al nº de receptores ocupados.
- El efecto máximo se alcanza cuando todos los receptores están ocupados

¿Cómo calcular la K_D según la teoría ocupacional?

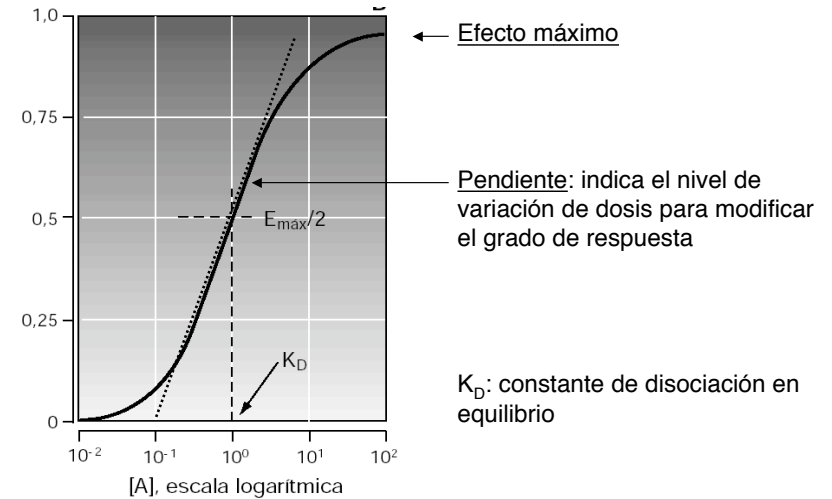
Cuando el 50% de los receptores están ocupados, obtendremos la mitad del efecto máximo. ¿A qué concentración de fármaco?

$$[F] \cdot [R] \cdot k_1 = [FR] \cdot k_2 \Leftrightarrow [F] \cdot [R] / [FR] = k_2 / k_1 = K_D \quad (\text{ley de acción de masas})$$

Si $[R]=[FR]$, entonces $[F]=K_D$

Luego la K_D corresponde a la concentración de fármaco con la que se alcanza el 50% del efecto máximo (CE_{50})
 $pD_2 = -\log K_D$

Curva dosis respuesta



Antagonismos

Un fármaco antagonista disminuye o inhibe el efecto de un fármaco agonista.

-Antagonismo fisiológico

Los fármacos tienen acciones opuestas y actúan a través de receptores distintos.

-Antagonismo químico

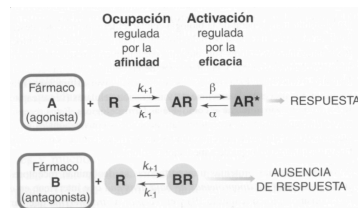
Los fármacos, en base a su naturaleza química, reaccionan entre sí lo que conduce a la inactivación del fármaco activo.

-Antagonismo farmacológico

Implica la unión a un mismo receptor

Competitivo

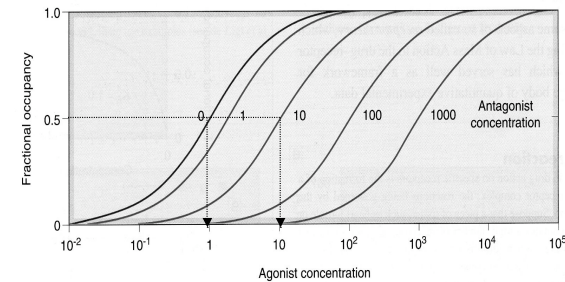
No competitivo



Antagonismo farmacológico

-Antagonismo competitivo

El agonista y el antagonista compiten por el mismo lugar de unión al receptor (de carácter reversible al aumentar la dosis de agonista)



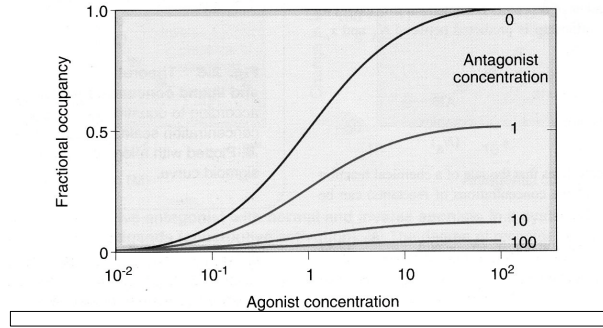
Sin variación de pendiente ni E_{max}

Concepto de pA_2 : indica la afinidad de un antagonista por un receptor. Se define como la concentración de antagonista que hace necesario multiplicar por dos la de agonista para obtener el mismo efecto que en ausencia del antagonista

Antagonismo farmacológico

-Antagonismo no competitivo

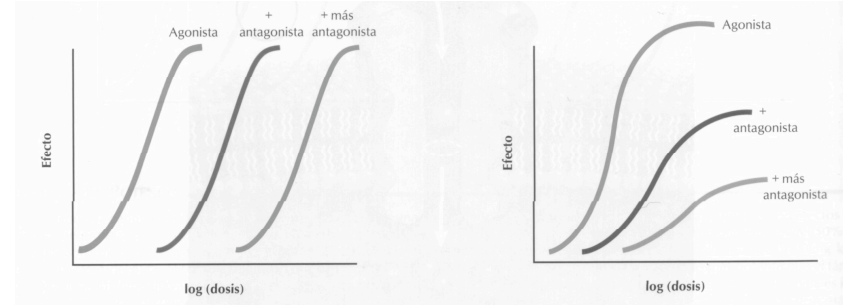
El antagonista no se une al mismo lugar del receptor, sino a otro que impide que el agonista ejerza su efecto biológico (no es reversible al aumentar la concentración de agonista)



Disminución de pendiente y E_{max}

Antagonista competitivo

Antagonista no competitivo



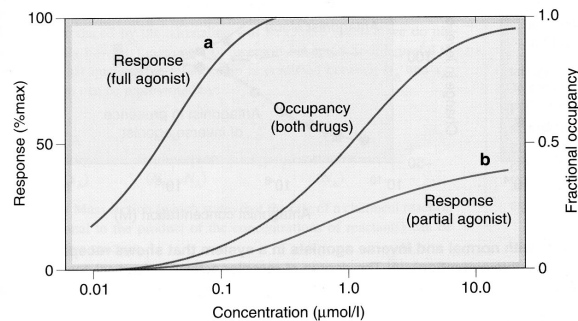
Modifica la afinidad

Modifica la eficacia

Agonismo parcial

-Agonismo parcial

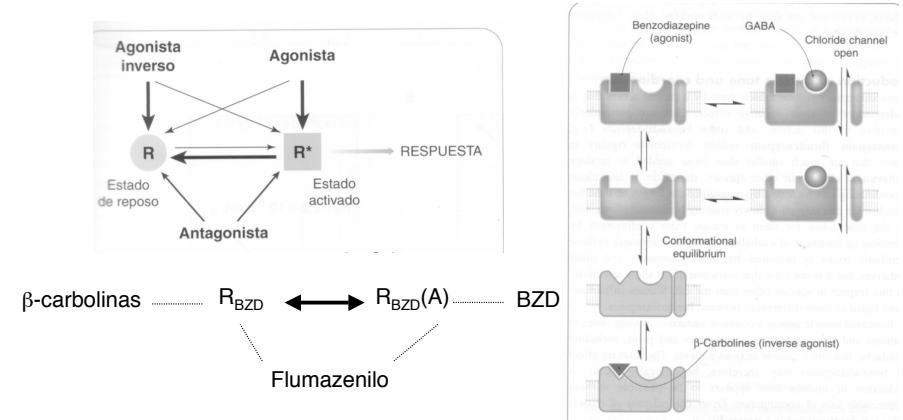
El agonista parcial tiene actividad intrínseca "per se" aunque inferior al agonista puro (menor eficacia). En presencia de agonista puro se comporta como antagonista competitivo.



Agonismo inverso

-Teoría de los dos estados de activación

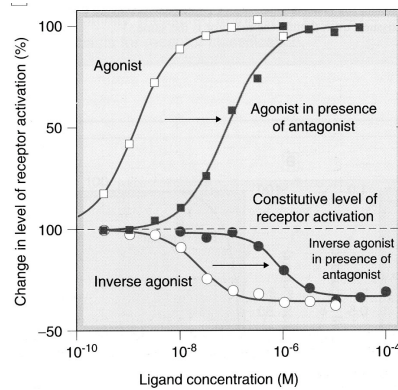
-Algunos receptores pueden encontrarse en un estado activado en ausencia de ligando (BZD, cannabinoides, dopamina).



Agonismo inverso

-Agonismo inverso (80's)

El agonista inverso tiene actividad intrínseca "per se", pero su efecto biológico es opuesto al del agonista.



Regulación de receptores

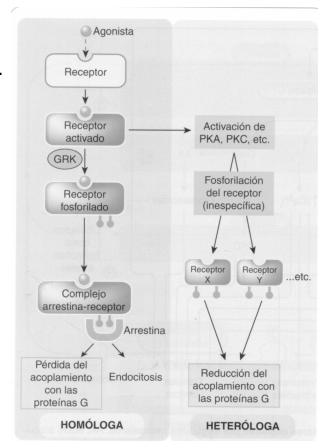
-Mecanismos (homóloga):

- Disminución en la afinidad por el ligando
- Inhibición del acoplamiento entre el receptor y los elementos de respuesta celular
El receptor fija el agonista pero no se produce el efecto biológico

Ej.: receptor β -adrenérgico y AC

c) Reducción en el número de receptores

- internalización (endocitosis)
- \uparrow degradación
- \downarrow disminución de la síntesis de nuevos receptores



Regulación de receptores

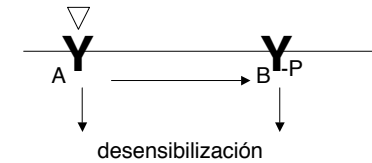
Desensibilización (taquifilaxia)

Pérdida de respuesta a la acción de un ligando (fármaco) cuando éste se administra de manera continuada o repetida.

-Periodo de minutos/horas (Tolerancia: días/semanas)

-Homóloga: el ligando afecta únicamente al receptor ocupado por el propio ligando

-Heteróloga: el receptor se ve afectado por la unión de un ligando a otros receptores



Regulación de receptores

Hipersensibilidad

Aumento de la respuesta de una célula a la acción de un ligando tras una falta temporal de acción de éste sobre la célula.

-Mecanismos

- aumento de afinidad
- aumento del n° de receptores
 - \uparrow síntesis
 - \downarrow degradación

Identificación de receptores

Crterios farmacológicos

Utilización de agonistas y antagonistas

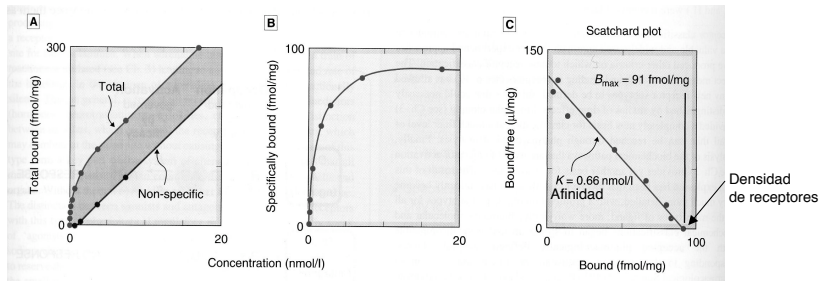
Permiten identificar subtipos de receptores

Estudios de fijación de radioligandos

Incubación de un tejido con concentraciones crecientes de fármaco

-con alta afinidad y especificidad para un receptor

-marcado radiactivamente.



Identificación de receptores

Técnicas bioquímicas y de biología molecular

-Clonación de receptores: secuencia codificante

-Rutas de transducción de señales acopladas al receptor

Clasificación de receptores

International Union of Pharmacological Sciences (IUPHAR).

Trends in Pharmacological Sciences, Receptor Supplement.